

Manuel Ramón García-Sáenz^{1a}, Aldo Ferreira-Hermosillo^{2b}, Miry Lobaton-Ginsberg^{2c}

Resumen

Diferentes citocinas proinflamatorias producidas durante la foliculogénesis tienen un rol fisiológico en el debilitamiento de la pared del folículo y la eventual ruptura en la ovulación. La inflamación crónica está relacionada de forma muy cercana con disfunción endotelial, enfermedad cardiovascular, enfermedad arterial coronaria y con el síndrome de ovario poliquístico. El síndrome de ovario poliquístico se caracteriza por un exceso de andrógenos y disfunción ovárica. Evidencia emergente sugiere que los efectos metabólicos a largo plazo y las complicaciones cardiovasculares observadas en este síndrome pueden estar relacionadas con la presencia de un estado inflamatorio crónico leve. Es poco claro si el exceso de andrógenos promueve un estado inflamatorio o, contrariamente, si las moléculas inflamatorias estimulan la producción de andrógenos. La detección temprana de los factores de riesgo ayudará en la prevención y el control de las enfermedades cardiovasculares, dado que las alteraciones metabólicas asociadas con este síndrome pueden predisponer a peores resultados de salud cardiovascular.

Abstract

During folliculogenesis, different proinflammatory cytokines have a physiological role in the weakening of the follicle wall and an eventual rupture at ovulation. Chronic inflammation is closely related to endothelial dysfunction, cardiovascular disease, coronary artery disease, and polycystic ovary syndrome. Polycystic ovary syndrome is characterized by androgen excess and ovarian dysfunction. Emerging evidence suggests that the long-term metabolic effects and cardiovascular complications observed in this syndrome may be related to the presence of a mild chronic inflammatory state. It is unclear whether androgen excess promotes an inflammatory state or, conversely, whether inflammatory molecules stimulate androgen production. Early detection of risk factors will help in the prevention and control of cardiovascular diseases, since the metabolic alterations associated with this syndrome can predispose to worse cardiovascular health outcomes.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Servicio de Endocrinología. Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez”, Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas. Ciudad de México, México

ORCID: [0000-0001-9216-0383^a](#), [0000-0002-5159-9856^b](#), [0000-0001-8227-087X^c](#)

Palabras clave

Síndrome del Ovario Poliquístico
Inflamación
Mediadores de Inflamación
Enfermedades del Ovario

Keywords


Polycystic Ovary Syndrome
Inflammation
Inflammation Mediators
Ovarian Diseases

Fecha de recibido: 11/03/2022

Fecha de aceptado: 31/05/2022

Comunicación con:

Aldo Ferreira Hermosillo

 aldo.nagisa@gmail.com

 55 4059 1832

.....
Cómo citar este artículo: García-Sáenz MR, Ferreira-Hermosillo A, Lobaton-Ginsberg M. Citocinas proinflamatorias en el síndrome de ovario poliquístico. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2022;60(5): 569-76.

Introducción

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es un trastorno heterogéneo que está definido por la combinación de signos y síntomas de exceso de andrógenos (hirsutismo y/o hiperandrogenemia), y disfunción ovárica (oligomenorrea y/o morfología de ovarios poliquísticos [MOP]), y para su diagnóstico es necesaria la exclusión de otras enfermedades endocrinas. Dicho síndrome se asocia con un alto riesgo de padecer infertilidad, alteraciones metabólicas y enfermedades cardiovasculares.^{1,2,3,4,5,6} Fue descrito por primera vez en 1935 por Stein y Leventhal, quienes observaron la asociación entre obesidad, amenorrea e hirsutismo con la MOP.^{4,7,8}

El SOP es la patología endocrina más común en la mujer en edad reproductiva, así como la principal causa de infertilidad por anovulación. Tiene una prevalencia variable en mujeres premenopáusicas, según los criterios utilizados para establecer su diagnóstico, desde 6% (utilizando los criterios antiguos, más restrictivos) hasta 20% (cuando se aplican los criterios actuales, con definiciones más inclusivas).^{1,7,9,10,11,12}

Aunque el SOP es reconocido como un trastorno del exceso de andrógenos, también puede estar caracterizado por obesidad visceral, intolerancia a los carbohidratos, resistencia a la insulina (RI) y dislipidemia, por lo que puede ser considerado un trastorno metabólico.^{13,14} En 2010 Moran *et al.* registraron una prevalencia de SOP de 6% en población mexicana.¹⁵

Diagnóstico de SOP

Existen diversos criterios utilizados para establecer el diagnóstico de SOP y los de Rotterdam son los más utilizados y más aceptados por la mayoría de las sociedades científicas y autoridades de salud. Esta definición propone que el SOP puede ser diagnosticado en cualquier mujer que se presenta con al menos dos de las siguientes características: hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico, disfunción ovulatoria y MOP.¹⁶ Un panel independiente realizó una revisión de la información hasta el 2012 y recomendaron que los criterios de Rotterdam pueden ser adaptados según un fenotipo específico, clasificándolos en cuatro diferentes de acuerdo con su presentación, los cuales se enlistan de mayor a menor severidad según la afección ovárica y metabólica:

- Tipo 1 clásico: está caracterizado por hiperandrogenismo, anovulación y morfología ovárica poliquística. Es el más común, pues de acuerdo con Moghetti *et al.* se presenta en un 69.4% de las mujeres.¹² Las pacientes con este fenotipo tienen mayor riesgo de presentar alteraciones metabólicas.

