



**MINISTERIO DE DEFENSA NACIONAL
INSTITUTO ANTÁRTICO ECUATORIANO
GUAYAQUIL**

(INSERTAR LOGOS DE LAS INSTITUCIONES
EJECUTORAS DEL PROYECTO)

INFORME DE AVANCE/FINAL DE PROYECTO

COMBINACIÓN ROSUVASTATINA - VINO TINTO: EFICACIA EN EL
INCREMENTO SANGUÍNEO DE LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD (C-
HDL) EN UN GRUPO EXPEDICIONARIO, ESTACION PEDRO VICENTE
MALDONADO, VERANO ANTÁRTICO 2019.

2019/PERIODO: Enero a Febrero.

(01/06/2019)

INFORME (DE AVANCE/FINAL)

AÑO 2019

1. DATOS GENERALES

1.1 Nombre del Proyecto:

COMBINACIÓN ROSUVASTATINA - VINO TINTO: EFICACIA EN EL INCREMENTO SANGUÍNEO DE LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD (C-HDL) EN UN GRUPO EXPEDICIONARIO, ESTACION PEDRO VICENTE MALDONADO, VERANO ANTÀRTICO 2019.

1.2 Personal Participante e Instituciones Ejecutoras

Dr. David Fernando Galarza Bernita

Dra. Paola Alexandra Calderón Ruiz

Institución Ejecutora: INAE

Responsable (s) del proyecto:

Dr. David Fernando Galarza Bernita

Dra. Paola Alexandra Calderón Ruiz

1.3 Hipótesis General del Proyecto

H₀: La Rosuvastatina asociada al Vino Tinto elevan las lipoproteínas c-HDL

H₁: La Rosuvastatina asociada al Vino Tinto disminuyó las lipoproteínas c-HDL

1.4 Año/Periodo de Ejecución

Enero a Febrero del año 2019

1.5 Principales Resultados

No se encontró aumento del colesterol HDL, más bien disminuyó un - 17.4% en todo el grupo estudiado, con una media final de 31.2 en relación con la 37.8 inicial. La variación promedio del c-HDL entre el día 0 y final de los 45 días fueron: Grupo Control -14.5% (38.16 ± 6.5 vs 32.63 ± 4.1 , $p=0.038$); Vino Tinto 80 ml/día - 8.98% (33.4 ± 4.5 vs 30.4 ± 5.2 , $p=0.095$); Rosuvastatina 20 mg/día - 23.49% (41.2 ± 11.2 vs 31.5 ± 6.6 , $p=0.055$); Rosuvastatina / Vino Tinto - 22.27% (38.6 ± 3.6 vs 30 ± 4.4 , $p=0.011$)

2. INFORME TÉCNICO

2.1. Resumen

Estudio experimental tipo ensayo clínico, longitudinal, aleatorio, con intervención controlada, realizado en la Estación Científica Ecuatoriana “P. Maldonado” durante el verano polar. Un universo de 21 participantes sanos será asignado al azar a la ingesta diaria de 20 mg de Rosuvastatina y 80 ml de Vino Tinto de forma individual y combinada.

2.2 Introducción

El aumento de peso conlleva a la elevación del perfil lipídico y disminución de las lipoproteínas de alta densidad c-HDL, se determina que en zonas polares donde la ingesta diaria de alimentos sobrepasan las 3.500 calorías, ocurriría este fenómeno para mejorar la tolerancia al frío.^{7,8.}

Las estatinas son fármacos que normalizan los niveles de colesterol y lipoproteínas inhibiendo la enzima HMG-CoA para metabolizar y disminuir las c-LDL, sin embargo estos fármacos tienen un efecto modesto sobre el niveles del c-HDL incrementándolo solo entre un 5 a 16 % al inicio del tratamiento para después decaer^{7,13.} Solo la Pitavastatina consiguió elevarlo el 24%, manteniéndolo por más tiempo que las otras statinas^{4,19.} La respuesta de las c-HDL a las estatinas está determinada por el tipo de estatina, dosis e influencia genética^{10,16.} Existen metanálisis que demuestran que la Rosuvastatina, luego de 6 semanas de su administración, puede elevar más del 7% los niveles de colesterol HDL, además de mejorar su mecanismo protector y funcionalidad antiinflamatoria por incremento de su partícula asociada la α -1-antitripsina (A1AT), actividad de su enzima paraoxonasa -1 (PON-1) y niveles de apoproteína A1^{2,5,9,10,13,14.}

La Rosuvastatina se metaboliza principalmente por el CYP2C9 y escasamente por la enzima Citocromo CYP-450-3A4 por lo cual tiene menos efectos adversos e interacciones con otras moléculas metabolizadas por esta vía^{1.}

