

El tratamiento con ácido fólico y vitamina B12 aumenta el riesgo de cáncer en pacientes con cardiopatía isquémica

Treatment with folic acid plus vitamin B12 increase the cancer risk in patients with ischemic heart disease

Ebbing M, et al. JAMA 2009;302(19):2119-26.

Objetivo

Evaluar la incidencia de cáncer y todas las causas de muerte luego del tratamiento con ácido fólico y vitamina B₁₂ en pacientes con cardiopatía isquémica.

Diseño y lugar

Combinación de 2 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados, realizados en Noruega (país que no cuenta con fortificación de alimentos con ácido fólico), entre 1998 y 2005. La media de seguimiento fue 39 meses y 38 meses adicionales luego del ensayo.

Participantes e intervención

Se aleatorizaron 6.837 pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica en 4 grupos de tratamiento oral con:

- ácido fólico: 0,8 mg/día + vitamina B₁₂: 0,4 mg/día + vitamina B₆: 40 mg/día (n =1.708).

- ácido fólico: 0,8 mg/día + vitamina B₁₂: 0,4 mg/día (n=1.703).

- vitamina B₆: 40 mg/día (n=1.705).

- placebo (n=1.721).

La edad media fue de 62,3 años, el 23,5% eran mujeres, hubo menos fumadores en el grupo ácido fólico (38%) que en el grupo no ácido fólico (41%). Durante el seguimiento, los niveles sanguíneos de ácido fólico aumentaron entre 4 a 6 veces en relación a los basales. Se excluyeron pacientes con cáncer al momento de la aleatorización pero no aquellos con antecedentes de cáncer curado (4,3%).

Medición de resultados principales

Datos de incidencia y mortalidad por cáncer y mortalidad global, obtenidos de registros nacionales. Se excluyó el cáncer de piel no melanoma.

Resultados principales

Tras el seguimiento extendido se observó una asociación estadísticamente significativa entre la combinación del ácido fólico + vitamina B₁₂ y un incremento en la incidencia de cáncer y de muerte. (Tabla 1).

Tabla 1. Incidencia y mortalidad asociadas al uso de ácido fólico y vitamina B₁₂

Resultados	Fólico + B ₁₂ n=3.411	Control n=3.426	HR*	NNT*
Incidencia de cáncer	341 (10%)	288 (8,4%)	1,21 (1,03-1,41)	63 (33-500)
Mortalidad por cáncer	136 (4%)	100 (2,9%)	1,38 (1,07-1,79)	94 (53-500)
Mortalidad global	548 (16,1%)	473 (13,8%)	1,18 (1,04- 1,33)	44 (26-167)

HR: Hazard ratio; NNT: Número Necesario para Tratar.

Conclusiones

El tratamiento con ácido fólico más vitamina B₁₂ se asoció a un incremento de la mortalidad global y por cáncer en pacientes con cardiopatía isquémica, residentes en un país sin fortificación de alimentos.

Palabras claves: Ácido fólico, vitamina B, cáncer, mortalidad.

Key words: folic acid, vitamin B(12), cancer, mortality.

Fuente de financiamiento: diversas instituciones gubernamentales y universitarias noruegas.

Comentario

Desde 1998, muchos países han implementado la fortificación de harinas y cereales con ácido fólico para reducir el riesgo de defectos congénitos del tubo neural.¹ Desde entonces ha surgido preocupación en relación a la seguridad del ácido fólico y su potencial favorecedor de la carcinogénesis.

Este primer seguimiento a largo plazo luego de la suplementación, con una pérdida mínima de participantes, se encontró que más pacientes suplementados murieron o contrajeron algún tipo de cáncer, principalmente de pulmón, que los que no lo recibieron.

Sin embargo, una de las limitaciones de este estudio consiste en no haber investigado los antecedentes familiares de cáncer u otros factores de riesgo que promuevan la carcinogénesis, aunque el gran tamaño de la muestra y el balance de múltiples características alcanzado por la aleatorización sugieren una

distribución similar en ambos grupos. Por otra parte, en el periodo de seguimiento posterior no se comprobó una alta adherencia, por lo que se desconoce el tiempo real de exposición a las vitaminas.

Conclusiones de la comentadora

Si bien estos resultados necesitan ser confirmados en otras poblaciones, teniendo en cuenta que las dosis usadas en este trabajo duplicaron las recomendadas para fortificar alimentos, esta información sugiere la necesidad de implementar estrategias de monitoreo poblacional de seguridad del ácido fólico sobre todo en lugares donde la fortificación de alimentos es obligatoria.³⁻⁴

Ver glosario*

Mariana Di Rosso [Servicio de Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Italiano de Buenos Aires]

Recibido el 22/2/10 y aceptado el 14/3/10

Di Rosso M. El tratamiento con ácido fólico y vitamina B12 aumenta el riesgo de cáncer en pacientes con cardiopatía isquémica. Evid. actual. práct. ambul; 13(2): 58, Abril-Jun 2010. Ebbing M, et al. **Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12.** JAMA 2009;302(19):2119-26. PMID: 19920236.

Referencias

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Trends in wheat-flour fortification with folic acid and iron—worldwide, 2004 and 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2008;57(1):8-10.
- Smith AD, Kim YI, Refsum H. Is folic acid good for everyone? *Am J Clin Nutr.* 2008;87(3):517-533.
- Kalmbach RD, Choumenkovitch SF, Troen AM, D'Agostino R, Jacques PF, Selhub J. Circulating folic acid in plasma: relation to folic acid fortification. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(3):763-768.
- Rosenberg IH. Science-based micronutrient fortification: which nutrients, how much, and how to know? *Am J Clin Nutr.* 2005;82(2):279-280.