

VITATOPS – UN ESTUDIO SOBRE VITAMINAS PARA PREVENIR ACCIDENTES CEREBROVASCULARES

OBJETIVO

El objetivo principal del estudio VITATOPS es determinar si el suministro de suplementos vitamínicos (folato 2 mg, B₆ 25 mg, B₁₂ 500 µg) para mejorar el manejo médico/quirúrgico reducirá la incidencia combinada de recidivas de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y muerte vascular en pacientes que sufrieron recientemente un ataque cerebral o un ataque isquémico transitorio (AIT). Entre los efectos secundarios se encuentran el AIT, la demencia, y la depresión.

ANTECEDENTES

El accidente cerebrovascular es uno de los problemas más importantes que enfrenta la salud pública

Los accidentes cerebrovasculares siguen constituyendo una carga considerable para los mismos pacientes, quienes cuidan de ellos y la sociedad en general. En los países desarrollados constituyen la tercera causa de muerte más común y la causa más importante de discapacidad física a largo plazo. Las estrategias más efectivas para la prevención de los accidentes cerebrovasculares son aquellas que logran modificar de forma satisfactoria los factores de riesgo más importantes que inciden en su desarrollo. Entre éstos se encuentran el control de la presión arterial y del colesterol sanguíneo, dejar de fumar, y otras estrategias como la terapia antitrombótica y, en los casos apropiados, cirugía carotídea. No obstante, los pacientes que sobreviven un accidente cerebrovascular, aun recibiendo los mejores tratamientos médicos y quirúrgicos, siguen corriendo un riesgo considerablemente mayor de sufrir una recidiva u otros episodios vasculares (1).

Las estrategias actuales para la prevención secundaria de accidentes cerebrovasculares no son completamente eficaces ya que éstas no abarcan todas sus causas. En la actualidad solo unos dos tercios de los accidentes cerebrovasculares que ocurren en países desarrollados pueden atribuirse a factores de riesgo genéticos y ambientales definidos (2). Esta surgiendo actualmente gran cantidad de información que señala a la homocisteína plasmática (o sérica) total (tHcy) como un factor de riesgo de accidente cerebrovascular que aún no ha sido reconocido ni tratado.

Datos epidemiológicos

Desde 1969, los episodios vasculares aterotrombóticos han sido vinculados con la tHcy elevada en pacientes con formas diferentes de homocistinuria, sin embargo no fue hasta 1976 que un estudio controlado demostró una relación clara entre la tHcy moderadamente elevada y la aterosclerosis (3).

Accidente cerebrovascular

Una reseña publicada en 1995 (4) identificó diez estudios epidemiológicos prospectivos de 850 pacientes con accidente cerebrovascular (isquémico o hemorrágico)

o ataque isquémico transitorio (AIT) del cerebro. Un análisis combinado de dichos estudios señaló que el riesgo relativo producido por un aumento del 5 $\mu\text{mol/l}$ en el nivel de tHcy es de 1,5 (95% IC: 1,3 a 1,9).

Desde la publicación de este meta-análisis, se llevaron a cabo varios estudios para determinar la función que cumple la tHcy en los accidentes cerebrovasculares y en las enfermedades vasculares. Los estudios de cohortes prospectivos, tal como el British Regional Heart Study (Estudio Cardiológico Regional Británico), han demostrado una relación clara, significativa y gradual entre la tHcy y el accidente cerebrovascular, luego de realizar un ajuste por edad, clase social y factores comunes de riesgo para el accidente cerebrovascular(5). En los estudios caso-control tales como el European Concerted Action Project (Proyecto Europeo de Acción Coordinada) (6) se involucró a 750 pacientes que presentaban enfermedades arteriovasculares y 800 controles, y se observó una relación entre la tHcy y la enfermedad cerebrovascular independiente de otros factores de riesgo reconocidos para accidente cerebrovascular.

Cardiopatía Coronaria

La reseña sistemática más recientes sobre la tHcy y el riesgo de una cardiopatía coronaria involucró a un total de 1000 casos y mostró un RO de 1,3 (1,1 – 1,5) por 5 $\mu\text{mol/L}$ de aumento en la homocisteína plasmática (7).

Disminución de la concentración de homocisteína plasmática mediante el uso de multi-vitaminas.