En estudios controlados con placebo, el aumento más del triple de las transaminasas sérica, se produjo en el 1,1% de los pacientes que tomaron Rosuvastatina 10 a 40 mg/día, en comparación con el 0,5% de los pacientes tratados con placebo^{1,12.}

El consumo ligero de menos de 30 gramos por día de alcohol en forma de Vino Tinto por su contenido en polifenoles y resveratrol, resulta beneficioso y protector de enfermedad coronaria, dicho efecto se conseguiría al reducir la absorción de colesterol a nivel intestinal, inhibición de la agregación plaquetaria, mejoría de la función endotelial, disminución de la peroxidación de las lipoproteínas c-LDL, aumento de los niveles plasmáticos de las c-HDL y su apolipoproteína A-I, la cual permite que la HDL realice un lavado rápido y transporte eficiente del exceso de colesterol.^{3,7,11,17,18.}

Muchos investigadores han afirmado que el vino es el factor significativo que explicaría la “paradoja francesa” observando que los franceses en general sufren de bajos niveles de enfermedad coronaria a pesar de una dieta rica en grasas saturadas, demostraron que después de cuatro semanas de beber dos vasos de vino tinto al día produjo un pequeño aumento pero estadísticamente significativo, del 11 a 16 por ciento de los niveles de c-HDL, sin embargo, después de las cuatro semanas el resto del perfil lipídico y la relación LDL/HDL no se modificaron^{3,6.}

2.3 Objetivo General

Demostrar la eficacia de ésta combinación, en la elevación de la lipoproteína de alta densidad (c-HDL) en un grupo expedicionario durante 6 semanas en la Antártica.

2.4 Objetivos Parciales

Determinar la variación del índice protector antiaterogénico: CT/HDL.

Comparar la seguridad en la alteración de las enzimas hepáticas.

2.5 Área de Estudio

Médica

2.6 Cronograma del Trabajo

Prevía Expedición en la ciudad de Punta Arenas se extraerá a 21 participantes expedicionarios sanos, una muestra sanguínea luego de 10 horas de ayuno, para determinar el perfil lipídico (Colesterol total, c-HDL, c-LDL, Triglicéridos) y enzimas hepáticas (sGOT/ASAT; sGPT/ALAT).

Al llegar a la Estación Antártica se divide de manera aleatoria en cuatro subgrupos que bajo consentimiento informado y supervisión directa del médico de la Expedición, se les administrará diariamente al primer grupo 20 mg de Rosuvastatina post merienda combinado con una copa de 80ml de Vino Tinto post almuerzo, al segundo grupo con 20 mg de Rosuvastatina, al tercer grupo solo una copa de 80 ml de vino tinto y al cuarto grupo control se lo mantuvo sin medicación ni vino hasta el final de los 45 días que duró el estudio.

2.7 Metodología aplicada y Materiales utilizados

El estudio fue de tipo Ensayo Clínico Experimental, Longitudinal, Aleatorio, de Intervención Controlada por 6 semanas, en 21 pacientes (20 varones y 1 mujer) con edad promedio de 41 años; realizado en la Estación Científica Ecuatoriana “Pedro Vicente Maldonado” durante el verano polar Antártico Enero y Febrero del año 2019.

.

Prevía Expedición en la ciudad de Punta Arenas se extrajo a 21 participantes expedicionarios sanos, una muestra sanguínea luego de 10 horas de ayuno, para determinar el perfil lipídico (Colesterol total, c-HDL, c-LDL, Triglicéridos) y enzimas hepáticas (sGOT/ASAT; sGPT/ALAT).

Al llegar a la Estación Antártica se los dividió de manera aleatoria en cuatro grupos, que bajo consentimiento informado, se les administró diariamente con supervisión directa del médico de la Expedición, al primer grupo 20 mg de Rosuvastatina post merienda combinado con una copa de 80ml de Vino Tinto post almuerzo, al segundo grupo con 20 mg de Rosuvastatina, al tercer grupo solo una copa de 80 ml de vino tinto y al cuarto grupo control se lo mantuvo sin medicación ni vino hasta el final de los 45 días que duró el estudio, todo el grupo se mantuvo con similar ingesta de calorías y gasto energético, también se determinaron otras variables como el índice de masa corporal (IMC) y el porcentaje inicial del riesgo cardiovascular aplicando *el Heart Risk Calculatore de la American College of Cardiology* y la *American Heart Association (ACC/AHA)*. Al final de la Expedición se les extrajo una segunda muestra sanguínea bajo las mismas condiciones y técnica que

la primera al llegar a la ciudad de Punta Arenas. Los datos se recolectaron y se procesaron en Excel, aplicándose una prueba paramétrica de t de student para muestras relacionadas.

