



Acceso abierto

Artículo original

Citación

López G. et al. (2017) Molécula 1 de Adhesión Intercelular Soluble en menopáusicas tratadas con estradiol oral o transdérmico. Revista científica INSPILIP V. (1), Número 1, Guayaquil, Ecuador.

Correspondencia

Geraldine López Sánchez
Mail: sippenbauch@gmail.com

Recibido: 05/04/2017
Aceptado: 12/6/2017
Publicado: 13/6/2017

El autor declara estar libre de cualquier asociación personal o comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en conexión con el artículo, así como el haber respetado los principios éticos de investigación, como por ejemplo haber solicitado permiso para publicar imágenes de la o las personas que aparecen en el reporte. Por ello la revista no se responsabiliza por cualquier afectación a terceros.

Molécula 1 de Adhesión Intercelular Soluble en menopáusicas tratadas con estradiol oral o transdérmico.

Soluble Intercellular Adhesion Molecule 1 In Postmenopausal Women Treated With Oral Or Transdermal Estradiol

Geraldine López-Sánchez ^A, Melchor Álvarez-Mon ^B, Eduardo Reyna-Villasmil ^C, Duly Torres- Cepeda ^C, Jorly Mejía-Montilla ^C, Nadia Reyna-Villasmil ^C, Andreína Fernández-Ramírez ^C y Alfonso Bravo-Henríquez ^D.

A. Servicio de Medicina Interna y Endocrinología. Hospital Central Dr. Urquinaona, Maracaibo, estado Zulia, Venezuela.

B. Departamento de Medicina, Universidad de Alcalá, Madrid, España.

C. Servicio de Ginecología, Hospital Central Dr. Urquinaona, Maracaibo, estado Zulia, Venezuela.

D. Laboratorio de Investigación y Desarrollo en Nutrición, la Universidad del Zulia, Maracaibo, estado Zulia, Venezuela.

Resumen

El objetivo de la investigación fue comparar las modificaciones de las concentraciones plasmáticas de la molécula 1 de adhesión intercelular soluble en menopáusicas tratadas con estradiol oral o transdérmico después de 3 meses de uso. Se realizó una investigación con una muestra de 140 pacientes menopáusicas que asistieron a la consulta de Medicina Interna, Endocrinología y Menopausia del Hospital Central Dr. Urquinaona, Maracaibo, Venezuela. Se asignó a 70 pacientes tratamiento con estradiol oral (grupo A) y a 70 pacientes tratamiento con estradiol transdérmico (grupo B). Se evaluaron las concentraciones plasmáticas de molécula 1 de adhesión intercelular soluble antes y después de 3 meses de tratamiento. (p = ns).

Las concentraciones plasmáticas de la molécula 1 de adhesión intercelular soluble demostraron una reducción después de 3 meses de tratamiento en ambos grupos (grupo A: 279,1 +/- 76,5 ng/ml al inicio comparado con 241,7 +/- 68,4 ng/ml después del tratamiento y grupo B: 251,9 +/- 73,2 ng/ml después del tratamiento comparado con el valor promedio inicial de 288,7 +/- 62,7 ng/ml; $p < 0,05$). Se concluye que el uso de estradiol transdérmico puede ser una alternativa eficaz al uso de estradiol oral después de 3 meses de uso, debido a que ambos tratamientos producen disminuciones en las concentraciones plasmáticas de molécula 1 de adhesión intercelular soluble.

Palabras Claves: Estradiol; Menopausia; Transdérmico; Molécula 1 de adhesión.

Summary

The objective of research was: to compare modifications of plasma concentrations of soluble intercellular adhesion molecule 1 in postmenopausal women treated with oral or estradiol after 3 months of use. This study included 140 postmenopausal women attending the Internal Medicine, Endocrinology and Menopause Departments at the Hospital Central “Dr. Urquinaona”, Maracaibo, Venezuela. Seventy patients were assigned to be treated with oral estradiol (group A) and 70 patients were treated with transdermal estradiol (group B). Plasma concentrations of soluble intercellular adhesion molecule 1 were measured before and after 3 months of treatment. There were no statically significant differences in general characteristics between the two treatment groups ($p = ns$). In both groups, soluble intercellular adhesion molecule 1 was

reduced after 3 months of treatment (group A: 279.1 +/- 76.5 ng/ml before treatment compared with 241.7 +/- 68.4 ng/ml after treatment and group B: 251.9 +/- 73.2 ng/ml after treatment compared with initial mean value of 288.7 +/- 62.7 ng/ml; $p < 0.05$). It is concluded that transdermal estradiol could be an effective alternative to oral estradiol after 3 months of use since both treatments decreased plasma concentrations of soluble intercellular adhesion molecule 1.

