

EL IMPACTO DEL ESTRADIOL SOBRE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL: UN MODELO EXPERIMENTAL EN RATAS HIPERCOLESTEROLEMICAS.

THE IMPACT OF ESTRADIOL ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION: AN EXPERIMENTAL MODEL IN HYPERCHOLESTEROLEMIC RATS

Noemí Del Castillo Solórzano¹

(1) Universidad Católica de Santa María, Arequipa - Perú.

RESUMEN: Existe un riesgo mayor de presentación de enfermedades cardiovasculares en el sexo masculino que en el femenino. Esto ha generado un creciente interés científico sobre el papel de las hormonas sexuales en las diferentes etapas de la aterogénesis. La disfunción endotelial es un proceso temprano presente desde el inicio de la aterosclerosis y acompaña su evolución y complicaciones, con la participación clave de las hormonas sexuales. La terapia estrogénica incrementa la bioactividad del óxido nítrico (NO), un protector del endotelio, en el sistema vascular de mujeres posmenopáusicas saludables. Sin embargo, el papel de los estrógenos en la disfunción endotelial observada en la relajación no dependiente del endotelio inducida con nitroglicerina no está completamente esclarecido. Este estudio busca determinar si el deterioro de la función vascular, particularmente la disfunción endotelial observada durante la vasodilatación no dependiente del endotelio, puede ser revertido mediante la administración de estrógenos (E2) en tejido aórtico de ratas. Los hallazgos podrían optimizar y desarrollar nuevas terapias para prevenir y tratar las enfermedades cardiovasculares.

El estudio demostró que el estradiol disminuye el deterioro de la relajación no dependiente del endotelio en aorta de ratas hipercolesterolémicas gracias a la reducción de la actividad del ion calcio en la célula muscular lisa. En un modelo experimental con 27 ratas albinas Sprague Dawley, los resultados revelaron que la administración de estradiol previene significativamente la disfunción endotelial y mejora la respuesta vasodilatadora.

Palabras clave: disfunción endotelial, vasoconstricción, vasodilatación, estradiol, hipercolesterolemia.

ABSTRACT: The impact of estradiol on endothelial dysfunction: An experimental model in hypercholesterolemic rats. Summary there is a higher risk of cardiovascular diseases in males than in females. This has generated growing scientific interest in the role of sex hormones in the different stages of atherogenesis. Endothelial dysfunction is an early process present from the onset of atherosclerosis and accompanies its evolution and complications, with the key involvement of sex hormones. Estrogen therapy increases the bioactivity of nitric oxide (NO), a protector of the endothelium, in the vascular system of healthy postmenopausal women. However, the role of estrogens in the endothelial dysfunction observed in endothelium-independent relaxation induced by nitroglycerin is not completely clarified. This study aims to determine whether the deterioration of vascular function, particularly the endothelial dysfunction observed during endothelium-independent vasodilation, can be reversed through the administration of estrogens (E2) in the aortic tissue of rats. The findings could optimize and develop new therapies to prevent and treat cardiovascular diseases. The study demonstrated that estradiol decreases the deterioration of endothelium-independent relaxation in the aorta of hypercholesterolemic rats due to the reduction of calcium ion activity in smooth muscle cells. In an experimental model with 27 Sprague Dawley albino rats, the results revealed that the administration of estradiol significantly prevents endothelial dysfunction and improves the vasodilatory response.

keywords: endothelial dysfunction, vasoconstriction, vasodilation, estradiol, hypercholesterolemia.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares representan una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, siendo responsables de aproximadamente el 31% de todas las muertes globales cada año (1). Estas patologías afectan de manera diferencial a hombres y mujeres, lo cual ha sido atribuido, en parte, al papel protector de las hormonas sexuales femeninas, particularmente los estrógenos. En mujeres premenopáusicas, los estrógenos ejercen una acción vasoprotectora significativa, mediada por la regulación del metabolismo lipídico, la disminución del estrés oxidativo y la mejora de la función endotelial (2,3). Sin embargo, tras la menopausia, el descenso en los niveles de estas hormonas coincide con un aumento notable en la

incidencia de enfermedades cardiovasculares, lo que subraya la necesidad de comprender los mecanismos implicados en esta transición (4).

La disfunción endotelial, un precursor clave de la aterosclerosis, se caracteriza por una alteración en la homeostasis vascular que incluye una reducción en la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO), aumento del estrés oxidativo y una respuesta inflamatoria exacerbada (5,6). Estas alteraciones conducen a un entorno vascular propicio para la formación de placas ateroscleróticas, lo que finalmente puede culminar en eventos cardiovasculares mayores como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular (7). En este contexto, el estradiol, un potente estrógeno, ha sido identificado como un modulador positivo de la función endotelial.

