

<sup>1</sup>Departamento de Medicina Interna.

<sup>2</sup>Programa de Salud Basada en Evidencia. Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago de Chile.

<sup>3</sup>Unidad Docente Asociada, Hospital Dr. Sótero del Río. Santiago, Chile

Correspondencia a:  
Dr. José Esteban Peña.  
jepena@uc.cl

## Analisis crítico de dos revisiones sistemáticas: ¿Es útil el ácido fólico para prevenir eventos cardiovasculares en pacientes con enfermedad renal crónica terminal o avanzada?

JOSÉ PEÑA<sup>1,2,3</sup>, JUAN CARLOS CLARO<sup>1,2,3</sup>

### Is folic acid effective for the prevention of cardiovascular events in patients with advanced or terminal chronic kidney disease?

*Patients with chronic kidney disease have an increased cardiovascular risk. Several non-traditional factors have been showed to be associated with this risk, including hyperhomocysteinemia. The effects of reducing homocysteine levels with folic acid supplementation have been studied in a number of randomized trials, with mixed results. In this article we critically appraise two systematic reviews providing disparate conclusions about this question and we summarize their main findings using the GRADE methodology. We conclude that there are methodological differences that may explain the mixed results in both systematic reviews. Folic acid supplementation does not reduce cardiovascular morbidity or mortality in patients with chronic kidney disease at any stage.*

(Rev Med Chile 2014; 142: 636-645)

**Key words:** Chronic; Evidence-Based Practice; Folic Acid; Hyperhomocysteinemia; Renal Insufficiency; Renal Dialysis.

### Critically appraised articles

1. Qin X, Huo Y, Langman C, Hou F, Chen Y, Matossian D, Xu X, Wang X. "Folic Acid Therapy and Cardiovascular Disease in ESRD or Advanced Chronic Kidney Disease: A Meta Analysis" *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2011; 6 (3): 482-8. PMID: 21088292.

**Background and Objectives:** The efficacy of folic acid therapy to lower homocysteine (Hcy) levels in an effort to reduce cardiovascular disease (CVD) risk in patients with ESRD or advanced chronic kidney disease (ACKD; creatinine clearance, < 30 ml/min) remains inconclusive. We conducted a meta-analysis of relevant randomized trials to further examine this issue. **Design, Setting, Participants & Measurements:** This meta-analysis included 3886 patients with ESRD/ACKD from seven qualified randomized trials using folic acid therapy

and with CVD reported as one of the end points. **Results:** When pooling the seven trials, folic acid therapy reduced the risk of CVD by 15% (RR, 0.85; 95% CI, 0.76 to 0.96;  $P = 0.009$ ). A greater beneficial effect was observed among those trials with a treatment duration  $>24$  months (RR, 0.84; 95% CI, 0.72 to 0.98;  $P = 0.02$ ), a decrease in Hcy level  $>20\%$  (RR, 0.83; 95% CI, 0.73 to 0.95;  $P = 0.007$ ), and no or partial folic acid fortification (RR, 0.80; 95% CI, 0.65 to 0.99;  $P = 0.04$ ). The beneficial effect also was seen when Hcy levels decreased  $> 20\%$ , even in the presence of folic acid fortification (RR, 0.85; 95% CI, 0.73 to 0.99;  $P = 0.04$ ). In the corresponding comparison groups, the estimated RRs were attenuated and insignificant. **Conclusions:** Folic acid therapy can reduce CVD risk in patients with ESRD/ACKD by 15%. A greater beneficial effect was observed among those trials with no or partial folic acid fortification or a decrease in Hcy level  $> 20\%$  regardless of folic acid fortification.