- Tipo 2 clásico: se caracteriza por anovulación e hiperandrogenismo sin morfología poliquística; es igual de severo que el tipo I.
- Tipo 3 o fenotipo ovulatorio, caracterizado por hiperandrogenismo y MOP.
- Tipo 4 o normoandrogénico, el cual es el menos severo y está caracterizado por oligomenorrea y MOP (cuadro I).^{10,13,17}

Cuadro I Fenotipos del SOP según la agrupación de los criterios de Rotterdam

	Fenotipo	Componentes
Fenotipo 1	Clásico	Hiperandrogenismo + Oligomenorrea + MOP
Fenotipo 2	Clásico	Hiperandrogenismo + Oligomenorrea
Fenotipo 3	Ovulatorio	Hiperandrogenismo + MOP
Fenotipo 4	Normoandrogénico	Oligomenorrea + MOP

Adaptado de la agrupación de criterios de Rotterdam en 2012. Fenotipo 4 no aceptado por la Sociedad del Exceso de Andrógenos y Síndrome de Ovario Poliquístico (AE-PCOS), ya que tiene como requisito la presencia de hiperandrogenismo^{10,18}
MOP: morfología de ovario poliquístico

En contraste, el posicionamiento de la Sociedad de Exceso de Andrógenos y SOP (AE-PCOS, por sus siglas en inglés) tiene como requisito la presencia de hiperandrogenismo, el cual debe ser acompañado por evidencia de disfunción ovárica en la forma de oligomenorrea y/o MOP. Finalmente, el Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD, por sus siglas en inglés) tiene una definición más antigua que requiere la presencia de hiperandrogenismo y disfunción ovulatoria, pero no considera la MOP.¹⁷

Inflamación en el ovario normal

La ovulación es un componente esencial para la reproducción en mamíferos. Se divide en dos fases: foliculogénesis y luteinización. Se conoce que la inflamación inducida por la estimulación de las gonadotropinas tiene un rol fisiológico en el debilitamiento de la pared del folículo y la eventual ruptura en la ovulación.^{19,20}

El pico de hormona luteinizante (LH) induce la producción de adenosin-monofosfato cíclico (AMPC), esteroidogénesis y liberación de histamina, así como de otros mediadores inflamatorios. Las prostaglandinas y otros eicosanoides

también incrementan en respuesta al pico de LH y tienen concentraciones altas en la ovulación. Las prostaglandinas mejoran la reacción inflamatoria y activan a los fibroblastos en la teca, los cuales liberan enzimas proteolíticas y eicosanoides que promueven la angiogénesis e hiperemia, con posterior activación de colagenasas y otras enzimas proteolíticas para degradar el tejido conectivo del folículo e inducir la ovulación.²¹

Las citocinas proinflamatorias son producidas durante la foliculogénesis y participan en la inducción a la ovulación. Estudios que han evaluado el líquido folicular de mujeres en tratamiento con técnicas de reproducción asistida (TRA) muestran diferencias en las concentraciones de citocinas, las cuales se correlacionan con el diagnóstico de infertilidad y su protocolo de estimulación. En diversos estudios se ha demostrado que la IL-18, la IL-1 β y el TNF- α son esenciales para el crecimiento folicular y la maduración ovocitaria.^{21,22,23}

La inhibición de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) previene la ruptura folicular pero no otros aspectos de luteinización, por lo que algunos agentes antiinflamatorios no esteroideos, como la indometacina, se han sugerido como posibles agentes para inhibir la ovulación si se administran durante el 80% del proceso ovulatorio.^{24,25}

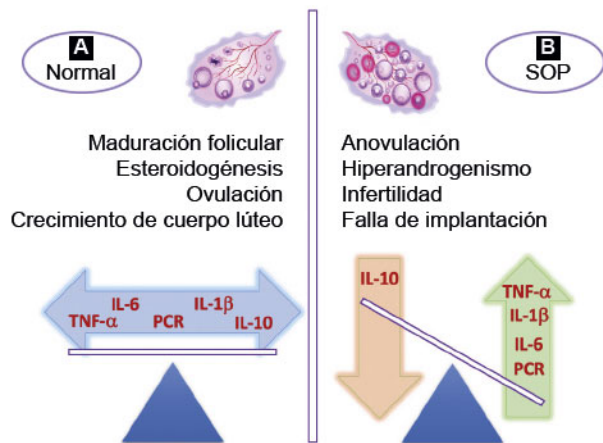
Inflamación en el síndrome de ovario poliquístico

