

## Resúmenes Epistemonikos

Medwave 2016;16(Suppl 5):e6591 doi: 10.5867/medwave.2016.6591

# ¿Tiene algún rol la suplementación con ácido fólico en la insuficiencia renal crónica?

**Autores:** Gonzalo A Bravo-Soto[1,2], Trinidad Madrid[2,3]

### Filiación:

[1] Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

[2] Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile

[3] Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

**E-mail:** [madrid.trini@gmail.com](mailto:madrid.trini@gmail.com)

**Citación:** Bravo-Soto GA, Madrid T. Is folic acid supplementation useful for chronic kidney disease?. *Medwave* 2016;16(Suppl 5):e6591 doi: 10.5867/medwave.2016.6591

**Fecha de publicación:** 7/11/2016

## Resumen

Los pacientes con insuficiencia renal crónica poseen riesgo cardiovascular mayor que la población general, algo que ha sido relacionado con niveles altos de homocisteína. El uso de ácido fólico se ha propuesto como una medida que podría disminuir la hiperhomocisteinemia, y por esta vía disminuir los eventos cardiovasculares. Sin embargo, existe controversia sobre la verdadera utilidad de esta medida. Utilizando la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, identificamos seis revisiones sistemáticas que en conjunto incluyen 13 estudios aleatorizados que responden la pregunta de interés. Realizamos un metanálisis y tablas de resumen de los resultados utilizando el método GRADE. Concluimos que la suplementación con ácido fólico no disminuye el riesgo de infarto agudo al miocardio ni de accidente vascular encefálico en pacientes con insuficiencia renal crónica, y que podría no tener efecto sobre la mortalidad.

### Problema

Está claramente identificado que los pacientes con insuficiencia renal crónica poseen riesgo cardiovascular mayor que la población general. No obstante, pese al control de los factores de riesgo clásicos (diabetes, hipertensión arterial, dislipidemia, tabaco, entre otros) aún existe una diferencia sobre la población con estas patologías sin insuficiencia renal crónica. Paralelamente, se ha observado que los niveles de homocisteína se encuentran elevados en insuficiencia renal crónica y existe correlación con los eventos cardiovasculares y la respectiva mortalidad.

Debido a esto, se ha propuesto el uso de ácido fólico como terapia para reducir el riesgo cardiovascular y su mortalidad asociada, fundamentado en el mecanismo fisiopatológico de reducción de niveles de homocisteína.

Sin embargo, la evidencia sobre si esto realmente se traduce en algún beneficio clínico aún es controvertida.

### Métodos

Utilizamos la base de datos Epistemonikos, la cual es mantenida mediante búsquedas en 30 bases de datos, para identificar revisiones sistemáticas y sus estudios primarios incluidos. Con esta información generamos un resumen estructurado, siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios, tablas de resumen de resultados con el método GRADE, y tabla de otras consideraciones para la toma de decisión.

### Mensajes clave

- La suplementación con ácido fólico podría no tener efecto sobre la mortalidad en pacientes con insuficiencia renal crónica, pero la certeza de la evidencia es baja.
- La suplementación con ácido fólico no disminuye el riesgo de infarto agudo al miocardio ni de accidente vascular encefálico en pacientes con insuficiencia renal crónica.
- Las revisiones sistemáticas más rigurosas y actualizadas coinciden en la escasa o nula posibilidad de que la suplementación con ácido fólico tenga algún beneficio en la insuficiencia renal crónica.

