

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

La suplementación con ácido fólico durante el embarazo reduce levemente el riesgo de leucemia aguda en el niño

Ortega Páez E¹, Molina Arias M²

¹CS Maracena. Distrito Metropolitano. Granada. (España).

²Servicio de Gastroenterología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. (España).

Correspondencia: Eduardo Ortega Páez, edortegap@gmail.com

Palabras clave en inglés: leukemia; dietary supplements/utilization, folic acid/therapeutic use, pregnancy, case- control study.

Palabras clave en español: leucemia; suplementos dietéticos; usos terapéuticos ácido fólico; embarazo; estudios casos y controles.

Fecha de recepción: 23 de febrero de 2015 • Fecha de aceptación: 3 de marzo de 2015

Fecha de publicación del artículo: 11 de marzo de 2015

Evid Pediatr.2015;11:14

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ortega Páez E, Molina Arias M. La suplementación con ácido fólico durante el embarazo reduce levemente el riesgo de leucemia aguda en el niño. Evid Pediatr. 2015;11:14.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2015;11:14>

©2005-14 • ISSN: 1885-7388

La suplementación con ácido fólico durante el embarazo reduce levemente el riesgo de leucemia aguda en el niño

Ortega Páez E¹, Molina Arias M²

¹CS Maracena. Distrito Metropolitano. Granada. (España).

²Servicio de Gastroenterología. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. (España).

Correspondencia: Eduardo Ortega Páez, edortegap@gmail.com

Referencia bibliográfica: Metayer C, Milne E, Dockerty JD, Clavel J, Pombo-de-Oliveira MS, Wesseling C, et al. Maternal supplementation with folic acid and other vitamins and risk of leukemia in offspring. A Childhood Leukemia International Consortium study. *Epidemiology*. 2014;25:811-22.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: la suplementación a la madre en el periodo prenatal con vitaminas y ácido fólico reduce el riesgo de leucemia aguda linfoblástica y mieloblástica en el niño. Esta asociación varía según el nivel de educación parental, un marcador de estilo de vida y características sociodemográficas.

Comentario de los revisores: la heterogeneidad de los datos y los posibles sesgos podrían comprometer la validez interna del trabajo, lo que, junto con las limitaciones propias del diseño observacional, hacen recomendable estudios de mayor nivel de evidencia para poder reforzar la recomendación de suplementar con vitaminas y ácido fólico durante la gestación y ampliarse el periodo hasta un año antes de la gestación.

Maternal supplementation with folic acid during pregnancy slightly reduces the risk of acute leukemia in offspring

Abstract

Authors' conclusions: maternal prenatal use of vitamins and folic acid reduces the risk of both acute lymphoblastic and acute myeloid leukemia in children. This association varies by parental education, a surrogate for lifestyle and sociodemographic characteristics.

Reviewers' commentary: data heterogeneity and potential bias compromise the internal validity of the study. This and the limitations of its observational design make it advisable further studies with highest level of evidence in order to systematically recommend folic acid and vitamins supplementation to all women of childbearing age one year before and during pregnancy.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: estudiar el efecto de la suplementación prenatal con vitaminas y ácido fólico sobre el riesgo de leucemia aguda en niños.

Diseño: combinación de datos originales de 12 estudios de casos y controles.

Emplazamiento: centros hospitalarios de diez países pertenecientes al Childhood Leukemia International Consortium.

Población del estudio: se incluyen un total de 19 183 niños, 6963 con leucemia aguda linfoblástica (LAL), 585 con leucemia mieloide aguda (LMA) y 11635 controles.

Evaluación del factor de riesgo: datos proporcionados por las madres sobre suplementación con vitaminas (SV), con o sin ácido fólico, y ácido fólico (SAF) durante el año previo a la concepción y el embarazo (global y por trimestre) que fueron corroborados por los investigadores principales. Se valoran el tipo de leucemia, la edad del niño al diagnóstico, la raza, el sexo, el peso al nacimiento, la edad materna en el momento del parto, el nivel de educación de los padres y el consumo materno de alcohol.

Medición del resultado: se calcularon las *odds ratios* (OR) por tipo de leucemia de cada estudio y combinada (ORc) para SV y SAF, junto con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95), mediante regresión logística no condicionada, ajustadas por las variables que provocan una variación de la OR >

10%: edad, sexo, raza y nivel de educación parental. Se realizaron dos modelos, con y sin ajuste por centro de estudio, realizándose análisis adicional solo en el primero. Se hizo un análisis estratificado por sexo, edad (mayor o menor de un año), educación parental, consumo materno de alcohol y SAF. Se calculó la heterogeneidad de las OR de los distintos centros, estratificándose según su contribución. Finalmente se hizo un estudio de sensibilidad, excluyendo dos centros cada vez y calculando las OR mínima, media y máxima, con sus IC 95, de los 66 valores obtenidos para cada subgrupo.

Resultados principales: existen datos sobre SAF en cualquier momento en el 98% de los participantes, y durante la gestación en el 47%. Según los diferentes estudios, tomaron algún suplemento vitamínico el 1-39% de las mujeres antes de la concepción y el 9-95% durante el embarazo. En cuanto a LAL, únicamente se obtuvo asociación significativa si se ajustaba por centro, con una ORc de 0,85 (IC 95: 0,78 a 0,92) para SV y 0,80 (IC 95: 0,71 a 0,89) para SAF durante el año antes y durante la gestación. El efecto fue mayor en los centros con mayor variabilidad entre estudios y se mantuvo al realizar el análisis de sensibilidad. Se objetivó una asociación protectora de SAF más potente con el menor nivel de educación parental (ORc: 0,47; IC 95: 0,33 a 0,68) y con la ausencia de consumo de alcohol pero sin significación estadística en cuanto a la gradación de consumo. En cuanto a LMA, también se observó mayor asociación al ajustar por centro y en los centros de mayor variabilidad. La ORc fue de 0,68 (IC 95: 0,48 a 0,96) para SAF, no habiendo efecto significativo para SV. El efecto protector más potente se observó con la SAF durante el embarazo (ORc: 0,52, IC 95: 0,31 a 0,89). No hubo efecto con SV.