A pesar de los intentos por clasificar de una forma más sencilla el SOP, se han descrito una gran cantidad de fenotipos que varían según la edad, el índice de masa corporal (IMC), la etnia y comorbilidades asociadas. A pesar de la diversidad en la presentación, se ha propuesto la inflamación como característica unificadora en las mujeres con SOP, debido a que el eje de unión entre las alteraciones hormonales observadas en el SOP, la obesidad, la intolerancia a la glucosa y otras alteraciones metabólicas parece ser la inflamación crónica leve.²¹

Los ovarios en el SOP están caracterizados por un incremento en el número de folículos antrales y un incremento en el volumen del estroma. Las células de la teca producen incremento de las cantidades de andrógenos y las células de la granulosa producen concentraciones elevadas de hormona antimülleriana. Adicionalmente, varios marcadores y mediadores proinflamatorios se encuentran elevados en mujeres con SOP, incluida la proteína C reactiva (PCR),

leucocitos, citocinas y especies de oxígeno reactivas (ROS) (figura 1).²⁶

Figura 1 Relación de citocinas en el ovario normal y en el SOP



A: concentración de citocinas y su participación en procesos habituales del ovario. B: alteraciones observadas en los pacientes con síndrome de ovario poliquístico donde se observa un desbalance en las citocinas proinflamatorias

Adaptado del esquema de Gnanadass *et al.*²⁷

SOP: síndrome de ovario poliquístico

Evidencia emergente sugiere que los efectos metabólicos a largo plazo y las complicaciones cardiovasculares en el SOP pueden estar relacionados con la presencia de un estado inflamatorio crónico leve.²⁸ Es poco claro si el exceso de andrógenos promueve un estado inflamatorio o si las moléculas inflamatorias estimulan la producción de andrógenos e hiperandrogenemia, lo cual se ha relacionado con que los andrógenos causan hipertrofia del adipocito.²⁹

Datos relevantes indican que algunos polimorfismos en genes relacionados con la inflamación que codifican para TNF- α , el receptor 2 del factor de necrosis tumoral (TNFR2) e interleucina (IL) 6, están asociados con hiperandrogenismo y SOP. En la misma línea, algunos factores inflamatorios, entre los que se incluyen proteína C reactiva de alta sensibilidad (hsPCR), IL-1 β , IL-18, así como el conteo de glóbulos blancos, se han encontrado incrementados en los pacientes con SOP.³⁰

Un metaanálisis y revisión sistemática de Aboeldaly *et al.*, que incluyó 85 estudios, evaluó diversos marcadores inflamatorios y encontró diferencia significativa en la hsPCR, con una heterogeneidad importante debido al IMC, por lo que se decidió realizar un análisis de sensibilidad en el que se agrupó a pacientes sin obesidad (IMC < 30 kg/m²) y con obesidad (IMC > 30 kg/m²), el cual mostró diferencias signifi-

cativas, pero con un intervalo de confianza cercano a la unidad en la población con obesidad. En cuanto a la IL-6 y la adiponectina, también se observaron diferencias en las concentraciones cuando se agruparon por IMC; sin embargo, para el TNF- α no se documentaron estas diferencias.³¹ A continuación se resumen las principales citocinas que han sido relacionadas con el SOP.

Proteína C Reactiva

Es una proteína sintetizada por el hígado en respuesta a factores liberados por los adipocitos, principalmente factores inflamatorios como IL-6 y TNF- α , la cual se une a la superficie de células necróticas para activar el sistema del complemento. Es considerada un marcador de inflamación crónica leve y es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares.³² Escobar-Morreale *et al.* realizaron un metaanálisis que incluyó 31 ensayos clínicos, en donde se observó que las mujeres con SOP tenían incremento de 96% (95% IC: 71-122%) de PCR con respecto a los controles, con una relación positiva entre la PCR con la resistencia a insulina, peso corporal y porcentaje de grasa.^{33,34}

Factor de necrosis tumoral alfa

Estudios *in vitro* muestran que el TNF- α tiene influencia sobre el eje reproductivo femenino, con efecto estimulante sobre la proliferación y la esteroidogénesis en las células de la teca de la rata. Además, este factor ha sido propuesto como un elemento involucrado en el metabolismo de la insulina, debido a que se han encontrado concentraciones elevadas en pacientes con obesidad e intolerancia a los carbohidratos.^{35,36} Sin embargo, tres metaanálisis con diferentes datos no encontraron una asociación clara entre las concentraciones de TNF- α y el SOP.^{31,33,37}

Estos resultados contradictorios pueden deberse a que el TNF- α es un factor producido por los adipocitos como respuesta a inflamación crónica, con efecto autocrino y paracrino, que más que estar relacionado con la patogénesis del síndrome *per se* podría ejercer un efecto modulador en los distintos fenotipos.³² Un estudio sugiere que el TNF- α esta involucrado en la atresia folicular, debido a que bloquea la producción de andrógenos inducida por la LH, mejora la síntesis de progesterona teical y bloquea el proceso de aromatización en células de la granulosa inducido por la hormona foliculoestimulante (FSH).³⁸

