

Folatos y riesgo de cáncer de mama: revisión sistemática

CECILIA CASTILLO-L.¹, JOSEP A. TUR¹, RICARDO UAUY²

Folate and breast cancer risk. A systematic review

An increased folate intake may be beneficial in deficient populations. However, in women with adequate levels it may not deliver additional benefits while it may increase the risk for some forms of cancer. A systematic literature review of benefits or risks of folate in the development of breast cancer was performed using MEDLINE, systematic review of selected articles and references of the selected articles looking specifically at serum folate levels, dietary folate intake or total folate intake and the risk of developing breast cancer. Fourteen case-control studies, fourteen cohort studies, seven case-control nested studies, two randomized trials and two meta-analyses were selected for analysis based on pre-established criteria. The reviewed evidence does not support the hypothesis that higher intakes of dietary folate reduce the risk for breast cancer. Some studies showed a higher risk of breast cancer in populations exposed to high folate intake post fortification, especially when folic acid is used. The results support the need to be cautious and to limit the exposure of women to high intakes of folic acid, especially in countries with mandatory food fortification.

(Rev Med Chile 2012; 140: 251-260).

Key words: Breast neoplasms; Folic acid; Review.

El cáncer de mama es el más frecuente entre las mujeres, estimándose una incidencia anual a nivel mundial cercana a un millón de nuevos casos¹. Su etiología no es completamente entendida ya que su desarrollo está relacionado con múltiples factores: genéticos, edad, raza, eventos reproductivos y uso exógeno de hormonas entre otros². En estudios de cáncer de mama se ha descrito el hallazgo de tejidos mamarios con ADN hipometilado y con un mayor contenido de folatos³. Se postula que su efecto sobre el cáncer de mama podría estar mediado por los niveles de ácido fólico, que actuaría modificando la regulación de la expresión de algunos genes, resultando en un silenciamiento de algunos o bien promoviendo el crecimiento de tumores que presentan una mayor expresión de receptores de folatos^{4,5}.

Considerando que en Chile la implementación de la fortificación obligatoria de la harina de trigo ha determinado un importante aumento de los niveles de folato sérico⁶⁻⁸, hemos desarrollado la presente revisión con el objetivo de identificar

los beneficios o riesgos descritos en la literatura científica en diferentes modelos de estudios en relación a folatos y riesgo para desarrollar de cáncer de mama.

Material y Método

Para responder al objetivo de esta revisión sistemática se efectuó una búsqueda en revistas científicas en inglés y español provenientes de la base de datos Medline, vía Pubmed. Se utilizaron los siguientes descriptores de ciencias de la salud, "Medical Subject Headings" (MESH): ácido fólico y neoplasma de mama. Como segunda búsqueda específica se incluyó la palabra folato. Se encontraron 953 artículos de los cuales se seleccionaron los que describían y analizaban la relación entre nivel de folatos séricos y/o ingesta de folatos (dietarios, totales consumidos) y el riesgo para desarrollar cáncer de mama en humanos (Figura 1). Dos revisores independientes, considerando los criterios de selección establecidos, revisaron y excluyeron

¹Grup de Recerca en Nutrició Comunitària i Estrès Oxidatiu Dpt. Biologia Fonamental i Ciències de la Salut. Universitat de les Illes Balears. Illes Balears. España.

²Unidad de Salud Pública y Nutrición, Laboratorio de Epidemiología Molecular. Instituto Nutrición y Tecnología en Alimentos, Universidad de Chile. Santiago de Chile.

Recibido el 11 de marzo de 2011, aceptado el 4 de agosto de 2011.

Correspondencia a:
Dra. Cecilia Castillo L.
Clínica Avansalud Avda.
Salvador 100 2º Piso
Providencia, Santiago.
Fono 56-2-3662000
E-mail: dracastillo@gmail.com

los artículos que no alcanzaban el umbral mínimo de calidad para su diseño según la versión española “*Critical Appraisal Skills Programme*” (CASPe)⁹ y aquellos en que no se podía garantizar el control de los sesgos. Las referencias asociadas en los artículos seleccionados fueron revisadas en forma manual para seleccionar otras publicaciones relevantes en relación a los criterios de selección establecidos. Los criterios de inclusión exclusión y los estudios seleccionados se muestran en las Tablas 1 y 2.

Resultados

Estudios de caso control

Los resultados de los estudios varían desde la inexistencia de una relación^{10,11} hasta un aumento del riesgo de cáncer de mama¹² o bien muestran asociaciones no significativas^{13,14}. En algunos se observa un efecto significativamente protector con mayores consumos de folatos, especialmente en la menopausia¹⁵⁻¹⁸. En otros el riesgo es mayor en la premenopausia¹².

Al analizar por tipo de folatos consumidos, algunos autores describen un menor riesgo de cáncer de mama en relación a ingesta elevada de folatos dietarios en mujeres que no consumían suplementos de ácido fólico¹⁰, sugiriendo que los folatos naturales podrían tener un efecto protector.

Otras publicaciones describen un mayor riesgo

de cáncer de mama asociado a niveles elevados de folato totales y plasmáticos, especialmente en mujeres premenopáusicas y portadoras de algunos polimorfismos del gen de la enzima 5-10 metil-tetrahidro-folato-reductasa (MTHFR C677T y A1298C)¹⁴. Otros muestran una disminución del riesgo de cáncer de mama independiente del nivel de folatos dietarios, especialmente en las variantes homocigotas de la MTHFR C677T y C1298A (TT y CC)¹³. Este menor riesgo se observaría especialmente en la postmenopausia sólo cuando el nivel de folatos séricos es elevado, especialmente en el genotipo TT de la MTHFR C677T¹⁹ o con una mayor ingesta de folatos dietarios^{10,15,20,21}.