2. Jardine MJ, Kang A, Zoungas S, Navaneethan SD, Ninomiya T, Nigwekar SU, Gallagher MP, Cass A. "The Effect of folic acid based homocysteine lowering on cardiovascular events in people with kidney disease: systematic review and meta-analysis". *British Medical Journal* 2012; 344: e3533. PMID: 22695899

**Objective:** To systematically review the effect of folic acid based homocysteine lowering on cardiovascular outcomes in people with kidney disease. **Design:** Systematic review and meta-analysis. **Data sources:** Medline, Embase, the Cochrane Library, and ClinicalTrials.gov to June 2011. **Study selection:** Randomised trials in people with non-dialysis dependent chronic kidney disease or end-stage kidney disease or with a functioning kidney transplant reporting at least 100 patient years of follow-up and assessing the effect of folic acid based homocysteine lowering therapy. No language restrictions were applied. **Data extraction:** Two reviewers independently extracted data on study setting, design, and outcomes using a standardized form. The primary endpoint was cardiovascular events (myocardial infarction, stroke, and cardiovascular mortality, or as defined by study author). Secondary endpoints included the individual composite components, all cause mortality, access thrombosis, requirement for renal replacement therapy, and reported adverse events, including haematological and neurological events. The effect of folic acid based homocysteine lowering on outcomes was assessed with meta-analysis using random effects models. **Results:** 11 trials were identified that reported on 4389 people with chronic kidney disease, 2452 with end stage kidney disease, and 4110 with functioning kidney transplants (10,951 participants in total). Folic acid based homocysteine therapy did not prevent cardiovascular events (relative risk 0.97, 95% confidence interval 0.92 to 1.03,  $P = 0.326$ ) or any of the secondary outcomes. There was no evidence of heterogeneity in subgroup analyses, including those of kidney disease category, background fortification, rates of pre-existing disease, or baseline homocysteine level. The definitions of chronic kidney disease varied widely between the studies. Non-cardiovascular events could not be analyzed as few studies reported these outcomes. **Conclusions:** Folic acid based homocysteine lowering does not reduce cardiovascular events in people with kidney disease. Folic acid based regimens should not be used for the prevention of cardiovascular events in people with kidney disease.

## Conclusión de los revisores

Aunque una revisión sistemática (Qin et al, 2011) reportó disminución de un *outcome* compuesto cardiovascular con el uso de folato en pacientes con insuficiencia renal crónica, tiene limitaciones metodológicas importantes que hacen poco confiables sus hallazgos.

Por el contrario, otra revisión sistemática analizada (Jardine et al, 2012), de mejor calidad metodológica, permite concluir que los pacientes con enfermedad renal crónica, independientemente de la etapa, no disminuyen su riesgo cardiovascular ni su mortalidad al suplementar ácido fólico.

## Pregunta clínica estructurada

En pacientes con enfermedad renal crónica avanzada o terminal, el suplemento de ácido fólico ¿reduce los eventos cardiovasculares o la mortalidad?

## Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de salud pública a nivel mundial. Una revisión sistemática (RS) estimó, con 26 estudios, una prevalencia de 7,2% en mayores de 30 años<sup>1</sup>. En Chile, la Encuesta Nacional de Salud (2010) reportó función renal disminuida en 2,2% en el grupo entre 45 y 64 años, llegando a 15% en adultos mayores<sup>2</sup>. La morbimortalidad en la ERC se debe principalmente a eventos cardiovasculares<sup>3</sup>. De hecho, un paciente con ERC tiene más probabilidades de fallecer de un evento cardiovascular que de requerir diálisis<sup>4</sup>. Este aumento del riesgo cardiovascular no se explica completamente por factores de riesgo tradicionales<sup>5</sup>.

Los niveles de homocisteína se encuentran elevados en pacientes con ERC, lo cual se asocia con la caída de la filtración glomerular. Aunque la homocisteína se filtra, menos del 1% es normalmente excretada, siendo el sitio de su reabsorción tubular desconocido. Además, se plantea en estos pacientes un metabolismo de la homocisteína a nivel extra renal alterado y no bien dilucidado<sup>6</sup>. Finalmente, 85 a 100% de los pacientes con ERC terminal tienen hiperhomocisteinemia<sup>7</sup>.