Conclusión: la SV y SAF a la madre en el periodo prenatal y gestacional reduce el riesgo de LAL en sus hijos, mientras que para la LMA solo la SAF. Esta asociación varía según el nivel de educación parental, un marcador de estilo de vida y características sociodemográficas.

Conflicto de intereses: no consta.

Fuente de financiación: varios institutos de investigación de EE. UU. relacionados con el cáncer y la leucemia.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: el ácido fólico es una vitamina hidrosoluble del grupo B que actúa como cofactor con capacidad de aceptar y donar unidades de carbono y está implicado en la síntesis y reparación e integridad del ADN¹. Se sabe que la suplementación prenatal con ácido fólico disminuye los defectos del tubo neural y de otros defectos genéticos². Trabajos previos, no concluyentes y contradictorios, asocian una protección contra la leucemia infantil tras la suplementación con folato y vitaminas antes y durante el embarazo. El trabajo que comentamos intenta aportar nuevas pruebas de esta protección.

Validez o rigor científico: se trata de un análisis combinado de estudios de casos y controles individuales bien diseñados y planteados. No parece haber sesgo de selección, tanto los casos como los controles parecen representativos, y existe una relación temporal entre la exposición (SV y/o SAF) y el efecto (LLA y LMA). En cuanto a la medición de la exposición, podría existir sesgo de clasificación no diferencial por la inexactitud de la medida, la no disponibilidad de los datos y la gran heterogeneidad de los mismos (entre el 1% y 39% informaron de la toma de vitaminas antes del embarazo y entre 9% y 95% durante el embarazo) que podrían subestimar los valores de la OR, además de no poderse realizar una valoración dosis-respuesta. No puede descartarse un sesgo de memoria con recuerdo más exacto de la exposición en los casos, que daría lugar a un sesgo de clasificación diferencial con sobreestimación de la OR. Los autores solo encuentran niveles protectores de la exposición cuando realizan ajuste por centro, que coinciden con los de mayor suplementación de SV y SAF, además durante años distintos, haciendo imposible dar una medida estandarizada común. Existe un análisis correcto estadístico con adecuado control mediante técnicas multivariantes de los factores de confusión y modificadores de efecto.

Importancia clínica: según los autores existiría una disminución del 15% de media de probabilidad de presentar LAL tras la suplementación con vitaminas (ORc: 0,85; IC 95: 0,78 a 0,92) y de un 20% de media tras la suplementación de ácido fólico (ORc 0,80; IC 95: 0,71 a 0,89), ambas desde un año antes y durante la gestación. Si asumimos que la LAL es un enfermedad poco frecuente y que los casos son representativos del total de casos en la población general, se podrían prevenir el 9,5% (SV) y el 8,2% (SAF) de las LAL en la población general (fracción prevenible poblacional)*. Teniendo en cuenta la incidencia de LAL en España (45,2 × 1 000 000 de habitantes en menores de 15 años)⁴ y el censo del 2014 de menores de 15 años (7 066 095)⁵, de un total de 319 casos de LAL anuales, se podrían prevenir 30 casos (SV) y 26 casos (SAF)*. La magnitud del efecto es moderada, pero clínicamente puede ser importante, ya que hablamos de una enfermedad con una morbimortalidad significativa y la ausencia de efectos adversos comunicados hace que los beneficios superen con creces los riesgos. Trabajos previos incluidos en el estudio del trabajo que comentamos dan resultados contradictorios, los negativos por escasa potencia y los positivos por escaso control de variables asociadas.

Aplicabilidad en la práctica clínica: la heterogeneidad de los datos y los posibles sesgos podrían comprometer la validez interna del trabajo, lo que, junto con las limitaciones propias del diseño observacional, hacen recomendable estudios de mayor nivel de evidencia para poder reforzar la reco-

*Datos calculados por los autores del comentario.

mendación de suplementar con vitaminas y ácido fólico durante la gestación y ampliarse el periodo hasta un año antes de la gestación.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Duthie SJ. Folic acid deficiency and cancer: mechanisms of DNA instability. *Br Med Bull.* 1999;55:578-92.
2. Goh Yi, Koren G. Folic acid in pregnancy and fetal outcomes. *J Obstet Gynaecol.* 2008;28:3-13.
3. La situación del cáncer en España. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. En: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [en línea] [consultado el 03/03/2015]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfNoTransmisibles/docs/situacionCancer.pdf>
4. Proyección de la Población de España 2014-2064. Notas de prensa. En: Instituto Nacional de Estadística [en línea] [consultado el 03/03/15]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np870.pdf>
5. Dockerty JD, Herbison P, Skegg DC, Elwood M. Vitamin and mineral supplements in pregnancy and the risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a case-control study. *BMC Public Health.* 2007;7:136.
6. Thompson JR, Gerald PF, Willoughby ML, Armstrong BK. Maternal folate supplementation in pregnancy and protection against acute lymphoblastic leukaemia in childhood: a case-control study. *Lancet.* 2001;358:1935-40.