La inclusión en el análisis de diferentes subtipos de receptores hormonales de la mama sugiere que el riesgo de cáncer de mama varía dependiendo del grado de metilación²², describiéndose un mayor riesgo con bajas ingestas de folatos y de metionina cuando las islas CpG de los receptores estrogénicos (ER) se encuentran metilados y un menor riesgo, aunque no significativo, en cánceres no metilados.

El consumo de alcohol es otro factor de riesgo asociado a un mayor riesgo de cáncer de mama, especialmente cuando la ingesta de folatos es baja debido al mayor requerimiento observado²³, sin embargo, esta asociación no queda claramente demostrada^{16,22}.

El contenido de vegetales crudos y granos integrales en la dieta, así como el folato dietario

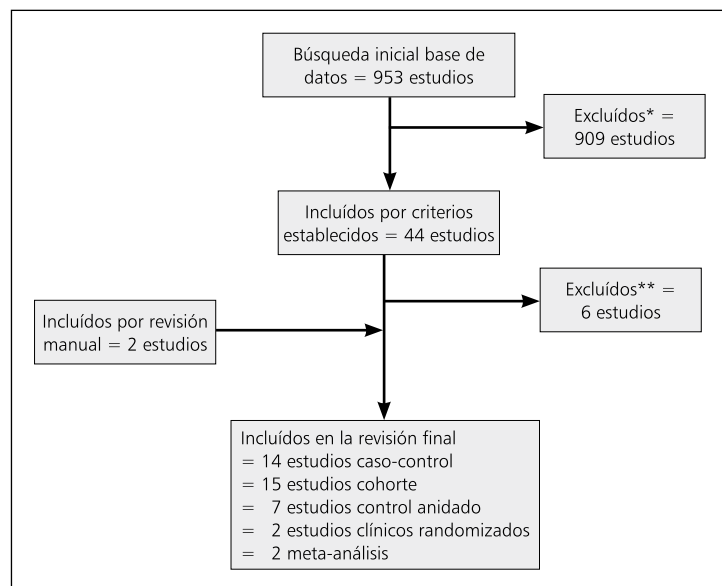


Figura 1. Etapas de la selección de artículos para Revisión Sistemática. */**Criterios en Tabla 1.

Tabla 1. Criterios de Inclusión y Exclusión

Criterios Inclusión
Estudios que establecen riesgo (OR, RR) entre diferentes ingesta de folato (totales, dietarios, séricos, ácido fólico) y neoplasia de mama
Estudios que establecen riesgos (OR, RR) entre diferentes niveles de folato sérico y neoplasia de mama
Estudios que establecen riesgo (OR, RR) entre diferentes ingesta de folato (totales, dietarios, séricos, ácido fólico) junto a otras vitaminas y neoplasia de mama
Criterios Exclusión
Resúmenes, Reportes de Casos, Editoriales, Revisiones*
Estudios clínicos de drogas para tratamiento de neoplasia de Mama*
Asociaciones de otros nutrientes y neoplasia de Mama*
Asociaciones entre otros marcadores bioquímicos y neoplasia de Mama*
No se entregan datos en relación a riesgos y diferentes niveles de folatos**
Estudios de cohorte con un seguimiento < 5 años**

*Primera etapa de selección de estudios. **Segunda etapa de selección de estudios.

asociados a otros componentes como vitamina C y betacarotenos, podrían tener también un significativo efecto protector²⁴.

Estudios caso-control anidado

Como en el modelo anterior, los resultados de estudios de casos anidados en cohortes muestran resultados conflictivos para la relación folatos y cáncer de mama que van desde la inexistencia de una asociación^{25,26} a la descripción de una relación inversa cuando se considera el nivel de folato plasmático, como describen Zhang et al²⁷ en población norteamericana.

A diferencia de este último²⁷, Lin et al²⁸ encuentran que altos niveles de folatos plasmáticos (> 15,8 ng/ml) en mujeres premenopáusicas norteamericanas se asocian positivamente con cáncer de mama (RR = 1,99; IC 95% 1,01-3,93; P Interacción 0,05), especialmente tras la fortificación de alimentos (folatos dietarios más fortificados > 582 µg/d) (RR = 1,24; IC95% 0,88-1,76; P 0,03) (Figura 2).

Otros autores describen que altos niveles de folatos plasmáticos (> 17 nmol/L) se asocian con un aumento de cáncer en mujeres post-menopáusicas homocigotas o heterocigotas para el alelo T