Fisiopatológicamente, el metabolismo de la homocisteína genera especies reactivas de oxígeno, que dañan el endotelio. Además, la homocisteína

inhibe la óxido nítrico sintetasa, potenciando la disfunción endotelial. Otros mecanismos pro aterogénicos de la hiperhomocisteinemia incluyen metilación desregulada de proteínas y ADN, induciendo proliferación anormal del músculo liso de la vasculatura, y peroxidación lipídica aumentada<sup>8</sup>.

Estando la hiperhomocisteinemia asociada a riesgo cardiovascular y mortalidad, reducir sus niveles suplementando folato podría ser un recurso terapéutico<sup>8,9</sup>.

Desafortunadamente, múltiples estudios han mostrado que si bien bajan los niveles de homocisteína con ácido fólico, no disminuyen los eventos cardiovasculares ni las muertes<sup>10</sup>.

Con estos datos se desaconseja el uso de folato en la mayoría de los pacientes, pero persiste la duda en pacientes con ERC terminal. Varios estudios han buscado demostrar efecto en este grupo, pero ninguno por separado permite evaluar claramente los beneficios y riesgos en este contexto. Este análisis crítico evalúa dos RS de estudios clínicos aleatorios (ECR) sobre suplementos de ácido fólico en pacientes con ERC, lo cual las diferencia de otras RS previas, que excluyeron estos pacientes<sup>11</sup>, o no fueron dirigidas específicamente a ellos<sup>12-15</sup>.

## Características de los estudios

**Tipo de estudio:** Revisiones sistemáticas de ECR.

### Estrategias de búsqueda

1. Qin X et al: MEDLINE (enero 1966-agosto de 2010). Adicionalmente, buscaron referencias de estudios y revisiones encontradas. No limitaron la búsqueda por idioma.

2. Jardine et al: MEDLINE (1950-junio 2011), Embase (1966-junio 2011), Cochrane Library, referencias de estudios y revisiones encontradas y sitio web [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Sin límite de idioma.

### Pacientes e Intervención

1. Qin X et al: Estudios que incluyeran pacientes con ERC terminal o avanzada, definida como *clearance* de creatinina estimado < 30 ml/min, en los cuales la intervención fuera aportar ácido fólico, con o sin otras vitaminas adicionales, que reportaran eventos cardiovasculares en el grupo intervención y en el control.

2. Jardine et al: ECR que evaluaran el tratami-

ento con folato para bajar niveles de homocisteína en pacientes con ERC, incluyendo aquellos en diálisis y aquellos con trasplante renal funcionando, con un mínimo de seguimiento de 100 pacientes/año. Excluyeron estudios de *crossover*. La intervención debía ser aporte de folato; el comparador podía ser placebo o una dosis menor de folato que la del grupo intervención.

**Resultados de la búsqueda:** Ver Tabla 1.

**Validez (riesgo de sesgo) de la RS de Qin 2011**

1. Pregunta específica y focalizada	SI
2. Búsqueda amplia y completa	NO
3. Criterios de inclusión explícitos y adecuados	Con reparos*
4. Evaluación de calidad de los estudios incluidos	NO
5. Reproducibilidad del proceso	SI
6. Evaluación de heterogeneidad	SI

\*Ver discusión.

**Validez (riesgo de sesgo) de la RS de Jardine 2012**

1. Pregunta específica y focalizada	SI
2. Búsqueda amplia y completa	SI
3. Criterios de inclusión explícitos y adecuados	SI
4. Evaluación de calidad de los estudios incluidos	SI
5. Reproducibilidad del proceso	SI
6. Evaluación de heterogeneidad	SI

**Resultados**

Ver Tablas 2 y 3.