El TNF- α esta involucrado en la RI asociada a la obesidad por bloquear la fosforilación de tirosincinasa del receptor de insulina. Además, afecta el transporte de glucosa

por reducir la actividad del transportador de glucosa tipo 4 (GLUT-4). De este modo, esta citocina contribuye a la RI y a la obesidad en pacientes con SOP.^{39,40} Finalmente, algunos estudios refieren que existe relación entre el TNF- α y el hiperandrogenismo.^{41,42}

Interleucina 6

La IL-6 es una de las citocinas proinflamatorias con un papel primordial en la inflamación aguda y crónica.⁴³ Es una molécula pleiotrópica que puede ser generada por varios tejidos como fibroblastos, monocitos, neutrófilos, macrófagos, células endoteliales, linfocitos, células de la granulosa en ovario, células estromales en el endometrio y células tumorales.^{44,45}

Esta citocina regula la secreción de esteroides gonadales, implantación, la función del cuerpo lúteo y el desarrollo del embrión.⁴⁶ Asimismo, sus concentraciones están relacionadas con obesidad, RI y enfermedades cardiovasculares (ECV).⁴⁷

Diversos estudios evidencian el incremento de IL-6 en suero y líquido folicular, así como elevación importante de IL-6 en el síndrome de hiperestimulación ovárica.^{48,49}

Las concentraciones séricas de IL-6 en mujeres con SOP se han reportado más elevadas en comparación con aquellas de mujeres sanas. De igual manera, mujeres con SOP y obesidad tienen concentraciones de IL-6 más elevadas respecto a las mujeres con SOP sin obesidad. Además, se ha observado que las concentraciones de esta citocina están relacionadas con el grado de RI, concentración de andrógenos y disfunción ovárica.^{50,51}

Interleucina 1 β

La IL-1 β es una citocina proinflamatoria que participa en la ovulación y fertilización, por regulación de la esteroidogénesis. Esta potente citocina proinflamatoria es secretada por los monocitos, macrófagos y células epiteliales.⁵²

Es una citocina que se incrementa por la influencia de las gonadotropinas, y que influye en la ovulación y en la maduración folicular, debido al incremento del ácido hialurónico y a que estimula la síntesis de proteoglicanos.^{53,54} Gracias a esto, se ha sugerido que la IL-1 β y su receptor están incrementados en mujeres con SOP que presentan disfunción ovulatoria.⁵⁵ Algunos estudios muestran que el incremento de la glucosa y la insulina puede aumentar o estimular la producción de IL-1 β por los macrófagos.⁵⁶

Riesgo cardiovascular e inflamación

Un elevado porcentaje de pacientes con SOP tienen alteración en el perfil de lípidos, que incluye elevación de colesterol total, triglicéridos y colesterol de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés), con disminución del colesterol de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés).

Algunos estudios han intentado determinar el grado de riesgo de ECV en mujeres con SOP respecto a la población general y sus resultados han sido contradictorios. Por una parte, algunos estudios retrospectivos han encontrado un riesgo incrementado para enfermedad vascular coronaria y enfermedad vascular cerebral en mujeres con SOP en comparación con mujeres sin SOP.^{57,58,59} Otros estudios muestran dicha asociación independientemente del IMC, o sugieren que este riesgo incrementado se relaciona con los factores de riesgo tradicionales, más que por una contribución absoluta del SOP. Finalmente, otros sugieren que el riesgo de ECV no es uniforme en las mujeres con diagnóstico de SOP y que se encuentra elevado solo en algunos fenotipos.⁶⁰

La forma oxidada de las partículas pequeñas del colesterol LDL (oxLDL) es la forma aterogénica del LDL. Estas partículas tienen una asociación positiva con las concentraciones de testosterona libre, la cual se pierde al corregir por el IMC, por lo que este incremento en las mujeres con SOP parece estar relacionado con la RI más que con la hiperandrogenemia.^{61,62}

La inflamación crónica está relacionada de forma muy cercana con la disfunción endotelial, ECV, enfermedad arterial coronaria y con SOP. Diversos estudios han revelado el rol del síndrome metabólico (SM), la hipertensión, la elevación de LDL y la hipertrigliceridemia con el desarrollo de ECV. En las mujeres con SOP, cerca del 50% cumple con criterios para SM, y aproximadamente el 75% tiene sobrepeso.⁶²

La obesidad abdominal, y específicamente la obesidad visceral, está asociada con RI e incremento de los marcadores inflamatorios. Cada vez existen más estudios que apoyan el concepto de que las concentraciones elevadas de algunos marcadores inflamatorios (como la hsPCR) en estas mujeres pueden ser un predictor fuerte para el riesgo de eventos cardiovasculares.³⁴

