

Revisión

Suplementación con ácido fólico y prevención de recurrencia de adenomas colorrectales; revisión sistemática

C. Castillo-Lancellotti¹, J. A. Tur Marí¹ y R. Uauy Dagach²

¹Grup de Recerca en Nutrició Comunitària i Estrès Oxidatiu. Dept. de Biologia Fonamental i Ciències de la Salut. Universitat de les Illes Balears. Palma de Mallorca. España. ²Unidad de Salud Pública y Nutrición. Laboratorio de Epidemiología Molecular. Instituto de Nutrición y Tecnología en Alimentos. Universidad de Chile. Santiago de Chile.

Resumen

Antecedentes: Estudios observacionales muestran que los niveles de folatos podrían estar asociados con el desarrollo de adenomas y cáncer colorrectal, sugiriendo que la suplementación de ácido fólico podría tener un efecto preventivo.

Objetivo: Revisar sistemáticamente la evidencia científica proveniente de estudios clínicos randomizados con placebo y controlados que permitan conocer los efectos de la suplementación del ácido fólico sobre la recurrencia de adenomas colorrectales.

Material y método: Revisión sistemática en Medline, vía Pubmed de estudios clínicos randomizados, con placebo y controlados a doble ciego y sus referencias, que evalúen específicamente el efecto de la suplementación de ácido sobre la recurrencia de adenomas colorrectales.

Resultados: Siete estudios clínicos randomizados que cumplieran los criterios de inclusión fueron seleccionados y evaluados.

Conclusión: Los estudios seleccionados no permiten concluir que la suplementación de ácido fólico tenga un efecto beneficioso sobre la recurrencia de adenomas colorrectales. Se observa en algunos estudios diferencias de riesgo según tipo de folatos que sugieren revisar los criterios y niveles de suplementación en algunos subgrupos de población con mayores riesgos.

(Nutr Hosp. 2011;27:13-21)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5477

Palabras clave: *Folato. Ácido fólico. Adenoma colorrectal. Revisión sistemática.*

FOLIC ACID SUPPLEMENTATION AND COLORRECTAL ADENOMA RECURRENCE; SYSTEMATIC REVIEW

Abstract

Background: Observational studies show that folate levels may be associated with the development of adenomas and colorectal cancer, suggesting that folic acid supplementation may have a preventive effect.

Aim: Systematic review of scientific evidence from randomized placebo-controlled clinical studies to identify the effects of folic acid supplementation on the recurrence of colorectal adenomas.

Material and methods: Medline via Pubmed systematic review of randomized clinical trials, double-blind and placebo-controlled and references, specifically to evaluate the effect of acid supplementation on the recurrence of colorectal adenomas

Results: Seven randomized clinical trials that met the inclusion criteria were selected and evaluated for analysis based on pre established criteria.

Conclusions: The selected studies do not support that folic acid supplementation is beneficial in recurrence of colorectal adenomas. We observed in some studies differences in risk by type of folate suggesting to review the criteria and levels of supplementation in some population subgroups with higher risks.

(Nutr Hosp. 2012;27:13-21)

DOI:10.3305/nh.2012.27.1.5477

Key words: *Folate. Folic acid. Colorectal adenoma. Systematic review.*

Correspondencia: Cecilia Castillo-Lancellotti.

Clínica Avansalud.
Avda. Salvador, 100.
7500995 Providencia. Chile.
E-mail: dracastillo@gmail.com

Recibido: 7-IX-2011.
Aceptado: 21-IX-2011.

Abreviaturas

- ADN: Ácido desoxiribonucleico.
CASPe: Critical appraisal skills programme.
CU: Colitis ulcerosa.
DDR: Dosis diaria recomendada.
DTN: Defectos del tubo neural.
MESH: Medical Subject Headings (“descriptores de ciencias de la salud”).
MTHFR: Metilén-tetrahidro-folato-reductasa.
MTRR: Metionina-sintetasa reductasa.
SAM: S-adenosil-metionina.
5-MTHF: 5-Metil-tetrahidrofolato.

Introducción

La gran oferta de alimentos de consumo masivo fortificados con diversos nutrientes, así como el uso de vitaminas a través de suplementos ha generado preocupación a nivel internacional por la existencia de una mayor probabilidad de efectos adversos en salud cuando su consumo excede ciertos niveles establecidos¹. Desde el punto de vista de salud pública esta mayor preocupación se fundamenta en la necesidad de identificar de forma precoz efectos adversos en distintas poblaciones y sub-poblaciones en muchos de los países que han establecido fortificaciones obligatorias de alimentos². Este monitoreo permitiría limitar eventuales riesgos asociados, así como también, efectuar una oportuna adecuación y modificación de este tipo de intervenciones nutricionales.

Dentro de estas fortificaciones mandatorias destaca la adición de ácido fólico en toda la harina de trigo. Esta política de intervención nutricional fue implementada en la década de los 90 por numerosos países como Estados Unidos, Canadá y Chile entre otros³, siendo su principal objetivo aumentar la ingesta de folatos en la mujer embarazada, a través de la ingesta del ácido fólico⁴, un folato sintético que permitiría en forma específica, reducir el número de recién nacidos con defectos del tubo neural (DTN)⁵, medida que una vez implementada ha demostrado, en numerosas evaluaciones, ser altamente costo-efectiva⁶.