**Comentarios**

**Comentarios sobre la validez (riesgo de sesgo) de las RS analizadas:**

La RS de Qin et al 2011 es de tan baja calidad metodológica que según algunas clasificaciones no debiera ser considerada como tal<sup>28</sup>. La búsqueda es reciente, pero con alto riesgo de haber perdido

**Tabla 1. Resultados de la Búsqueda realizada por las revisiones sistemáticas**

	<b>Qin X CJSN 2011</b>	<b>Jardine BMJ 2012</b>
Estudios	7 ECR	11 ECR
Participantes	ERC Terminal* en 5 estudios <sup>16,18-21</sup> . Otros 2 estudios incluyeron pacientes con clearance estimado menor a 25-30 mL/min <sup>17,22</sup>	ERC Terminal en 4 estudios <sup>16,18-20</sup> . Encontraron 2 estudios que incluyeron pacientes con clearance estimado menor a 25-30 mL/min <sup>17,22</sup> . Incluyeron 1 estudio en transplantados renales <sup>23</sup> Además analizaron datos de pacientes con ERC, enrolados en estudios que incluyeron primariamente pacientes con diabetes <sup>24</sup> , nefropatía diabética <sup>25</sup> , infarto al miocardio <sup>26</sup> y enfermedad cerebrovascular <sup>27</sup>
Intervención	Ácido fólico, dosis entre 5 y 40 mg/día	Ácido Fólico, dosis entre 2,5 mg y 40 mg/día vía oral
Comparación	Placebo en 3 estudios <sup>17,18,22</sup> , Cuidado habitual en 1 <sup>21</sup> . Otros suplementos vitamínicos con dosis menores de folato en 2 estudios <sup>16,19</sup> y sin folato en 1 <sup>20</sup>	Placebo en 7 estudios <sup>17,18,22,24-27</sup> , Cuidado habitual en 1 <sup>20</sup> , ácido fólico en dosis baja <sup>16</sup> , Otros suplementos vitamínicos con <sup>19</sup> y sin folato <sup>23</sup>
Outcomes	Primario: Cualquier evento cardiovascular fatal o no fatal Secundario: Outcome compuesto: Infarto al miocardio (IAM) no fatal, accidente vascular encefálico (AVE) no fatal, o muerte de causa cardiovascular No reportaron mortalidad por separado	1. Eventos Cardiovasculares (IAM, AVE y Muerte de origen cardiovascular) 2. Mortalidad por todas las causas 3. Mortalidad cardiovascular Otros outcomes: IAM, AVE, Amputación de una extremidad inferior, Trombosis del Acceso vascular para diálisis, inicio de terapia de reemplazo renal en los pacientes que no la requirieran previamente, Efectos adversos gastrointestinales, dermatológicos, neurológicos y neoplasias

\*Definida en la mayoría de estos como en terapia de reemplazo renal crónica (hemodiálisis o peritoneodiálisis).

**Tabla 2. Resumen de los resultados de Qin et al.**

Ácido fólico para prevenir eventos cardiovasculares en pacientes con ERC terminal o avanzada							
Outcome	Efecto absoluto		Diferencia	Efecto relativo (IC 95%)	n de pacientes (estudios)	Comentarios	
	Eventos SIN ácido fólico	Eventos CON ácido fólico					
Eventos CV fatales o no fatales	<i>Clearance</i> 15-29 ml/min	218 por 1.000	186 por 1.000 (166 a 210)	De 8 a 52 pacientes menos(en promedio 32) por cada 1.000 pacientes tendrían un evento CV menos con la intervención	RR 0,85 (0,76 a 0,96)	3.886 (7)	Evidencia de calidad muy baja (ver anexo 1)
Seguimiento: 1 año	<i>Clearance</i> < 15 ml/min	366 por 1.000	312 por 1.000 (279 a 352)	De 14 a 87 pacientes menos (en promedio 54) por cada 1.000 pacientes tendrían un evento CV menos con la intervención			
Mortalidad	Si bien la mortalidad es un desenlace crítico para tomar decisiones, no es posible obtener datos de mortalidad de esta RS						No hay información al respecto.