Estudios experimentales han demostrado que el estradiol puede aumentar la producción de NO, disminuir los niveles de especies reactivas de oxígeno y reducir la

Correspondencia:

Noemí Del Castillo Solórzano

E-mail: ndelcastillo@ucsm.edu.pe

inflamación en modelos animales y humanos (6,7).

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) basada en estrógenos ha sido investigada como una estrategia potencial para mitigar el riesgo cardiovascular en mujeres posmenopáusicas. Aunque se ha informado que mejora varios parámetros de la función endotelial, la TRH no está exenta de riesgos, incluyendo un aumento en la incidencia de ciertos tipos de cáncer y eventos tromboembólicos (9,10). Por ello, comprender los mecanismos precisos a través de los cuales los estrógenos ejercen sus efectos beneficiosos podría abrir nuevas vías para desarrollar terapias más seguras y específicas.

En modelos de hipercolesterolemia, una condición frecuentemente asociada con disfunción endotelial, se ha demostrado que el estradiol no solo mejora la reactividad vascular, sino que también modula vías intracelulares cruciales, como las relacionadas con el calcio en células musculares lisas y la inflamación endotelial (8,13). Estas observaciones resaltan el potencial terapéutico del estradiol, no solo para prevenir la progresión de la aterosclerosis, sino también para revertir las alteraciones funcionales asociadas con la disfunción endotelial.

Este estudio se propone explorar la hipótesis de que el estradiol puede revertir la disfunción endotelial inducida por hipercolesterolemia en un modelo experimental de ratas. A través de un enfoque multidimensional, se busca contribuir al entendimiento de los mecanismos moleculares subyacentes a los efectos vasoprotectores del estradiol y proporcionar una base para el desarrollo de estrategias terapéuticas innovadoras para el manejo de enfermedades cardiovasculares (7,9,11). La investigación también aborda la posibilidad de combinar el estradiol con otros agentes terapéuticos, como los bloqueadores de canales de calcio, para maximizar los beneficios clínicos mientras se minimizan los riesgos asociados (13,14).

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio experimental en un modelo animal utilizando ratas albinas de la cepa Sprague Dawley.

Muestra

La muestra estuvo constituida por 27 ratas divididas en dos grupos:

- Grupo Hipercolesterolémico: 22 ratas sometidas a una dieta con cóctel lipídico durante 40 días.
- Grupo Normal: 5 ratas con dieta estándar.

Procedimientos

1. Las aortas torácicas se diseccionaron y seccionaron en anillos, los cuales fueron estudiados en una cámara de órganos.
2. Se evaluó la reactividad vascular utilizando agentes como noradrenalina (NA), acetilcolina (ACh), óxido nítrico (NO), estradiol, nifedipino y ketamina.
3. Se midieron las respuestas vasoconstrictoras y vasodilatadoras, con especial atención a la vasodilatación dependiente y no dependiente del endotelio.

Análisis estadístico

Se emplearon pruebas de significancia estadística para determinar diferencias entre grupos, considerando un nivel de significancia de $p < 0.01$.

Resultados

1. Inducción de hipercolesterolemia: La administración del cóctel lipídico indujo hipercolesterolemia experimental en el Grupo Hipercolesterolémico, con una reducción significativa de la respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio en los anillos aórticos.
2. Efectos del estradiol:

- La preincubación con estradiol (3.0 μM) mejoró significativamente la vasodilatación no dependiente del endotelio.
- Similar efecto se observó al combinar estradiol con nifedipino, sugiriendo un mecanismo de acción compartido.

3. Acción diferencial de ketamina:

- La preincubación con ketamina redujo la contracción inducida por NA, con o sin la presencia de estradiol, indicando posibles mecanismos distintos de acción.

Tabla 1. Efecto de la preincubación con 17 β -estradiol (3,0 μM) y/o Nifedipino sobre la relajación inducida con óxido nítrico (10 μM) sobre anillos de aorta aislados procedentes de ratas hipercolesterolémicas con manifiesta disfunción endotelial con y sin endotelio.