El tratamiento para disminuir la homocisteína actúa, ya sea aumentando la liberación de ésta mediante la transulfuración, o promoviendo la remetilación de homocisteína a metionina. Basándose en un meta-análisis de 12 ensayos, la Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration o HLTC (Colaboración de Ensayistas para Disminuir la Homocisteína), informó que la administración de 0,5 – 5,0 mg de folato y 0,5 mg de B₁₂ diarios deberían disminuir los niveles de homocisteína sanguínea a aproximadamente un cuarto o un tercio, independientemente de los niveles de referencia (8). Dado que la concentración media de tHcy previa al tratamiento fue de 11,8 $\mu\text{mol/L}$, el suplemento disminuiría el nivel de tHcy sanguíneo de 3,0 – 3,5 $\mu\text{mol/L}$. A partir del meta-análisis de los estudios prospectivos de la tHcy y el riesgo de enfermedad vascular realizados por Boushey et al. (4) éste confirmaría una disminución en el riesgo de enfermedad vascular de un 30-40%.

El estudio de la HLTC no encontró que la administración de vitamina B₆ (dosis promedio de 16,5 mg/día) produjera disminuciones adicionales en el nivel de tHcy (8). No obstante, se observó que el 50% de los pacientes con enfermedad vascular tratados únicamente con B₆ pudieron adaptarse mejor a una carga de metionina, mientras que el resto respondió cuando se agregó folato al tratamiento. Diferentes estudios han utilizado dosis de B₆ que oscilan entre 10 y 250 mg/día sin que exista una prueba clara de una mayor eficacia al utilizar dosis más elevadas dentro de estos límites(9-12).

De estas observaciones se podría inferir que el régimen óptimo para disminuir el nivel de homocisteína consistiría en una combinación de folato, B₆ y B₁₂. A fin de maximizar el potencial que tiene la disminución de la homocisteína en nuestro estudio, hemos elegido tratar a los pacientes con una combinación diaria de 2 mg de folato, 25 mg de B₆ y 500 μg de B₁₂. Se evitarán dosis más elevadas de B₆ pues existen informes de casos

aislados de neuropatía con dosis de apenas 200 mg/día. Debido a que un 1 a 3% de B₁₂ suministrada por vía oral se absorbe a partir de una difusión simple(13), la adición de 500 µg/d de B₁₂ corregirá la mayoría de los casos con deficiencia subclínica de B₁₂, y por lo tanto se disminuirán las preocupaciones en cuanto al potencial del folato para ocultar la aparición de la deficiencia de B₁₂.

Resumen

Existe un conjunto considerable de pruebas epidemiológicas que relacionan de forma consistente y sólida el aumento de tHcy con un riesgo creciente de enfermedad vascular. A pesar de que no existe una coherencia plena entre los estudios, el patrón general es claro, aun cuando existen diferencias en el diseño del estudio, el poder estadístico y el factor de posibilidad aleatorio. Es posible que la preponderancia de los estudios publicados que muestran una asociación positiva reflejen una tendencia de publicación, pero la explicación más probable en cuanto a dichas incongruencias es que los estudios negativos son catalogados como tales, falsamente, debido a insuficiencias en sus diseños, su falta de poder estadístico o de efectos aleatorios. En suma, existen pruebas epidemiológicas sólidas en cuanto a la existencia de una relación dosis-dependiente, coherente e independiente entre los niveles plasmáticos de tHcy y la morbilidad y mortalidad por enfermedad vascular (accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y enfermedad vascular periférica). No obstante, un experimento verdadero (un ensayo clínico aleatorio como el que proponemos llevar a cabo) proporcionaría la mejor prueba para poder determinar si hay una relación casual entre los niveles de tHcy plasmáticos y el desarrollo de enfermedad vascular (8, 14). Mientras no se disponga de pruebas provenientes de un ensayo aleatorio controlado no se puede considerar a una terapia multi-vitamínica como un método adecuado para tratar a personas que corren riesgo de sufrir enfermedades vasculares.