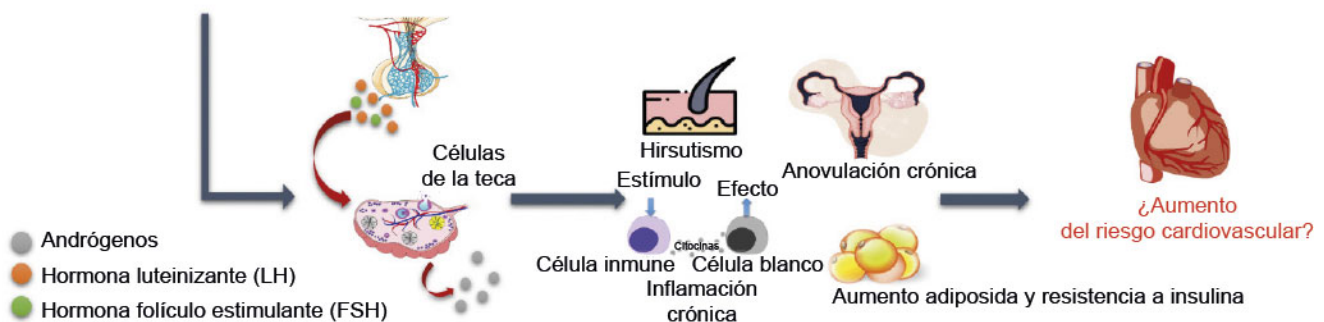
En la figura 2 se puede observar un esquema de la relación entre los datos clásicos y no clásicos en estos pacientes, que pueden jugar un papel en el riesgo de ECV.

Diversos estudios han evaluado la prevalencia de marcadores de ECV subclínica en las mujeres con diagnóstico de SOP, especialmente en ausencia de factores de riesgo ECV tradicionales. Esos estudios han encontrado calcificación de la arteria coronaria en un mayor porcentaje en mujeres con SOP (hasta 39%) comparado con los controles (hasta un 21%), pero sin encontrar diferencias significativas tras el análisis estadístico.⁶³ Por otra parte, en un metaanálisis de mujeres con SOP, se observó engrosamiento de la

Figura 2 Componentes clásicos y no clásicos del SOP y su relación con riesgo cardiovascular

Síndrome de ovario poliquístico:

- Hirsutismo o hiperandrogenemia + disfunción ovárica
 - Sobrepeso u obesidad
 - Resistencia a insulina
 - Estado inflamatorio crónico



Componentes principales del síndrome de ovario poliquístico que forman parte de los criterios diagnósticos, así como componentes importantes y frecuentes pero que no representan parte de los criterios. Esquemización de cómo la alteración en el eje hipotálamo-hipofisario se asocia con los signos y síntomas principales del síndrome, así como en los cambios metabólicos e inflamatorios que predisponen a un incremento en el riesgo cardiovascular en estos pacientes

íntima-media de la arteria carótida (CIMT, por sus siglas en inglés) en comparación con el grupo control.⁶⁴

Conclusiones

Como se describe a lo largo del artículo, el SOP es un trastorno heterogéneo en el que el componente principal es la producción excesiva de andrógenos o su equivalente clínico, así como datos de disfunción ovárica: oligomenorrea o MOP. Además, el SOP tiene una gran relación con el sobrepeso y la obesidad, la resistencia a insulina y la intolerancia a carbohidratos, las cuales son factores de riesgo de ECV. El estado inflamatorio crónico leve que se ha documentado en pacientes con SOP, ya sea por la cuantificación de citoquinas séricas o el incremento en la expresión de diversas moléculas proinflamatorias, debe ser considerado como factor de riesgo adicional para ECV.

Esta situación es de fundamental importancia en poblaciones en las que la presencia de componentes del SM es elevada, como en nuestro país, en donde, según los datos de la ENSANUT 2018,⁶⁵ más del 40% de la población tiene por lo menos uno de los componentes del SM o

comorbilidades asociadas con el SOP, los cuales podrían incrementar el desarrollo de ECV, sobre todo en la etapa postmenopáusica. La detección oportuna de los factores de riesgo ayudará en la prevención y el control de las ECV.

Se requiere más investigación sobre la relación del SOP con el estado inflamatorio y el desarrollo de ECV. La creación de terapias dirigidas al bloqueo de las moléculas inflamatorias es un reto, ya que son esenciales para procesos fisiológicos dentro del ovario, como el desarrollo folicular, la luteinización y la ovulación.