\*Utilizando riesgo basal obtenido de la cohorte en estudio de Go et al<sup>4</sup>.

estudios relevantes: Buscaron sólo en MEDLINE y en referencias de artículos encontrados. No evaluaron calidad metodológica de los estudios incluidos, lo que dificulta el juicio sobre la confiabilidad de los resultados que reportan. Sus criterios de inclusión fueron explícitos, pero no consideraron factores que podrían ser relevantes para el efecto del folato (ej: otros aportes nutricionales, duración del seguimiento, etc.). Finalmente, habría sido deseable, para definir qué tan directamente aplicar los resultados, separar a pacientes que reciben terapia de reemplazo renal crónica de los que no la reciben.

Por el contrario, la RS de de Jardine et al tiene mucho menor riesgo de sesgo. La búsqueda fue más amplia y evaluaron calidad de los estudios incluidos mediante la herramienta de evaluación de riesgo de sesgo de la Cochrane. Sus criterios de inclusión fueron explícitos y, a diferencia a Qin et al, consideraron un tiempo mínimo de seguimiento e hicieron análisis de subgrupo según características de los pacientes (e.: niveles basales de homocisteína), de la intervención (ej: adición de otras vitaminas B) y de las cointervenciones (ej:

fortificación dietética) que podían ser relevantes para el efecto del folato.

En este artículo presentamos los resultados de acuerdo a la metodología GRADE, en la cual se estima la calidad de la evidencia según el riesgo de sesgo de los estudios, la consistencia de los distintos estudios, el grado en que los estudios abordan directamente la pregunta de interés, la precisión del resultado, y la posibilidad de que exista sesgo de publicación<sup>29</sup>. En otro artículo en este número de la revista se presenta una introducción a esta metodología.

En el caso de Qin et al, se puede determinar, tras aplicar esta metodología, que la evidencia presentada es de baja calidad para el *outcome* “eventos cardiovasculares”, mientras que en la revisión de Jardine et al se observa que para el mismo *outcome*, la evidencia es moderada o alta (dependiendo del subgrupo analizado), lo que hace mucho más confiable sus resultados y conclusiones.

**Comentarios sobre los resultados**

Para el *outcome* primario de la RS de Qin et al (eventos cardiovasculares fatales y no fatales),

**Tabla 3. Resumen de los resultados de Jardine et al**

Ácido fólico para prevenir eventos cardiovasculares en pacientes con ERC terminal o avanzada							
Outcome		Efecto absoluto			Efecto relativo (IC 95%)	n de pacientes (estudios)	Comentarios
		Eventos SIN ácido fólico	Eventos CON ácido fólico	Diferencia			
Eventos CV Fatales o No Fatales Seguimiento: 38 meses (mediana)	<i>Clearance</i> 15-59 ml/min	368 por 1.000	372 por 1.000 (306 a 453)	De 62 menos a 85 más por cada 1.000 pacientes tendrán un evento CV con la intervención	RR 1,01 (0,83 a 1,23)	3.089 (5 estudios)	Evidencia de calidad moderada (ver anexo 1)
	<i>Clearance</i> < 15 ml/min	366 por 1.000	334 por 1.000 (290 a 385)	De 76 menos a 19 más por cada 1.000 pacientes tendrán un evento CV con la intervención	RR 0,91 (0,79 a 1,05)	1.608 (4 estudios)	Evidencia de calidad alta (ver anexo 1)
Mortalidad por cualquier causa Seguimiento: 38 meses (mediana)	<i>Clearance</i> 15-59 ml/min	172 por 1.000	179 por 1.000 (160 a 200)	De 12 menos a 28 más por cada 1.000 pacientes tratados fallecerán con la intervención	RR 1,04 (0,93 a 1,16)	2.215 (4 estudios)	Evidencia de calidad moderada (ver anexo 1)
	<i>Clearance</i> < 15 ml/min	142 por 1.000	142 por 1.000 (127 a 160)	De 15 menos a 18 más por cada 1.000 pacientes tratados fallecerán con la intervención	RR 1,00 (0,89 a 1,12)	2.447 (6 estudios)	Evidencia de calidad baja (ver anexo 1)