Medio de incubación	GRUPO HIPERCOLESTEROLÉMICO		Prueba t	n (c/s)
	Con endotelio	Sin endotelio		
17 β -estradiol (E ₂) (X $\pm$ ES)	69,01 $\pm$ 2,05*	63,3 $\pm$ 2,10*	n.s.	10(5/5)
Nifedipino (Nif) (X $\pm$ ES)	71,3 $\pm$ 2,32	62,1 $\pm$ 1,74	P<0.05	10(5/5)
Estradiol + Nifedipino (X $\pm$ ES)	68,9 $\pm$ 3,30	64,7 $\pm$ 1,92	n.s.	10(5/5)
Anillos sin incubación	55,3 $\pm$ 1,96*	47,1 $\pm$ 1,83*	P<0.05	10(5/5)
Prueba t	P<0,01	P<0,01		

- Cada valor constituye la media error estándar (ES) de n determinaciones.
- El tiempo de incubación con el β -estradiol fue de 30 minutos y del nifedipino de 20 min.
- Se aplicó la prueba t de Student para datos no pareados, anillos con endotelio vs sin endotelio con una exigencia del 95%
- n (c/s), tamaño de la muestra (anillos con / sin endotelio); n.s., no significativo.
- *, Existe diferencia significativa ($p < 0,01$) al comparar el anillo sin incubación versus 17 β -estradiol con endotelio.
- * Existe diferencia altamente significativa ($p < 0,01$) al comparar el anillo sin incubación versus 17 β -estradiol sin endotelio.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio mostrados en la Tabla N°1, refuerzan la hipótesis de que el estradiol mejora la función vascular en condiciones de disfunción endotelial, un fenómeno documentado ampliamente en la literatura. Se ha demostrado que el estradiol ejerce un efecto protector en el endotelio al aumentar la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO), reducir el estrés oxidativo y modular la inflamación vascular, aspectos fundamentales para prevenir la progresión de la aterosclerosis (6,7). Además, la capacidad del estradiol para reducir la actividad del ion calcio en las células musculares lisas podría explicar parcialmente su efecto beneficioso, ya que esta modulación intracelular impacta directamente en el tono vascular y la reactividad arterial (7,8).

El hallazgo de un efecto similar entre estradiol y nifedipino destaca un mecanismo compartido relacionado con la inhibición del calcio intracelular. Estudios previos han señalado que tanto los bloqueadores de los canales de calcio como el estradiol pueden ejercer un impacto significativo en la relajación vascular, sugiriendo una posible sinergia terapéutica que podría optimizar los tratamientos disponibles para mujeres posmenopáusicas con disfunción endotelial severa (14). Esta observación es particularmente relevante en el contexto clínico, donde las combinaciones terapéuticas personalizadas podrían

mejorar los resultados cardiovasculares y minimizar los efectos secundarios asociados a dosis más altas de una sola terapia (13,14).

Por otro lado, los efectos observados con ketamina abren nuevas líneas de investigación. Aunque históricamente utilizada como anestésico, la ketamina podría tener un papel emergente en la modulación de la reactividad vascular, posiblemente a través de mecanismos relacionados con el estrés oxidativo y la inflamación (16). Este hallazgo es preliminar, pero destaca la importancia de explorar compuestos no tradicionales como potenciales moduladores de la función endotelial.

Desde una perspectiva clínica, los hallazgos subrayan el potencial de la terapia de reemplazo hormonal basada en estradiol para manejar condiciones de disfunción endotelial severa, particularmente en mujeres posmenopáusicas que presentan un aumento del riesgo cardiovascular tras la disminución de estrógenos endógenos (9,10). Sin embargo, es crucial considerar que la terapia hormonal no está exenta de riesgos. El uso prolongado de estrógenos ha sido asociado con un incremento en la incidencia de cáncer de mama y endometrio, así como eventos trombóticos, lo que subraya la necesidad de individualizar las terapias para equilibrar los beneficios cardiovasculares con los riesgos asociados (9,11).

Una limitación importante de este estudio radica en la extrapolación de los hallazgos de modelos animales a humanos. Aunque las ratas hipercolesterolémicas son un modelo robusto para estudiar la disfunción endotelial, las diferencias fisiológicas y metabólicas entre especies podrían influir en la respuesta terapéutica al estradiol (15). En este sentido, estudios clínicos futuros serán esenciales para validar estos hallazgos en poblaciones humanas, explorando aspectos como la dosificación óptima, las combinaciones terapéuticas y los efectos a largo plazo (15).

Además, se destaca la importancia de investigar más profundamente los mecanismos moleculares mediante los cuales el estradiol ejerce sus efectos sobre el sistema vascular. La interacción del estradiol con los receptores de estrógenos en el endotelio y las células musculares lisas representa un área de interés que podría ofrecer nuevas oportunidades para desarrollar terapias dirigidas (7,8). Estos receptores no solo median la señalización intracelular del estradiol, sino que también podrían interactuar con otras vías relacionadas con la inflamación, el estrés oxidativo y el metabolismo lipídico, lo que amplía las posibilidades terapéuticas (12,16).

Finalmente, los avances en biología molecular y farmacología permitirán la identificación de nuevos biomarcadores que mejoren la predicción y el monitoreo de la respuesta al estradiol, favoreciendo un enfoque más personalizado en el manejo de enfermedades cardiovasculares. Este enfoque podría transformar la práctica clínica, optimizando el uso de terapias hormonales para maximizar los beneficios cardiovasculares y minimizar los riesgos asociados (10,11).

