



## La terapia estrogénica de reemplazo, oral o transdérmica, reduce las concentraciones de interleucina-6

Renata Saucedo García,\* Lourdes Basurto Acevedo,\* Guadalupe Rico Rosillo,\* Rosa E. Galván,\* Arturo Zárate Treviño\*

### RESUMEN

**Objetivo:** comparar el efecto de la terapia estrogénica de reemplazo oral y transdérmica en la concentración circulante de interleucina-6 en mujeres posmenopáusicas.

**Pacientes y método:** estudio prospectivo efectuado con 55 mujeres sanas posmenopáusicas con histerectomía y edad promedio de 52 años. Durante seis meses, 27 pacientes recibieron estrógenos conjugados (0.625 mg/día) y las 28 restantes estradiol transdérmico (50 µg/día). Al inicio del estudio los dos grupos fueron similares en edad, peso e índice de masa corporal, así como en las concentraciones séricas de LH, FSH, 17-β estradiol (E<sub>2</sub>) e interleucina-6.

**Resultados:** ambas formas de tratamiento disminuyeron significativamente las concentraciones basales elevadas de interleucina-6 ( $p<0.05$ ); la reducción no tuvo diferencia entre las dos vías de administración. En cuanto al peso corporal y el índice de masa corporal el tipo de tratamiento no mostró diferencias entre los grupos, pero el análisis intra-grupal reveló incremento con la administración oral. Las concentraciones de interleucina-6 se relacionaron negativamente con las de estradiol en los dos grupos; se encontró una relación positiva entre esta citocina y el índice de masa corporal antes y después de las dos formas de terapia estrogénica de reemplazo.

**Conclusiones:** ambas formas de administración de la terapia estrogénica de reemplazo disminuyeron las concentraciones circulantes de interleucina-6; además, esta proteína mostró una correlación negativa con el estradiol y positiva con el índice de masa corporal.

**Palabras clave:** menopausia, terapia estrogénica de reemplazo, interleucina-6, estrógenos transdérmicos, estrógenos orales.

**Nivel de evidencia:** II-2

### ABSTRACT

**Objective:** To compare the effect of oral and transdermal estrogen replacement therapy (ET) on circulating interleukin-6 (IL-6) in postmenopausal women.

**Patients and method:** Prospective open trial study in 55 healthy hysterectomized postmenopausal women with a mean age of 52 years. Twenty-seven women received oral conjugated equine estrogens (0.625 mg daily) and the remaining 28 received transdermal estrogen replacement therapy (50 µg/day) during 6 months. At baseline both groups were similar as to age, body weight, and body mass index as well as serum levels of LH, FSH, 17-β estradiol (E<sub>2</sub>) and IL-6.

**Results:** Baseline elevated IL-6 levels decreased significantly ( $p<0.05$ ) after both oral and transdermal estrogen replacement therapy; this decrement showed no difference between the two groups. After the follow-up there were no differences in body weight and body mass index between groups; however, in the oral group there was a trend to increment this parameters. Serum levels of E<sub>2</sub> and IL-6 were negatively correlated in the two groups and IL-6 was positively correlated with body mass index in untreated women and this correlation was the same in women with estrogen replacement therapy.

**Conclusions:** The decrement of IL-6 after estrogen replacement therapy was similar for both routes of administration; in addition IL-6 had a negative correlation with E<sub>2</sub> and a positive correlation with body mass index.

**Key words:** menopause, estrogen replacement therapy, body mass index, interleukin-6, transdermal estrogens, oral estrogens.

**Level of evidence:** II-2

### RÉSUMÉ

**Objectif:** comparer l'effet entre la thérapie oestrogénique de remplacement orale et transdermique dans les concentrations circulantes d'interleucine-6 des femmes post ménopausiques.

**Patients et méthode :** on a réalisé une étude prospective à 55 femmes saines post ménopausiques avec hystérectomie et moyenne d'âge de 52 ans. Pendant six mois 27 ont reçu des oestrogènes conjugués (0.625 mg/jour) et les 28 restantes oestradiol transdermique (50 µg/jour). Au début de l'étude les deux groupes ont été similaires en âge, poids et indice de masse corporelle, ainsi que dans les concentrations sériques de LH, FSH, 17-β oestradiol (E<sub>2</sub>) et interleucine-6.