Tabla 2. Estudios incluidos en la revisión

Estudios caso-control					
Autor* (Ref.)	Año publicación	País	Casos/controles	Edad (años)	Folatos analizados
Levi (16)	2001	Suiza	289/442	23-74	Folato dietario
Shrubsole (17)	2001	China	1.321/1.382	25-64	Folato dietario
Sharp (13)	2002	Escocia	62/66	50-69	Folato dietario
Adzersen (24)	2003	Alemania	310/353	25-75	Folato dietario
Zhu (22)	2003	EE.UU.	304/305	20-64	Folato dietario y A.F
Beilby (19)	2004	Australia	341/109	30-84	Folato sérico
Shrubsole (20)	2004	China	1.144/1.236	25-64	Folato dietario
Chen (10)	2005	EEUU	1.481/1.518	58,8 (promedio)	Folato total y dietario
Shrubsole (21)	2006	China	1.144/1.236	25-64	Folato dietario
Lajous (18)	2006	México	475/1.391	18-87	Folato dietario
Chou (14)	2006	Taiwán	146/285	20-80	Folato plasmático
Susuki (15)	2008	Japón	456/912	20-79	Folato dietario
Ma (12)	2009	Brasil	458/458	20-74	Folato dietario
Ma (11)	2009	Japón	388/388	20-74	Folato dietario

Tabla 2. Estudios incluidos en la revisión (continuación)

Estudios caso-control anidado					
Autor* (Ref.)	Año publicación	País	Casos/controles	Edad (años)	Folatos analizados
Rohan (25)	2000	Canadá	1.336/5.382	> 40	Folato dietario
Zhang (27)	2003	EE.UU.	712/712	57,2 (promedio)	Folato plasmático
Tjønneland (26)	2006	Dinamarca	388/388	50-64	Folato total, dietario y A.F.†
Lin (28)	2008	EE.UU.	848/848	≥ 45	Folato plasmático
Ericson (29)	2009	Suecia	313/626	> 55	Folato plasmático
Ericson (30)	2009	Suecia	544/1.088	> 55	Folato dietario
Ericson (31)	2010	Suecia	204/408	> 55	Folato plasmático

Estudios de Cohorte						
Autor* (Ref.)	Año publicación	País	Población estudiada	Edad (años)	Seguimiento (años)	Folatos analizados
Sellers (35)	2001	EE.UU.	34.387	55-69	12	Folato dietario y A.F.†
Sellers(33)	2002	EE.UU.	34.393	55-69	12	Folato dietario y A.F.†
Cho (36)	2003	EE.UU.	90.655	26-46	8	Folato total y dietario
Feigelson (37)	2003	EE.UU.	66.561	40-87	5	Folato total y dietario
Baglietto (47)	2005	Australia	17.447	40-69	13	Folato dietario
Rossi (44)	2006	Australia	1024	57 (promedio)	29 (Mortalidad) ^o 23 (Morbilidad) ^o	Folato sérico y del glóbulo rojo
Lajous (48)	2006	Francia	62.739	Post-menopausia	9	Folato dietario
Stolzenberg (38)	2006	EE.UU.	25.400	55-74	4,9	Folato dietario y A.F.†
Ericsson (43)	2007	Suecia	11.699	≥50	9,5	Folato total y dietario
Kabat (39)	2008	Canadá	49.654	40-59	16,4	Folato dietario
Duffy (40)	2009	EE.UU.	88.530	50-79	5,5	Folato total
Larsson (41)	2008	Suecia	61.433	53,3 (promedio)	17,4	Folato dietario
Maruti (32)	2009	EE.UU.	35.023	50-76	5,5	Folato total, dietario y A.F.†
Stevens (45)	2010	EE.UU.	70.756	50-74	13	Folato total y dietario
Rosswall (42)	2010	Dinamarca	26.224	50-64	10,6	Folato dietario y A.F.†

Estudios Clínicos Randomizados					
Autor* (Ref.)	Año publicación	País	Población intervenida/placebo	Seguimiento (años)	Suplementación
Charles (50)	2004	Escocia	3.187	36	A.F.† 0,2 mg y 5mg
Zhang (49)	2008	EE.UU.	2.721/2.721	7,3	A.F.† 2,5; Vit. B ₆ 50 ;Vit B ₁₂ 1 mg

Metaanálisis			
Autor* (Ref.)	Año publicación	Estudios incorporados	Efecto estimado
Lewis (51)	2006	13 estudios de cohorte 9 estudios caso-control	RR = 0,99(0,98-1,01) OR = 0,91(0,87-0,96)
Larsson (52)	2007	6 estudios de cohorte 3 estudios caso control	RR = 0,91(IC 95% 0,87-1,14) [†] RR = 0,96(IC 95% 0,87-1,05) ^{††} OR = 0,87(IC95% 0,61-1,23) [†] OR = 0,87 (IC95% 0,61-1,23) [†] OR = 0,73 (IC95% 0,64-0,83) ^{††}

*Sólo se indica el primer autor Ref.= Referencia. Folato total= Folato dietario+ ácido fólico contenido en suplementos vitamínicos. †A.F.= ácido fólico como suplemento vitamínico. †Folato total. ††Folato dietario.

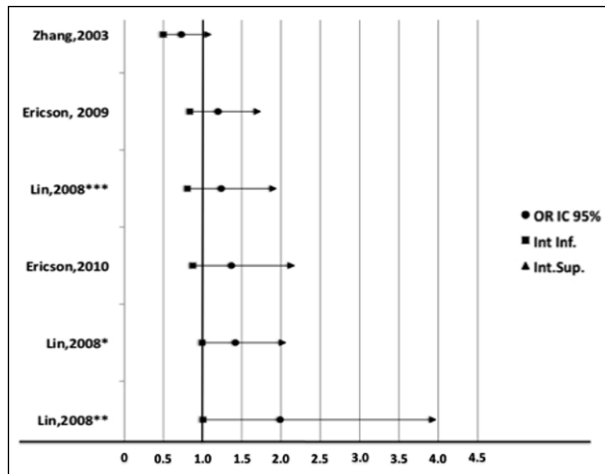


Figura 2. Folatos plasmáticos y riesgo de cáncer de mama. Estudios caso-control anidados. *Pre y Postmenopausia. **Pre-menoapausia. ***Postmenopausia.

