

Centro UC
Evidencias



INFORME DE SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES
Guía de Práctica Clínica Disrafias Espinales- 2017

Índice

Introducción	3
Métodos	3
Formato de la Tabla SoF	4
Resultados	5
Pregunta 1 - Ácido fólico en dosis altas en población fortificada, de alto riesgo.....	5
Pregunta 2.- Ecografía a las 20-24 semanas para detección de defectos del cierre del tubo neural	9

INTRODUCCIÓN

La síntesis de evidencia constituye una etapa fundamental dentro del desarrollo de una guía de práctica clínica. Tanto la realización de metanálisis como la elaboración de tablas *Summary of Findings* (Resumen de resultados) con el método Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) requieren de profesionales con experticia en estadística y epidemiología clínica y transferencia del conocimiento.

A solicitud del Ministerio de Salud de Chile (MINSAL), el Centro de Evidencia UC (CEUC) llevó a cabo el análisis de la evidencia científica recopilada a través de la plataforma Living Overview of the Evidence de Epistemonikos (https://love.epistemonikos.org/#/diseases/neural_tube_defects/about), para proceder a su síntesis y luego a la elaboración de tablas Summary of Findings Tables con el método GRADE.

Se recibió un total de 2 preguntas, las cuales fueron entregadas por parte del MINSAL, provenientes del trabajo previo entre el equipo metodológico de MINSAL y de expertos temáticos convocados con dicho propósito.

MÉTODOS

La elaboración de las tablas de evidencia se genera de forma estandarizada y replicable siguiendo la siguiente secuencia.

- 1- **Análisis de preguntas y obtención de texto completo de artículos incluidos:** Se analizaron las preguntas y se realizaron sugerencias de mejoras que fuesen pertinentes en aras de resguardar la calidad del proceso. Se revisaron todos los estudios primarios identificados en la búsqueda (aleatorizados si es que estos son suficientes) y se obtuvieron los textos completos de los artículos relevantes para realizar la síntesis de evidencia.
- 2- **Extracción de datos.** Para este proceso se utilizó una planilla estándar adecuada para este proyecto específico. Los datos se extrajeron de dos fuentes diferentes (por duplicado), como resguardo para la minimización de errores y sesgo:
 - a. *Extracción desde revisiones sistemáticas:* Se extrajeron los datos directamente desde las revisiones sistemáticas que reporten haber encontrado y analizado en los estudios primarios. Por ejemplo, desenlaces, riesgo de sesgo de los estudios primarios y datos necesarios para reconstruir un metanálisis. Estos datos se procesaron a través del programa RevMan.
 - b. *Se extrajo la misma información directamente desde los estudios primarios.*En caso de encontrarse discrepancias de los datos, estas fueron resueltas a través de un análisis de la situación y acuerdo entre a lo menos dos miembros del equipo del proyecto.
- 3- **Evaluación del riesgo de sesgo de estudios incluidos.** La evaluación del riesgo de sesgo se realizó en duplicado:

- a. Analizando las evaluaciones de riesgo de sesgo descritas por las revisiones sistemáticas.
- b. Evaluando directamente a través de una metodología estandarizada, validada y reproducible el riesgo de sesgo de cada estudio primario incluido.

Los detalles de estas evaluaciones se consignaron en plantilla específica para ese propósito.

- 4- Metanálisis.** Cada vez que fuese factible se generó un metanálisis con la información extraída de los estudios primarios y las revisiones sistemáticas. Éste se confeccionó a través de un procedimiento estándar y validado, utilizando el software RevMan.
- 5- Tabla resumen de evidencia (Summary of findings - SoF).** Se construyó una tabla de resumen con los principales resultados de la revisión de la evidencia para cada pregunta definida. Esta tabla se elaboró de acuerdo a los requerimientos del MINSAL, es decir, utilizando como base la metodología GRADE.
Se adjuntó un formato sugerido, basado en los últimos artículos del método GRADE y evaluación de experiencia de usuarios. El MINSAL tomó la decisión final de qué formato seleccionar.
Las tablas SoF fueron desarrolladas por el equipo de CEUC y cada una de ellas fue verificada por un investigador senior con vasta experiencia en el desarrollo de estos instrumentos. Todos los cálculos matemático-estadísticos fueron realizados a través de los programas RevMan y GRADE.
- 6- Tabla GRADE a formato GDT GRADE pro.** Una vez terminadas las tablas de evidencia GRADE en el formato definido en el paso previo, se generará su equivalente en el software GDT GRADE pro, manteniendo todos los datos destacados por el solicitante.