Los folatos han sido relacionados con un amplio rango de efectos beneficiosos en salud entre los que destacan la prevención de enfermedades vasculares y neurológicas como el accidente vascular cerebral⁷, la enfermedad de Alzheimer⁸, así como también, un menor riesgo de cáncer colorrectal⁹. Los primeros efectos beneficiosos del ácido fólico en relación a colon fueron descritos en pacientes portadores de colitis ulcerosa (CU), en quienes se describía un mayor riesgo para desarrollar cáncer de colon. En estos pacientes se observaba una baja concentración sérica de folatos secundario al uso de la sulfalazina, una droga con efecto antagonico al folato utilizada en su tratamiento, lo que se sumaba a una inadecuada ingesta dietaria y a las pérdidas intestinales producidas por la inflamación

que acompaña a esta enfermedad¹⁰. Numerosos estudios han descrito una relación entre consumo de folatos, desarrollo de adenomas y cáncer colorrectal, sugiriendo que existiría una reducción del riesgo relativo entre un veinte a cuarenta por ciento en individuos con ingestas elevadas de folatos¹¹.

Sin embargo, otros estudios publicados posteriormente han mostrado un efecto diferente al descrito anteriormente, sugiriendo la existencia de un posible efecto adverso del folato en el desarrollo de cáncer colorrectal¹². Al parecer, este nutriente podría jugar un doble rol, por una parte protegería contra la iniciación del cáncer en sujetos con bajos niveles de folato sérico, pero también podría facilitar el crecimiento de lesiones preneoplásicas cuando los niveles séricos son elevados¹³. Este mayor riesgo, especialmente asociado al consumo de ácido fólico sintético, dependería del nivel de ingesta, del grupo étnico, de la condición de salud previa y de las características genéticas de los individuos entre otras variables¹⁴.

Las poblaciones que reciben ácido fólico provenientes de alimentos fortificados muestran un importante aumento en sus niveles de folato sérico, no sólo en las mujeres jóvenes, el principal grupo objetivo de la fortificación de la harina con ácido fólico, sino también en toda la población que consume harina de trigo y alimentos derivados¹⁵⁻¹⁷; unos niveles que, según algunos autores, podría determinar un mayor riesgo en salud en algunas subpoblaciones^{12,18}.

Se estima que muchos cánceres colorrectales se desarrollan a partir de un incremento en la proliferación celular de la mucosa colónica, seguida de la formación y crecimiento de un pólipo adenomatoso benigno que evoluciona hacia formas con altos grados de displasia, a partir de los cuales y tras un largo tiempo se desarrollaría el cáncer colorrectal¹⁹. El número y el tamaño de adenomas, así como su tipo histológico también serían determinantes en la malignización²⁰. Considerando el largo proceso de desarrollo de este tipo de cáncer, se han evaluado numerosas drogas y nutrientes como una alternativa para prevenir el desarrollo de adenomas y de cáncer colorrectal. Dentro de ellos, la suplementación con ácido fólico se ha propuesto como un agente preventivo por su importante rol en la síntesis, estabilidad, integridad y reparación del ADN, cuyas alteraciones han sido implicadas en la carcinogénesis²¹.

Considerando que numerosos países han establecido una fortificación de harina de trigo en forma mandatoria²²⁻²⁵ que ha determinado un aumento importante en los niveles de folato sérico¹⁵⁻¹⁷, hemos desarrollado la presente revisión sistemática con el objetivo de conocer los beneficios y riesgos de la suplementación con ácido fólico en la recurrencia de adenomas colorrectales.

Material y método

Para responder al objetivo de esta revisión sistemática se efectuó una búsqueda en revistas científicas en

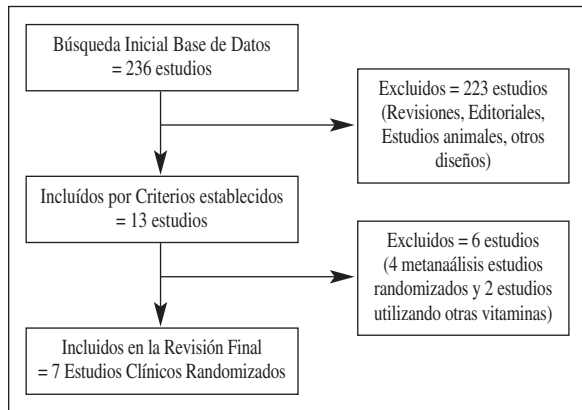


Fig. 1.—Flujograma de los artículos incluidos y excluidos en la revisión sistemática.

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 adenomas colorrectales y como segunda búsqueda específica se incluyó la palabra folato. Se encontraron 236 artículos potenciales de ser considerados, de los cuales se seleccionaron aquellos que incluían los siguientes criterios: estudios clínicos randomizados, a doble ciego, con placebo y controlados, en población adulta con una suplementación diaria de ácido fólico y cuyo objetivo principal era evaluar la recurrencia de adenomas o adenomas colorrectales avanzados. Considerando estos criterios de selección establecidos, dos investigadores independientes revisaron y excluyeron los artículos que no alcanzaban el umbral mínimo de calidad para su diseño según la versión española “Critical Appraisal Skills Programme” (CASPe)²⁶ y aquellos en que no se podía garantizar el control de los sesgos. De los 18 estudios potenciales a ser incluidos se seleccionaron exclusivamente aquellos que analizaban la administración diaria de ácido fólico, sin administración de otras vitaminas, con o sin suplementación de otros componentes (fig. 1). En total se seleccionaron siete artículos cuyas referencias asociadas fueron revisadas en forma manual para identificar otras publicaciones que cumplieran con los criterios de inclusión descritos anteriormente (tablas I y II).