**Résultats:** les deux formes de traitement ont diminué significativement les concentrations basales élevées d'interleucine-6 ( $p<0.05$ ) ; la réduction n'a pas montré de différence entre les deux voies d'administration. Quant au poids corporel et l'indice de masse corporelle le type de traitement n'a pas montré de différences entre les groupes, mais l'analyse intragroupale a révélé incrément avec l'administration orale. Les concentrations d'interleucine-6 se sont liées négativement avec celles de E<sub>2</sub> dans les deux groupes ; on a trouvé une relation positive entre cette cytosine et l'indice de masse corporelle avant et après des deux formes de la thérapie oestrogénique de remplacement.

**Conclusions:** les deux formes d'administration de la thérapie oestrogénique de remplacement ont diminué les concentrations circulantes

d'interleucine-6 ; en plus, cette protéine a montré une corrélation négative avec E2 et positive avec l'indice de masse corporelle.

**Mots-clé:** ménopause, thérapie oestrogénique de remplacement, interleucine-6, oestrogènes transdermiques, oestrogènes oraux.

**Niveau d' évidence :** II-2

## RESUMO

**Objetivo:** comparar o efeito entre a terapia estrogénica de substituição oral e a transdérmica nas concentrações circulantes de interleucina-6 em mulheres com pós-menopausa.

**Pacientes e método:** Foi feito um estudo prospectivo em 55 mulheres com pós-menopausa saudáveis com histerectomia e idade promedio de 52 anos. Durante seis meses 27 receberam estrogênios conjugados (0,625 mg/dia) e as outras 28 receberam estradiol transdérmico (50 µg/día). No começo do estudo ambos grupos foram semelhantes em idade, peso e índice de massa corpórea, assim como nas concentrações séricas de LH, FSH, 17-β estradiol (E2) e interleucina-6.

**Resultados:** ambas formas de tratamento diminuíram de forma importante as concentrações basais elevadas de interleucina-6 ( $p < 0,05$ ); a diminuição não teve diferença entre as duas vias de administração. Quanto ao peso corporal e o índice de massa corpórea, o tipo de tratamento não apresentou diferenças entre os grupos, porém, o análise intra-grupal evidenciou incremento com a administração oral. As concentrações de interleucina-6 relacionaram-se negativamente com as de E2 nos dois grupos; achou-se uma relação positiva entre essa citosina e o índice de massa corpórea antes e depois das duas formas da terapia estrogénica de substituição.

**Conclusões:** ambas formas de administração da terapia estrogénica de substituição diminuíram as concentrações circulantes de interleucina-6; além disso esta proteína mostrou uma correlação negativa com o E2 e positiva com o índice de massa corpórea.

**Palavras chave:** menopausa, terapia estrogénica de substituição, interleucina-6, estrogênios transdérmicos, estrogênios orais.

**Nível de evidência:** II-2

La menopausia se relaciona con cambios en el peso corporal debido a la disminución de la secreción de hormonas ováricas y al envejecimiento. La ganancia de peso se relaciona con el incremento de la adiposidad, especialmente en la región abdominal. Las mujeres posmenopáusicas corren un riesgo mayor de tener enfermedades cardiovasculares, hipertensión y osteoporosis.<sup>1</sup> El marcador de inflamación de la interleucina-6 puede ser un elemento patogénico en estos padecimientos. La síntesis de esta citocina se realiza en las células inmunitarias, células endoteliales, fibroblastos y en el tejido adiposo. La concentración sérica de la interleucina-6 se incrementa durante el envejecimiento y guarda una relación directa con el peso corporal, por lo que se encuentra elevada en la obesidad y favorece la resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa. Se sugiere que el incremento de la interleucina-6 pronostica riesgo de diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares.<sup>2</sup> La terapia estrogénica de reemplazo

puede tener efectos metabólicos en el tejido adiposo y modificar algunos marcadores de inflamación en las mujeres posmenopáusicas. Los efectos dependen de la composición, dosis, vía y tiempo de duración del tratamiento.<sup>3</sup>

Este estudio se realizó para determinar el efecto de la terapia estrogénica de reemplazo, oral y transdérmica, en las concentraciones de interleucina-6 en mujeres posmenopáusicas sanas.