### Acerca del conjunto de evidencia para esta pregunta

<p>Cuál es la evidencia. Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos seis revisiones sistemáticas [1],[2],[3],[4],[5],[6] que incluyen 13 estudios controlados aleatorizados, reportados en 24 referencias [7],[8],[9],[10],[11],[12],[13],[14],[15],[16],[17],[18],[19],[20],[21],[22],[23],[24],[25],[26],[27],[28],[29],[30],[31],[32].</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios</p>	<p>Características generales: El promedio de edad de los pacientes de los estudios fue de 58,7 años. El porcentaje promedio de hombres fue 66%.</p> <p>Caracterizando tipo de nefropatía y su etapa: Tres estudios [23],[30],[32] incluyeron pacientes en cualquier etapa de insuficiencia renal, cuatro estudios [7],[24],[27],[29] en etapa previa a diálisis, cinco en diálisis [22],[25],[26],[28],[31] y uno en trasplantados [9].</p> <p>Diez estudios [9],[22],[23],[25],[26],[27],[28],[29],[31],[32] incluyeron cualquier tipo de nefropatía, dos estudios [7],[30] incluyeron sólo nefropatía diabética y un estudio [24] incluyó nefropatía diabética o vascular.</p> <p>Respecto a los antecedentes de los pacientes incluidos: El porcentaje promedio de pacientes con antecedente de infarto agudo al miocardio correspondió al 40,9%, con un estudio que tenía este antecedente como criterio de inclusión [27]. El porcentaje promedio de pacientes diabéticos fue de 40,9%, con dos estudios con criterio de inclusión correspondiente a este antecedente [7],[30].</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios</p>	<p>Cinco estudios [25],[28],[30],[31],[32] evaluaron la intervención de ácido fólico como monoterapia, ocho</p> <p>Estudios [7],[9],[22],[23],[24],[26],[27],[29] en combinación con vitamina B6 y B12. La dosis utilizada de ácido fólico en promedio fue 8,8 mg/día, con rango entre 2-40 mg/día. Ocho estudios [7],[23],[24],[27],[28],[29],[30],[32] compararon contra placebo, dos estudios [25],[26] compararon contra cuidado habitual, un estudio [9] contra vitamina B y dos estudios [22],[31] contra dosis menores de ácido fólico con o sin complemento de vitamina B.</p>
<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Las diferentes revisiones sistemáticas agruparon los desenlaces de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad global</li> <li>• Mortalidad cardiovascular</li> <li>• Infarto agudo al miocardio</li> <li>• Accidente vascular encefálico</li> <li>• Cambio en niveles de homocisteína</li> <li>• Incidencia de cualquier evento cardiovascular</li> <li>• Incidencia de eventos cardiovasculares mayores</li> <li>• Progresión de nefropatía</li> <li>• Efectos adversos</li> </ul>

## Resumen de los resultados

La información sobre los efectos del ácido fólico en pacientes con insuficiencia renal crónica está basada en trece estudios aleatorizados que incluyen 11 049 pacientes. Nueve estudios (8500 pacientes) midieron el desenlace de mortalidad general [7],[9],[22],[23],[24],[26],[28],[31],[32], siete estudios (7718 pacientes) midieron infarto agudo al miocardio [7],[9],[22],[23],[26],[31],[32] y siete estudios (8536 pacientes) midieron el desenlace accidente vascular encefálico [9],[22],[23],[24],[26],[31],[32].

El resumen de los resultados es el siguiente:

- La suplementación con ácido fólico podría no tener efecto sobre la mortalidad en pacientes con insuficiencia renal crónica, pero la certeza de la evidencia es baja.
- La suplementación con ácido fólico no disminuye el riesgo de infarto agudo al miocardio en pacientes con insuficiencia renal crónica. La certeza de la evidencia es alta.
- La suplementación con ácido fólico no disminuye el riesgo de accidente vascular encefálico en pacientes con insuficiencia renal crónica. La certeza de la evidencia es alta.