KEYWORDS: Estradiol; Menopause; Transdermal; soluble intercellular adhesion.

Introducción

La aterosclerosis es una enfermedad progresiva que está caracterizada por la acumulación de lípidos y elementos fibrosos en las paredes del vaso. Un requisito para este proceso es la selección

de monocitos y linfocitos en la pared arterial. La acumulación de lipoproteínas de baja densidad mínimamente oxidadas estimulan las células endoteliales para producir un número de moléculas proinflamatorias, incluyendo moléculas de adhesión celular, como la molécula 1 de adhesión intercelular soluble (sICAM-1) (1). Los mecanismos de firme adhesión de los monocitos y células T al endotelio son mediados por las integrinas en estas células, las cuales interactúan con las moléculas de adhesión, representando el primer paso en la aterosclerosis (2). Esta representa un papel principal en la inflamación y aterogénesis y ha sido identificada en las placas ateroscleróticas (3). Las concentraciones séricas del sICAM-1 están incrementadas en poblaciones con alto riesgo cardiovascular (por ejemplo diabetes e hipercolesterolemia) (4). El aumento de las concentraciones elevadas de sICAM-1

y otras moléculas de adhesión celular se han asociado con individuos sanos y de alto riesgo de enfermedad cardiaca coronaria (5).

Varios estudios observacionales han sugerido que las menopáusicas que reciben tratamiento con estrógenos tienen una menor incidencia de enfermedades cardiovasculares comparado con aquellas mujeres no tratadas (6). Aunque parte de la acción antiaterogénica de los estrógenos parecen ser debida a efectos benéficos sobre los lípidos séricos, el mecanismo protector de los estrógenos no puede ser totalmente explicado sobre esta base (7). Estudios recientes han demostrado que la administración a corto plazo de estrógenos orales disminuye las concentraciones de moléculas de adhesión celular en menopáusicas (8-10). Sin embargo, los datos que evalúan el tratamiento con estrógeno transdérmico son escasos y los efectos de la terapia de

reemplazo hormonal (TRH) sobre la sICAM-1 son contradictorios.

El objetivo de la investigación fue comparar las modificaciones de las concentraciones de la molécula 1 de adhesión intercelular soluble en menopáusicas tratadas con estradiol oral o transdérmico después de 3 meses de uso.

Material y métodos

La investigación se realizó en las consultas de Medicina Interna, Endocrinología y Menopausia del Hospital Central Dr. Urquinaona, Maracaibo, Venezuela. Se seleccionó a pacientes menopáusicas a las que se asignó de forma aleatorizada en 2 grupos: a las del grupo A se administró 1 mg de estradiol diario por vía oral, y a las del grupo B se indicó la colocación de un parche transdérmico de 30 mg de estradiol, que se cambió cada 3 días y se

colocó en la parte inferior de la pared abdominal. Los números para la asignación a cada grupo de tratamiento se generaron con la ayuda de tablas de números al azar. Se utilizó un sistema de sobres sellados que contenían la ubicación en los grupos de tratamiento. Los sobres se abrieron en el momento de iniciar el tratamiento hormonal.

El Comité de Ética e Investigación del hospital aprobó la investigación. Se incluyó a mujeres con menopausia natural con, por lo menos, un año de evolución, con concentraciones de hormona foliculoestimulante (FSH) superiores a 35 UI/L y estradiol menor de 30 pg/ml. Se excluyó a todas las mujeres con antecedentes familiares o personales de alergia al estradiol oral o transdérmico, que utilizaran cualquier medicamento que alterase la coagulación, fibrinólisis, metabolismo lipídico u óseo. Ninguna de las menopáusicas debía tener historia

familiar o personal de alteraciones lipídicas o glucémicas.