Agradecimientos

Agradecemos a la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Dhesi A, Morelli S. Metabolic aspects of polycystic ovary syndrome. *Postgraduate Obstetrics & Gynecology*. 2015;35(16):1-7. doi: 10.1097/01.PGO.0000471433.43201.11
- Ollila MM, West S, Keinänen-Kiukaanniemi S, Jokelainen J, Auvinen J, Puukka K, et al. Overweight and obese but not normal weight women with PCOS are at increased risk of Type 2 diabetes mellitus—a prospective, population-based cohort study. *Hum Reprod*. 2017;32(2):423-31. doi: 10.1093/humrep/dew329
- McCartney CR, Marshall JC. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2016;375(14):1398-9. doi: 10.1056/NEJMc1610000
- Spinedi E, Cardinali DP. The polycystic ovary syndrome and the metabolic syndrome: a possible chronobiotic-cytoprotective adjuvant therapy. *Int J Endocrinol*. 2018;2018:1349868. doi: 10.1155/2018/1349868
- Dumesic DA, Oberfield SE, Stener-Victorin E, Marshall JC, Laven JS, Legro RS. Scientific statement on the diagnostic criteria, epidemiology, pathophysiology, and molecular genetics of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev*. 2015;36(5):487-525. doi: 10.1210/er.2015-1018
- Lee CM. Laser-assisted hair removal for facial hirsutism in women: a review of evidence. *J Cosmet Laser Ther*. 2018;20(3):140-4. doi: 10.1080/14764172.2017.1376099
- Orbetzova MM. Clinical impact of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. En: Wang Z, editor. *Polycystic ovary syndrome*. London: IntechOpen; 2020. pp.17-46. doi: 10.5772/intechopen.90749
- Dokras A, Sarwer DB, Allison KC, Milman L, Kris-Etherton PM, Kunselman AR, et al. Weight loss and lowering androgens predict improvements in health-related quality of life in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(8):2966-74. doi: 10.1210/jc.2016-1896
- Rosenfield RL, Ehrmann DA. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome (PCOS): the hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr Rev*. 2016;37(5):467-520. doi: 10.1210/er.2015-1104
- Azziz R, Carmina E, Chen Z, Dunaif A, Laven JS, Legro RS, et al. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16057. doi: 10.1038/nrdp.2016.57
- Rodríguez-Flores M. Síndrome de ovario poliquístico, el enfoque del internista. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2011;49(6):611-20. Disponible en: http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/article/view/1740/2288
- Moggetti P, Tosi F, Bonin C, Di Sarra D, Fiers T, Kaufman JM, et al. Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):E628-37. doi: 10.1210/jc.2012-3908
- Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*. 2012;33(6):981-1030. doi: 10.1210/er.2011-1034
- Escobar-Morreale HF, San Millán JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 2007;18(7):266-72. doi: 10.1016/j.tem.2007.07.003
- Moran C, Tena G, Moran S, Ruiz P, Reyna R, Duque X. Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in Mexican women. *Gynecol Obstet Invest*. 2010;69(4):274-80. doi: 10.1159/000277640
- Escobar-Morreale HF. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;

