



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

Dr. David Fernando Galarza Bernita¹, Dra. Paola Alexandra Calderón Ruiz²

RESUMEN

Introducción: Se realizó un estudio de intervención con Rosuvastatina combinada con Vino Tinto en un grupo expedicionario durante 6 semanas en la Antártica.

Objetivos: Demostrar la eficacia de esta combinación, en la elevación de la lipoproteína de alta densidad (c-HDL).

Metodología: Estudio clínico, longitudinal, aleatorio, de intervención controlada, realizado en la Estación Científica Ecuatoriana "P. Maldonado" durante el verano polar. Un universo de 21 participantes sanos fue asignado al azar a la ingesta diaria de 20 mg de Rosuvastatina y 80ml de vino tinto de forma individual y combinada. Se les extrajo junto con un grupo control muestras sanguíneas, para determinar del perfil lipídico, al inicio y al final del estudio.

Resultados: No se encontró aumento del colesterol HDL, más bien disminuyó en todo el grupo estudiado. 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 20mg/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 , $p=0.011$).

Conclusiones: La disminución del c-HDL fue significativa en los grupos que tomaron Rosuvastatina asociada al Vino Tinto, por lo tanto, no se pudo confirmar la hipótesis de que esta asociación eleve los niveles de c- HDL, aunque el efecto protector antiaterogénico (disminución del índice CT/HDL) se mantuvo.

Palabras clave: Rosuvastatina, Vino Tinto, Lipoproteínas de alta densidad, Antártica.

SUMMARY

Introduction: An intervention study was conducted with Rosuvastatin combined with Red Wine in an expeditionary group for 6 weeks in Antarctica.

Objetives: To demonstrate the efficacy of this combination in the elevation of high density lipoproteins (c-HDL).

Methodology: Clinical, longitudinal, randomized, controlled intervention study conducted at the Ecuadorian Scientific Station "P. Maldonado" during the polar summer. A universe of 21 healthy participants was randomly assigned to the daily intake of 20 mg of Rosuvastatin and 80 ml of Red Wine individually and in combination. They were extracted together with a control group blood samples, to determine the lipid profile, at the beginning and at the end of the study. Results: No increase in HDL cholesterol was found, rather it decreased in the whole group studied. The average variation of c-HDL between day 0 and end of 45 days were: Control Group -14.5% (38.16 ± 6.5 vs 32.63 ± 4.1 , $p=0.038$); Red Wine 80 ml/day - 8.98% (33.4 ± 4.5 vs 30.4 ± 5.2 , $p=0.095$); Rosuvastatin 20 mg/day - 23.49% (41.2 ± 11.2 vs 31.5 ± 6.6 , $p=0.055$); Rosuvastatin / Red Wine - 22.27% (38.6 ± 3.6 vs 30 ± 4.4 , $p=0.011$).

Conclusions: The decrease in HDL-C was significant in the groups that took Rosuvastatin associated with Red Wine, therefore it was not possible to confirm the hypothesis that its association elevates HDL-c levels, although the antiatherogenic protective effect (decrease in CT/HDL index) remained.

Key words: Rosuvastatin, Red Wine, High Density Lipoproteins, Antarctica.

1. Asesor Médico del Instituto Antártico Ecuatoriano (INAE).
2. Médico de la XXIII Expedición Antártica Ecuatoriana

Correspondencia: drgalarzab@hotmail.com, pcr267@hotmail.com

Fecha de Recepción: 26 de Mayo de 2019.

Fecha de Aprobación: 5 de Agosto de 2019.

Este artículo debe ser citado de la siguiente manera:

Galarza D., Calderón P. Combinación Rosuvastatina - Vino Tinto: eficacia en el incremento sanguíneo de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) en un grupo expedicionario, Estación Pedro Vicente Maldonado, verano Antártico 2019: Revista Médica Naval. 2019, Ene-Dic; 22 (1): 20-24

INTRODUCCIÓN

En zonas polares las bajas temperaturas y la ingesta de dietas que sobrepasan las 3.500 calorías al día, origina cambios en el metabolismo basal para mejorar la tolerancia al frío, esto produce aumento de peso con la consiguiente elevación del perfil lipídico y disminución de las lipoproteínas de alta densidad c-HDL (1,2).

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 los niveles del c-HDL incrementándolo solo entre un 5 a 16% al inicio del tratamiento para después decaer (1,3). Solo la Pitavastatina consiguió elevarlo el 24%, manteniéndolo por más tiempo que las otras estatinas (4,5). La respuesta de las c-HDL a las estatinas está determinada por el tipo de estatina, dosis e influencia genética (6,7). 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 (3,8-11).

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 (12,13).

El consumo ligero de menos de 30 gr 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 (1,14-17).