Resultados

Un estudio desarrollado por Cole et al.⁽²⁷⁾ en nueve centros clínicos de Estados Unidos y Canadá (“The Aspirin/Folate Polyp Prevention Study”) que incluyó a 987 pacientes caucásicos que fueron randomizado usando un diseño factorial de 3 x 2 para recibir 1 mg diario de ácido fólico y aspirina (81 y 325 mg/día) o placebo no demuestra una disminución en el riesgo de ocurrencia de adenomas de colon durante los tres primeros años de observación (RR = 1,04; IC 95% = 0,9-1,2; P = 0,58). Tampoco se observó algún efecto significativo controlando por edad, sexo, tabaco, consumo

de alcohol, índice de masa corporal folato plasmático basal o uso de aspirina. En los que recibieron suplemento de ácido fólico, en el segundo período de evaluación (3-6 años) se observa un 67% de aumento de adenomas con lesiones avanzadas con un alto potencial de malignización definidos como adenomas túbulo-vellosos (25-75% de hallazgos vellosarios; adenomas vellosos \geq 75% hallazgos vellosarios; tamaño \geq de 1 centímetro o adenomas con alto grado de displasia o invasivos) (RR = 1,67; IC 95% = 1-2,8; P = 0,05). También se observa un mayor número de desarrollo de adenomas (\geq 3) siendo este resultado significativamente diferente a lo observado en el primer período de estudio (RR = 2,3; IC 95% = 1,23-4,35).

Otros estudio randomizado que utilizó posteriormente los mismos datos del estudio anterior pero que evaluó si la asociación entre la suplementación con ácido fólico y el desarrollo de adenomas colorrectales variaba cuando se consideraba el nivel de folato dietario y los niveles circulantes de folato, describe que al final del primer período de seguimiento (3 años) se observa un pequeño, aunque no significativo incremento del riesgo, asociado al tratamiento de ácido fólico. La diferencia del riesgo relativo es significativa (P interacción = 0,01) cuando se compara los individuos ubicados en el tercil superior de ingesta basal de folato total (RR = 1,46; IC 95% = 1,12-1,89) versus aquellos del tercil inferior de ingesta (RR = 0,85; IC 95% = 0,67-1,09). En el segundo período de seguimiento (3 a 6 años) no se observó ninguna asociación con folatos basales. Al hacer la comparación entre el grupo que recibe ácido fólico y el grupo placebo, se observa un efecto significativamente protector para el desarrollo de adenomas colorrectales en los sujetos del grupo placebo ubicados en el nivel más elevado (tercil superior) de ingesta de folato total (RR = 0,69; IC 95% = 0,51-0,94; P = 0,01), así como también de folato circulante (RR = 0,72; IC 95% = 0,54-0,97; P = 0,03), pero no así en los suplementados. Sin embargo, en el segundo período de estudio, se observa un significativo mayor riesgo en los sujetos con mayores niveles de folatos eritrocitarios que reciben placebo (RR = 1,55; IC 95% = 1,08-2,24; P = 0,02) y una significancia límite en aquellos perteneciente al tercil superior de ingesta de folato dietario que recibieron suplementación de ácido fólico (RR = 1,57; IC 95% = 0,99-1,89; P = 0,05)²⁸.

Logan et al.²⁹ en un estudio clínico multicéntrico desarrollado en Inglaterra y Dinamarca (“ukCAP Study”), en pacientes menores de 75 años, cuyo objetivo era determinar si el tratamiento con 0,5 mg de ácido fólico o con adición de 300 mg/día de aspirina podía reducir la recurrencia de adenomas, no muestra en ninguno de los grupos tras 3 años de suplementación, una reducción en el riesgo de recurrencia de adenomas colorrectales cuando éstos eran comparados con los sujetos que recibían sólo aspirina o sólo placebo (RR = 1,07; IC 95% = 0,85-1,34); sin embargo, un 21% de los que recibieron aspirina presentaron una reducción en el número de adenomas.

Tabla I
Estudios clínicos que evalúan la asociación entre recurrencia de adenomas colorectales y suplementación con ácido fólico

Autor País Año Ref.#	N.º sujetos suplementados/ placebo	Ácido fólico dosis diaria (mg)	Duración	Recurrencia de adenomas	RR	IC (95%)	P Tend (Int)	Resultados
Cole, EEUU, 2007 ²⁷	516/505	1	3 años	1-2 ≥3 Lesión avanzada	1,0 1,2 1,32	(0,85-1,19) (0,8-1,81) (0,9-1,92)	0,66 0,15	La suplementación de ácido fólico no reduce el riesgo de recurrencia de adenoma colorectal. Después de 5 años se observa un mayor riesgo de adenomas y de lesiones avanzadas
Logan, Inglaterra, 2008 ²⁸	706/233	0,5	3 años	De algún adenoma Adenoma avanzado	1,07 0,98	(0,85-1,34) (0,68-1,4)	0,58 0,89	El ácido fólico no reduce el riesgo de recurrencia de adenoma colorectal
Jaszewski, EEUU, 2008 ²⁹	80/97	5	3 años	Recurrencia de adenomas	0,44	(0,24-0,83)		La suplementación con altas dosis de ácido fólico se asocia con una reducción significativa de adenomas de colon
Figueredo, EEUU, 2008 ³⁰	516/505 §	1	3 años	§ Folato dieta † Placebo Ácido fólico	0,87 0,93	(0,67-1,11) (0,72-1,21)	0,26 0,6	Una dosis moderada de folatos puede ser protectora cuando se compara con la existencia de una deficiencia. Se estima que en algún punto la suplementación no proporciona beneficios adicionales
				Folato total †† Placebo Ácido fólico	0,69 1,18	0,51-0,94 (0,88-1,59)	0,01 0,44	
			5 años	Folato dieta † Placebo Ácido fólico	1,12 1,37	(0,8-1,57) (0,99-1,89)	0,51 0,05	
				Folato total †† Placebo Ácido fólico	1,08 1,22	(0,74-1,59) (0,83-1,78)	0,6 0,25	
Wu, EEUU, 2009 ³¹	338/334	1	3-6,5	Recurrencia de ≥ 1 adenoma Folato plasmático* < 7,5 ng/ml > 7,5 ng/ml	0,82 0,61 1,28	(0,59-1,13) (0,42-0,9) (0,82-1,99)	0,22 0,01 0,27	No se observa un efecto protector de la suplementación de ácido fólico en la recurrencia de adenomas. Esta puede ser beneficiosa en sujetos con bajo nivel de folatos basales

*Ref = Referencia; Tend = Tendencia; (Int) = Interacción.