2.8 Resultados y Discusión.

Las variación promedio de las lipoproteínas c-HDL en los grupos entre el inicio y el final del estudio fue: Grupo Control -14.5% (38.16 ± 6.5 vs 32.63 ± 4.1 , $p=0.038$); Vino Tinto $80 \text{ ml/día} - 8.98\%$ (33.4 ± 4.5 vs 30.4 ± 5.2 , $p=0.095$); Rosuvastatina $20 \text{ mg/día} - 23.49\%$ (41.2 ± 11.2 vs 31.5 ± 6.6 , $p=0.055$); Rosuvastatina / Vino Tinto $- 22.27\%$ (38.6 ± 3.6 vs 30 ± 4.4 , $p=0.011$).

El c-HDL disminuyo el $- 17.4 \%$ en todo el grupo estudiado, con una media final de 31.2 en relación con la 37.8 inicial. (Gráfico # 1A). La disminución fue menor en el grupo que tomó solo Vino Tinto $- 8.98\%$ (Gráfico # 1B).

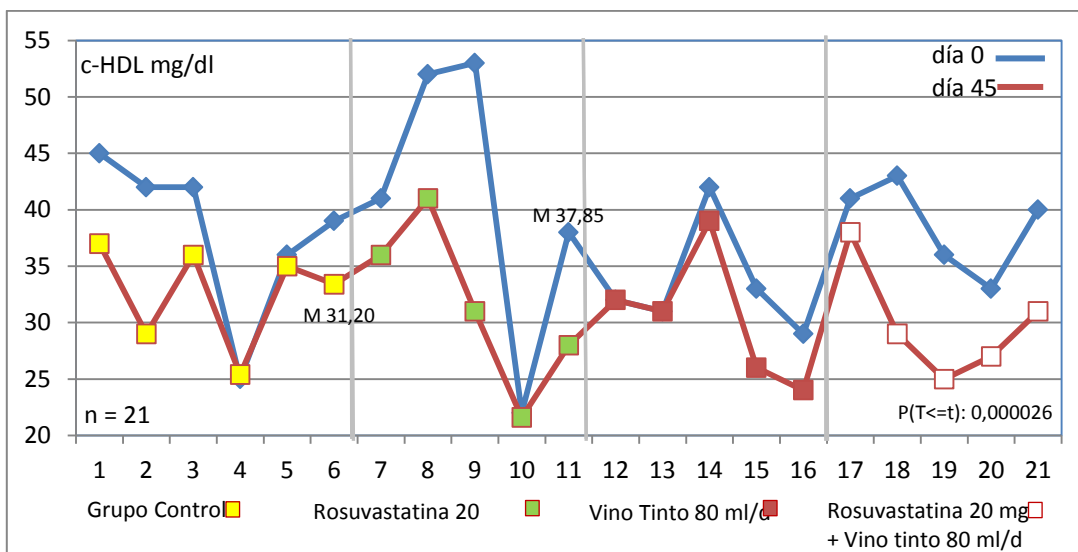


Gráfico 1A: Relación en los Niveles de c-HDL entre el día 0 y los 45 días.

Fuente: Datos del Instituto Antártico Ecuatoriano (INAE) recogidos durante la XXIII Expedición Antártica 2018-2019.

Gráfico 2A: Relacion del indice Colesterol Total/c-HDL entre el inicio y las 6 semnas de intervención.

Fuente: Datos del Instituto Antártico Ecuatoriano (INAE) recogidos durante la XXIII Expedición Antártica 2018-2019.

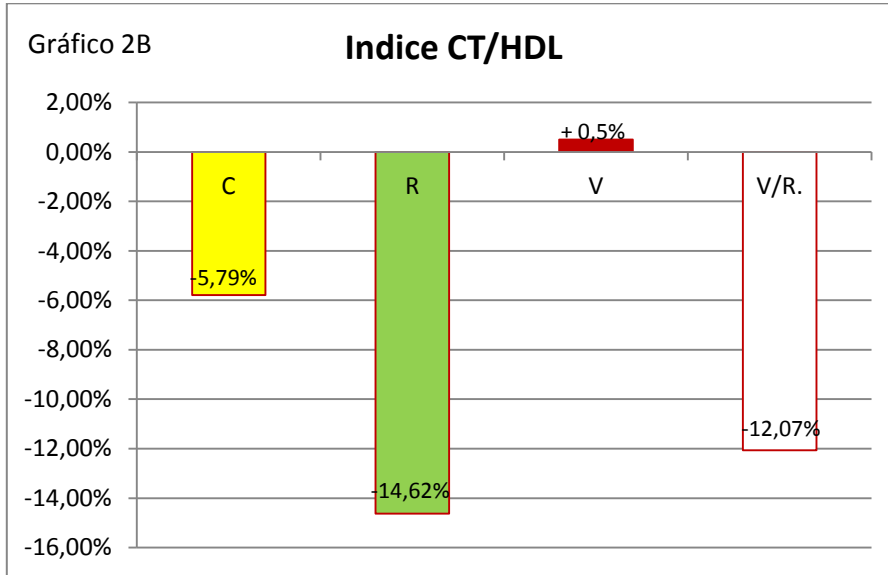


Grafico 2B: Aumento del indice CT/cHDL en + 0,5% en el grupo que tomó Vino Tinto en relación con los otros grupos.