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% 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 (14,18).

METODOLOGÍA

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.

Previo 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 20mg 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 Calculator* 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.

RESULTADOS

La 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 80ml/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 , $p=0.011$).

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

Índice CT/cHDL: Grupo control 5,79% ($5,18 \pm 0,65$ a $4,88 \pm 1,08$); Vino Tinto 80ml/día + 0.50% ($5,93 \pm$

0,47 a 5,96 +/- 0,80); Rosuvastatina 20mg/día 14,62% (5,06 +/- 1,70 a 4,32 +/- 1,30); Rosuvastatina / Vino Tinto 12,07% (5,3 +/- 1,06 a 4,66 +/- 0,74).

La diferencia del índice CT/HDL entre el inicio y el final del estudio fue de $p=0.048$ (<0.05) pero con menor significancia en el grupo que tomó solo vino. (Gráfico 2). El cual aumento el 0,5%.

La diferencia 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 3). La variación del c-LDL en cada grupo fue: Grupo Control 23,41% (130,1 +/- 21,4 a 99,6 +/- 18,2); Vino Tinto 80ml/d 4,69% (133,8 +/- 19,7 a 127,2 +/-

45,2); Rosuvastatina 20 mg/día 37,69% (125,4 +/- 14,1 a 78,1 +/- 14,8); Rosuvastatina / Vino Tinto 35% (141,1 +/- 32,8 a 91,7 +/- 32,6).

Observándose una mayor significancia de la disminución en los grupos que tomaron Rosuvastatina (R) 37,69% y Rosuvastatina/Vino Tinto (R/V) 35%.

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 # 3).

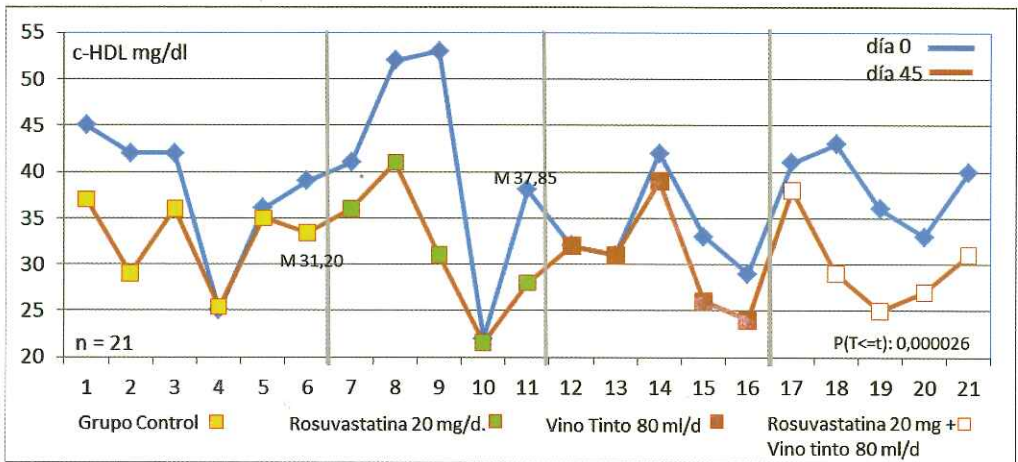


Gráfico 1. Relación en los Niveles de c-HDL entre el día 0 y los 45 días.
Fuente: Datos del Instituto Antártico Ecuatoriano (INAE) recogidos durante la XXIII Expedición Antártica 2018-2019.

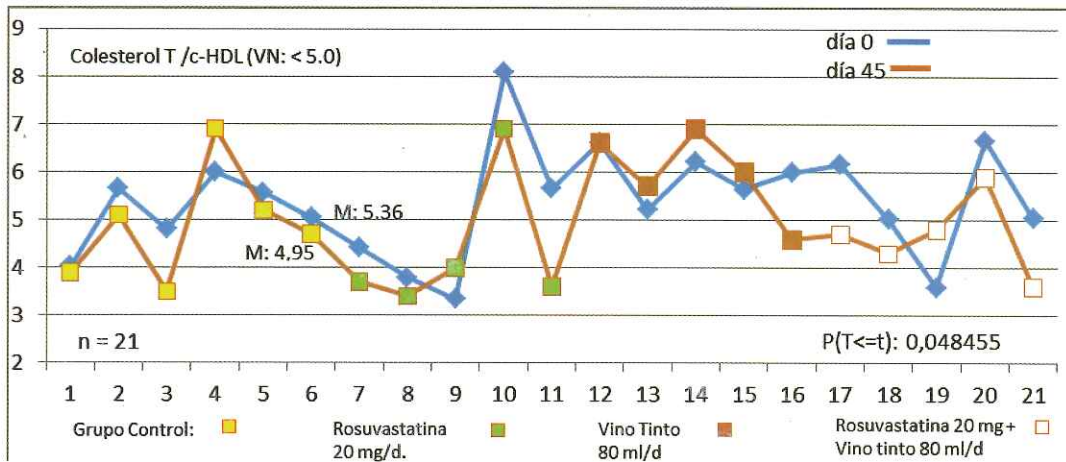


Gráfico 2. Relación del índice Colesterol Total/c-HDL entre el inicio y las 6 semanas de intervención.
Fuente: Datos del INAE recogidos durante la XXIII Expedición Antártica 2018-2019.