§ = 706 sujetos: 234 suplementados con ácido fólico, 236 sólo aspirina y 236 sólo aspirina + folato; § = Investigar si asociación entre la suplementación con ácido fólico y riesgo de recurrencia de adenomas varía según nivel de folato basal, dietario y sérico; † = Tercil superior/Tercil Inferior 353,1-1286,6/63,9-246,1 µg; †† = Tercil superior/Tercil Inferior 552/1807,8/552-1807,8 µg; * = Folato plasmático inicial.

Tabla II
Estudios clínicos que evalúan la asociación entre diferentes polimorfismos, recurrencia de adenomas colorrectales y suplementación con ácido fólico

Autor País/Año	N.º sujetos suplementados/placebo	Ácido fólico dosis diaria (mg)	Duración	Polimorfismos estudiados	RR	IC (95%)	P (Int)	Resultados
Hubner, EEUU, 2006 ³³	279/267	0,5	3 años	MTHFR 677 C>T	†			Solo observa una reducción no significativa del riesgo en sujetos suplementados heterocigotos para MTHFR 1298 AC/CC
				CC	1	Referencia (0,46-1,1)	0,3	
				CT	0,71	(0,46-1,1)		
				TT	1,27	(0,71-2,29)		
				CT/TT	0,82	(0,56-1,21)		
				MTHFR 1298				
				AA	1	Referencia (0,35-0,88)	0,75	
				AC	0,56	(0,35-0,88)		
				CC	1	(0,65-1,56)		
				AC/CC	0,67	(0,47-0,97)		
Levine, EEUU, 2008 ³²	516/505 §	1	I Etapa (3 años) y II Etapa (5 años)	MTHFR 677 C>T	§			El genotipo de la MTHFR no modifica el riesgo de adenomas colorrectales. En sujetos suplementados
				CC	1,09	(0,87-1,36)		
				CT	1,06	(0,85-1,33)		
				TT	0,93	(0,57-1,53)		
				MTHFR 1298				
				AA	1,01	(0,81-1,26)		
				AC	1,11	(0,89-1,39)		
				MTHFR 677/1298				
				CC/AA	0,9	(0,6-1,35)		
				CC/CC	1,04	(0,63-1,72)		
				TT/CC	0,93	(0,56-1,53)		

Int = Interacción.
†† = RR en sujetos suplementados con ácido fólico; § = RR de sujetos suplementados con ácido fólico versus sujetos que recibieron placebo.

A diferencia de los estudios anteriores, un pequeño estudio clínico en 49 sujetos³⁰ describe que tras tres años de suplementación con 5 mg/día de ácido fólico se observa un menor número de adenomas ($0,36 \pm 0,69$ DE) cuando se compara con los 45 sujetos que recibieron placebo ($0,82 \pm 1,17$ DE). En este estudio se observa que la recurrencia de adenomas a los 3 años de seguimiento fue dos veces mayor en el grupo placebo que en el grupo suplementado, no observándose diferencias en la recurrencia de pólipos hiperplásticos, a excepción del grupo de sujetos mayores de 70 años tratados con ácido fólico que mostraron un aumento no significativo en la recurrencia de adenomas colorrectales.

Un estudio clínico publicado en el año 2009 y desarrollado en 338 pacientes entre 50 y 78 años provenientes de 2 cohortes de Estados Unidos que recibieron 1 mg/día de ácido fólico³¹ muestra que, después de tres años de suplementación, no se observa un efecto protector en la recurrencia de adenomas colorectales (RR = 0,87; IC 95% = 0,56-1,16), pero sí muestra beneficios en sujetos con bajos niveles séricos de folatos $\leq 7,5$ ng/ml (RR = 0,61; IC 95% = 0,42-0,9; P = 0,01) y en aquellos además con un consumo de alcohol superior a 5,6 g/día (RR = 0,49; IC 95% = 0,28-0,84; P = 0,009).

La existencia de polimorfismos en algunos genes de las enzimas participantes en el ciclo del folato genera una enzima con capacidad reducida, alterando la síntesis de ADN y la metilación de los genes. Dentro de los estudios randomizados seleccionados, el polimorfismo 677 C > T y el 1298 A > de la Metilén-tetrahidro-folato-reductasa (MTHFR) y su relación con la recurrencia de adenomas colorrectales son evaluados en dos de los ensayos clínicos seleccionados. En el estudio de Levine et al.³² se describe que la suplementación de 1 mg de ácido fólico diario, durante al menos 5 años de seguimiento, no influye en la recurrencia de adenomas o de adenomas avanzados cuando se considera cualquiera de los genotipos mencionados anteriormente, ya sean homocigotos o heterocigotos para el alelo salvaje o cuando se consideran los genotipos combinados de ambos polimorfismos C677T/A1298C.

A diferencia de lo descrito anteriormente³², otro estudio que analizó datos provenientes del ensayo clínico "Aspirin/Folate Polyp Prevention Study" desarrollado para evaluar recurrencia de adenomas suplementados con 0,5 mg diario de ácido fólico, pero que consideró la existencia de diferentes polimorfismos en los sujetos estudiados, sugiere que algunos podrían jugar un rol en el riesgo de recurrencia de los adenomas colorrectales. En los pacientes heterocigotos para el polimorfismo de la enzima Metionina-sintetasa reductasa (MTRR A66G), se observa una reducción significativa del riesgo cuando son suplementados con ácido fólico (RR = 0,53; IC 95% = 0,34-0,83). En cambio, en los sujetos heterocigotos para la MTHFR C677T la reducción del riesgo no alcanza a ser estadísticamente significativa (RR = 0,92; IC 95% = 0,6-1,12)³³.