Estadísticamente, resulta más eficaz llevar a cabo dicho experimento en una población que corre un riesgo absoluto elevado y que pertenece al grupo de mayor interés. Es de conocimiento general que quienes sobrevivieron a un accidente cerebrovascular corren un riesgo muy elevado de sufrir tanto episodios coronarios como así también nuevos episodios cerebrovasculares en comparación con la población general (1). Por ello, estas personas constituyen un material inmejorable para comprobar las hipótesis que relacionan a la tHcy con la enfermedad vascular. Puesto que el nivel de tHcy es un factor de riesgo **gradual** para la enfermedad vascular, hemos elegido randomizar a todos los pacientes con accidente cerebrovascular, ya sea suministrándoles vitaminas o placebo, sin tener en cuenta sus niveles plasmáticos de tHcy de referencia. Un enfoque amplio como éste asegurará que los resultados de este estudio sean de gran aplicación. Nosotros proponemos llevar a cabo pruebas ML y mediciones detalladas de los niveles de referencia y de serie de las vitaminas y la tHcy del sub-grupo de pacientes reclutados del Royal Perth Hospital de Australia, a fin de determinar si dichas pruebas son capaces de identificar subgrupos de pacientes con mayores posibilidades de beneficiarse con la terapia multi-vitamínica.

PLAN DE INVESTIGACIÓN

El estudio VITATOPS es un ensayo multicéntrico, aleatorio, a doble ciego, controlado con placebo para la prevención secundaria de episodios vasculares en pacientes que sufrieron un accidente cerebrovascular o un ataque isquémico cerebral transitorio (AIT) reciente. Los pacientes que reúnen los requisitos necesarios se randomizan a doble

ciego para recibir ya sea multi-vitaminas (2 mg de folato, 25 mg de B₆, 500 µg de B₁₂) o placebo, un comprimido diario.

El ensayo se llevará a cabo durante cinco años, con pacientes que participarán, por separado, entre uno y cinco años. Se reclutará un total de 8000 pacientes y se espera randomizar a 1250 pacientes en el año 2000. Para fines del año 2001 se habrán randomizado 3000 pacientes, 5000 para fines del 2002 y 8000 para fines del año 2003. Una comisión independiente de monitoreo de datos llevará a cabo análisis provisionales de 1500 pacientes y de 3000 pacientes sometidos a seguimiento durante 12 meses a partir de la randomización. La comisión notificará a los investigadores, a partir del uso de criterios estadísticos para desviaciones aceptables de hipótesis nulas, si se puede continuar con el reclutamiento o si se debe poner término al estudio.

Reclutamiento y randomización

Todos los pacientes que se presenten ante uno de los neurólogos o médicos clínicos que participan en este estudio y que hayan sufrido un ataque isquémico transitorio o AIT (ocular o cerebral) en los siete meses previos a la consulta, reunirán los requisitos necesarios para este ensayo. Los criterios de exclusión son los siguientes: ingesta de ácido fólico por consejo médico; uso de suplementos vitamínicos que contengan folato, B₆ o B₁₂; tratamiento con metotrexato por cualquier motivo; embarazo o mujeres que corren riesgo de quedar embarazadas; expectativa de vida limitada.

Medicación piloto:

Los comprimidos activos contienen una combinación de 2 mg de folato, 25 mg de B₆ y 500 µg de B₁₂ diarios. Los comprimidos de placebo poseen el mismo aspecto, sabor y textura que el de la preparación vitamínica.

Randomización y suministro de la medicación piloto

Hemos preparado códigos de randomización como bloques permutados aleatorios estratificados por el hospital. La randomización se lleva a cabo a partir de un servicio telefónico central disponible las 24 horas o a través de un sitio interactivo en la red (<http://vitatops.highway1.com.au>) que, previo a la randomización, permitirá también un control final sobre los requisitos necesarios. Cuando el investigador proporciona los datos de referencia, el servicio de randomización le asigna al paciente el número para el paquete de tratamiento de randomización de los destinados a dicho hospital y que queda registrado en un formulario de Inscripción. La administración subsiguiente de la medicación piloto se realiza al momento de las citas de seguimiento cada seis meses. La administración de la medicación piloto se suspenderá a pedido del paciente o en caso de que se sospeche que el paciente no coopera como es debido. Además, la administración de la medicación piloto se suspenderá en caso de que surgiera un episodio adverso grave.

Seguimiento

Los dos primeros seguimientos se llevarán a cabo a los 3 y 6 meses del ingreso al estudio y a partir de entonces se realizarán cada seis meses. En cada visita de control se reunirán datos siguiendo las siguientes variables: incidencia de episodios importantes,

episodios adversos, uso de vitaminas y cumplimiento con la medicación piloto, medidas de prevención secundarias de accidentes cerebrovasculares y cirugía cardiovascular o angioplastía.

Entre las medidas de resultados secundarios se encuentran el AIT, la depresión, la demencia, la amputación del miembro inferior por EAP.