Antes del inicio del estudio, se obtuvo el consentimiento por escrito a todas las mujeres. Después se les realizaron determinaciones de las concentraciones de FSH y estradiol sérico para confirmar el estado menopáusico. Las concentraciones séricas de sICAM-1 se determinaron antes de iniciar el tratamiento y después de 3 meses del uso de estradiol oral o estradiol transdérmico. Después de un ayuno de 12 horas, se tomó una muestra (10 ml) de la vena antecubital con las mujeres en posición sentada antes de las 9 de la mañana. La muestra de suero se colocaron en tubos siliconados con 1 ml de citrato trisódico al 3,2 % y, posteriormente, se centrifugaron a 4.000 rpm por 30 min y almacenaron en tubos de plásticos a -70° C antes del ensayo. Las concentraciones circulantes de la sICAM-1 se midieron

utilizando una prueba de ELISA comercial (R&D Systems, UK). La sensibilidad de la prueba para la determinación fue de 40 ng/mL con coeficientes de variación intra e interensayo de 5 % y 10 % respectivamente.

Los valores se expresaron como valores absolutos y relativos. Los datos se presentan en tablas. Se utilizó la prueba de t de Student para muestras no relacionadas para comparar las diferencias en las concentraciones plasmáticas de la sICAM-1 entre los grupos y t de Student para muestras relacionadas para establecer las diferencias en las concentraciones antes y después en cada uno de los grupos de tratamiento. Se consideró $p < 0,05$ como estadísticamente significativo. Esta investigación fue realizada en 2017.

Resultados

Un total de 140 menopáusicas cumplió los criterios de inclusión y se las eligió para el estudio. Se asignó a 70 pacientes menopáusicas tratamiento con estradiol oral (grupo A) y a 70 pacientes tratamiento con estradiol transdérmico (grupo B). En la tabla 1 se muestran las características generales. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos de tratamiento en relación con la edad, edad al momento de la menopausia, presión arterial sistólica y diastólica y concentraciones de FSH y estradiol ($p > 0,05$).

En la tabla 2 se muestran las concentraciones promedio sICAM-1 antes y después del tratamiento. No se observaron diferencias estadísticamente

significativas en las concentraciones entre ambos grupos antes del tratamiento ($p > 0,05$). Las concentraciones de sICAM-1 demostraron una reducción después de 3 meses de tratamiento en ambos grupos ($p < 0,05$). Las pacientes menopáusicas del grupo A presentaron una disminución estadísticamente significativa (mayor al 13 %) de las concentraciones luego de 3 meses de tratamiento al compararlas con los valores promedios iniciales (279,1 +/- 76,5 ng/ml al inicio comparado con 241,7 +/- 68,4 ng/ml después del tratamiento; $p < 0,05$). En el grupo B, también se encontró una disminución significativa (superior al 12 %) de las concentraciones de sICAM-1 después de 3 meses de tratamiento con estradiol transdérmico (251,9 +/- 73,2 ng/ml comparado con el valor promedio inicial de 288,7 +/- 62,7 ng/mL; $p < 0,05$).

Discusión

En la presente investigación se observó que tanto el estradiol oral, como el transdérmico, producen disminución de sICAM-1, un marcador sérico de activación y lesión vascular.

Se ha demostrado la presencia de la sICAM-1 en las arterias ateroscleróticas humanas por inmunohistoquímica (11,12). La evidencia experimental sugiere que las moléculas de adhesión celular, una vez presentes en el citoplasma de las células endoteliales, pueden ser llevadas hasta la superficie. Varios grupos han reportado la presencia de sICAM-1 en el sobrenadante de las los cultivos de las células endoteliales o leucocitos luego de 4 a 6 horas de la activación celular (13- 15). Estas moléculas de adhesión han sido detectadas en el suero de humanos usando las mismas pruebas monoclonales que se han usado para demostrar la presencia de las moléculas de adhesión en el

sobrenadante de las células activadas en cultivo (14). Las formas solubles de estas moléculas de adhesión tienen un menor peso molecular que aquellas que se encuentran en la superficie celular, aparentemente debido a que el dominio citoplasmático permanece en la célula de origen (13). Se ha reportado que las concentraciones séricas de sICAM-1 son más elevadas en pacientes con enfermedad cardíaca coronaria (15), dislipidemia (16) y desórdenes inflamatorios crónicos (17) comparado con sujetos sanos.

