

## Folatos y riesgo de cáncer de mama: Réplica de los autores

### *Folate and breast cancer risk: Authors' reply*

#### **Sr. Editor:**

En respuesta a los comentarios previos, queremos destacar que la fortificación obligatoria de harina de trigo con ácido fólico (AF) ha tenido un impacto significativo en la reducción de los defectos del tubo neural (DTN)<sup>1</sup> en todos los países que han implementado esta medida, siendo evaluada como una intervención beneficiosa basada en su costo-efectividad<sup>2</sup>.

Sin embargo, aunque el aumento en la ingesta de folatos puede ser beneficiosa en poblaciones con ingesta insuficiente de este nutriente, el aumento en mujeres con niveles adecuados de folatos no necesariamente agrega beneficios, sino que puede constituir un riesgo para su salud<sup>3</sup>. Los folatos contribuyen a la metilación de compuestos claves durante el desarrollo, como son las bases nitrogenadas que dan origen a los ácidos nucleicos, la metilación de las bases del ácido desoxirribonucleico (ADN) define los niveles de expresión de los genes (control epigenético). Esto contribuye a explicar los posibles beneficios, pero también el potencial riesgo. Los folatos naturales de los alimentos difieren de la estructura química del ácido fólico sintético utilizado en la fortificación de alimentos, lo cual determina una metabolización diferente<sup>4</sup>.

Se ha especulado que el folato podría ser beneficioso en la prevención de cáncer, pero potencialmente dañino ante cánceres incipientes, especialmente cuando se ingiere como AF<sup>5</sup>. En relación a cáncer de mama, se postula que su efecto podría estar mediado por los niveles de ácido fólico que podrían modificar la regulación en la expresión de algunos genes, provocando el silenciamiento de algunos o bien promoviendo la expresión de genes que regulan el crecimiento de tumores que responden a los folatos<sup>6</sup>.

Los datos presentados en nuestro artículo "Folatos y Cáncer de Mama: revisión sistemática" fueron recopilados por los autores de las fuentes originales, ordenados y revisados en forma cualitativa, tal como se muestra en la Tabla 2. En relación a los estudios caso-control, ellos muestran una asociación nula, un efecto protector o en ciertos casos un mayor riesgo de cáncer de mama, como

es el caso del estudio de Ma et al., en mujeres premenopáusicas con un consumo en el tercil más alto de ingesta de folatos total ( $\geq 602 \mu\text{g}/\text{día}$ ) (OR = 2,17 IC 95% 1,23-3,83;  $p < 0,01$ )<sup>7</sup>.

Los resultados de los estudios anidados en cohortes son menos claros. Usando los niveles de folato sérico como indicador de consumo, se observa en algunos estudios un efecto protector para cáncer de mama. Sin embargo, el estudio de Lin et al. muestra que niveles superiores a 15,8 ng/ml aumentarían la incidencia del cáncer de mama (RR = 1,99 IC 95% 1,01-3,93), encontrándose, además, una asociación marginal positiva después de la fortificación de alimentos (RR = 1,54 IC 95% 1,02-2,31) (Figura 2)<sup>8</sup>.

En relación a los estudios de cohorte seleccionados en esta revisión, no todos muestran una asociación significativa entre niveles séricos elevados de folato y un menor riesgo para desarrollar cáncer de mama. En relación a consumo de folato dietario sólo dos estudios de cohorte considerados en la revisión muestran un efecto protector<sup>9,10</sup>, en los otros no se describe una asociación (Figura 3). El estudio de Stolzenberg R et al. muestra que mujeres con consumo elevado de folato totales ( $> 853 \mu\text{g}/\text{día}$ ) (folato dietario más alimentos fortificados), presentan un mayor riesgo de cáncer de mama (RR = 1,32 IC 95% (1,04-1,68), al igual que cuando consumen suplementos de ácido fólico ( $> 400 \mu\text{g}/\text{día}$ ) (RR = 1,19 IC 95% 1,01-1,41) (Figura 4)<sup>11</sup>. El número de estudios clínicos randomizados considerados en esta revisión es limitado y no muestran una asociación significativa, así como tampoco dos metanálisis de ingesta de folato que incluían estudios caso control y cohortes.