Fuente: Datos del Instituto Antártico Ecuatoriano (INAE) recogidos durante la XXIII Expedición Antártica 2018-2019.

La direrencia del c-LDL en todo el grupo estudiado fue del 25.1% con una media final de 99.2 (día 45) en relación con la inicial de 132.5 (día 0); $p=0.0005$ (<0.05), (Gráfico # 3A). La variación del c-LDL en cada grupo fue: Grupo Control – 23,41% (130,1 \pm 21,4 a 99,6 \pm 18,2); Vino Tinto 80ml/d – 4,69% (133,8 \pm 19,7 a 127,2 \pm 45,2); Rosuvastatina 20 mg/día – 37,69% (125,4 \pm 14,1 a 78,1 \pm 14,8); Rosuvastatina / Vino Tinto – 35% (141,1 \pm 32,8 a 91,7 \pm 32,6).

Observandose una mayor significancia de la disminución en los grupos que tomaron Rosuvastatina (R) – 37,69 % y Rosuvastatina/ Vino Tinto (R/V) – 35% (Gráfico # 3B).

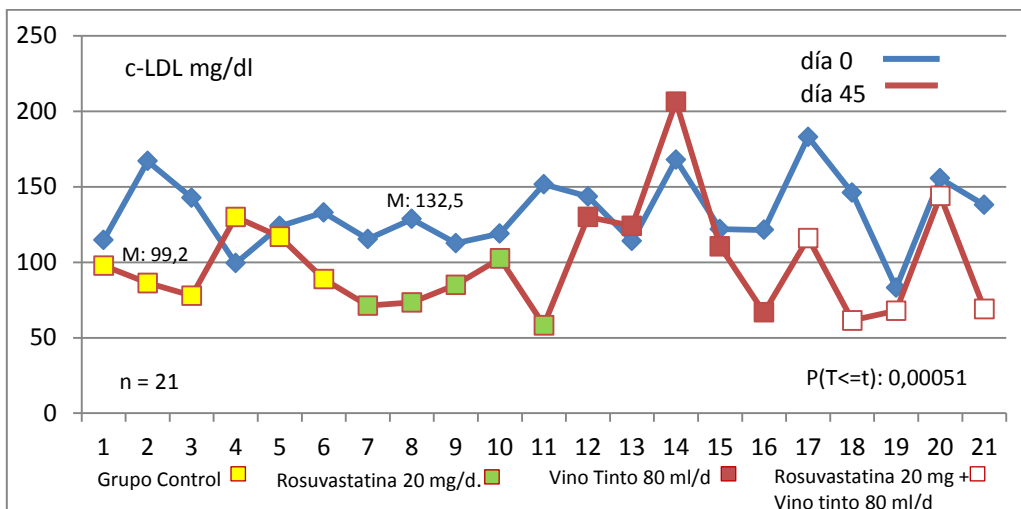


Gráfico 3A: Relacion en los Niveles de c-LDL en todo el grupo.

Fuente: Datos del Instituto Antártico Ecuatoriano (INAE) recogidos durante la XXIII Expedición Antártica 2018-2019.

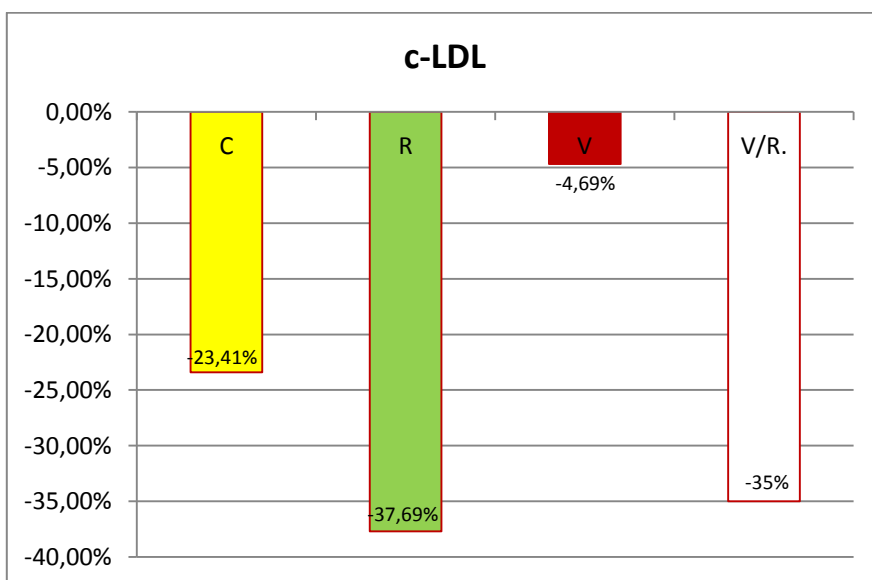


Gráfico 3B: Mayor disminución del c-LDL en los grupos que tomaron Rosuvastatina.