FORMATO DE LA TABLA SoF

La tabla se desarrolló en español y con siguiente formato:

- Primera columna: Desenlaces.
- Segunda columna: Efecto relativo y su intervalo de confianza 95%, número de participantes y número de estudios.
- Tercera columna: Efecto absoluto esperado en el grupo SIN la intervención expresado como frecuencia natural por 1.000 individuos.
- Cuarta columna: Efecto absoluto esperado en el grupo CON la intervención expresado en frecuencia natural por 1.000 individuos.
- Quinta columna: Diferencia absoluta esperada entre el grupo SIN y CON la intervención expresado en frecuencia natural por 1.000 individuos más su correspondiente intervalo de confianza 95%.
- Sexta columna: evaluación de la certeza de la evidencia siguiendo el método GRADE.
- Séptima columna: mensaje clave respecto del efecto de la intervención.

Si la certeza de la evidencia es distinta de ALTA, se incluyó una nota al pie de la tabla explicando claramente el criterio que se usó para disminuirla.

RESULTADOS

PREGUNTA 1 - ÁCIDO FÓLICO EN DOSIS ALTAS EN POBLACIÓN FORTIFICADA, DE ALTO RIESGO

Pregunta solicitada: En mujeres con factores de riesgo (hijo anterior con defecto del tubo neural, uso de anticonvulsivantes, dieta baja en harina, exposición a pesticidas), previo a un embarazo y embarazadas en primer trimestre del embarazo, ¿Se debe administrar ácido fólico 4 mg/día, 3 meses antes y hasta la semana 12 de edad gestacional, en comparación a no dar suplementación adicional?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Mujeres embarazadas con factores de riesgo

INTERVENCIÓN

Ácido fólico

COMPARACIÓN

Placebo o no tratamiento

DESENLACE (OUTCOME)

Defectos del tubo neural

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 4 revisiones sistemáticas [1-4] que incluyen 5 ensayos aleatorizados [5-9].

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	4 [1-4]
Estudios primarios	5 [5-9]

Ver resultados de [Link a la pregunta en L·OVE](#) en plataforma L·OVE

Estimador del efecto

Se realizó un análisis de la matriz de evidencia ([Ácido fólico periconcepcional para prevenir defectos del tubo neural](#)). Dos revisiones incluyen el total de los ensayos [1,2], incluyendo una revisión Cochrane [2], de alta calidad metodológica y claridad en el reporte, por lo que se utilizaron los metanálisis reportados por ésta para construir la tabla de resumen de resultados.

- 4 de los 5 ensayos corresponden a países de altos ingresos en los cuales existe fortificación con ácido fólico de los alimentos.
- 4 de los 5 ensayos corresponden a mujeres con factores de riesgo.

Sólo uno de los ensayos utiliza una dosis diaria de 4 mg o más [8]. Sin embargo, el test de interacción muestra que no hay diferencias significativas en el efecto que se observa con mayores y menores dosis en esta población, por lo que se utilizó el resultado combinado de los 5 estudios [5-9].

La confección de la tabla con el único estudio que responde exactamente a la pregunta [5] no lleva a una mayor certeza, sino lo contrario.

Metanálisis

Outcome: 3 Neural tube defects (by daily dose)