- 14(5):270-84. doi: 10.1038/nrendo.2018.24
17. Charifson MA, Trumble BC. Evolutionary origins of polycystic ovary syndrome: an environmental mismatch disorder. *Evol Med Public Health*. 2019;2019(1):50-63. doi: 10.1093/emph/eoz011
 18. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. The androgen excess and PCOS society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report. *Fertil Steril*. 2009;91(2):456-88. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.06.035
 19. Espey LL. Ovulation as an inflammatory reaction--a hypothesis. *Biol Reprod*. 1980;22(1):73-106. doi: 10.1095/biolreprod22.1.73
 20. Espey LL. Current status of the hypothesis that mammalian ovulation is comparable to an inflammatory reaction. *Biol Reprod*. 1994;50(2):233-8. doi: 10.1095/biolreprod50.2.233
 21. Boots CE, Jungheim ES. Inflammation and human ovarian follicular dynamics. *Semin Reprod Med*. 2015;33(4):270-5. doi: 10.1055/s-0035-1554928
 22. Sarapik A, Velthut A, Haller-Kikkatalo K, Faure GC, Béné MC, de Carvalho-Bittencourt M, et al. Follicular proinflammatory cytokines and chemokines as markers of IVF success. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:606459. doi: 10.1155/2012/606459
 23. Büscher U, Chen FC, Kentenich H, Schmiady H. Cytokines in the follicular fluid of stimulated and non-stimulated human ovaries; is ovulation a suppressed inflammatory reaction? *Hum Reprod*. 1999;14(1):162-6. doi: 10.1093/humrep/14.1.162
 24. Priddy AR, Killick SR, Elstein M, Morris J, Sullivan M, Patel L, et al. The effect of prostaglandin synthetase inhibitors on human preovulatory follicular fluid prostaglandin, thromboxane, and leukotriene concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990;71(1):235-42. doi: 10.1210/jcem-71-1-235
 25. Pall M, Fridén BE, Brännström M. Induction of delayed follicular rupture in the human by the selective COX-2 inhibitor rofecoxib: a randomized double-blind study. *Hum Reprod*. 2001;16(7):1323-8. doi: 10.1093/humrep/16.7.1323
 26. Duleba AJ, Dokras A. Is PCOS an inflammatory process? *Fertil Steril*. 2012;97(1):7-12. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.11.023
 27. Gnanadass SA, Prabhu YD, Gopalakrishnan AV. Association of metabolic and inflammatory markers with polycystic ovarian syndrome (PCOS): an update. *Arch Gynecol Obstet*. 2021; 303(3):631-43. doi: 10.1007/s00404-020-05951-2
 28. Repaci A, Gambineri A, Pasquali R. The role of low-grade inflammation in the polycystic ovary syndrome. *Mol Cell Endocrinol*. 2011;335(1):30-41. doi: 10.1016/j.mce.2010.08.002
 29. Cortón M, Botella-Carretero JI, Benguria A, Villuendas G, Zaballos A, San Millán JL, et al. Differential gene expression profile in omental adipose tissue in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(1):328-37. doi: 10.1210/jc.2006-1665
 30. Escobar-Morreale HF, Calvo RM, Villuendas G, Sancho J, San Millán JL. Association of polymorphisms in the interleukin 6 receptor complex with obesity and hyperandrogenism. *Obes Res*. 2003;11(8):987-96. doi: 10.1038/oby.2003.136
 31. Aboeldalyl S, James C, Seyam E, Ibrahim EM, Shawki HE, Amer S. The role of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome-a systematic review and meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2734. doi: 10.3390/ijms22052734
 32. Deligeoroglou E, Vrachnis N, Athanasopoulos N, Iliodromiti Z, Sifakis S, Iliodromiti S, et al. Mediators of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(12):974-8. doi: 10.3109/09513590.2012.683082
 33. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, González F. Circulating inflammatory markers in polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Fertil Steril*. 2011;95(3):1048-58 e1-2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.11.036
 34. Rudnicka E, Suchta K, Grymowicz M, Calik-Ksepka A, Smolarczyk K, Duszewska AM, et al. Chronic low grade inflammation in pathogenesis of PCOS. *Int J Mol Sci*. 2021;22(7). doi: 10.3390/ijms22073789
 35. Katsuki A, Sumida Y, Murashima S, Murata K, Takarada Y, Ito K, et al. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha are increased in obese patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(3):859-62. doi: 10.1210/jcem.83.3.4618
 36. Dandona P, Weinstock R, Thusu K, Abdel-Rahman E, Aljada A, Wadden T. Tumor necrosis factor-alpha in sera of obese patients: fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998; 83(8):2907-10. doi: 10.1210/jcem.83.8.5026
 37. Toulis KA, Goulis DG, Mintziori G, Kintiraki E, Eukarpidis E, Mouratoglou SA, et al. Meta-analysis of cardiovascular disease risk markers in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update*. 2011 Nov-Dec;17(6):741-60. doi: 10.1093/humupd/dmr025
 38. Andreani CL, Payne DW, Packman JN, Resnick CE, Hurwitz A, Adashi EY. Cytokine-mediated regulation of ovarian function. Tumor necrosis factor alpha inhibits gonadotropin-supported ovarian androgen biosynthesis. *J Biol Chem*. 1991; 266(11):6761-6. Disponible en: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(20\)89565-9/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(20)89565-9/pdf)
 39. Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor-alpha. *J Clin Invest*. 1994;94(4):1543-9. doi: 10.1172/JCI117495
 40. Stephens JM, Pekala PH. Transcriptional repression of the GLUT4 and C/EBP genes in 3T3-L1 adipocytes by tumor necrosis factor-alpha. *J Biol Chem*. 1991;266(32):21839-45. Disponible en: [https://www.jbc.org/article/S0021-9258\(18\)54714-1/pdf](https://www.jbc.org/article/S0021-9258(18)54714-1/pdf)
 41. Thathapudi S, Kodati V, Erukkambattu J, Katragadda A, Addepally U, Hasan Q. 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
 42. Gao L, Gu Y, Yin X. High serum tumor necrosis factor-alpha levels in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164021. doi: 10.1371/journal.pone.0164021
 43. Kaplanski G, Marin V, Montero-Julian F, Mantovani A, Farnarier C. IL-6: a regulator of the transition from neutrophil to monocyte recruitment during inflammation. *Trends Immunol*. 2003;24(1):25-9. doi: 10.1016/s1471-4906(02)00013-3
 44. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001;357(9255):539-45. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04046-0
 45. Nilsson MB, Langley RR, Fidler IJ. Interleukin-6, secreted by human ovarian carcinoma cells, is a potent proangiogenic cytokine. *Cancer Res*. 2005;65(23):10794-800. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0623
 46. Adashi EY. The potential relevance of cytokines to ovarian physiology: the emerging role of resident ovarian cells of the white blood cell series. *Endocr Rev*. 1990;11(3):454-64. doi: 10.1210/edrv-11-3-454
 47. Vgontzas AN, Trakada G, Bixler EO, Lin HM, Pejovic S, Zoumakis E, et al. Plasma interleukin 6 levels are elevated