## PACIENTES Y MÉTODO

Se estudiaron 55 mujeres posmenopáusicas sanas con edad promedio de 52 años (47 a 55). Todas tenían histerectomía previa (2 a 6 años) que se les realizó antes o después de la menopausia natural. Las participantes tenían concentraciones séricas elevadas de FSH ( $>30$  mUI/mL) en paralelo con una concentración de 17β-estradiol disminuida ( $<20$  pg/mL) (cuadro 1). Se excluyeron las mujeres que habían recibido terapia estrogénica de reemplazo, con antecedente de enfermedad tromboembólica, cardiovascular y cerebrovascular, e hipertensión arterial, diabetes mellitus, cáncer de mama o cáncer de endometrio. Todas las pacientes tuvieron una evaluación completa, que incluyó examen físico y mamografía al inicio del estudio.

Recibieron estrógenos conjugados por vía oral 27 mujeres, y 28 estrógenos transdérmicos. El examen físico se realizó mensualmente hasta completar seis meses de

\* Unidades de Investigación Médica de Enfermedades Endocrinas y de Inmunología del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social, México, DF.

Correspondencia: Dr. Arturo Zárate, Hospital de México, Agrarismo 208-601, colonia Escandón, CP 11800, México, DF. Tel./fax: 5588-7521. E-mail: zaratre@att.net.mx

Recibido: noviembre, 2005. Aceptado: diciembre, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: [www.revistasmedicasmexicanas.com.mx](http://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx)

tratamiento; incluyó la determinación del peso y la altura con una báscula BAME. Todas las mujeres completaron el estudio y ninguna experimentó un efecto adverso serio. El apego a la terapia estrogénica de reemplazo se evaluó determinando mensualmente el estradiol sérico. La terapia transdérmica se administró con parches (Ginedisc, Schering México) aplicados en el abdomen y se cambiaron cada tres días con el fin de obtener una dosis de 50 µg/día durante seis meses. La terapia oral consistió en estrógenos conjugados equinos de 0.625 mg administrados diariamente durante seis meses.

A todas las participantes se les informó el objetivo del estudio y dieron su consentimiento por escrito para participar. La investigación fue aprobada por el comité

de investigación del Hospital de Especialidades del Instituto Mexicano del Seguro Social.

### Estudios de laboratorio

Se tomó una muestra de sangre a las participantes entre las 7:00 y 8:00 de la mañana después de un ayuno de al menos 10 horas y con 15 minutos de reposo previo a la punción venosa. La sangre se recolectó en dos tubos sin anticoagulante y la muestra se centrifugó a 1,500 rpm durante 10 minutos a temperatura de 4 °C. El suero se separó y se dividió en alícuotas de 500 µl que permanecieron almacenadas a -35 °C hasta la realización de los inmunoensayos. El estradiol se determinó por radioinmunoensayo de fase sólida (Diagnostic Products Co, Los Ángeles, California, Estados Unidos); la sensibilidad de este ensayo fue 8 pg/mL y el coeficiente de variación intra e interensayo fue de 4.1 y 8.6%. La FSH y LH se determinaron mediante ensayo inmunométrico quimioluminiscente con un analizador automatizado (IMMULITE de Diagnostic Products Co, Los Ángeles, California, Estados Unidos). La sensibilidad de estos ensayos fue 0.7 mIU/mL y 1.0 mIU/mL, respectivamente, el coeficiente de variación intra e interensayo fue de 2.7 y 5.6% para LH, y 2.8 y 4.6% para FSH. La interleucina 6 se determinó por la prueba de ELISA (Immunotech, Marseille, France); la sensibilidad de este ensayo fue 8 pg/mL y el coeficiente de variación intra e interensayo fue de 3.8 y 8.2%.

**Cuadro 1.** Características de las participantes al inicio del estudio

	TH oral n=27	TH transdérmica n=28	p
Edad (años)	53 (48-55)	51 (47-53)	NS
Peso (kg)	58.5 (55.0-68.0)	58.0 (56.2-69.4)	NS
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24.9 (22.9-27.0)	24.5 (23.2-28.2)	NS
LH (mIU/mL)	30.0 (19.2-62.3)	33.0 (30.0-39.0)	NS
FSH (mIU/mL)	73.2 (35.6-97.8)	65.0 (54.0-81.0)	NS
E <sub>2</sub> (pg/mL)	9.0 (9.0-9.0)	9.0 (9.0-10.0)	NS
IL-6 (pg/mL)	79.9 (46.0-119.0)	93.3 (29.5-132.5)	NS

TH: terapia estrogénica de reemplazo.