\*Utilizando riesgo basal obtenido de la cohorte en estudio de Go et al<sup>4</sup>.

los autores reportan reducción del riesgo relativo de 15% (RR 0,85, con IC 0,76 a 0,96) con el uso de folato: Los eventos cardiovasculares podrían reducirse, en forma relativa, entre 4 y 24%. Para pacientes con ERC etapa V, considerando un riesgo basal de eventos cardiovasculares basándonos en otro estudio<sup>4</sup>, esto significaría que 54 (IC95% 14 a 87) de cada 1.000 pacientes, por año, tendrían un evento cardiovascular menos.

Un punto muy importante es que los autores optaron por *outcomes* compuestos. Éstos se usan para documentar más de un beneficio de una intervención, pero, más frecuentemente, para disminuir el tamaño de muestra necesario para demostrar estadísticamente el efecto de la misma. Si bien los *outcomes* compuestos son necesarios y se utilizan cada día más, hay criterios sobre sus

componentes que, de no cumplirse, hacen poco recomendable su uso para tomar decisiones. Dentro de éstos están que los componentes tengan importancia similar, que tengan igual frecuencia y, sobre el efecto de la intervención, que sea igual en términos relativos sobre los distintos componentes<sup>30</sup>. En relación a esta RS, los componentes elegidos por los autores difieren en importancia; por ejemplo: el accidente cerebrovascular no fatal y la muerte de causa cardiovascular (que es a su vez otro *outcome* compuesto) forman el *outcome* secundario. Por otro lado, con los datos aportados, no se puede saber la frecuencia de cada componente de los *outcomes*, ni el efecto de la intervención sobre cada uno de ellos. Estas limitaciones imposibilitan proseguir el análisis de los *outcomes* elegidos por los autores.

Dentro de la misma línea, considerando el peso de la patología cardiovascular en la morbi-mortalidad de los insuficientes renales avanzados o terminales, no reportaron mortalidad por separado, siendo el *outcome* más crítico para la toma de decisiones en esta situación clínica. El análisis debería centrarse en la mortalidad, pero no entregan la información necesaria para determinar si existe beneficio del aporte de ácido fólico sobre ella.

En contraposición, la RS de Jardine et al, que incluyó todos los estudios considerados por Qin et al excepto uno<sup>21</sup>, reportó por separado los eventos cardiovasculares y la mortalidad por todas las causas, sin encontrar beneficio para ninguno de estos *outcomes* (RR de 0,96 [IC 0,84 a 1,11] para infarto al miocardio; RR 0,95 [IC 0,75 a 1,21] para accidente vascular encefálico; y 1,02 [IC 0,95 a 1,1] para mortalidad por cualquier causa). Consideraron estudios que incluyeran pacientes con ERC independiente de su etapa. No obstante, los autores de dicha RS hicieron análisis de subgrupo para pacientes con ERC terminal y los resultados fueron similares al total, sin encontrar beneficio asociado al uso de folato.

**Comentarios sobre aplicabilidad**

La población estudiada es comparable a los pacientes en hemodiálisis de nuestro país, según los datos de la última cuenta de hemodiálisis crónica de la *Sociedad Chilena de Nefrología*<sup>31</sup>. En nuestro país, desde el año 2000, se agregó fortificación con ácido fólico a la harina, normada en 1,8 mg de folato por cada kilogramo de harina

(rango de 1 a 2,6 mg/kg)<sup>32</sup>. Según el análisis de Jardine et al esta fortificación no debería influir en el efecto clínico del folato.