Discusión

En Europa el cáncer colorrectal representa el 13,6% de todos los cánceres y corresponde a la segunda causa de muerte por esta patología³⁴. En España es el segundo tumor de mayor incidencia³⁵ y en Chile es la tercera causa de muerte después de los cánceres gástrico y biliar³⁶. La existencia de una serie de publicaciones que describen una asociación temporal entre el desarrollo de cáncer colorrectal, en algunos grupos de población e ingestas elevadas de folatos, después de la fortificación mandataria de harina de trigo con ácido fólico^{37,38} parece importante de ser considerada y evaluada dado el aumento de folatos séricos observados en las poblaciones de los países con fortificación obligatoria de ácido fólico²²⁻²⁵. Considerando además, la existencia de una asociación entre la presencia de adenomas colorectales y el desarrollo de cáncer colorrectal^{19,39}, se ha efectuado la presente revisión sistemática como una forma de conocer si la suplementación con ácido fólico en diferentes dosis y por tiempos determinados influye en la reducción o en el desarrollo de adenomas colorrectales en sujetos con antecedentes previos de esta patología. Estos ensayos clínicos semejan de algún modo, el efecto que tendría la fortificación de alimentos en un porcentaje importante de sujetos con adenomas colorrectales o con lesiones avanzadas, cuyos resultados pueden orientar acerca de los beneficios o riesgos de esta intervención masiva, aún cuando la intervención en este tipo de estudios es por un tiempo limitado.

Estudios epidemiológicos retrospectivos, prospectivos y metanálisis muestran la existencia de una asociación inversa entre una ingesta elevada de folatos y el riesgo para desarrollar adenomas y cáncer colorrectal^{9,40-43}. Por otra parte, estudios en modelos de ratas genéticamente predispuestas a desarrollar tumores muestran un aumento de pólipos colorrectales, asociados a lesiones microscópicas preestablecidas cuando su alimentación es suplementada con ácido fólico⁴⁴⁻⁴⁶. Sin embargo, cuando el aporte ocurre antes de la aparición de neoplasias se observa un menor desarrollo posterior de cáncer colorrectal⁴⁵, observándose incluso en algunos de estos casos una regresión de pólipos ileales⁴⁶. Concordante con estos resultados en modelos animales, un estudio anidado en una cohorte sueca describe un potencial mayor riesgo para desarrollar cáncer colorrectal asociado a altos niveles de folato sérico, describiendo un riesgo en forma de campana que sugiere que bajos niveles de folato sérico inhibirían la carcinogénesis y que altos niveles podrían promoverla⁴⁶. Este mayor riesgo en salud ha sido descrito en algunos estudios que evalúan la relación entre niveles elevados de folatos y cáncer de mama⁴⁷ y velocidad de deterioro cognitivo en el adulto mayor⁴⁸ sugiriendo la existencia de un efecto dual en sus funciones, donde un adecuado aporte contribuiría a la estabilidad genética, pero que a su vez, podría facilitar la expansión de cáncer cuando existen lesiones preneoplásicas, sugiriendo que tanto la dosis, como el tiempo de suplementación con ácido fólico son variables importantes de considerar

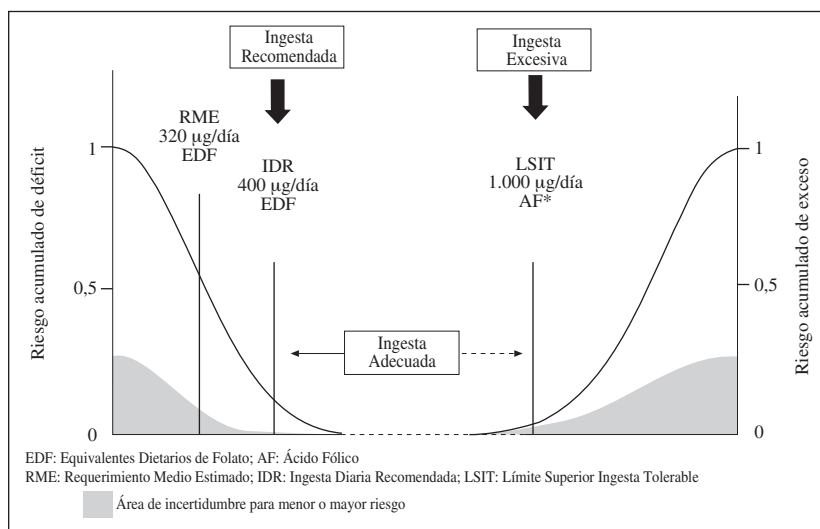


Fig. 2.—Modelo para ilustrar la relación entre ingesta de folatos y riesgos para la salud.

cuando se quiere analizar y comparar el efecto de la suplementación⁴⁹ (fig. 2).

Del total de ensayos clínicos revisados, sólo uno efectuado en población norteamericana y canadiense muestra un aumento significativo de recurrencia de lesiones avanzadas después de cinco años de suplementación con 1 mg/día de ácido fólico, no observándose beneficios en sujetos consumidores de alcohol o fumadores, donde se ha descrito que la suplementación de ácido fólico tendría un efecto beneficioso²⁷. El aumento de riesgo en el desarrollo de adenomas con lesiones avanzadas, pero no en su número, podría explicarse porque al inicio del estudio, los individuos suplementados tenían un mayor número de adenomas de grosor ≥ 1 centímetro que los sujetos que recibieron placebo. Considerando la relación existente entre mayor tamaño del adenoma colorrectal y malignización, los resultados de este estudio podrían sugerir la existencia de una mayor predisposición a desarrollar lesiones avanzadas secundarias a la suplementación⁵⁰⁻⁵¹ o también podría ser explicado por la existencia de una vía independiente de folatos en personas con historia previa de adenoma⁵². Concordante con los resultados de este estudio, un mayor riesgo, aunque no significativo, se observa en un pequeño ensayo clínico en adultos mayores de 70 años suplementados con una dosis cinco veces mayor al límite superior establecido como dosis diaria recomendada (DDR) para ácido fólico (5 mg/día), sin embargo, considerando el limitado número total de sujetos participantes (n = 94), este resultado debe ser observado con precaución³⁰.