Fuente: Datos del Instituto Antártico Ecuatoriano (INAE) recogidos durante la XXIII Expedición Antártica 2018-2019

Variación de las enzimas hepáticas en el grupo intervenido con Vino Tinto: sGOT: - 39% (32.46 ± 7.94 vs 19.8 ± 3.5 , $p=0.037$) y GPT: - 25,7 % (42.94 ± 20.61 vs 31.36 ± 13.83 , $p=0.073$); Grupo

Rosuvastatina en monoterapia sGOT: + 22.1% (25.5 ± 7.56 vs 31.16 ± 8.69 , $p=0.472$) y sGPT: + 9.5% (35.66 ± 9.39 vs 39.06 ± 15.8 , $p=0.758$). (Gráfico # 5).

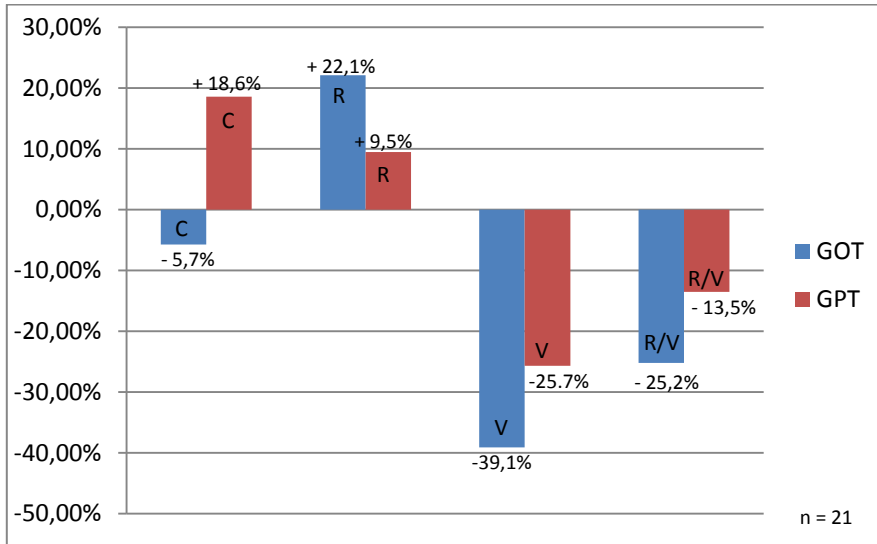


Gráfico 5: Variación de las enzimas hepáticas entre el inicio y final de las 6 semanas.

Fuente: Datos del Instituto Antártico Ecuatoriano (INAE) recogidos durante la XXIII Expedición Antártica 2018-2019.

Discusión:

Las opciones terapéuticas para los sujetos con C-HDL bajo son escasas, con modificación de estilos de vida se pueden llegar a una modificación del 10%, pero se precisarían intervenciones farmacológicas para lograr los objetivos en la mayoría de los sujetos. No obstante, las guías enfatizan que no existe una evidencia clara de que elevar las c.HDL repercuta en una prevención del riesgo cardiovascular, porque se trata de una molécula compleja con distintas subfracciones y su disfunción tendría un efecto mayor en el desarrollo de aterosclerosis que sus bajos niveles, además los péptidos miméticos de su componente Apo A1 le darían una actividad biológica adicional antiinflamatoria e inmunomoduladora ¹⁵.

De los 21 participantes estudiados, 10 eran mayores de 40 años, 3 tuvieron un riesgo cardiovascular inicial calculado > de 7.5 % según la (ACC/AH). (Gráfico # 5)