del polimorfismo del gen de la MTHFR C677T (RR = 3; IC95% 1,13-7,93; P 0,002), sugiriendo la necesidad de considerar las variaciones genéticas en futuros estudios²⁹. Cuando se analizan en conjunto los polimorfismos de la MTHFR C677T y C1298A, se observa un significativo aumento del riesgo de cáncer de mama (RR = 2,17; IC95% 0,97-4,84; P 0,01) en mujeres homocigotas para ambas variantes (TT y AA) con consumos elevados de folatos. Sin embargo, en heterocigotos CT y AC el riesgo disminuye con consumos elevados, sugiriendo la existencia de una conexión entre ambos polimorfismos³⁰.

Ericson et al³¹ analizaron el riesgo considerando los receptores estrógenicos alfa y beta (ER α y ER β) de la mama, mostrando una asociación entre niveles elevados de folatos plasmáticos (> 17 nmol/L) y cáncer ER β (-) con o sin polimorfismos de la MTHFR C677T, aún cuando se observa una tendencia positiva entre los portadores del alelo T (RR = 5,78; IC95% 1,96-17,07; P 0,01). A diferencia de estos resultados, Lin et al²⁸ describió una asociación con ER α (+), aún cuando en otros estudios no se describe un mayor riesgo asociado a estos receptores³²⁻³⁴.

Un efecto protector del folato se describe en mujeres consumidoras de alcohol^{25,27}, especialmente en mujeres post-menopáusicas (> 15 gramos/día)²⁵, efecto que se mantiene tras ajustar el análisis por la ingesta de diferentes vitaminas²⁶.

Estudios de cohorte

No todos los estudios seleccionados muestran

una asociación significativa entre altos niveles de folatos y un menor riesgo de desarrollar cáncer de mama³⁵⁻⁴². Algunos sugieren una asociación inversa entre ingestas moderadas de folatos y cáncer de mama^{43,44}. Ericson U et al⁴³ muestran una reducción en la incidencia de cáncer de mama cercana al 40% en los quintiles más altos de consumo de folatos dietarios y totales (HR = 0,56; IC 95% 0,35-0,90 y RR = 0,56; IC 95% 0,34-0,91) concluyendo que en mujeres postmenopáusicas, un mayor consumo se relacionaría con un menor riesgo. Maruti et al⁴⁵ encontraron que el efecto protector de los folatos, asociado al consumo de ácido fólico, aún cuando el período de seguimiento fue corto (5,5 años) que podría limitar la observación de efectos adversos. Un seguimiento de población superior a 20 años muestra que las mujeres con niveles de folatos en el glóbulo rojo medidos en el cuartil superior de la distribución versus el cuartil inferior tienen un menor riesgo para morbilidad, pero no para mortalidad por cáncer de mama⁴⁴.

A diferencia de lo descrito anteriormente, un estudio multicéntrico que investigó la relación entre folatos totales, folatos dietarios, suplementos y cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas mostró un significativo aumento de riesgo con mayores consumos de folatos, especialmente de folatos totales. Las mujeres que consumían suplementos de ácido fólico (> 400 mg/día) mostraban un mayor riesgo (19%) en relación a aquellas sin consumo. Las mujeres pertenecientes al quintil superior de consumo de folatos totales mostraban 32% de mayor riesgo. Al considerar el período

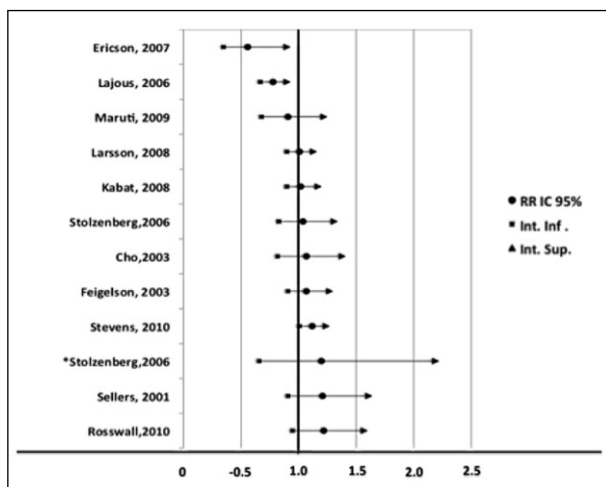


Figura 3. Ingesta de folatos dietarios y riesgo Ca mama. Estudios de cohorte. *Folatos dietarios sin uso de multivitaminas.