<b>Ácido fólico en insuficiencia renal crónica</b>				
<b>Pacientes</b>	Insuficiencia renal crónica			
<b>Intervención</b>	Ácido fólico			
<b>Comparación</b>	Placebo			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN ácido fólico	CON ácido fólico		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Mortalidad	237 por 1000	176 por 1000	RR 0,74 (0,54 a 1,01)	⊕⊕○○ Baja <sup>12</sup>
	Diferencia: 61 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 109 menos a 2 más)			
Infarto agudo al miocardio	77 por 1000	74 por 1000	RR 0,96 (0,82 a 1,13)	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Diferencia: 3 pacientes menos por 1000 (Margen de error: 14 menos a 10 más)			
Accidente vascular encefálico	28 por 1000	27 por 1000	RR 0,99 (0,76 a 1,29)	⊕⊕⊕⊕ Alta
	Diferencia: 1 paciente menos por 1000 (Margen de error: 7 menos a 7 más)			
Margen de error = Intervalo de confianza del 95%. RR: Riesgo relativo. GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).  *Los riesgos <b>SIN ácido fólico</b> están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo <b>CON ácido fólico</b> (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error). <sup>1</sup> Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por inconsistencia porque existen estudios que muestran beneficio y otros no. <sup>2</sup> Se disminuyó la certeza de la evidencia en un nivel por imprecisión porque el intervalo de confianza contempla la posibilidad de que pudiera existir beneficio.				

### Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)\*

⊕⊕⊕⊕

**Alta:** La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto<sup>†</sup> es baja.

⊕⊕⊕○

**Moderada:** La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto<sup>†</sup> es moderada.

⊕⊕○○

**Baja:** La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto<sup>†</sup> es alta.

⊕○○○

**Muy baja:** La investigación no entrega una indicación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto<sup>†</sup> es muy alta.

\* Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

† Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

---

## Otras consideraciones para la toma de decisión

---

### A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

---

- La evidencia presentada en este resumen se aplica a todos los pacientes con insuficiencia renal crónica, independientemente de su etiología, etapa o comorbilidades.
- 

### Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

---

- Los desenlaces incluidos son aquellos considerados como críticos para la toma de decisión por los autores del resumen. En general coinciden con aquellos mencionados por las revisiones sistemáticas y guías identificadas.
  - Se privilegió el desenlace de mortalidad global por sobre mortalidad cardiovascular, ya que para los pacientes es importante disminuir mortalidad y no la causa específica. De todas formas se hizo el ejercicio de análisis y la inclusión de este desenlace no llevaría a conclusiones diferentes. Sin embargo, si bien el mecanismo principal por el cual el ácido fólico ejerce su efecto es mediante la disminución de eventos cardiovasculares, algunos autores han planteado un mecanismo mediado por la disminución de la progresión de la insuficiencia renal relacionado también con homocisteína. En este supuesto, sería importante contar con información más certera sobre mortalidad total, y eventualmente progresión de la insuficiencia renal, para lo cual existe muy poca información en los estudios actuales.
- 

### Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

---

- Se trata de una intervención que probablemente no se asocia a ningún beneficio, por lo que si bien tiene mínimos efectos adversos, el balance riesgo/beneficio es desfavorable.
- 

### Qué piensan los pacientes y sus tratantes

---

- La gran mayoría de los pacientes y tratantes enfrentados a esta decisión debieran inclinarse en contra de su utilización.
  - A pesar de esto, es probable que algunos pacientes o tratantes que pongan mayor valor en la escasa probabilidad de que exista un beneficio podrían inclinarse a favor de su utilización, en especial mientras no exista consenso entre las distintas guías clínicas existentes.
- 

### Consideraciones de recursos

---

- Se trata de una intervención de relativo bajo costo, por lo que probablemente este factor no sea determinante en la toma de decisiones.
- 

### Diferencias entre este resumen y otras fuentes

---

- Existe discrepancias entre las revisiones sistemáticas identificadas. Nuestro resumen coincide con las más nuevas, completas y más rigurosas, que plantean que no existe beneficio [1],[2],[6].
  - Las principales guías clínicas, como la guía KDIGO [33], la guía de la *National Kidney Foundation* (KDOQI) [34] y la guía de la *Canadian Society of Nephrology*[35] no mencionan el ácido fólico como parte del manejo de pacientes con insuficiencia renal crónica.
- 