NS: no significativa.

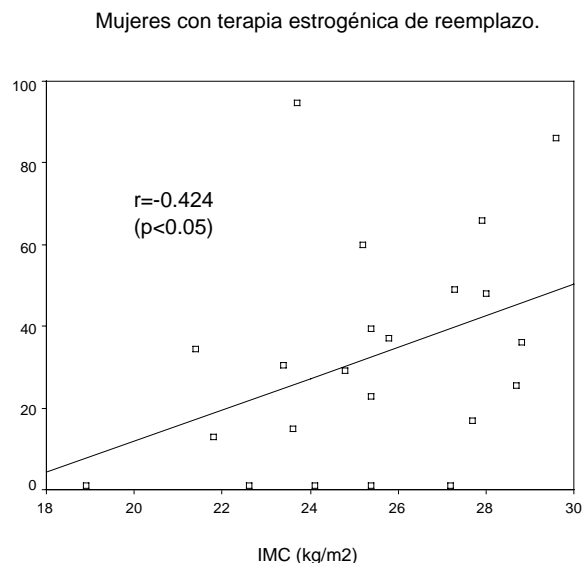
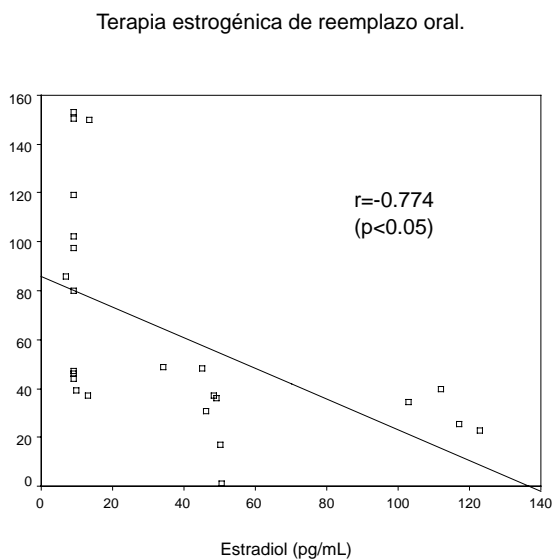
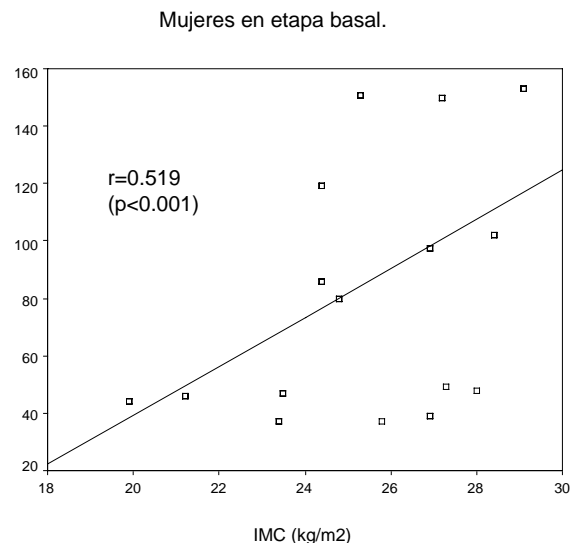
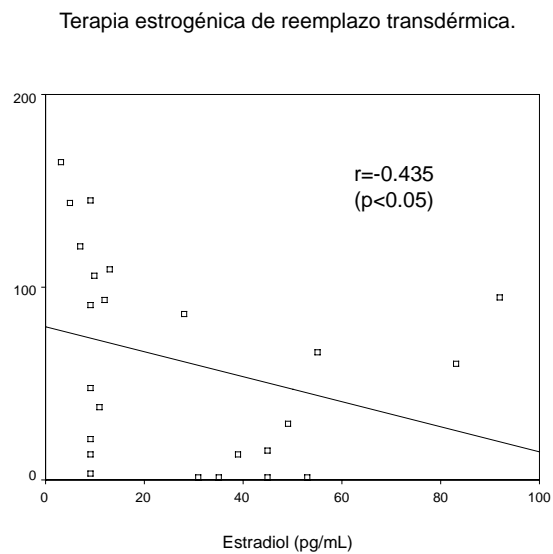
Los datos se expresan como medianas y percentiles 25 y 75.