Con respecto al balance entre beneficios y riesgos, los datos presentados por Jardine et al permiten afirmar que no hay beneficio en ningún *outcome* clínicamente relevante y, importantemente, si bien los efectos adversos comúnmente reportados con el uso de folato son leves (por ej: náuseas, hipersensibilidad), se ha planteado una asociación entre aporte supra fisiológico de ácido fólico y mayor incidencia de cáncer, sin que a la fecha haya evidencia de buena calidad que sustente esta afirmación<sup>33</sup>. Finalmente, completando la evaluación de la aplicabilidad, debería incorporarse al paciente en la toma de decisiones.

**Conclusiones**

Para este artículo analizamos los resultados basándonos en el sistema GRADE, que es el método de evaluación de la evidencia usado internacionalmente para analizar y reportar los resultados de la investigación clínica, para la toma de decisiones en la práctica clínica y a nivel de políticas de salud<sup>34</sup>. De acuerdo con esta metodología y en base a lo ya expuesto concluimos que el ácido fólico no reduce eventos cardiovasculares ni mortalidad en pacientes con ERC. En pacientes con ERC terminal, la confianza en este resultado, expresada como calidad de la evidencia en el sistema GRADE, es baja para el *outcome* mortalidad, y es alta para el *outcome* eventos cardiovasculares.

**Anexo 1. Justificación de la confianza en los resultados (GRADE)**

Evaluación de calidad de la RS de Qin et cols.						
n de estudios	Riesgo de sesgo	Consistencia	Evidencia directa	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia
Mortalidad 0 estudios	No aplicable (N/A)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Hemodiálisis 0 estudios	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Eventos CV fatales y no fatales 7 estudios (3.886 pacientes)	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencia importante	Directa	Imprecisión (-1)*	Posible (-1)**	Baja

\*Tamaño informativo óptimo (*optimal information size*, OIS) para demostrar diferencia relativa de 15% es de 4.720 pacientes en total (total de la RS 3.886 pacientes). \*\*No se realizaron pruebas buscando sesgo de publicación, pero la estrategia de búsqueda de la RS es incompleta, por lo que es posible que haya sesgo de publicación.

Evaluación de calidad de la RS de Jardine et al						
Número de estudios	Riesgo de sesgo	Consistencia	Evidencia directa	Precisión	Sesgo de publicación	Calidad de la evidencia
Mortalidad en <i>clearance</i> 15-59 ml/min 4 estudios (2.215 pacientes)	Sin limitaciones importantes	Inconsistencia (-1)*	Directa	Sin imprecisión importante	Improbable	Moderada
Mortalidad en <i>clearance</i> < 15 ml/min 6 estudios (2.447 pacientes)	Sin limitaciones importantes	Inconsistencia (-1)*	Directa	Con imprecisión (-1)**	Improbable	Baja
Eventos CV fatales y no fatales en <i>clearance</i> 15-59 ml/min 5 estudios (3.089 pacientes)	Sin limitaciones importantes	Inconsistencia (-1)***	Directa	Sin imprecisión importante	Improbable	Moderada
Eventos CV fatales y no fatales en <i>clearance</i> < 15 ml/min 4 estudios (1.608 pacientes)	Sin limitaciones importantes	Sin inconsistencia importante	Directa	Sin imprecisión importante	Improbable	Alta

\*Intervalos de confianza anchos y estimadores puntuales de cada estudio primario con sentido opuesto entre ellos. \*\*OIS 2710, tamaño de la muestra 2.447. \*\*\*I<sup>2</sup> 45%, presencia de heterogeneidad.