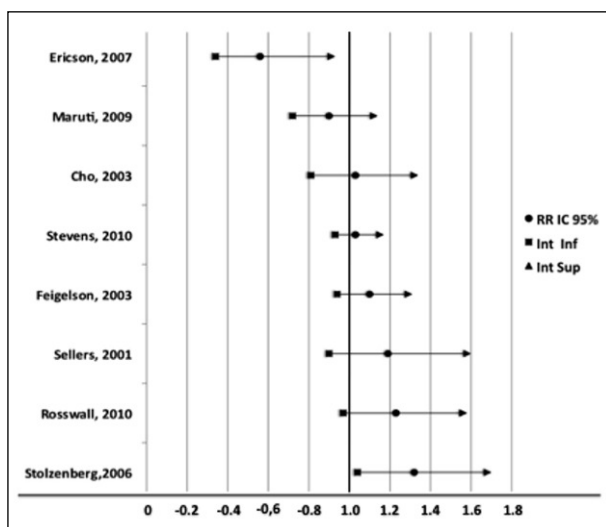


Figura 4. Ingesta de folatos totales y riesgo de cáncer de mama. Estudios de cohorte.

pre-fortificación de la harina, se observó que el mayor aporte de ácido fólico provenía de cereales fortificados y se asociaba también a un mayor riesgo (RR 1,69 IC 95% 0,92-3,10)³⁸ (Figura 3 y 4). Recientemente, un aumento de la ingesta de folatos dietarios también se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama en la menopausia³².

Cuando Larsson et al⁴⁶ incorporaron en el análisis receptores hormonales, se observa que la ingesta de folatos en mujeres pre y post-menopáusicas podría estar inversamente asociada en tumores con receptores positivo de estrógeno (ER+) y negativo de progesterona

(PR-) (RR = 0,78; IC 95% 0,64-0,95 x c/100 mg/día de incremento de ácido fólico). Por otra parte, Maruti et al³² encuentran que el mayor beneficio se observaría con un mayor consumo de folato, incluyendo suplementos, cuando los receptores estrógenicos son negativos (ER-) (RR = 0,38; IC95% 0,18-0,8; P 0,02). Una relación diferente se observa en un estudio reciente⁴², que muestra una asociación directa, aunque limitada sólo a folatos dietarios y tumores ER+ y PR+, pero no en tumores sólo ER-, semejante a lo descrito por Lin et al²⁸.

El nivel de riesgo descrito para consumo de alcohol, folatos y cáncer de mama varía entre los diferentes estudios, mostrando que existiría un efecto protector con ingestas elevadas de folatos dietarios, especialmente en mujeres post-menopáusicas^{33,38,47,48}. Algunos describen una protección débil³⁹ cuando el consumo es elevado o bien no se demuestra un efecto protector^{37,40,46}.

Estudios clínicos aleatorios

Un estudio clínico aleatorio doble ciego y controlado con placebo en 5.442 mujeres mayores de 42 años con enfermedad cardiovascular pre-existente que recibieron 2,5 mg de ácido fólico, más 50 mg de vitamina B₆ y 1 mg de vitamina B₁₂ concluye que no es posible determinar la existencia de beneficios o riesgos en relación a cáncer en general, cáncer de mama o muertes asociadas a cáncer⁴⁹. Otro estudio, en 3.187 mujeres que recibieron 0,2 y 5 mg de folatos/día durante 25 años muestra un aumento de la mortalidad general en el grupo que recibió folatos y un aumento no significativo en el riesgo de cáncer de mama (HR = 2,02; IC95% 0,88-4,72; P 0,1)⁵⁰.

Meta-análisis

Un metanálisis que incluyó trece estudios caso-control muestra que una adecuada ingesta de folatos dietarios podría ser protectora contra el cáncer de mama (OR = 0,91; IC95% 0,86-0,96) aunque la gran heterogeneidad de los estudios no permiten concluir que exista realmente una asociación⁵¹. Por otra parte, con los nueve estudios de cohorte examinados no se logra demostrar una asociación entre ingesta de folatos y riesgo de

cáncer de mama (RR = 0,99; IC 95% 0,98-1,01). De los diecisiete estudios analizados que consideraron el genotipo MTHFR C677T tampoco se extrae ninguna interacción entre los heterocigotos y los homocigotos de este genotipo y el cáncer de mama, así como tampoco, con la ingesta de folatos⁵¹.

Otro metanálisis de ocho estudios de cohorte no observa la existencia de un mayor riesgo de cáncer en relación a folatos totales y folatos dietarios (RR 0,97; IC 95% 0,87-1,07) y (RR 1,01 IC 95% 0,97-1,05). En los 13 estudios caso-control considerados se muestra una asociación inversa para folato dietario (OR = 0,8; IC 95% 0,72-0,89) y para folato total (OR = 0,93; IC 95% 0,81-1,07). En los estudios de cohorte prospectivo y en los caso-control que compararon altos niveles de folato sanguíneo versus bajos niveles tampoco se describe alguna asociación significativa, a excepción de las mujeres con consumo de alcohol elevado y un bajo consumo de folatos (RR 0,51; IC 95% 0,41-0,63)⁵².

La relación entre algunos polimorfismos genéticos asociados al metabolismo del folato y el riesgo de cáncer de mama, en general, no muestran asociaciones significativas. Cuando se analizan subgrupos de población considerando los genotipos de la MTHFR 677CT y 1298 AC⁵³ sólo se observa un mayor riesgo de cáncer en mujeres premenopáusicas homocigotas para MTHFR 677TT (RR 1,49; IC 95% 1,09-2,03). Un resultado similar muestran Macis et al⁵⁴ en un metanálisis basado en dieciocho estudios caso control, con un aumento de riesgo del 40% en mujeres premenopáusicas y homocigotas (TT).

Discusión

Aunque el aumento de la ingesta de folatos pueda ser beneficioso para poblaciones con deficiencias, en mujeres con niveles adecuados de folatos podría no entregar beneficios adicionales, sino más bien constituir un riesgo³⁸.

