

RECOMENDACIÓN 1

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES

Guía de Práctica Clínica Disrafias Espinales - 2017

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?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Disrafias Espinales”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsychINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Los resultados se encuentran alojadas en la plataforma Living Overview of the Evidence (L·OVE). Por lo tanto, al momento de definir la pregunta, la evidencia ya se encontraba clasificada según intervenciones que comparadas.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

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)

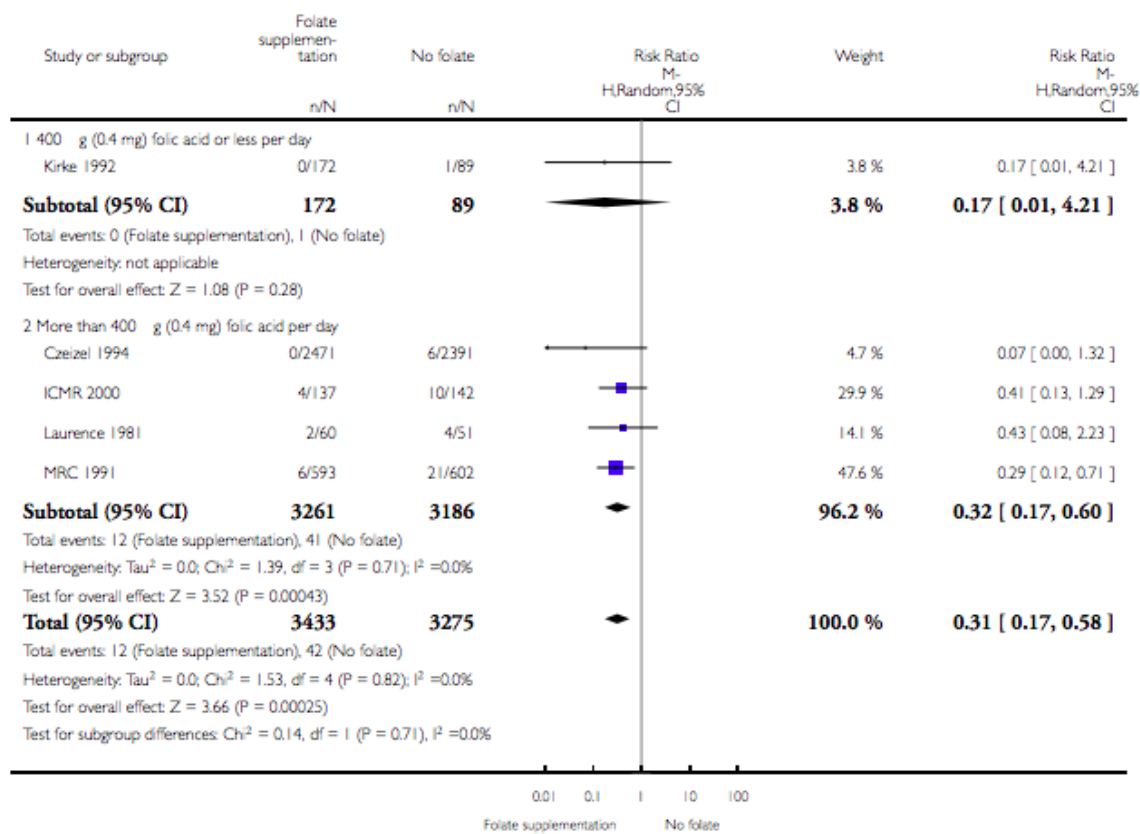


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

ÁCIDO FÓLICO EN DOSIS ALTAS PARA PREVENIR DEFECTOS DEL TUBO NEURAL EN MUJERES CON FACTORES DE RIESGO						
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.