Sin embargo, la revisión permite establecer la existencia de varios factores que pueden limitar las conclusiones en relación a la existencia o no de una asociación entre folatos y cáncer de mama. Entre ellas, es importante destacar las diferencias existentes para definir consumos elevados de folatos. Por ejemplo, Ericson et al., utilizan ingesta  $> 456 \mu\text{g}/\text{día}$ <sup>9</sup> versus Stolzenberg  $> 853 \mu\text{g}/\text{día}$ <sup>11</sup>. No todos los estudios desarrollan análisis de folatos naturales y ácido fólico sintético en forma separada, tampoco las características genéticas de las poblaciones estudiadas son siempre consideradas en el análisis. Por ejemplo, la presencia de polimorfismos de los genes de las enzimas que participan en el metabolismo del folato. Otro factor limitante en la comparación es el tiempo de exposición a

ingestas elevadas de ácido fólico, así como también la existencia de interacciones con otras vitaminas y el consumo de alcohol.

En nuestra revisión, algunos estudios describen una probable asociación entre consumo elevado de folato y cáncer de mama y la necesidad de limitar la ingesta de ácido fólico de forma tal que no exceda el nivel máximo tolerable (NMT)<sup>12</sup>. Consideramos que las conclusiones de esta revisión, en relación a adoptar medidas precautorias que limiten la exposición de las mujeres a ingestas elevadas de ácido fólico por sobre el NMT, son válidas para todos los países con fortificación obligatoria de alimentos.

*Cecilia Castillo-L.<sup>1</sup>, Josep A. Tur<sup>1</sup>,  
Ricardo Uauy<sup>2</sup>*

*<sup>1</sup>Grup de Recerca en Nutrició Comunitària i Estrès Oxidatiu, Dpt. Biologia Fonamental i Ciències de la Salut. Universitat de les Illes Balears. Illes Balears. España.*

*<sup>2</sup>Unidad de Salud Pública y Nutrición, Laboratorio de Epidemiología Molecular. Instituto de Nutrición y Tecnología en Alimentos, Universidad de Chile. Santiago de Chile.*

## Referencias

- Castillo-Lancellotti C, Tur JA, Uauy R. Impact of folic acid fortification of flour on neural tube defects: a systematic review. *Public Health Nutr* 2012; 31: 1-11.
- Llanos A, Hertrampf E, Cortés F, Pardo A, Grosse SD, Uauy R. Cost-effectiveness of a folic acid fortification program in Chile. *Health Policy*. 2007; 83 (2-3): 295-303.
- Ulrich CM: Folate and cancer prevention: a closer look at a complex picture. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 271-3.
- Lucock M, Yates Z. Folic acid fortification: a double-edged sword. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12 (6): 555-64.
- Xu X, Chen J. One-carbon metabolism and breast cancer: an epidemiological perspective. *J Genet Genomics* 2009; 36 (4): 203-14.
- Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet* 2002; 3 (6): 415-28.
- Ma E, Iwasaki M, Junko I, Hamada GS, Nishimoto IN, et al. Dietary intake of folate, vitamin B6, and vitamin B12, genetic polymorphism of related enzymes, and risk of breast cancer: a case-control study in Brazilian women. *BMC Cancer* 2009; 9: 122.
- Lin J, Lee IM, Cook NR, Selhub J, Manson JE, JE, et al. Plasma folate, vitamin B-6, vitamin B-12, and risk of breast cancer in women. *Am J Clin Nutr* 2008; 87 (3): 734-43.
- Ericson U, Sonestedt E, Gullberg B, Olsson H, Wirfält E. High folate intake is associated with lower breast cancer incidence in postmenopausal women in the Malmö Diet and Cancer cohort. *Am J Clin Nutr* 2007; 86 (2): 434-43.
- Lajous M, Lazcano-Ponce E, Hernandez-Avila M, Willett W, Romieu I. Folate, vitamin B 6, and vitamin B 12 intake and the risk of breast cancer among Mexican women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15 (3): 443-8.
- Stolzenberg-Solomon RZ, Chang SC, Leitzmann MF, Johnson KA, Johnson C, Buys SS, et Al. Folate Intake, Alcohol Use, and Postmenopausal Breast Cancer Risk in The Prostate, Lung, Colorectal, And Ovarian Cancer Screening Trial. *Am J Clin Nutr* 2006; 83 (4): 895-904.
- National Research Council (NRC). Recommended Dietary Allowances. 10th ed. Washington, DC: National Academy Press, 1989.