Se ha descrito que la TRH disminuye las concentraciones de moléculas de adhesión en la menopausia temprana y en menopáusicas sanas (18-20). En la presente investigación, se confirmó un efecto benéfico tanto del uso de estradiol oral como del estradiol transdérmico sobre las concentraciones de sICAM-1, el cual se piensa que es el primer paso para

la aparición de la aterosclerosis. Van Baal y Cols (21) encontraron un número de efectos benéficos de la TRH convencional sobre los marcadores de función endotelial, y en especial sobre la sICAM-1. Otro pequeño estudio realizado por Koh y Cols (18) con estrógenos conjugados y progestágenos naturales o sintéticos cíclicos encontró disminución significativa en las concentraciones de sICAM-1 con ambos tipos de tratamiento. Register y Cols (22) quienes compararon los efectos del tratamiento de reemplazo hormonal con estradiol, estradiol más progesterona y tibolona sobre las concentraciones de moléculas de adhesión vascular en monas con menopausia quirúrgica.

Con respecto a la ruta de administración de los estrógenos, un estudio clínico (8) demostró un efecto favorable del 17β estradiol transdérmico sobre las concentraciones de sICAM-1 después de

un mes de tratamiento. Sin embargo, ese estudio no tenía un grupo control y los efectos del esquema de tratamiento con estrógenos orales comparado con el estrógeno transdérmico no fue determinado. Posteriormente, los resultados de un estudio al azar (10) demostró que el uso de 17β estradiol más progesterona, pero no el estrógeno transdérmico, disminuyó las concentraciones promedio de sICAM-1 luego de 6 meses de tratamiento comparado con el placebo. Los resultados de la investigación apoyan los hallazgos de una disminución de las concentraciones de sICAM-1 relacionadas tanto al uso de estrógenos orales como transdérmico.

Existen varios mecanismos potenciales que pueden explicar cómo los estrógenos pueden disminuir las concentraciones de sICAM-1. La expresión inducida por las citosinas requiere de la activación

transcripcional y es bien conocido los efectos regulatorios del estrógeno sobre los genes (23). Se piensa que este efecto es mediado a través de la inhibición de la transcripción del gen del sICAM-1, posiblemente a través de componentes de la vía NF κ B (24). En apoyo a esta hipótesis, un estudio experimental demostró que el 17β estradiol puede inhibir la transcripción de las moléculas de adhesión celular endotelial mediada por la interleucina 1 (9). Otra posible explicación está relacionada con la actividad antioxidante de los estrógenos (25). Los antioxidantes inhiben la activación del gen de las moléculas de adhesión celular mediada por citosinas y este efecto no requiere el receptor de estrógeno (26). Los resultados de la presente investigación son consistentes con los efectos de los estrógenos sobre las concentraciones de sICAM-1. Sin embargo, se necesitan más datos para



tener una mejor comprensión de estos mecanismos regulatorios.

La sICAM-1 también juega un papel importante en el desarrollo y diferenciación de los osteoclastos. La deficiencia de estrógenos produce un incremento en la expresión del sICAM-1, el cual puede ser uno de los mecanismos subyacentes en la pérdida ósea en la menopausia. Este hecho puede ser prevenido con la TRH (27). Ambas vías de administración del estradiol utilizadas

en esta investigación, producen disminución en las concentraciones y pueden colaborar en este aspecto.

Se concluye que el uso de estradiol transdérmico puede ser una alternativa eficaz al uso de estradiol oral después de 3 meses de uso, debido a que ambos compuestos producen disminución significativa de las concentraciones de la molécula 1 de adhesión intercelular soluble.