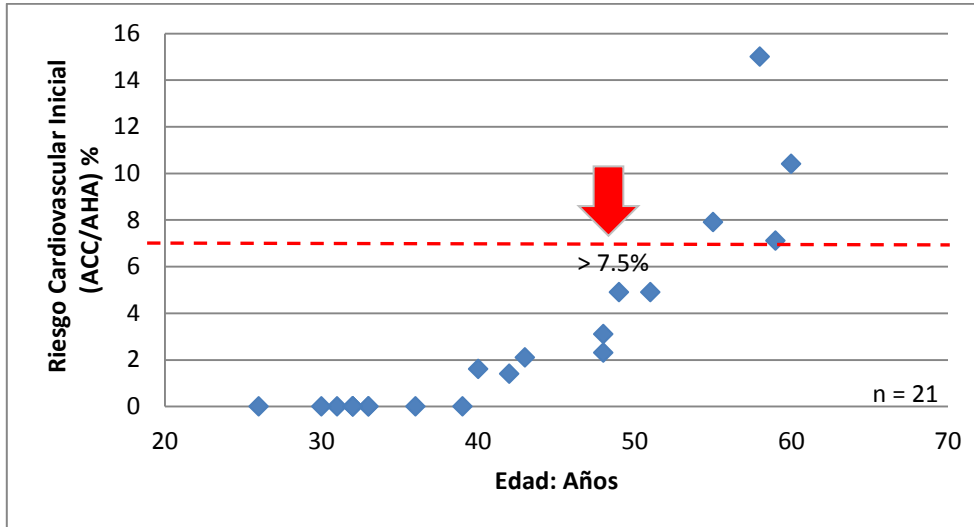


Gráfico 5: Edad y % de Riesgo Cardiovascular Inicial.

Fuente: Datos del Instituto Antártico Ecuatoriano (INAE) recogidos durante la XXIII Expedición Antártica 2018-2019

La combinación Rosuvastatina/Vino Tinto no pudo elevar los niveles de c-HDL que resultó estadísticamente significativa en todo el grupo estudiado con una media final de 31.2 en relación con la 37.8 inicial, con menor significancia en el grupo que tomo solo vino, lo que podría indicar que hubo un factor ambiental o estilo de vida adicional que influyo en todo el grupo durante las 6 semanas en la Antártica (Gráfico # 1A).

La disminución del índice CT/HDL fue clínicamente significativa por la disminución del riesgo aterogénico, pero con menor significancia en el grupo que tomo solo vino. (Gráfico # 2B).

La disminución del c-LDL, con una media final de 99.2 (día 45) en relación con la inicial de 132.5 (día 0); $p=0.0005$ (<0.05), fue de mayor significancia en los grupos que tomaron Rosuvastatina sola y Rosuvastatina + Vino Tinto.. (Gráfico # 3 A y 3 B).

El peso se mantuvo estable en todos los casos con una leve disminución del 2.6% en el IMC con una diferencia promedio de - 0,77 entre el inicio y el final del estudio. (Gráfico # 4).

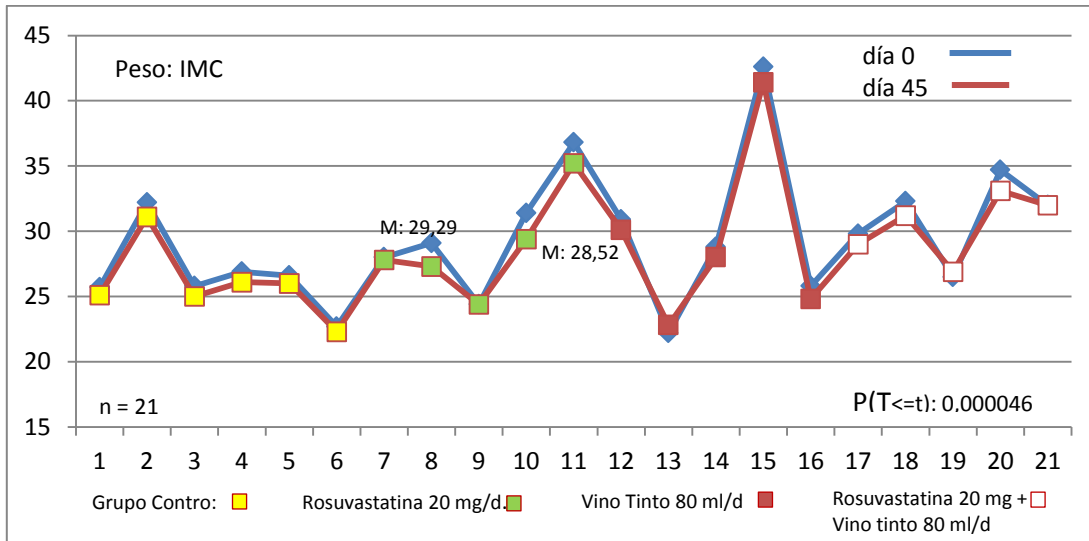


Gráfico 4: Diferencia del IMC entre los días 0 y 45.

Fuente: Datos del Instituto Antártico Ecuatoriano (INAE) recogidos durante la XXIII Expedición Antártica 2018-2019.