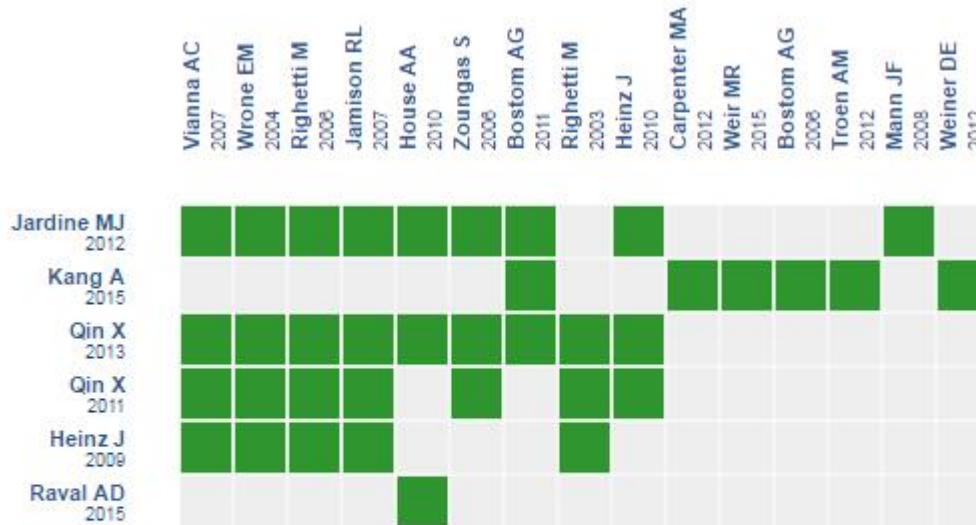
### ¿Puede que cambie esta información en el futuro?

---

- La probabilidad que futura evidencia cambie las conclusiones de este resumen es muy baja para eventos cardiovasculares, aunque podría modificar lo que sabemos sobre mortalidad.
  - Existe al menos un estudio publicado no incluido en ninguna de las revisiones identificadas [36] que podría aportar información relevante.
  - No identificamos estudios en curso en la *International Clinical Trials Registry Platform* de la Organización Mundial de la Salud.
-

## Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Comenzando desde cualquier revisión sistemática, Epistemonikos construye una matriz basada en las conexiones existentes en la base de datos (la revisión desde la cuál se construyó la matriz aparece resaltada).

El autor de la matriz puede seleccionar la información pertinente para una pregunta específica de salud (típicamente en formato PICO) de manera de desplegar el conjunto de información para esa pregunta. Las *filas* representan las revisiones sistemáticas que comparten al menos un estudio primario, y las *columnas* muestran los estudios. Los recuadros en verde corresponden a estudios incluidos en las respectivas revisiones.

Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Suplementación con ácido fólico para la insuficiencia renal crónica](#)

## Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de "nueva evidencia". Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en Medwave o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más rápida.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta. El detalle de los métodos para elaborar este resumen están descritos aquí: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>.

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos ([www.epistemonikos.org](http://www.epistemonikos.org)).

Los resúmenes de evidencia siguen un riguroso proceso de revisión por pares interno.

## Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

## Referencias

1. Heinz J, Kropf S, Domröse U, Westphal S, Borucki K, Luley C, Neumann KH, et al. B vitamins and the risk of total mortality and cardiovascular disease in end-stage renal disease: results of a randomized controlled trial. *Circulation*. 2010 Mar 30;121(12):1432-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
2. Jardine MJ, Kang A, Zoungas S, Navaneethan SD, Ninomiya T, Nigwekar SU, et al. The effect of folic acid based homocysteine lowering on cardiovascular events in people with kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012 Jun 13;344:e3533. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