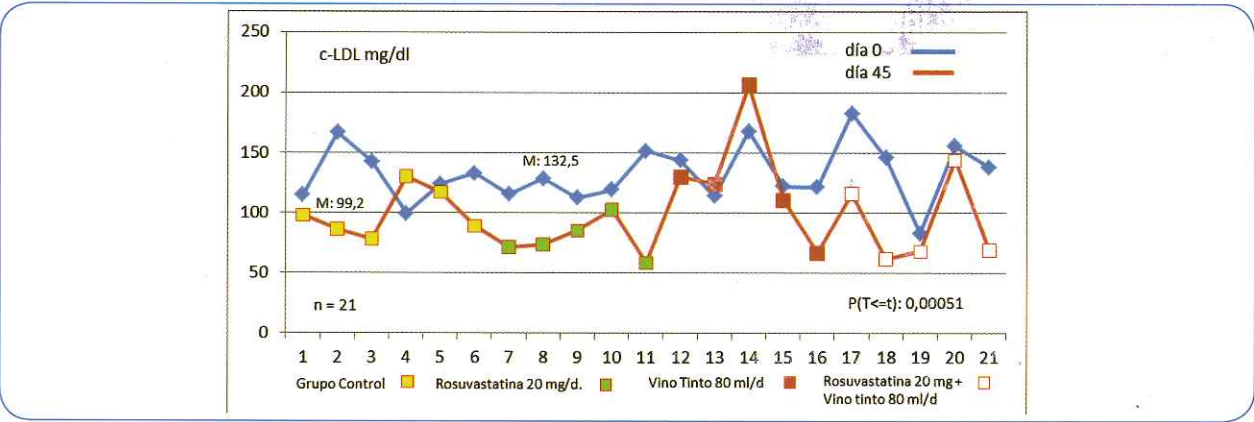


Gráfico 3. Relación en los Niveles de c-LDL en todo el grupo.
Fuente: Datos del INAE recogidos durante la XXIII Expedición Antártica 2018-2019.

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 precisaría 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 repercute en una prevención del riesgo cardiovascular, porque se trata de una molécula compleja con distintas sub-fracciones 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 (19).

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

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 influyó en todo el grupo durante las 6 semanas en la Antártica (Gráfico 1).

La disminución del índice CT/HDL fue clínicamente significativa por la disminución del riesgo aterogénico, pero con menor significancia en el grupo que tomó solo vino.

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).

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.

La elevación de las enzimas hepáticas en el grupo que tomó Rosuvastatina, como monoterapia no fue clínicamente significativa, pero se observó una disminución de estas enzimas en los dos grupos que tomaron Vino Tinto solo y combinado con Rosuvastatina. 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 40mg de Atorvastatina/Vino Tinto 50ml/día por 6 semanas, donde esta combinación tampoco resultó efectiva para aumentar el c-HDL pero si hubo aumento de las enzimas sGOT 57,3% y sGPT 41,9 % (1).

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

CONCLUSIÓN

- 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.

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.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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.
2. 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.
3. McTaggart F (Aug 2008). "Effects of statins on high-density lipoproteins: a potential contribution to cardiovascular benefit". *Cardiovasc Drugs Ther.* 22 (4): 321–38.
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. 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
6. 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
7. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2009 Mar; 14(1):5-13.
8. Bergheanu SC1, Van Tol A, Dallinga-Thie GM, Liem A, Dunselman PH, Van der Born 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.
9. 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
10. 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.
11. 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.
12. AstraZeneca Pharmaceuticals LP: Crestor (rosuvastatin calcium). Full Prescribing Information. Retrieved 29 November 2016. www.azpicentral.com/crestor/crestor.pdf
13. 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)
14. Belleville J1. The French paradox: possible involvement of ethanol in the protective effect against cardiovascular diseases. *Nutrition.* 2002 Feb;18(2):173-7
15. 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.
16. Rifici 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.
17. 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
18. Ferrières J1: The French paradox: lessons for other countries. *Heart.* 2004 Jan; 90(1): 107–111. PMID: 14676260.
19. 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.