**Cuadro 2.** Efecto de la terapia estrogénica de reemplazo en peso, hormonas e interleucina 6

	TH	Basal	6 meses	p
Peso	Oral	58.5 (55.0-68.0)	62.6 (57.8-67.3)	<0.05
	Transdérmica	58.0 (56.2-69.4)	58.2 (53.5-68.2)	NS
IMC	Oral	24.9 (22.9-27.0)	25.6 (24.9-27.9)	<0.01
	Transdérmica	24.5 (23.2-28.2)	24.6 (23.4-28.3)	NS
LH	Oral	30.0 (19.2-62.3)	21.9 (12.9-42.3)	<0.001
	Transdérmica	33.0 (30.0-39.0)	17.0 (8.1-29.0)	<0.001
FSH	Oral	73.2 (35.6-97.8)	46.3 (26.8-59.0)	<0.001
	Transdérmica	65.0 (54.0-81.0)	34.0 (27.0-46.0)	<0.001
Estradiol	Oral	9.0 (9.0-9.0)	52.0 (48.4-117)*	<0.001
	Transdérmica	9.0 (9.0-10.0)	45.0 (31.0-53.0)*	<0.001
IL-6	Oral	79.9 (46.0-119.0)	34.5 (22.0-41.5)	<0.01
	Transdérmica	93.3 (29.5-132.5)	15.0 (1.0-63.0)	<0.01

\* p<0.05 al comparar la terapia estrogénica de reemplazo oral vs la transdérmica.

NS: no significativa.



**Figura 1.** Relación negativa entre las concentraciones de la interleucina-6 y el estradiol en la terapia estrogénica de reemplazo oral y transdérmica.

#### Análisis estadístico

Los datos no se distribuyeron de manera normal, por lo tanto, se expresan como medianas y percentiles 25 y 75. Las comparaciones estadísticas se realizaron con pruebas no paramétricas. La prueba de Wilcoxon se utilizó para evaluar los cambios dentro de los grupos de tratamiento. Las diferencias entre el grupo oral y el transdérmico se evaluaron con la prueba U de Mann-Whitney. Se usó la correlación de Spearman para evaluar relaciones entre las variables estudiadas.

**Figura 2.** La concentración de la interleucina-6 mostró una relación positiva con el índice de masa corporal en la etapa basal y con la terapia estrogénica de reemplazo.

Se consideró significativo un valor de  $p<0.05$ . El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 11.

#### RESULTADOS

Al inicio del estudio no hubo diferencias significativas entre el grupo con tratamiento oral y el transdérmico (cuadro 1). Después de seis meses tampoco hubo diferencias significativas del peso e índice de masa corporal entre los dos grupos. Sin embargo, en el

análisis intragrupal se observó incremento del peso y del índice de masa corporal a los seis meses de terapia oral, a diferencia del grupo con transdérmica. La concentración de estradiol se incrementó significativamente con los dos tratamientos, mientras que la LH y la FSH disminuyeron. Las concentraciones de interleucina-6 se redujeron significativamente en los dos grupos y no hubo diferencia significativa (cuadro 2). Los cambios en la interleucina-6 y el estradiol se relacionaron negativamente en el grupo transdérmico ( $r=-0.435$ ,  $p<0.05$ ) y en el grupo oral ( $r=-0.774$ ,  $p<0.001$ ) (figura 1). El índice de masa corporal se relacionó positivamente con las concentraciones séricas de la interleucina-6 en las mujeres en etapa basal ( $r=0.519$ ,  $p<0.001$ ) y esta relación permaneció después de la terapia estrogénica de reemplazo ( $r=0.424$ ,  $p<0.05$ ) (figura 2).

## DISCUSIÓN

En esta investigación se encontró que la terapia estrogénica de reemplazo oral o transdérmica no modifica el peso ni el índice de masa corporal; sin embargo, en las participantes del grupo con tratamiento oral se observó tendencia a incrementar dichas medidas. Los mecanismos responsables de los cambios en la composición corporal, ocasionados por las diferentes vías de administración, no se conocen con exactitud, pero pueden ser una consecuencia biológica a largo plazo de la supresión crónica de la oxidación de lípidos. O'Sullivan y sus colaboradores observaron que el tratamiento oral, a diferencia del transdérmico, incrementa la adiposidad central y suprime la oxidación lipídica posprandial.<sup>4</sup> En esta investigación el incremento de peso corporal observado después de la terapia estrogénica de reemplazo oral contrasta con otros estudios.<sup>5,6</sup> Estas diferencias pueden explicarse porque se utilizaron otras vías y dosis de terapia estrogénica de reemplazo, por la duración del tratamiento y la selección de las participantes.