3. Kang A, Nigwekar SU, Perkovic V, Kulshrestha S, Zoungas S, Navaneethan SD, et al. Interventions for lowering plasma homocysteine levels in kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 May 4;(5):CD007910. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
4. Qin X, Huo Y, Langman CB, Hou F, Chen Y, Matossian D, et al. Folic acid therapy and cardiovascular disease in ESRD or advanced chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 Mar;6(3):482-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
5. Qin X, Huo Y, Xie D, Hou F, Xu X, Wang X. Homocysteine-lowering therapy with folic acid is effective in cardiovascular disease prevention in patients with kidney disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2013 Oct;32(5):722-7. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
6. Raval AD, Thakker D, Rangoonwala AN, Gor D, Walia R. Vitamin B and its derivatives for diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jan 12;1:CD009403. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
7. House AA, Eliasziw M, Cattran DC, Churchill DN, Oliver MJ, Fine A, et al. Effect of B-vitamin therapy on progression of diabetic nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2010 Apr 28;303(16):1603-9. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
8. House AA, Ehasziw M, Cattran DC, Churchill DN, Oliver MJ, Fine A, et al. Vitamin therapy for homocysteine accelerates loss of renal function in diabetic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2009;20:80A. | [Link](#) |
9. Carpenter MA, John A, Weir MR, Smith SR, Hunsicker L, Kasiske BL, et al. BP, cardiovascular disease, and death in the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial. *J Am Soc Nephrol.* 2014 Jul;25(7):1554-62. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
10. Bostom AG, Carpenter M, Kusek J. Baseline characteristics of the folic acid for vascular outcome reduction in transplantation (FAVORIT) trial. *Journal of the American Society of Nephrology* 2008;19(Abstracts Issue):883A. | [Link](#) |
11. Bostom AG, Carpenter MA, Hunsicker L, Jacques PF, Kusek JW, Levey AS. Baseline characteristics of participants in the folic acid for vascular outcome reduction in transplantation (FAVORIT) trial. *American Journal of Transplantation* 2009;9(Suppl 2):429. | [Link](#) |
12. Bostom AG, Carpenter MA, Hunsicker L, Jacques PF, Kusek JW, Levey AS, et al. Baseline characteristics of participants in the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation (FAVORIT) Trial. *Am J Kidney Dis.* 2009 Jan;53(1):121-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
13. Bostom AG, Carpenter MA, Kusek JW, Hunsicker LG, Jacques P, Levey AS, et al. Homocysteine-lowering in chronic stable renal transplant recipients: the FAVORIT Trial. *American Society of Nephrology Renal Week; 2009 Oct 27-Nov 1; San Diego, CA.* 2009. | [Link](#) |
14. Bostom AG, Carpenter MA, Kusek JW, Hunsicker LG, Pfeffer MA, Levey AS, et al. Rationale and design of the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction In Transplantation (FAVORIT) trial. *Am Heart J.* 2006 Sep;152(3):448.e1-7. | [PubMed](#) |
15. Bostom AG, Carpenter MA, Kusek JW, Levey AS, Hunsicker L, Pfeffer MA, et al. Homocysteine-lowering and cardiovascular disease outcomes in kidney transplant recipients: primary results from the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial. *Circulation.* 2011 Apr 26;123(16):1763-70. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
16. Carpenter M, Bostom A, Hunsicker L, Ivanova A, Kasiske B, Kusek J, et al. Higher systolic blood pressure is associated with increased cardiovascular risk in patients with hypertension in the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial efficacy of Folic Acid Therapy on the Progression of Chronic Kidney Disease. *American Journal of Transplantation* 2011;11(Suppl 2):375.
17. Carpenter MA, Bostom A, Kusek J, Adey D, Cole E, House A, et al. Untreated CVD risk factors in chronic, stable kidney transplant recipients at baseline in the folic acid for vascular outcome reduction (FAVORIT) study. *Journal of the American Society of Nephrology* 2009;20:888A.
18. Carpenter MA, Weir MR, Adey DB, House AA, Bostom AG, Kusek JW. Inadequacy of cardiovascular risk factor management in chronic kidney transplantation - evidence from the FAVORIT study. *Clin Transplant.* 2012 Jul-Aug;26(4):E438-46. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
19. Troen AM, Scott TM, D'Anci KE, Moorthy D, Dobson B, Rogers G, et al. Cognitive dysfunction and depression in adult kidney transplant recipients: baseline findings from the FAVORIT Ancillary Cognitive Trial (FACT). *J Ren Nutr.* 2012 Mar;22(2):268-76.e1-3. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
20. Weiner DE, Carpenter MA, Levey AS, Ivanova A, Cole EH, Hunsicker L, et al. Kidney function and risk of cardiovascular disease and mortality in kidney transplant recipients: the FAVORIT trial. *Am J Transplant.* 2012 Sep;12(9):2437-45. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
21. Weir MR, Gravens-Muller L, Costa N, Ivanova A, Manitpisitkul W, Bostom AG, et al. Safety events in kidney transplant recipients: results from the folic Acid for vascular outcome reduction in transplant trial. *Transplantation.* 2015 May;99(5):1003-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
22. Heinz J, Kropf S, Luley C, Dierkes J. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease in patients treated by dialysis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009 Sep;54(3):478-89. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
23. Jamison RL, Hartigan P, Kaufman JS, Goldfarb DS, Warren SR, Guarino PD, et al. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2007 Sep 12;298(10):1163-70. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
24. Mann JF, Sheridan P, McQueen MJ, Held C, Arnold JM, Fodor G, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in people with chronic kidney disease--results of the renal Hope-2 study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Feb;23(2):645-53. | [PubMed](#) |
25. Righetti M, Ferrario GM, Milani S, Serbelloni P, La Rosa L, Uccellini M, et al. Effects of folic acid treatment on homocysteine levels and vascular disease in