Por otra parte, cuando en el análisis se considera en forma separada la ingesta de folatos dietarios y totales (dietarios más suplementados), se puede observar que la disminución del riesgo aparece como significativa solo para la ingesta de folatos dietarios^{50,51}, de manera similar a las conclusiones derivadas de un metanálisis desarrollado por San Joaquín et al.⁴⁴. Una explicación a esta diferencia podría ser dada porque los folatos contenidos en la dieta interactúan con otros componentes de los ali-

mentos o bien podría estar relacionado con la limitada reducción enzimática del ácido fólico durante la absorción intestinal, que es dosis dependiente y que determina de esta manera, una mayor biodisponibilidad, así como su aparición en la circulación, en una forma sin metabolizar cuando la ingesta es cercana a los 300 µg/d⁵².

El estudio desarrollado por Figueiredo et al.²⁸ utilizando los datos del ensayo clínico publicado por Cole et al.²⁷, pero controlando la recurrencia de adenomas según folato dietario y niveles circulantes de folatos muestra un efecto significativamente protector para el desarrollo de adenomas en aquellos pertenecientes al grupo placebo con el nivel más elevado (tercil superior) de ingesta de folato total, pero no así en los suplementados lo que podría sugerir que dosis moderadas de folatos podrían disminuir la recurrencia de adenomas colorrectales cuando existe deficiencia, sin embargo, en algún punto esta suplementación podría no determinar beneficios adicionales (fig. 2).

Se ha postulado que altos niveles de suplementación de ácido fólico permitirían aportar los nucleótidos que las células neoplásicas requieren para su rápida replicación y crecimiento⁵³. También se estima que el ácido fólico podría contribuir a la metilación “*de novo*” en las zonas denominadas islas citosina-guanina (CpG) de la región promotora de los genes supresores de tumores, los que se encuentran habitualmente sin metilar. Esta metilación tendría efectos en la configuración y en la estabilidad estructural del ADN que determinaría el silenciamiento de estos genes favoreciendo el crecimiento tumoral^{54,55}.

Otros estudios, como el ensayo clínico desarrollado en Inglaterra y Dinamarca (ukCAP) utilizando una dosis de ácido fólico de 0,5 mg/día cercana a la dosis diaria recomendada para este nutriente (0,4 mg/día)³¹ y similar a los niveles de fortificación utilizados en algunos alimentos de los Estados Unidos previo a la fortificación obligatoria de harina, no describe una mayor recurrencia de adenomas colorrectales, indicando que esta dosis no presentaría efectos adversos en recurrencia de adenomas y en la inci-

dencia de cáncer colorrectal. A diferencia de este estudio, Wu K et al.³¹ encuentra, al igual que en otros modelos de estudio, un efecto preventivo de la suplementación, cuando los individuos presentan bajos niveles de folatos séricos y un alto consumo de alcohol^{56,57}. La heterogeneidad de los resultados indica la necesidad de desarrollar investigaciones con diseños que tengan suficiente poder estadístico, que permitan un adecuado análisis por subgrupos, así como también, la evaluación del efecto de diferentes tipos de folatos y niveles de consumo de alcohol, en el desarrollo de adenomas colorrectales.

Es importante considerar, que muchos de los estudios revisados, se desarrollaron en un período cercano al inicio de la fortificación de alimentos con ácido fólico en los Estados Unidos que podría haber limitado una adecuada comparación con los grupos que recibieron placebo considerando el aumento de folato sérico que se observa en toda la población²⁴.

Por otra parte, se debe tener presente que el adecuado funcionamiento del metabolismo del folato depende de una serie de enzimas que participan en su ciclo. En algunos individuos estas funciones pueden verse alteradas por la existencia de polimorfismos en algunos de los genes que codifican estas enzimas y que determinan cambios en sus mecanismos de acción. Unos de los polimorfismos más estudiados son los relacionados con la enzima MTHFR, cuya función en el ciclo del folato es clave porque cataliza la conversión irreversible de 5-10 Metil-tetrahidrofolato a 5-Metil-tetrahidrofolato (5-MTHF), permitiendo una adecuada provisión de nucleótidos, de síntesis de ADN, así como, la provisión de S-adenosil-metionina (SAM) necesaria para las reacciones de metilación. La frecuencia del alelo mutante 677T de la MTHFR varía según las distintas poblaciones lo que podría tener enormes implicancias clínicas en la modulación del cáncer colorrectal⁵⁸. Sin embargo, las conclusiones provenientes de los ensayos clínicos seleccionados en esta revisión que incorporan en el análisis la presencia de estos polimorfismos no son concluyentes. Hubner et al, describe en el caso del polimorfismo de la enzima Metionina-sintetasa-reductasa (MTRR A66G) un efecto preventivo en la recurrencia de adenomas para individuos heterocigotos, en cambio Levine et al.³² no describe ninguna asociación en relación a diferentes polimorfismos. Los mecanismos a través de los cuales el polimorfismo de la MTHFR C677T y la suplementación de folatos puede modular el riesgo de cáncer colorrectal no han sido bien establecidos. Se estima que cuando la provisión de folato y otros nutrientes relacionados son elevados, estos sujetos podrían tener un menor riesgo, ya que una adecuada ingesta limitaría el desbalance en la síntesis de nucleótidos que aseguraría una adecuada replicación del ADN. En cambio, un déficit de folatos disminuiría la provisión de 5-MTHF, la síntesis y reparación de ADN, que podría constituir un mecanismo primario para la carcinogénesis¹². Los resultados de estos ensayos clínicos sugieren la necesidad de incluir en futuros análisis del efecto de la suplementación de ácido fólico en la recurrencia de adenomas colorrectales, la relación existente con los poli-

morfismos de las enzimas del ciclo del folato. Su existencia, así como la interacción que puede existir entre diversos genes, deben ser consideradas para contribuir a determinar el real impacto de la suplementación de ácido fólico en diferentes subgrupos de poblaciones⁵⁸.