La elevación de las enzimas hepáticas en el grupo que tomo Rosuvastatina (R), como monoterapia no fue clínicamente significativa, pero se observó una disminución de estas enzimas en los dos grupos que tomaron Vino Tinto solo (V) y combinado con Rosuvastatina (V/R) GOT – 25,2%; GPT -13% (Gráfico # 6). Demostrando ninguna alteración hepática con la ingesta de 80ml/día de Vino Tinto durante 6 semanas.

Comparando con el estudio efectuado en el 2009 con 40 mg de Atorvastatina/Vino Tinto 50 ml/día por 6 semanas, donde esta combinación tampoco resulto efectiva para aumentar el c-HDL pero si hubo aumento de las enzimas sGOT +57,3% y sGPT +41,9 %⁷ (Gráfico # 6).

Sin embargo creemos que estos resultados siguen condicionados al tamaño de la muestra y duración del estudio.

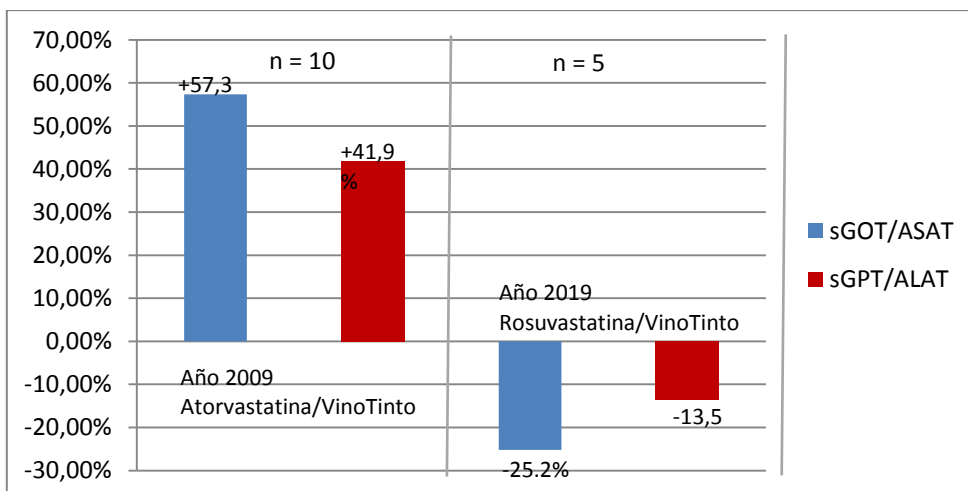


Gráfico 6: Diferencia entre la asociación Atorvastatina + VinoTinto vs Rosuvastatina + VinoTinto, en el aumento de los niveles de transaminasas hepáticas

Fuente: Datos del Instituto Antártico Ecuatoriano (INAE).

2.9 Conclusiones:

1. La Rosuvastatina y el Vino Tinto no lograron elevar los niveles de c-HDL, tampoco se elevó en el grupo control, lo cual puede sugerir un factor ambiental adicional.
2. El índice aterogénico (relación CT/HDL) disminuyó en los grupos que tomaron Rosuvastatina en monoterapia y combinada con Vino, manteniéndose su efecto protector a pesar de disminuir el c-HDL.
3. Las variaciones en las enzimas hepáticas no fueron clínicamente significativas, hubo una discreta elevación en el grupo que tomó Rosuvastatina sola y disminuyeron en los grupos que tomaron Vino, demostrándose ninguna alteración hepática de esta combinación durante las 6 semanas.

2.10 Recomendaciones

The American Heart Association advierte del riesgo de comenzar a beber vino tinto por razones de salud, debido a los posibles efectos negativos del exceso de alcohol. Para los bebedores actuales, la asociación recomienda no beber más de una o dos copas de vino al día junto con los cambios del estilo de vida y el control de los otros factores de riesgo.

2.11Bibliografía:

1. AstraZeneca Pharmaceuticals LP: Crestor (rosuvastatin calcium). Full Prescribing Information. Retrieved 29 November 2016. www.azpicentral.com/crestor/crestor.pdf
2. Bergheanu SC¹, Van Tol A, Dallinga-Thie GM, Liem A, Dunselman PH, Van der Bom JG, Jukema JW: Effect of rosuvastatin versus atorvastatin treatment on paraoxonase-1 activity in men with established cardiovascular disease and a low HDL-cholesterol. *Curr Med Res Opin.* 2007 Sep; 23(9):2235-40.
3. Belleville J¹. The French paradox: possible involvement of ethanol in the protective effect against cardiovascular diseases. *Nutrition.* 2002 Feb;18(2):173-7
4. Barrios V¹, Escobar C². Clinical benefits of pitavastatin: focus on patients with diabetes or at risk of developing diabetes. *Future Cardiol.* 2016 Jul;12(4):449-66. doi: 10.2217/fca-2016-0018. Epub 2016 Apr 14.
5. Barter PJ¹ Brandrup-Wognsen G, Palmer MK, Nicholls SJ: Effect of statins on HDL-C: a complex process unrelated to changes in LDL-C: analysis of the VOYAGER Database. *J Lipid Res.* 2010 Jun; 51(6):1546-53. doi: 10.1194/jlr.P002816. Epub 2009 Dec 2
6. Ferrières J¹: The French paradox: lessons for other countries. *Heart.* 2004 Jan; 90(1): 107–111. PMID: 14676260