## Referencias

- Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: Systematic review. *BMC Public Health* 2008; 8: 117.
- Encuesta Nacional de Salud ENS Chile 2009-2010, Tomo I. Resumen Ejecutivo. Disponible en <http://www.minsal.gov.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf> [Consultado el 9 de septiembre de 2013].
- Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Eventus, and Hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm L, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2003; 108: 2154-69.
- Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lamiere N. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1048-56.
- J Marcus, MJ Sarnak, V Menon. Homocysteine lowering and cardiovascular disease risk: Lost in translation. *Can J Cardiol* 2007; 23 (9): 707-10.
- De Vecchi A, Bamonti-Catena F, Finazzi S, Campolo J, Taioli E, Novembrino C, et al. Homocysteine, Vitamin B12, and Serum and Erythrocyte Folate in Peritoneal Dialysis and Hemodialysis Patients. *Perit Dial Int* 2000; 20: 169-73.
- van Gulden C. Why is homocysteine elevated in renal failure and what can be expected from homocysteine-lowering? *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 (5): 1161-6. Epub 2006 Feb 20.
- 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; 54: 478-89.
- Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Salanti G. Homo-

- cysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD006612. DOI: 10.1002/14651858.CD006612.pub2.
11. Martí-Carvajal AJ, Sola I, Lathyris D, Salanti G. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 4: CD006612.
  12. Zhou YH, Tang JY, Wu MJ, Lu J, Wei X, Qin YY, et al. Effect of folic acid supplementation on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011; 6: e25142.
  13. Clarke R, Halsey J, Lewington S, Lonn E, Armitage J, Manson JE, et al. Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37485 individuals. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1622-31.
  14. Lee M, Hong KS, Chang SC, Saver JL. Efficacy of homocysteine-lowering therapy with folic acid in stroke prevention: a meta-analysis. *Stroke* 2010; 41: 1205-12.
  15. Bazzano LA, Reynolds K, Holder KN, He J. Effect of folic acid supplementation on risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 296: 2720-6.
  16. Wrona 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; 15: 420-6.
  17. 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; 47: 1108-16.
  18. 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; 11: 210-6.
  19. Heinz J, Kropf S, Domröse U, Westphal S, Borucki K, Luley C 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; 121: 1432-8.
  20. Righetti M, Serbelloni P, Milani S, Ferrario G. Homocysteine-lowering vitamin B treatment decreases cardiovascular events in hemodialysis patients. *Blood Purif* 2006; 24: 379-86.
  21. 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; 9: PI19-24.
  22. 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; 298: 1163-70.
  23. 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; 123: 1763-70.
  24. Mann JFE, Sheridan P, McQueen MJ, Held C, Arnold JMO, Fodor G, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in people with chronic kidney disease: the renal Hope-2 study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 645-53.
  25. House A, Eliasziw M, Cattran D, Churchill D, Oliver M, Fine A, et al. Effect of B-vitamin therapy on progression of diabetic nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 1603-9.
  26. 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; 303: 2486-94.
  27. The 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; 9: 855-65.
  28. Centre for reviews and dissemination. About DARE. Disponible en <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/AboutDare.asp>. [Consultado el 24 de septiembre de 2013].
  29. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter, Schünemann HJ, et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008; 336 (7651): 995-8.
  30. Rada G, Roa M. Qué son y cómo se interpretan los outcomes compuestos. *Rev Med Chile* 2009; 137: 1523-6.
  31. XXXI Cuenta de Hemodiálisis Crónica (HDC) en Chile. *Sociedad Chilena de Nefrología*. Disponible en: <http://www.nefro.cl/registros/registro-de-hemodialisis.html> [Consultado el 9 de septiembre de 2013].
  32. Informe Programa de Fortificación de Harinas. MIN-SAL-ISP-SEREMIS 2008. Disponible en <http://www.ispch.cl/content/informe-programa-de-fortificacion-de-harinas-minsal-%E2%80%93-isp-%E2%80%93>

- seremis-2008 [Consultado el 09 de septiembre de 2013].
33. Qin X, Cui Y, Shen L, Sun N, Zhang Y, Li J, et al. Folic acid supplementation and cancer risk: A meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Cancer*. Journal International du Cancer 2013; PMID: 23338728.
34. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strenght of recommendations. *BMJ* 2008; 336 (7650): 924-6.