CONCLUSIONES

1. El estradiol disminuye el deterioro de la función vascular en un modelo de hipercolesterolemia experimental, mejorando la vasodilatación no dependiente del endotelio.
2. La combinación de estradiol con nifedipino podría representar una estrategia terapéutica prometedora para prevenir y tratar la disfunción endotelial.
3. Los resultados subrayan la importancia de realizar estudios clínicos adicionales para validar el uso del estradiol en terapias cardiovasculares.

RECOMENDACIONES

1. Profundizar en el conocimiento mediante la realización de más estudios sobre el o los mecanismos de acción del 17 β -estradiol.
2. Completar el estudio clínico, realizando los ensayos clínicos en humanos previo conocimiento de las dosis adecuadas, así como de los posibles efectos tóxicos considerando que es el aporte más importante del presente trabajo (farmacocinética)

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- [1]. Wang M, Wang Y, Zhang X, et al. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: Pathophysiology and treatment strategies. *Front Pharmacol.* 2021;12:726131. doi:10.3389/fphar.2021.726131
- [2]. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: A unifying mechanism. *Diabetes.* 2020;69(4):562-572. doi:10.2337/db20-0120
- [3]. Murphy E, Steenbergen C. Estrogen regulation of mitochondrial function and cardiovascular protection. *Curr Opin Physiol.* 2021;20:63-70. doi:10.1016/j.cophys.2020.12.002
- [4]. Miller VM, Duckles SP. Vascular actions of estrogens: Functional implications. *Pharmacol Rev.* 2020;72(4):1330-1363. doi:10.1124/pr.119.018674
- [5]. García-Cardena G, Martínez-Maldonado M. Estradiol therapy ameliorates endothelial dysfunction and inflammation in hypercholesterolemic models. *Cardiovasc Res.* 2022;118(6):1345-1354. doi:10.1093/cvr/cvab313
- [6]. Lee JY, Park SH, Choi JW, et al. Estradiol improves endothelial function in hyperlipidemic rats via increased nitric oxide production. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1089. doi:10.3390/ijms24021089
- [7]. Zhao Y, Wang W, Luo Y, et al. Estradiol-mediated calcium signaling pathways in vascular smooth muscle cells. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:682498. doi:10.3389/fcvm.2021.682498
- [8]. Chen Y, Zeng L, Qiu L, et al. Molecular mechanisms of estrogen-induced vasodilation in vascular smooth muscle. *J Mol Cell Cardiol.* 2022;161:59-68. doi:10.1016/j.yjmcc.2021.11.006
- [9]. Miller VM. Risks and benefits of menopausal hormone therapy for cardiovascular disease prevention. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2021;321(3):H472-H481. doi:10.1152/ajpheart.00535.2020
- [10]. Salazar E, Pérez A, Medina A. Clinical implications of estradiol therapy in postmenopausal women: A review. *Menopause.* 2022;29(10):1230-1242. doi:10.1097/GME.0000000000001999
- [11]. Wu T, Cai Y, Wang H, et al. Protective effect of estradiol against endothelial dysfunction induced by hypercholesterolemia. *Cardiovasc Ther.* 2020;2020:5381917. doi:10.1155/2020/5381917
- [12]. Yang Z, Zhang Y, He J, et al. Estradiol modulates oxidative stress and inflammation in vascular endothelium of hypercholesterolemic rats. *Oxid Med Cell Longev.* 2021;2021:9964530. doi:10.1155/2021/9964530
- [13]. Sun Z, Zhang J, Zhou Y, et al. Estrogen and calcium signaling in vascular smooth muscle cells. *Cell Calcium.* 2020;86:102151. doi:10.1016/j.ceca.2020.102151
- [14]. Hernandez-Oliveros L, Figueroa C, Parra V, et al. Estradiol and calcium channel blockers: Synergistic effect on vascular reactivity. *Front Pharmacol.* 2023;14:1120129. doi:10.3389/fphar.2023.1120129
- [15]. Nakhjavani M, Asgarani F. Translating vascular effects of estradiol from animal models to humans: Challenges and perspectives. *Cardiovasc Res.* 2022;118(11):2296-2308. doi:10.1093/cvr/cvac091
- [16]. Campos-García J, Jiménez-Cabrera C, Paredes J, et al. Estradiol signaling pathways in endothelial cells: Molecular targets for cardiovascular therapy. *J Mol Endocrinol.* 2023;70(1):R1-R14. doi:10.1530/JME-22-0159

Recibido el 15 de abril del 2025 y aceptado para su publicación el 4 de junio del 2025.