Referencias

1. Fotis L, Agrogiannis G, Vlachos IS, Pantopoulou A, Margoni A, Kostaki M, Verikokos C, Tzivras D, Mikhailidis DP, Perrea D. Intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 and vascular cell adhesion molecule (VCAM)-1 at the early stages of atherosclerosis in a rat model. *In Vivo*. 2012;26(2):243-50.
2. De Lorgeril M, Salen P. New insights into the health effects of dietary saturated and omega-6 and omega-3 polyunsaturated fatty acids. *BMC Med*. 2012;10:50.
3. Wu MD, Atkinson TM, Lindner JR. Platelets and von Willebrand factor in atherogenesis. *Blood*. 2017;129(11):1415-1419.
4. Pankow JS, Decker PA, Berardi C, Hanson NQ, Sale M, Tang W, Kanaya AM, Larson NB, Tsai MY, Wassel CL, Bielinski SJ. Circulating cellular adhesion molecules and risk of diabetes: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabet Med*. 2016;33(7):985-91.
5. Park M, Kulkarni A, Beatty A, Ganz P, Regan M, Vittinghoff E, Whooley M. Soluble endothelial cell selective adhesion molecule and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary disease: A report from the Heart and Soul Study. *Atherosclerosis*. 2015;243(2):546-52.
6. Gudmundsson A, Aspelund T, Sigurdsson G, Harris T, Launer LJ, Gudnason V, Jonsson H. Long-Term Hormone Replacement Therapy Is Associated with Low Coronary Artery Calcium Levels in a Cohort of Older Women: The Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik Study. *J Am Geriatr Soc*.

2017;65(1):200-206.

7. Hartiala O, Kajander S, Knuuti J, Ukkonen H, Saraste A, Rinta-Kiikka I, Kainulainen S, Kähönen M, Hutri-Kähönen N, Laitinen T, Lehtimäki T, Viikari JS, Hartiala J, Juonala M, Raitakari OT, Magnussen CG. Life-course risk factor levels and coronary artery calcification. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Int J Cardiol.* 2016;225:23-29.
8. Akman L, Duygu H, Akercan F, Ulukus M, Ozerkan F, Akin M. The effects of different hormone treatment on endothelial function in healthy postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol.* 2013;29(9):867-72.
9. Zizzo G, De Santis M, Ferraccioli GF. Mycophenolic acid in rheumatology: mechanisms of action and severe adverse events. *Reumatismo.* 2010;62(2):91-100.
10. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Oger E, Plu-Bureau G. Hormone replacement therapy and circulating ICAM-1 in postmenopausal women--a randomised controlled trial. *Thromb Haemost.* 1999;81(5):673-5.
11. Skagen K, Skjelland M, Zamani M, Russell D. Unstable carotid artery plaque: new insights and controversies in diagnostics and treatment. *Croat Med J.* 2016;57(4):311-20.
12. Turhan H, Erbay AR, Yasar AS, Aksoy Y, Bicer A, Yetkin G, Yetkin E. Plasma soluble adhesion molecules; intercellular adhesion molecule-1, vascular cell adhesion molecule-1 and E-selectin levels in patients with isolated coronary artery ectasia. *Coron Artery Dis.* 2005;16(1):45-50.
13. Kowalski PS, Lintermans LL, Morselt HW, Leus NG, Ruiters MH, Molema G, Kamps JA. Anti-VCAM-1 and anti-E-selectin SAINT-O-Somes for selective