En conclusión, los resultados de los ensayos clínicos randomizados a doble ciego seleccionados en esta revisión sistemática a partir del año 2005, no permiten concluir que la suplementación de ácido fólico tenga un efecto beneficioso en la recurrencia de adenomas colorrectales. La existencia de probables diferencias en el riesgo según tipo de folatos sugerida en algunos de estos estudios, hace necesario revisar los criterios y niveles de suplementación de ácido fólico en algunos subgrupos de población que pudieran tener mayores riesgos para desarrollar adenomas y cáncer colorrectal.

Referencias

1. A Model for Establishing Upper Levels of Intake for Nutrients and Related Substances Report of a Joint FAO/WHO Technical Workshop on Nutrient Risk Assessment WHO Headquarters, Geneva, Switzerland 2-6 May 2005.
2. Allen L, Benoist B, Dary O, Hurrell R. Guidelines on food fortification with micronutrients. World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations, 2006.
3. Dary O. Nutritional interpretation of folic acid interventions. *Nutr Rev* 2009; 67 (4): 235-44.
4. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes: thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. A Report of the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins and Choline and Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients. Washington, DC: National Academy Press, 1998.
5. Moore LL, Bradlee ML, Singer MR, Rothman KJ, Milunsky A. Folate intake and the risk of neural tube defects: an estimation of dose-response. *Epidemiology* 2003; 14 (2): 200-5.
6. Llanos A, Hertrampf E, Cortes 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.
7. Wang X, Qin X, Demirtas H, Li J, Mao G, Huo Y et al. Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369 (9576): 1876-82.
8. Fuso A, Scarpa S. One-carbon metabolism and Alzheimer's disease: is it all a methylation matter? *Neurobiol Aging* 2011; 32 (7): 1192-5.
9. Giovannucci E, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Fuchs C, Rosner BA et al. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med* 1998; 129 (7): 517-24.
10. Lashner BA, Provencher KS, Seidner DL, Knesbeck A, Brzezinski A. The effect of folic acid supplementation on the risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997; 112 (1): 29-32.
11. Kune G, Watson L. Colorectal cancer protective effects and the dietary micronutrients folate, methionine, vitamins B6, B12, C, E, selenium, and lycopene. *Nutr Cancer* 2006; 56 (1): 11-21.
12. Kim YI. Folate and colorectal cancer: An evidence-base critical review. *Mol Nutr Food Res* 2007; 51 (3): 267-92.
13. Lucock M, Yates Z. Folic acid fortification: a double-edged sword. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2009; 12 (6): 555-64.
14. Ulrich CM, Potter JD. Folate supplementation: too much of a good thing? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15 (2): 189-93.
15. Quinlivan EP, Gregory JF 3rd. Effect of food fortification on folic acid intake in the United States. *Am J Clin Nutr* 2003; 77 (1): 221-5.