7. Galarza D. (2010). Combinación Atorvastatina – Vino tinto: Seguridad y Eficacia en el incremento sanguíneo de las lipoproteínas c-HDL, en un grupo expedicionario antártico. *Revista Naval*: 13(2): 59-63
8. Galarza D. (2007). Correlación entre los niveles sanguíneos de lipoproteína (a) y las lipoproteínas transportadoras de colesterol en un grupo Expedicionario Antártico. *Rev. Medicina U. Católica, Ecuador*: 3(1): 28-33
9. Gordon SM¹, McKenzie B², Kemeh G², Sampson M², Perl S³, Young NS³, Fessler MB⁴, Remaley AT². Rosuvastatin Alters the Proteome of High Density Lipoproteins: Generation of alpha-1-antitrypsin Enriched Particles with Anti-inflammatory Properties. *Mol Cell Proteomics*. 2015 Dec; 14(12):3247-57. doi: 10.1074/mcp.M115.054031. Epub 2015 Oct 19.
10. Kostapanos MS¹, Milionis HJ, Filippatos TD, Christogiannis LG, Bairaktari ET, Tselepis AD, Elisaf MS: Dose-dependent effect of rosuvastatin treatment on HDL-subfraction phenotype in patients with primary hyperlipidemia
J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2009 Mar; 14(1):5-13.
11. Lavy A¹, Fuhrman B, Markel A, Dankner G, Ben-Amotz A, Presser D, Aviram M:.- Effect of dietary supplementation of red or white wine on human blood chemistry, hematology and coagulation: favorable effect of red wine on plasma high-density lipoprotein. *Ann Nutr Metab*. 1994;38(5):287-94.
12. Mckenney JM. Efficacy and safety of rosuvastatin in treatment of dyslipidemia. *Am J Health-Syst Pharm* (2005) Vol 62 May 15, 1033-1047 (ref.5)
13. McTaggart F (Aug 2008). "Effects of statins on high-density lipoproteins: a potential contribution to cardiovascular benefit". *Cardiovasc Drugs Ther*. 22 (4): 321–38.
14. Ooi EM¹, Watts GF, Nestel PJ, Sviridov D, Hoang A, Barrett PH: Dose-dependent regulation of high-density lipoprotein metabolism with rosuvastatin in the metabolic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Feb; 93(2):430-7. Epub 2007 Nov 20.
15. Pérez de Isla L¹; SEC Working Group for the Guidelines for the Management of Dyslipidemias. Sociedad Europea de Cardiología (SEC)- Jerez , Marzo 2017. *Revi Esp Cardiol*. 70(2); 72-77
16. Postmus I¹, Warren HR^{2,3}, Trompet S^{1,4}, Arsenault BJ⁵, Avery CL⁶, Bis JC⁷, Chasman DI^{8,9}, Krauss RM⁷¹, et al. .- Meta-analysis of genome-wide association studies of HDL cholesterol response to statins. *J Med Genet*. 2016 Dec;53(12):835-845. doi: 10.1136/jmedgenet-2016-103966. Epub 2016 Sep
17. Rifichi VA¹, Stephan EM, Schneider SH, Khachadurian AK:.- Red wine inhibits the cell-mediated oxidation of LDL and HDL. *J Am Coll Nutr*. 1999 Apr; 18(2):137-43.
18. Taborsky M, Ostadal P, Adam T, Moravec O, Gloger V, Schee A, Skala T. Red or white wine consumption effect on atherosclerosis in healthy individuals. In *Vino Veritas* study. 2017;118(5):292-298
19. Teramoto, T; Shimano, H; Yokote, K; Urashima, M (October 2009). "Effects of pitavastatin (LIVALO Tablet) on high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in hypercholesterolemia". *J Atheroscler Thromb*. 16: 654–61

3. ANEXOS

4. IMPACTO DEL PROYECTO

4.1 Aplicación de la investigación desarrollada a la solución de los problemas del país.

Mejorar el metabolismo de las lipoproteínas para disminuir su factor de riesgo cardiovascular.

4.2 Transferencia del conocimiento o de la tecnología aplicada a partir de la investigación
efectuada durante el periodo que se informa

.....
.....

4.3 Artículos científicos (Papers) generados durante el período que se informa

.....
.....