El cáncer de mama es una de las patologías más frecuentes en mujeres, determinando 5 a 7% de todas las muertes en países desarrollados. Estudios de experimentación en animales no muestran un beneficio adicional para tumores de mama cuando se aporta ácido fólico desde el inicio de la gestación, observándose sólo un efecto protector en ratas con dietas deficientes de folatos⁵⁵. Sin embargo, estos resultados no son consistentes con los resultados de estudios epidemiológicos.

Un efecto protector asociado a ingestas elevadas de folatos dietarios se muestra en algunos estudios caso-control. Esta ingesta determinaría niveles séricos adecuados de 5 metil-THF y de la coenzima S-adenosil-metionina (SAM), asegurando así, una correcta metilación del ADN, un menor daño y una adecuada expresión de genes reparadores¹⁷. Sin embargo, en otros estudios se observa un mayor riesgo con niveles elevados, especialmente durante la premenopausia, etapa donde existe una mayor proliferación celular y una mayor expresión de receptores de folatos, que limitaría el tiempo para una adecuada reparación del ADN²⁸. Sin embargo, los resultados de los estudios caso control deben ser analizados con precaución considerando que sus análisis retrospectivos pueden determinar imprecisiones en relación a la estimación de ingesta dietaria de folatos.

Los estudios de cohorte revisados describen riesgos que dependen del tipo de folatos, observándose en algunos que éste aumenta cuando la ingesta de folatos totales (folatos dietarios más suplementos de ácido fólico) es elevada. Esta mayor ingesta, especialmente como ácido fólico, podría contribuir a cambios epigenéticos en la regulación de la expresión de los genes¹⁸. Es importante destacar las diferencias existentes entre los diferentes estudios para definir ingesta elevada de folatos totales; por ejemplo, el estudio de Ericson et al³⁰ utiliza valores de 456 mg/día, mientras que Stolzenberg et al³⁸ consideran valores > 853 mg/día. Estas diferencias debieran ser consideradas y controladas en futuros estudios.

La existencia de polimorfismos de las enzimas participantes en el metabolismo del folato podrían explicar las diferencias observadas en el riesgo de cáncer de mama, especialmente en mujeres homocigotas (TT) de la MTHFR 677CT que presentan una menor actividad enzimática⁵⁴. Ingestas elevadas de ácido fólico determinarían una acumulación de isómeros distintos a 5-MTHF, empujando esta vía metabólica hacia la síntesis de ADN en desmedro de la metilación. Cuando las ingestas de ácido fólico son elevadas, sólo un porcentaje podría reducirse a tetrahidrofolato activo, determinando que una parte se mantuviera inactiva, compitiendo con folatos naturales y alterando el metabolismo y el transporte de folatos al interior de las células^{27,28}. Esto sugeriría que la relación entre folato y cáncer de mama dependería específicamente del polimorfismo analizado,

sin tener un rol independiente en la etiología del cáncer de mama²¹.

Los meta-análisis publicados en relación folatos y riesgo de cáncer de mama tampoco son concluyentes para identificar riesgos o beneficios dada la heterogeneidad de los estudios^{50,51}. Sólo se describe una asociación significativa para disminución de cáncer en mujeres con alto consumo de alcohol y bajo consumo de folatos. Sin embargo, cuando se estratifican por premenopausia y menopausia, la premenopausia aparece con un mayor riesgo para las mujeres homocigota TT^{53,54}.

Al igual que lo descrito en otros tipos de cáncer, pareciera que la relación entre consumo de folatos y desarrollo de cáncer de mama no es lineal, siendo beneficioso un mayor aporte en poblaciones con consumos deficientes, pero determinante de mayores riesgos cuando la ingesta es elevada. Considerando la complejidad del metabolismo del folato, los futuros estudios destinados a identificar riesgos y beneficios debieran considerar las características genéticas de las poblaciones estudiadas, tipos y niveles de folatos consumidos, e identificar además interacciones con otras vitaminas, fotoquímicos y consumo de alcohol²⁷.

También pareciera importante considerar en futuros estudios de folato y cáncer de mama, los diferentes tipos de receptores hormonales debido a la descripción de mayores riesgos en algunos tipos³⁰⁻³². Destaca el mayor riesgo observado con ingestas bajas de folatos y tumores ER $\beta(-)$ cuya expresión es frecuente en células normales, pero que se observa disminuida en islas CpG metiladas de líneas celulares de tumores primarios y que se estimando que podría actuar como supresor de tumores^{33,34}.

Los estudios clínicos, aleatorios y controlados con placebos en relación a folato y cáncer de mama son limitados existiendo sólo una investigación que evalúa los efectos de la suplementación de ácido fólico en forma independiente y que describe un aumento del riesgo de cáncer asociada a ingestas elevadas, tendencia que podría corresponder al azar⁵⁰ sugiriendo la necesidad de desarrollar nuevos estudios clínicos en relación a estas materias.

Conclusión

En resumen, en los artículos seleccionados para esta revisión existen grandes diferencias entre los tipos de folatos y también de ingesta dietaria y de

folatos séricos considerados para el análisis que no permiten concluir la existencia de un menor riesgo de cáncer de mama asociado a un mayor nivel de consumo. Por otra parte, considerando la existencia de estudios que sugieren un mayor riesgo de cáncer de mama asociado a ingestas elevadas de folatos, especialmente como ácido fólico^{35,45} y en etapas posteriores a la fortificación obligatoria de alimentos, pareciera recomendable considerar la adopción de medidas precautorias que limiten la exposición de las mujeres a ingestas elevadas de ácido fólico.