Medición del Resultado

El resultado principal lo integra cualquier episodio que ocurra de la siguiente combinación: ‘accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o muerte por cualquier causa vascular’. Una comisión independiente llevará a cabo una auditoría de cada uno de estos episodios.

Episodios Adversos

En caso de que existiera sospecha clínica de desarrollo de neuropatía, se recomiendan ensayos con vitamina B₆ y B₁₂. En caso contrario, el paciente será controlado de acuerdo al criterio del investigador responsable. Si se sospecha que la medicación utilizada para el estudio esta ligada al desarrollo de neuropatía, ésta será suspendida. Cualquier episodio adverso se registrará de forma separada en un Formulario sobre Informes de Episodios Significativos y Adversos y se enviará a la Oficina de Ensayos. Todos los episodios adversos serán examinados por una comisión de seguridad que no será independiente y que informará a la Comisión Ejecutiva.

Consideraciones éticas

Declaración de Helsinki

Este ensayo se realizará conforme a la Declaración de Helsinki.

Consentimiento informado

Tras verificar los criterios de inclusión y exclusión, los pacientes deberán proporcionar un consentimiento informado por escrito conforme a los requisitos del Local Institutional Ethics Review Committee (Comisión de Revisión Ética Institucional Local).

Confidencialidad

Los datos y los resultados de todas las pruebas de pacientes se manejarán con discreción absoluta y se mantendrán bajo llave cuando no se encuentren en uso.

Suspensión de la medicación piloto

La medicación piloto se suspenderá cuando el paciente lo solicite. Además, se suspenderá la medicación piloto en caso de ocurrir un episodio adverso grave. No obstante, se debería continuar con el seguimiento de todos estos pacientes en caso de producirse episodios o muerte por cualquier causa.

Consideraciones estadísticas

El tamaño de la muestra de nuestro análisis se basa en una incidencia anual esperada del 8% para episodio de resultado primario en el grupo placebo, reclutamiento de

pacientes durante un periodo de 4 años, grupos de intervención y placebo de igual tamaño, seguimiento mínimo de un año para el último paciente randomizado, error de tipo I del 5% y de tipo II del 20%. Suponiendo un seguimiento promedio de 2 años, se requeriría un tamaño de la muestra de 3982 pacientes en cada grupo. Nosotros nos hemos propuesto como objetivo un tamaño de la muestra de 8000 pacientes. En el año 2000 se espera randomizar a 1250 pacientes. Para fines del año 2001 se espera haber randomizado 3000 pacientes, 5000 pacientes para fines del 2002 y 8000 para fines del 2003.

Análisis final

El análisis final llevará a cabo una comparación de la incidencia del episodio de resultado primario entre los grupos tratados con vitaminas y placebo. Se utilizarán dos estrategias analíticas: un análisis denominado “intención de tratar” y otro denominado “en tratamiento”. El análisis primario será el denominado “intención de tratar”. Los episodios en el análisis “en tratamiento” serán incluidos únicamente si ocurren durante o dentro de los 28 días de interrumpida la medicación. Para la comparación gráfica de supervivencia sin accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o muerte vascular se utilizarán curvas Kaplan-Meier y su comparación se llevará a cabo mediante una prueba bilateral Mantel-Haenszel. Los modelos de riesgo proporcional de Cox se utilizarán para realizar ajustes en caso de que hubiera diferencias en los pronósticos de referencia de las variables.

A fin de identificar los subgrupos de pacientes con el mayor riesgo de recidiva vascular y aquellos que obtendrán los mayores beneficios de la terapia de disminución de Hcy se han planificado los siguientes análisis de subgrupos (que tienen como variable dependiente al resultado de estudio primario): edad, sexo, origen étnico, síndrome clínico, patología (AIT, accidente cerebrovascular isquémico, accidente cerebrovascular hemorrágico), patogénesis (vasos sanguíneos grandes, vasos sanguíneos pequeños, hemorragia intracraneal embólica primaria), grado de severidad del accidente cerebrovascular (Puntaje de Discapacidad Oxford ≤ 2 , ≥ 3) y genotipo MTHFR.

Los datos provenientes del subgrupo de pacientes reclutados del Royal Perth Hospital, en Australia, serán examinados para determinar la relación entre el impacto del tratamiento y el nivel de tHcy de referencia. Estos estudios minuciosos, no obstante, son demasiado costosos y complicados como para garantizar su realización en todos los pacientes considerados para el reclutamiento a VITATOPS. La inclusión de dichos estudios en el protocolo proporcionará una falta de incentivo importante para participar en el estudio (15) y la utilización de los mismos para seleccionar pacientes para el tratamiento limitará, desde el comienzo, la capacidad potencial de que el ensayo tenga un resultado positivo.