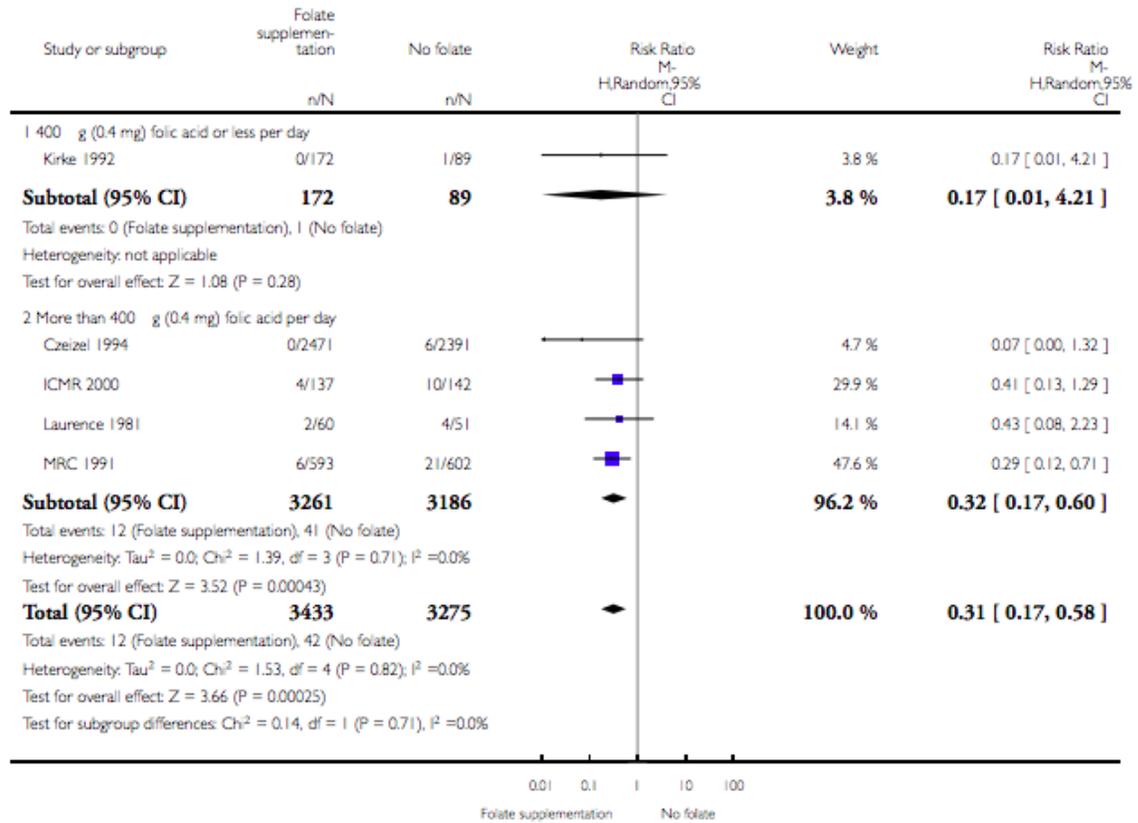


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

<p>ÁCIDO FÓLICO EN DOSIS ALTAS PARA PREVENIR DEFECTOS DEL TUBO NEURAL EN MUJERES CON FACTORES DE RIESGO</p>						
Pacientes	Mujeres con factores de riesgo (hijo anterior con defecto del tubo neural, uso de anticonvulsivantes, dieta baja en harina, exposición a pesticidas) en poblaciones que utilizan fortificación, en países de ingresos medio-altos o altos.					
Intervención	Ácido fólico en dosis alta					
Comparación	No utilizar suplementación					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN folato	CON folato	Diferencia (IC 95%)		
Defectos del tubo neural	RR 0,31 (0,17 a 0,58) (5 ensayo/6.708 pacientes) [5-9]	13 por 1.000	4 por 1.000	Diferencia: 9 menos por 1.000 (5 menos a 11 menos)	⊕⊕⊕○ ^{1,2} Moderada	La suplementación probablemente disminuye el riesgo de defectos del tubo neural.

IC: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group

*Los riesgos SIN ácido fólico están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON ácido fólico (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo ya que 4 de los 5 estudios tienen riesgo de sesgo moderado o alto.

² Si bien sólo 1 de los 5 ensayos utiliza dosis alta, no se disminuyó la certeza de la evidencia por este factor, ya que esto habría aumentado el efecto y reforzado la conclusión.

Fecha de elaboración de la tabla: 1 de Noviembre de 2017

Referencias

1. Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. International journal of epidemiology. 2010;39 Suppl 1(SUPPL. 1):i110-21.
2. De-Regil LM, Peña-Rosas JP, Fernández-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015;12(12):CD007950.
3. Ramakrishnan U, Grant F, Goldenberg T, Zongrone A, Martorell R. Effect of women's nutrition before and during early pregnancy on maternal and infant outcomes: a systematic review. Paediatric and perinatal epidemiology. 2012;26 Suppl 1(SUPPL. 1):285-301.
4. Central Technical Co-ordinating Unit, ICMR Central Technical Co-ordinating Unit, ICMR.. Multicentric study of efficacy of periconceptional folic acid containing vitamin supplementation in prevention of open neural tube defects from India. The Indian journal of medical research. 2000;112:206-11.
5. Wolf HT, Hegaard HK, Huusom LD, Pinborg AB. Multivitamin use and adverse birth outcomes in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. American journal of obstetrics and gynecology. 2017;216(4):404.e1-404.e30.
6. Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. The New England journal of medicine. 1992;327(26):1832-5.
7. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. Lancet. 1991;338(8760):131-7.