Referencias

1. World Health Organization (WHO) Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2003/pr27/en/> (Consultado el 27-11-2010).
2. National Cancer Institute (NCI). Cancers Trends Progress Report Disponible en: <http://progressreport.cancer.gov/highlights.asp> (Consultado el 27-9-2010).
3. Pollán M. Epidemiology of breast cancer in young women. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123 Suppl 1: 3-6.
4. Xu X, Chen J. One-carbon metabolism and breast cancer: an epidemiological perspective. *J Genet Genomics* 2009; 36 (4): 203-14.
5. Jones PA, Baylin SB. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nat Rev Genet* 2002; 3 (6): 415-28.
6. Castillo C, Tur Ja, Uauy R. [Flour fortification with folic acid in Chile. Unintended consequences]. *Rev Med Chile* 2010; 138 (7): 832-40.
7. Sánchez H, Albala C, Hertramps E, Verdugo R, Lavados M, Castillo J, et al. [Prevalence of vitamin B-12 deficiency in older adults]. *Rev Med Chile* 2010; 138 (1): 44-52.
8. Hirsch S, De La Maza P, Barrera G, Gattás V, Petermann M, Bunout D. The Chilean flour folic acid fortification program reduces serum homocysteine levels and masks vitamin B-12 deficiency in elderly people. *J Nutr* 2002; 132 (2): 289-91.
9. CASPe (2011) Critical Appraisal Skills Programme Español (CASPe) [homepage]. Alicante, Spain: CASPe; (Consultado el 1 de marzo de 2011). Disponible en <http://www.redcaspe.org>
10. Chen J, Gammon MD, Chan W, Palomeque C, Wetmur JG, Kabat GC, et al. One-carbon metabolism, MTHFR polymorphisms, and risk of breast cancer. *Cancer Res* 2005; 65 (4): 1606-14.
11. Ma E, Iwasaki M, Kobayashi M, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, et al. Dietary intake of folate, vitamin B2, vitamin B6, vitamin B12, genetic polymorphism of related

- enzymes, and risk of breast cancer: a case-control study in Japan. *Nutr Cancer* 2009; 61(4): 447-56.
12. 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.
 13. Sharp L, Little J, Schofield AC, Pavlidou E, Cotton SC, Miedzybrodzka Z, et al. Folate and breast cancer: the role of polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Cancer Lett* 2002; 181 (1): 65-71
 14. Chou YC, Wu MH, Yu JC, Lee MS, Yang T, Shih HL, et al. Genetic polymorphisms of the methylenetetrahydrofolate reductase gene, plasma folate levels and breast cancer susceptibility: a case-control study in Taiwan. *Carcinogenesis* 2006; 27 (11): 2295-300.
 15. Suzuki T, Matsuo K, Hirose K, Hiraki A, Kawase T, Watanabe M, et al. One-carbon metabolism-related gene polymorphisms and risk of breast cancer. *Carcinogenesis* 2008; 29 (2): 356-62.
 16. Levi F, Pasche C, Lucchini F, La Vecchia C. Dietary intake of selected micronutrients and breast-cancer risk. *Int J Cancer* 2001; 91 (2): 260-3.
 17. Shrubsole MJ, Jin F, Dai Q, Shu XO, Potter JD, Hebert JR, et al. Dietary folate intake and breast cancer risk: results from the Shanghai Breast Cancer Study. *Cancer Res* 2001; 61 (19): 7136-41.
 18. Lajous M, Lazcano-Ponce E, Hernández-Ávila 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.
 19. Beilby J, Ingram D, Hähnel R, Rossi E. Reduced breast cancer risk with increasing serum folate in a case-control study of the C677T genotype of the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Eur J Cancer* 2004; 40 (8): 1250-4.
 20. Shrubsole MJ, Gao YT, Cai Q, Shu XO, Dai Q, Hébert JR, et al. MTHFR polymorphisms, dietary folate intake, and breast cancer risk: results from the Shanghai Breast Cancer Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13 (2): 190-6.
 21. Shrubsole MJ, Gao YT, Cai Q, Shu XO, Dai Q, Jin F, et al. MTR and MTRR polymorphisms, dietary intake, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15 (3): 586-8.
 22. Zhu K, Davidson NE, Hunter S, Yang X, Payne-Wilks K, Roland CL, et al. Methyl-group dietary intake and risk of breast cancer among African-American women: a case-control study by methylation status of the estrogen receptor alpha genes. *Cancer Causes Control* 2003;14(9):827-36.
 23. Negri E, La Vecchia C, Franceschi S. Re: dietary folate consumption and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 (15): 1270-1.
 24. Adzersen KH, Jess P, Freivogel KW, Gerhard I, Bastert G. Raw and cooked vegetables, fruits, selected micronutrients, and breast cancer risk: a case-control study in Germany. *Nutr Cancer* 2003;46(2):131-7.
 25. Rohan TE, Jain MG, Howe GR, Miller AB. Dietary folate consumption and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 (3): 266-9.
 26. Tjønneland A, Christensen J, Olsen A, Stripp C, Nissen SB, Overvad K, et al. Folate intake, alcohol and risk of breast cancer among postmenopausal women in Denmark. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60 (2): 280-6.
 27. Zhang SM, Willett WC, Selhub J, Hunter DJ, Giovannucci EL, Holmes MD, et al. Plasma folate, vitamin B6, vitamin B12, homocysteine, and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95 (5): 373-80.
 28. 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.
 29. Ericson UC, Ivarsson MI, Sonestedt E, Gullberg B, Carlson J, Olsson H, et al. Increased breast cancer risk at high plasma folate concentrations among women with the MTHFR 677T allele. *Am J Clin Nutr* 2009; 90 (5): 1380-9.
 30. Ericson U, Sonestedt E, Ivarsson MI, Gullberg B, Carlson J, Olsson H, et al. Folate intake, methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms, and breast cancer risk in women from the Malmö Diet and Cancer cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18 (4): 1101-10.
 31. Ericson U, Borgquist S, Ivarsson MI, Sonestedt E, Gullberg B, Carlson J, et al. Plasma folate concentrations are positively associated with risk of estrogen receptor beta negative breast cancer in a Swedish nested case control study. *J Nutr* 2010; 140 (9): 1661-8.
 32. Maruti SS, Ulrich CM, White E. Folate and one-carbon metabolism nutrients from supplements and diet in relation to breast cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2009; 89 (2): 624-33.
 33. Sellers TA, Alberts SR, Vierkant RA, Grabrick DM, Cerhan JR, Vachon CM, et al. High-folate diets and breast cancer survival in a prospective cohort study. *Nutr Cancer* 2002; 44 (2): 139-44.
 34. Zhang SM, Hankinson SE, Hunter DJ, Giovannucci EL, Colditz GA, Willett WC. Folate intake and risk of breast cancer characterized by hormone receptor status. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14 (8): 2004-8.
 35. Sellers TA, Kushi LH, Cerhan JR, Vierkant RA, Gapstur