- hemodialysis patients. *Med Sci Monit.* 2003 Apr;9(4):PI19-24. | [PubMed](#) |
26. Righetti M, Serbelloni P, Milani S, Ferrario G. Homocysteine-lowering vitamin B treatment decreases cardiovascular events in hemodialysis patients. *Blood Purif.* 2006;24(4):379-86. | [PubMed](#) |
27. Armitage JM, Bowman L, Clarke RJ, Wallendszus K, Bulbulia R, Rahimi K, et al. Effects of homocysteine-lowering with folic acid plus vitamin B12 vs placebo on mortality and major morbidity in myocardial infarction survivors: a randomized trial. *JAMA.* 2010 Jun 23;303(24):2486-94. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
28. Vianna AC, Mocelin AJ, Matsuo T, Morais-Filho D, Largura A, Delfino VA, et al. Uremic hyperhomocysteinemia: a randomized trial of folate treatment for the prevention of cardiovascular events. *Hemodial Int.* 2007 Apr;11(2):210-6. | [PubMed](#) |
29. VITATOPS Trial Study Group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITAMINS TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010 Sep;9(9):855-65. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
30. Wotherspoon F, Laight DW, Turner C, Meeking DR, Allard SE, Munday LJ, et al. The effect of oral folic acid upon plasma homocysteine, endothelial function and oxidative stress in patients with type 1 diabetes and microalbuminuria. *Int J Clin Pract.* 2008 Apr;62(4):569-74. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
31. Wrono EM, Hornberger JM, Zehnder JL, McCann LM, Coplon NS, Fortmann SP. Randomized trial of folic acid for prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2004 Feb;15(2):420-6. | [PubMed](#) |
32. Zoungas S, McGrath BP, Branley P, Kerr PG, Muske C, Wolfe R, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Atherosclerosis and Folic Acid Supplementation Trial (ASFAST) in chronic renal failure: a multicenter, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Mar 21;47(6):1108-16. | [PubMed](#) |
33. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt KU, Kasiske BL, Wheeler DC, Levin A, et al. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2013. 3:5-14.
34. Kopple JD. National kidney foundation K/DOQI clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2001 Jan;37(1 Suppl 2):S66-70. | [PubMed](#) |
35. Levin A, Hemmelgarn B, Culleton B, Tobe S, McFarlane P, Ruzicka M, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease. *CMAJ.* 2008 Nov 18;179(11):1154-62. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
36. Xu X, Qin X, Li Y, Sun D, Wang J, Liang M, et al. Efficacy of Folic Acid Therapy on the Progression of Chronic Kidney Disease: The Renal Substudy of the China Stroke Primary Prevention Trial. *JAMA Intern Med.* 2016 Oct 1;176(10):1443-1450. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

**Correspondencia a:**

[1] Facultad de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile  
Lira 63  
Santiago Centro  
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.