8. Kirke PN, Daly LE, Elwood JH. A randomised trial of low dose folic acid to prevent neural tube defects. The Irish Vitamin Study Group. *Archives of disease in childhood*. 1992;67(12):1442-6.
9. Laurence KM, James N, Miller MH, Tennant GB, Campbell H. Double-blind randomised controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects. *British medical journal (Clinical research ed.)*. 1981;282(6275):1509-11.

PREGUNTA 2.- ECOGRAFÍA A LAS 20-24 SEMANAS PARA DETECCIÓN DE DEFECTOS DEL CIERRE DEL TUBO NEURAL

Pregunta solicitada: En mujeres embarazadas, ¿Se debe realizar búsqueda de signos de defectos del cierre del tubo neural (signos directos como el defecto en sí e indirectos como ausencia de cisterna magna, ventriculomegalia, depresión de huesos frontales) en ecografía de las 20-24 semanas en comparación a no buscar estos signos?

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Embarazadas

INTERVENCIÓN

Ecografía a las 20-24 semanas

COMPARACIÓN

No hacer ecografía

DESENLACE (OUTCOME)

Exactitud diagnóstica, impacto diagnóstico

Resumen de la evidencia identificada

No se encontraron revisiones sistemáticas para responder impacto diagnóstico y para exactitud diagnóstica, se extendió la búsqueda a través de guías clínicas o síntesis amplias, encontrando un estudio primario observacional.

Tabla resumen de la evidencia identificada

	Impacto diagnóstico	Exactitud diagnóstica
Revisión Sistemática	0	0
Estudios primarios	0	1 [1] (observacional)

Ver resultados de [Link a la pregunta en L·OVE](#) en plataforma L·OVE

Análisis de lo estudio

Identificamos un único estudio observacional evaluando el impacto de la realización de la ecografía del segundo trimestre en unos contextos relativamente contemporáneos, y adicionado a la ecografía del primer trimestre (en la mayoría de los pacientes).

Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

Ecografía a las 20-24 semanas para detectar defectos del cierre neural			
Pacientes Intervención Comparación	Mujeres embarazadas de 20-24 semanas Ecografía a las 20-24 semanas para búsqueda de defectos del cierre del tubo neural No hacer ecografía		
Desenlaces	Efecto por 1000 pacientes testeados Prevalencia 0,116%*	Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
Sensibilidad de 86% Especificidad de 96% -- 1 estudio [1]			
Verdaderos positivos	100 por 100.000	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	De los casos 151 casos detectados, un 8,6% falleció durante el embarazo o al momento del parto. En el 59,6% de los casos las mujeres optaron por el aborto (59,6%) y un 31,7% fueron nacidos vivos. Es decir, en 5 por 100.000 casos se podría haber evaluado algún tratamiento intrauterino, o planificado el embarazo y parto de forma de mejorar los desenlaces.
Falsos negativos	16 por 1000	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja	Probablemente no hay cambios de conducta en este grupo. Se pierden oportunidades de intervenir, (de manera similar a los verdaderos positivos)
Verdaderos negativos	99884 por 100.000	⊕⊕○○ ¹ Baja	No debiera haber diferencia en conducta entre las dos opciones cuando el resultado es negativo.
Falsos positivos	0 Por 100.000	⊕⊕⊕○ ¹ Moderada	Con las técnicas actuales, y la verificación con nuevos exámenes, la ocurrencia de falsos positivos sería mínima o inexistente.
Efectos adversos		No tiene efectos adversos	

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group

*La prevalencia está basada en la reportada en el lugar que se realizó el estudio (British Columbia, Canadá).

¹ Estudio retrospectivo y con sesgo de detección

² La población podría no parecerse a la población chilena en muchos aspectos, incluyendo la tasa de aborto

Fecha de elaboración de la tabla: 03/11/2017

Referencias

1. Van Allen MI, Boyle E, Thiessen P, McFadden D, Cochrane D, Chambers GK, Langlois S, Stathers P, Irwin B, Cairns E, MacLeod P, Delisle MF, Uh SH. The impact of prenatal diagnosis on neural tube defect (NTD) pregnancy versus birth incidence in British Columbia. J Appl Genet. 2006;47(2):151-8. PubMed PMID: 16682757.