Se ha establecido la oficina de estudio en la Unidad de Accidentes Cerebrovasculares del Royal Perth Hospital en Australia. Una reconocida empresa farmacéutica australiana ha suministrado los comprimidos activos y placebos de sabor y apariencia idénticas. A fin de promover una comunicación clara y uniforme entre los hospitales participantes y la Oficina de Ensayo, se ha designado un solo neurólogo o médico clínico como responsable de la organización del estudio VITATOPS en cada centro.

REFERENCIAS

1. Caprie Steering Committee (Comisión de Dirección Caprie). Ensayo randomizado a ciego del clopidogrel versus la aspirina en pacientes con riesgo de sufrir episodios isquémicos. *Lancet* 1996;348:1329-39.
2. Whisnant J. Modelación de los factores de riesgo para el ataque cerebral isquémico. The Willis Lecture (Conferencia Willis). *Accidente cerebrovascular* 1997;28:1839-43.
3. Wilcken D, Wilcken B. La patogénesis de la enfermedad arterial coronaria. Una función posible para el metabolismo de la metionina. *J Clin Invest* 1976;57:1079-82.
4. Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS. Una evaluación cuantitativa de la homocisteína plasmática como un factor de riesgo de enfermedad vascular. *Journal of the American Medical Association (Publicación de la Asociación Médica Norte Americana)* 1995;274:1049-57.
5. Perry IJ, Refsum H, Morris RW. Estudio prospectivo de la concentración de homocisteína total plasmática y el riesgo de accidente cerebrovascular en hombres británicos de mediana edad. *Lancet* 1995;346:1395-8.
6. Graham IM, Daly LE, Refsum HM. The European Concerted Action Project (Proyecto Europeo de Acción Coordinada) La homocisteína plasmática como factor de riesgo de enfermedad vascular. *JAMA* 1997;277:1775-81.
7. Danesh J, Lewington S. Homocisteína plasmática y cardiopatía coronaria: revisión sistemática de los estudios epidemiológicos publicados. *Journal of Cardiovascular Risk (Publicación sobre Riesgo Cardiovascular)* 1998;5:229-32.
8. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration (Colaboración de Ensayistas para Disminuir la Homocisteína). Disminución de la homocisteína sanguínea con suplementos basados en ácido fólico: meta-análisis del ensayo randomizado. *BMJ* 1998;316:894-8.
9. Franken DG, Boers GHJ, Blom HJ. Tratamiento de la hiperhomocisteinemia moderada en pacientes con enfermedad vascular. *Arteriosclerosis, Trombosis y Biología Vascular* 1994;14:465-70.
10. Guttormsen AB, Ueland PM, Nesthus I. Determinantes y receptividad vitamínica de la hiperhomocisteinemia intermedia (≥ 40 $\mu\text{mol/litro}$). The Hordaland homocysteine study (Estudio de homocisteína de Hordaland). *Journal of Clinical Investigation (Publicación de Investigación Clínica)* 1996;98:2174-83.
11. Ubbink JB, Vermaak WJH, van der Merwe A, Becker PJ. Situación nutritiva de folato, vitamina B-6 y vitamina B-12 en hombres con hiperhomocisteinemia. *American Journal of Clinical Nutrition (Publicación Norteamericana de Nutrición Clínica)* 1993;57:47-53.
12. Van den Berg M, Franken DG, Boers GHJ. Vitamina B6 combinada más terapia de Folato en pacientes jóvenes con arteriosclerosis e hiperhomocisteinemia. *Journal of Vascular Surgery (Publicación de Cirugía Vascular)* 1994;20:933-40.
13. Savage DG, Lindenbaum J. Interacciones de folato-cobalamina. En: Bailey LB, ed. *Folate in Health and Disease (El Folato en la Salud y la Enfermedad)* Nueva York NY: Marcel Dekker Inc, 1995:285.
14. Graham I. Los ataques de corazón y la homocisteína. *British Medical Journal (Publicación Británica Médica)* 1996;313:1419-20.
15. Yusuf S, Collins R, Peto R. ¿ Por qué necesitamos algunos ensayos extensos simples, randomizados? *Stats Med* 1984;3(409-20).