- delivery of siRNA into inflammation-activated primary endothelial cells. *Mol Pharm.* 2013;10(8):3033-44.
14. Rothlein R, Mainolfi EA, Czajkowski M, Marlin SD. A form of circulating ICAM-1 in human serum. *J Immunol.* 1991;147(11):3788-93.
 15. Škovierová H, Vidomanová E, Mahmood S, Sopková J, Drgová A, Červeňová T, Halašová E, Lehotský J. The Molecular and Cellular Effect of Homocysteine Metabolism Imbalance on Human Health. *Int J Mol Sci.* 2016;17(10). pii: E1733.
 16. Pattan V, Seth S, Jehangir W, Bhargava B, Maulik SK. Effect of Atorvastatin and Pioglitazone on Plasma Levels of Adhesion Molecules in Non-Diabetic Patients With Hypertension or Stable Angina or Both. *J Clin Med Res.* 2015;7(8):613-9.
 17. Gao J, Morgan G, Tieu D, Schwalb TA, Luo JY, Wheeler LA, Stern ME. ICAM-1 expression predisposes ocular tissues to immune-based inflammation in dry eye patients and Sjögrens syndrome-like MRL/lpr mice. *Exp Eye Res.* 2004;78(4):823-35.
 18. Koh KK, Ahn JY, Jin DK, Yoon BK, Kim HS, Kim DS, Shin MS, Son JW, Choi IS, Shin EK. Effects of continuous combined hormone replacement therapy on inflammation in hypertensive and/or overweight postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(9):1459-64.
 19. Lamon-Fava S, Herrington DM, Horvath KV, Schaefer EJ, Asztalos BF. Effect of hormone replacement therapy on plasma lipoprotein levels and coronary atherosclerosis progression in postmenopausal women according to type 2 diabetes mellitus status. *Metabolism.* 2010;59(12):1794-800.
 20. Lobo RA. Hormone-replacement therapy: current thinking. *Nat Rev Endocrinol.*

- 2017;13(4):220-231.
21. van Baal WM, Kenemans P, Emeis JJ, Schalkwijk CG, Mijatovic V, van der Mooren MJ, Vischer UM, Stehouwer CD. Long-term effects of combined hormone replacement therapy on markers of endothelial function and inflammatory activity in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril.* 1999;71(4):663-70.
 22. Register TC, Wagner JD, Zhang L, Hall J, Clarkson TB. Effects of tibolone and conventional hormone replacement therapies on arterial and hepatic cholesterol accumulation and on circulating endothelin-1, vascular cell adhesion molecule-1, and E-selectin in surgically menopausal monkeys. *Menopause.* 2002;9(6):411-21.
 23. Zheng Y, Murphy LC. Regulation of steroid hormone receptors and coregulators during the cell cycle highlights potential novel function in addition to roles as transcription factors. *Nucl Recept Signal.* 2016;14:e001.
 24. Okamoto M, Mizukami Y. GPER negatively regulates TNF α -induced IL-6 production in human breast cancer cells via NF- κ B pathway. *Endocr J.* 2016;63(5):485-93.
 25. Ki EY, Hur SY, Park JS, Do Han K, Park YG. Differences in the lipid profile and hormone replacement therapy use in Korean postmenopausal women: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2010-2012. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;294(1):165-73.
 26. Marcos-Ramiro B, García-Weber D, Millán J. TNF-induced endothelial barrier disruption: beyond actin and Rho.
 27. *Thromb Haemost.* 2014;112(6):1088-102.
 28. Cheung WY, Simmons CA, You L. Osteocyte apoptosis regulates osteoclast

precursor adhesion via osteocytic IL-6 secretion and endothelial ICAM-1 expression. Bone. 2012;50(1):104-10.

TABLA 1.

Características generales de las pacientes en ambos grupos.

	GRUPO A Estradiol oral (n = 70)	GRUPO B Estradiol transdérmico (n = 70)	P
Edad, años	52,5 +/- 0,9	52,6 +/- 1,1	ns
Edad al momento de la menopausia, años	50,1 +/- 1,3	49,5 +/- 1,1	ns
Índice de masa corporal, kg/m ²	29,1 +/- 1,6	28,7 +/- 1,7	ns
Presión arterial sistólica, mm de Hg	128,9 +/- 10,7	126,6 +/- 12,6	ns

Presión arterial diastólica, mm de Hg	88,0 +/- 9,3	86,7 +/- 8,6	ns
FSH, mUI/L	80,1 +/- 20,9	82,7 +/- 24,2	ns

Estradiol, pg/mL	22,1 +/- 3,8	22,5 +/- 4,1	ns
------------------	--------------	--------------	----

TABLA 2.

Concentraciones de la molécula 1 de adhesión intercelular soluble antes y después del tratamiento

	GRUPO A Estradiol oral (n = 70)	GRUPO B Estradiol transdérmico (n = 70)
sICAM-1, ng/ml		
Inicial	279,1 +/- 76,5	288,7 +/- 62,7
3 meses	241,7 +/- 68,4*	251,9 +/- 73,2*

* p < 0,05 comparado con los valores iniciales.