- in polycystic ovary syndrome independently of obesity or sleep apnea. *Metabolism*. 2006;55(8):1076-82 doi: 10.1016/j.metabol.2006.04.002
48. Bersinger NA, Kollmann Z, Von Wolff M. Serum but not follicular fluid cytokine levels are increased in stimulated versus natural cycle IVF: a multiplexed assay study. *J Reprod Immunol*. 2014;106:27-33. doi: 10.1016/j.jri.2014.06.003
 49. Abramov Y, Schenker JG, Lewin A, Friedler S, Nisman B, Barak V. Plasma inflammatory cytokines correlate to the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod*. 1996;11(7):1381-6. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a019404
 50. Lin YS, Tsai SJ, Lin MW, Yang CT, Huang MF, Wu MH. Interleukin-6 as an early chronic inflammatory marker in polycystic ovary syndrome with insulin receptor substrate-2 polymorphism. *Am J Reprod Immunol*. 2011;66(6):527-33 doi: 10.1111/j.1600-0897.2011.01059.x
 51. Deshpande RR, Chang MY, Chapman JC, Michael SD. Alteration of cytokine production in follicular cystic ovaries induced in mice by neonatal estradiol injection. *Am J Reprod Immunol*. 2000;44(2):80-8. doi: 10.1111/j.8755-8920.2000.440203.x
 52. Rostamtabar M, Esmailzadeh S, Karkhah A, Amiri M, Rahmani A, Bakouei F, et al. Elevated expression of IL-18 but not IL-1beta gene is associated with NALP3 and AIM2 inflammasome in polycystic ovary syndrome. *Gene*. 2020;731:144352. doi: 10.1016/j.gene.2020.144352
 53. Kokia E, Hurwitz A, Ben-Shlomo I, Adashi EY, Yanagishita M. Receptor-mediated stimulatory effect of IL-1 beta on hyaluronidic acid and proteoglycan biosynthesis by cultured rat ovarian cells: role for heterologous cell-cell interactions. *Endocrinology*. 1993;133(5):2391-4. doi: 10.1210/endo.133.5.8404691
 54. Martoriati A, Caillaud M, Goudet G, Gérard N. Inhibition of in vitro maturation of equine oocytes by interleukin 1 beta via specific IL-1 receptors. *Reproduction*. 2003;126(4):509-15. doi: 10.1530/rep.0.1260509
 55. Kolbus A, Walch K, Nagele F, Wenzl R, Unfried G, Huber JC. Interleukin-1 alpha but not interleukin-1 beta gene polymorphism is associated with polycystic ovary syndrome. *J Reprod Immunol*. 2007;73(2):188-93. doi: 10.1016/j.jri.2006.08.002
 56. Dror E, Dalmas E, Meier DT, Wueest S, Thévenet J, Thienel C, et al. Postprandial macrophage-derived IL-1beta stimulates insulin, and both synergistically promote glucose disposal and inflammation. *Nat Immunol*. 2017;18(3):283-92. doi: 10.1038/ni.3659
 57. Diamanti-Kandarakis E, Christakou C, Kandarakis H. Polycystic ovarian syndrome: the commonest cause of hyperandrogenemia in women as a risk factor for metabolic syndrome. *Minerva Endocrinol*. 2007;32(1):35-47. Disponible en: <https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-endocrinology/article.php?cod=R07Y2007N01A0035>
 58. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1992;71(8):599-604. doi: 10.3109/00016349209006227
 59. Zore T, Joshi NV, Lizneva D, Azziz R. Polycystic Ovarian Syndrome: Long-Term Health Consequences. *Semin Reprod Med*. 2017;35(3):271-81. doi: 10.1055/s-0037-1603096
 60. Carmina E. PCOS: metabolic impact and long-term management. *Minerva Ginecol*. 2012;64(6):501-5. Disponible en: <https://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-obstetrics-gynecology/article.php?cod=R09Y2012N06A0501>
 61. Macut D, Damjanovic S, Panidis D, Spanos N, Glisic B, Petakov M, et al. Oxidised low-density lipoprotein concentration - early marker of an altered lipid metabolism in young women with PCOS. *Eur J Endocrinol*. 2006 Jul;155(1):131-6. doi: 10.1530/eje.1.02187
 62. Glintborg D, Frystyk J, Højlund K, Andersen KK, Henriksen JE, Hermann AP, et al. Total and high molecular weight (HMW) adiponectin levels and measures of glucose and lipid metabolism following pioglitazone treatment in a randomized placebo-controlled study in polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;68(2):165-74. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.03015.x.
 63. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy PF, 2nd, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2562-8. doi: 10.1210/jc.2003-030334
 64. Meyer ML, Malek AM, Wild RA, Korytkowski MT, Talbott EO. Carotid artery intima-media thickness in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2012 Mar-Apr;18(2):112-26. doi: 10.1093/humupd/dmr046
 65. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición - 2018. Cuernava, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2018. Disponible en: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/index.php>