- SM, Vachon CM, et al. Dietary folate intake, alcohol, and risk of breast cancer in a prospective study of postmenopausal women. *Epidemiology* 2001; 12 (4): 420-8.
36. Cho E, Spiegelman D, Hunter DJ, Chen WY, Zhang SM, Colditz GA, et al. Premenopausal intakes of vitamins A, C, and E, folate, and carotenoids, and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12 (8): 713-20.
 37. Feigelson HS, Jonas CR, Robertson AS, McCullough ML, Thun MJ, Calle EE. Alcohol, folate, methionine, and risk of incident breast cancer in the American Cancer Society Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12 (2): 161-4.
 38. 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
 39. Kabat GC, Miller AB, Jain M, Rohan TE. Dietary intake of selected B vitamins in relation to risk of major cancers in women. *Br J Cancer* 2008; 99 (5): 816-21.
 40. Duffy CM, Assaf A, Cyr M, Burkholder G, Coccio E, Rohan T, et al. Alcohol and folate intake and breast cancer risk in the WHI Observational Study. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116 (3): 551-62.
 41. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Folate intake and risk of breast cancer by estrogen and progesterone receptor status in a Swedish cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17 (12): 3444-9.
 42. Roswall N, Olsen A, Christensen J, Dragsted LO, Overvad K, Tjønneland A. Micronutrient intake and breast cancer characteristics among postmenopausal women. *Eur J Cancer Prev* 2010; 19 (5): 360-5.
 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.
 44. Rossi E, Hung J, Beilby JP, Knuihan MW, Divitini ML, Bartholomew H. Folate levels and cancer morbidity and mortality: prospective cohort study from Busselton, Western Australia. *Ann Epidemiol* 2006; 16 (3): 206-12.
 45. Stevens VL, McCullough ML, Sun J, Gapstur SM. Folate and other one-carbon metabolism-related nutrients and risk of postmenopausal breast cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Am J Clin Nutr* 2010; 91 (6): 1708-15.
 46. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Folate intake and risk of breast cancer by estrogen and progesterone receptor status in a Swedish cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17 (12): 3444-9.
 47. Baglietto L, English DR, Gertig DM, Hopper JL, Giles GG. Does dietary folate intake modify effect of alcohol consumption on breast cancer risk? Prospective cohort study. *BMJ* 2005; 331 (7520): 807.
 48. Lajous M, Romieu I, Sabia S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Folate, vitamin B12 and postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women. *Cancer Causes Control* 2006; 17 (9): 1209-13.
 49. Zhang SM, Cook NR, Albert CM, Gaziano JM, Buring JE, Manson JE. Effect of combined folic acid, vitamin B6, and vitamin B12 on cancer risk in women: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300 (17): 2012-21.
 50. Charles D, Ness AR, Campbell D, Davey Smith G, Hall MH. Taking folate in pregnancy and risk of maternal breast cancer. *BMJ* 2004; 329 (7479): 1375-6.
 51. Lewis SJ, Harbord RM, Harris R, Smith GD. Meta-analyses of observational and genetic association studies of folate intakes or levels and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98 (22): 1607-22.
 52. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate and risk of breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99 (1): 64-76 102.
 53. Zintzaras E. Methylenetetrahydrofolate reductase gene and susceptibility to breast cancer: a meta-analysis. *Clin Genet* 2006; 69 (4): 327-36.
 54. Macis D, Maisonneuve P, Johansson H, Bonanni B, Botteri E, Iodice S, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and breast cancer risk: a nested-case-control study and a pooled meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107 (3): 459-60. 2007110.
 55. Kotsopoulos J, Medline A, Renlund R, Sohn KJ, Martin R, Hwang SW, et al. Effects of dietary folate on the development and progression of mammary tumors in rats. *Carcinogenesis* 2005; 26 (9): 1603-12.