Las modificaciones producidas por la terapia estrogénica de reemplazo, en cuanto al peso corporal, cantidad y distribución del tejido adiposo, han sido motivo de preocupación por su relación con mayor riesgo cardiovascular o con procesos inflamatorios preclínicos considerados muy peligrosos. Por este motivo, hay interés en conocer si la naturaleza del

reemplazo hormonal, la dosis, la duración y la vía de administración tienen un efecto diferente en la composición del tejido adiposo y los marcadores bioquímicos, tanto de inflamación como de la coagulación y fibrinólisis.

La reducción en las concentraciones de la interleucina-6 con la terapia estrogénica de reemplazo observada en este trabajo, tanto transdérmica como oral, sugiere que los estrógenos pueden modular la secreción de este marcador de inflamación preclínica. A este respecto los estudios experimentales en osteoblastos, monocitos y macrófagos han demostrado que la administración de estrógenos inhibe la síntesis de la interleucina-6.<sup>7</sup> Nuestros resultados son semejantes a los obtenidos previamente,<sup>8,9</sup> aunque en otros trabajos no se ha observado consistencia.<sup>10</sup>

La disminución de la interleucina-6 durante la terapia estrogénica de reemplazo puede reflejar una producción disminuida de esta citocina en los tejidos, y sugiere que el tratamiento no necesariamente estimula una respuesta inflamatoria sistémica. Sin embargo, se desconoce si este efecto persistirá o cambiará a través del tiempo y si estos cambios en las concentraciones circulantes reflejan la actividad biológica en la pared endotelial. Falta por establecer si las modificaciones en las concentraciones circulantes de este marcador de inflamación influirán en los episodios clínicos.

Una limitación de este estudio es la falta de asignación al azar, que pudo afectar una diferencia en la respuesta del peso e índice de masa corporal entre los dos grupos. Sin embargo, los resultados de este diseño permiten concluir que la terapia estrogénica de reemplazo, oral o transdérmica reduce las concentraciones de interleucina-6, lo que sugiere un efecto benéfico en este marcador de inflamación preclínica.

## Agradecimientos

Expresamos nuestro reconocimiento al Fondo de Fomento para la Investigación del IMSS y al CONACYT por el apoyo a la investigación y al Sistema Nacional de Investigadores por las becas a LB, GR y AZ.

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

## REFERENCIAS

1. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:226-31.

2. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;89:447-52.
3. Davison S, Davis SR. New markers for cardiovascular disease risk in women: Impact of endogenous estrogen status and exogenous postmenopausal hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2470-8.
4. O'Sullivan AJ, Crampton LJ, Freund J, Ho KK. The route of estrogen replacement therapy confers divergent effects on substrate oxidation and body composition in postmenopausal women. *J Clin Invest* 1998;102:1035-40.
5. Kristensen K, Pedersen SB, Vestergaard P, Mosekilde L, Richelsen B. Hormone replacement therapy affects body composition and leptin differently in obese and non-obese women. *J Endocrinol* 1999;163:55-62.
6. Basurto L, Saucedo R, Ochoa R, Hernandez M, Zárate A. La terapia de reemplazo hormonal con estradiol transdérmico disminuye los niveles de insulina-cortisol y lipoproteínas en mujeres posmenopáusicas. *Ginecol Obstet Mex* 2002;70:491-5.
7. Stein B, Yang MX. Repression of the interleukin-6 promoter by estrogen receptor is mediated by NF-kappa B and C/EBP beta. *Mol Cell Biol* 1995;15:4971-9.
8. Straub RH, Hense HW, Andus T, et al. Hormone replacement therapy and interrelation between serum interleukin-6 and body mass index in postmenopausal women: A population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1340-4.
9. Saucedo R, Rico G, Basurto L, Ochoa R, Zárate A. Transdermal estradiol in menopausal women depresses interleukin-6 without affecting other markers of immune response. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53:114-7.
10. Zegura B, Keber I, Sebestjen M, Koenig W. Double blind, randomized study of estradiol replacement therapy on markers of inflammation, coagulation and fibrinolysis. *Atherosclerosis* 2003;168:123-9.