16. Hertrampf E, Cortés F, Erickson JD, Cayazzo M, Freire W, Bailey LB, Howson C, Kauwell GP, Pfeiffer C. Consumption of folic acid-fortified bread improves folate status in women of reproductive age in Chile. *J Nutr* 2003; 133 (10): 3166-9.
17. 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.
18. Selhub J, Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH. Folate-vitamin B-12 interaction in relation to cognitive impairment, anemia, and biochemical indicators of vitamin B-12 deficiency. *Am J Clin Nutr* 2009; 89 (2): 702S-6S.
19. Markowitz SD, Bertagnolli MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 361 (25): 2449-60.
20. Atkin WS, Saunders BP; British Society for Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Surveillance guidelines after removal of colorectal adenomatous polyps. *Gut* 2002; 51 (Suppl 5): V6-9.
21. Lamprecht SA, Lipkin M. Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: Molecular mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2003; 3 (8): 601-614.
22. Castillo C, Tur JA, Uauy R. Flour fortification with folic acid in Chile. Unintended consequences. *Rev Med Chil* 2010; 138 (7): 832-40.
23. Ray JG, Vermeulen MJ, Boss SC, De C. Declining rate of folate insufficiency among adults following increased folic acid food fortification in Canada. *Can J Public Health* 2002; 93: 249-253.
24. Choumenkovitch Sf, Selhub, Wilson Pf, Rader Ji, Rosenberg Ih, Jacques P. Folic acid intake from fortification in United States exceeds predictions. *J Nut* 2002; 132: 2792-2798.
25. Brown RD, Langshaw MR, Uhr EJ, Gibson JN, Joshua DE. The impact of mandatory fortification of flour with folic acid on the blood folate levels of an Australian population. *Med J Aust* 2011; 194 (2): 65-7.
26. 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>
27. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Ahnen DJ, Bresalier RS et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA* 2007; 297 (21): 2351-9.
28. Figueiredo JC, Levine AJ, Grau MV, Barry EL, Ueland PM, Ahnen DJ et al. Colorectal adenomas in a randomized folate trial: the role of baseline dietary and circulating folate levels. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17 (10): 2625-31.
29. Logan RF, Grainge MJ, Shepherd VC, Armitage NC, Muir KR; ukCAP Trial Group. Aspirin and folic acid for the prevention of recurrent colorectal adenomas. *Gastroenterology* 2008; 134 (1): 29-38.
30. Jaszewski R, Misra S, Tobi M, Ullah N, Naumoff JA, Kucuk O et al. Folic acid supplementation inhibits recurrence of colorectal adenomas: a randomized chemoprevention trial. *World J Gastroenterol* 2008; 14 (28): 4492-8.
31. Wu K, Platz EA, Willett WC, Fuchs CS, Selhub J, Rosner BA et al. A randomized trial on folic acid supplementation and risk of recurrent colorectal adenoma. *Am J Clin Nutr* 2009; 90 (6): 1623-31.
32. Levine AJ, Wallace K, Tsang S, Haile RW, Saibil F, Ahnen D et al. MTHFR genotype and colorectal adenoma recurrence: data from a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17 (9): 2409-15.
33. Hubner RA, Muir KR, Liu JF, Sellick GS, Logan RF, Grainge M et al. Folate metabolism polymorphisms influence risk of colorectal adenoma recurrence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15 (9): 1607-13.
34. Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer* 2010; 46 (4): 765-81.
35. Cabanes A, Vidal E, Aragónés N, Pérez-Gómez B, Pollán M, Lope V et al. Cancer mortality trends in Spain: 1980-2007. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl 3): iii14-20.
36. Ministerio de Salud de Chile (MINSAL). Departamento de Epidemiología. Vigilancia No Transmisibles. Registros de Cáncer. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/epi/html/frames/frame2.htm> Consultado el 29 de mayo de 2011.
37. Mason JB, Dickstein A, Jacques PF, Haggarty P, Selhub J, Dallal G et al. A temporal association between folic acid fortification and an increase in colorectal cancer rates may be illuminating important biological principles: a hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16 (7): 1325-9.
38. Hirsch S, Sanchez H, Albala C, De la Maza MP, Barrera G, Leiva L et al. Colon cancer in Chile before and after the start of the flour fortification program with folic acid. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21 (4): 436-9.
39. Kim YI. Folic acid supplementation and cancer risk: point. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17 (9): 2220-5.
40. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. A prospective study of dietary folate intake and risk of colorectal cancer: modification by caffeine intake and cigarette smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14 (3): 740-3.
41. Giovannucci E. Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia: a review. *J Nutr* 2002; 132 (8 Suppl): 2350S-2355S.
42. Sanjoaquin MA, Allen N, Couto E, Roddam AW, Key TJ. Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Int J Cancer* 2005; 113 (5): 825-8.
43. Van Guelpen B, Hultdin J, Johansson I, Hallmans G, Stenling R, Riboli E et al. Low folate levels may protect against colorectal cancer. *Gut* 2006; 55(10): 1387-9.
44. Song J, Medline A, Mason JB, Gallinger S, Kim YI. Effects of dietary folate on intestinal tumorigenesis in the *apcMin* mouse. *Cancer Res* 2000; 60 (19): 5434-40.
45. Song J, Sohn KJ, Medline A, Ash C, Gallinger S, Kim YI. Chemopreventive effects of dietary folate on intestinal polyps in *Apc+/-Msh2-/-* mice. *Cancer Res* 2000; 60 (12): 3191-9.
46. Bashir O, FitzGerald AJ, Goodlad RA. Both suboptimal and elevated vitamin intake increase intestinal neoplasia and alter crypt fission in the *ApcMin/+* mouse. *Carcinogenesis* 2004; 25 (8): 1507-15.
47. 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.
48. Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J. Circulating unmetabolized folic acid and 5-methyltetrahydrofolate in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive test performance in American seniors. *Am J Clin Nutr* 2010; 91 (6): 1733-44.
49. Mason JB. Folate, cancer risk, and the Greek god, Proteus: a tale of two chameleons. *Nutr Rev* 2009; 67 (4): 206-12.
50. Martínez ME, Henning SM, Albert DS. Folate and colorectal neoplasia: relation between plasma and dietary markers of folate and adenoma recurrence. *Am J Clin Nutr* 2004; 79 (4): 691-7.
51. Martínez ME, Giovannucci E, Jiang R, Henning SM, Jacobs ET, Thompson P et al. Folate fortification, plasma folate, homocysteine and colorectal adenoma recurrence. *Int J Cancer* 2006; 119 (6): 1440-6.
52. Sweeney MR, McPartlin J, Scott J. Folic acid fortification and public health: report on threshold doses above which unmetabolised folic acid appear in serum. *BMC Public Health* 2007; 7: 41.
53. Kim YI. Folic acid supplementation and cancer risk: point. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17 (9): 2220-2225.
54. Van Engeland M, Herman JG. Viewing the epigenetics of colorectal cancer through the window of folic acid effects. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3 (12): 1509-12.
55. Waterland RA, Travisano M, Tahiliani KG. Diet-induced hypermethylation at *agouti* viable yellow is not inherited transgenerationally through the female. *FASEB J* 2007; 21 (12): 3380-5.
56. Boyapati SM, Bostick RM, McGlynn KA, Fina MF, Roufail WM, Geisinger KR et al. Folate intake, MTHFR C677T polymorphism, alcohol consumption, and risk for sporadic colorectal adenoma (United States). *Cancer Causes Control* 2004; 15 (5): 493-501.
57. La Vecchia C, Negri E, Pelucchi C, Franceschi S. Dietary folate and colorectal cancer. *Int J Cancer* 2002; 102 (5): 545-7.
58. Mayor-Olea A, Callejón G, Palomares AR, Jiménez AJ, Gaitán MJ, Rodríguez A et al. Human genetic selection on the MTHFR 677C>T polymorphism. *BMC Med Genet* 2008; 9: 104.