



**Universidad  
Norbert Wiener**

**UNIVERSIDAD NORBERT WIENER**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**EFEECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN ORAL DE VITAMINA D EN LA  
SUPERVIVENCIA DE PACIENTES ADULTOS CON CÁNCER COLORRECTAL**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
NUTRICIÓN CLÍNICA CON MENCIÓN EN NUTRICIÓN ONCOLÓGICA**

**AUTORA**

**Lic. MARLENE ROSARIO JULCA RUPAY**

**ASESOR**

**Mg. EDGARDO PALMA GUTIERREZ**

**LIMA, 2021**



## **DEDICATORIA**

A mis padres y familia, por su amor, comprensión y aliento para continuar en este camino de aprendizaje.

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios, por la vida que nos da y nos permite compartir.

Al docente y asesor Mg. Edgardo Palma Gutiérrez, por su paciencia y dedicación al orientarme en la realización de este trabajo.

A la Universidad Norbert Wiener y al equipo que conforma la Segunda Especialidad en Nutrición Clínica, por motivarnos a continuar aprendiendo e investigando, a pesar de las dificultades mundiales que atravesamos en este tiempo.

## DOCUMENTO DE APROBACIÓN DEL ASESOR

## DOCUMENTO DEL ACTA DE SUSTENTACIÓN

# ÍNDICE

	<b>Página</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	11
<b>CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO</b>	15
1.1. Tipo de investigación	15
1.2. Metodología	15
1.3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población-Situación Clínica)	18
1.4. Viabilidad y pertinencia de la pregunta	18
1.5. Metodología de búsqueda de información	19
1.6. Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas	22
<b>CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO</b>	23
2.1. Artículo para revisión	23
2.2. Comentario crítico	25

2.3.	Importancia de los resultados	31
2.4.	Nivel de evidencia y grado de recomendación	32
2.5.	Respuesta a la pregunta	32
	<b>RECOMENDACIONES</b>	<b>33</b>
	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>34</b>
	<b>ANEXOS</b>	<b>40</b>



## RESUMEN

La neoplasia colorrectal es cada vez más frecuente y el efecto de la suplementación oral de vitamina D en la supervivencia es un enigma dentro de la intervención nutricional. La presente revisión crítica titulada como: Efecto de la suplementación oral de vitamina D en la supervivencia de pacientes adultos con cáncer colorrectal, tuvo como objetivo analizar el efecto de la suplementación oral de vitamina D y su rol en la supervivencia de pacientes adultos con cáncer colorrectal. La pregunta clínica fue: ¿La suplementación oral de vitamina D aumenta el tiempo de supervivencia en pacientes adultos con cáncer colorrectal? Se utilizó la metodología Nutrición Basada en Evidencia (NuBE). La búsqueda de información se realizó en Medline, Wiley Online Library, HINARI, Scielo y Redalyc; encontrándose 225 artículos de los que se seleccionó 6 para evaluación con la herramienta para lectura crítica CASPE. Se escogió el ensayo clínico aleatorizado titulado “Efecto de la suplementación en dosis alta vs. dosis estándar de vitamina D3 en la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer colorrectal avanzado o metastásico. Ensayo clínico randomizado SUNSHINE”, otorgándole un nivel de evidencia I y un grado de recomendación fuerte, según la expertise de la investigadora. El comentario crítico permite concluir que la dosis alta de vitamina D mejoró la supervivencia de pacientes con cáncer colorrectal, en comparación con quienes consumieron la dosis estándar. Se necesitan más estudios para extrapolar estos resultados al resto de la población.

**Palabras clave:** Suplementación, vitamina D, cáncer colorrectal, supervivencia

## ABSTRACT

Colorectal neoplasm is more frequent nowadays and the effect of the supplementation of vitamin D on survival is an enigma within the nutritional intervention. This critical review entitled: Effect of vitamin D oral supplementation on the survival of adult patients with colorectal cancer, aimed to analyze the effect of vitamin D oral supplementation and its role on the survival of adult patients with colorectal cancer. The clinical question was: Does vitamin D oral supplementation increase survival time of adult patients with colorectal cancer? The Evidence-Based Nutrition (EBNu) methodology was used. The information search was carried out in Medline, Wiley Online Library, HINARI, Scielo and Redalyc; finding 225 articles, being selected 6 that have been evaluated by the tool for critical reading CASPE, finally selecting the randomized clinical trial entitled "Effect of High-Dose vs Standard-Dose Vitamin D3 Supplementation on Progression-Free Survival among Patients with Advanced or Metastatic Colorectal Cancer The SUNSHINE Randomized Clinical Trial", which has a level of evidence I and grade of recommendation strong, according to the expertise of the researcher. The critical comment allows us to conclude that the highest dose of vitamin D improved survival of patients with colorectal cancer in comparison with those who took the standard dose. More research is required to extrapolate these findings to the general population.

**Key words:** Supplementation, vitamin D, colorectal cancer, survival

## INTRODUCCIÓN

La neoplasia colorrectal es una enfermedad con alta incidencia en el mundo: tercer lugar, entre todos los tipos de cáncer, causando el 9,4% de muertes por cáncer en el 2020 (1). Se caracteriza por la presencia de tumores en el intestino grueso, en los segmentos ascendente, transverso, descendente y/o recto. Los pacientes que la padecen manifiestan signos y síntomas variables en gravedad, según la etapa de la misma. Según estimaciones, aproximadamente el 65% tendría una supervivencia a 5 años posterior al diagnóstico (2).

La supervivencia o sobrevida es el tiempo que transcurre a partir de la fecha del diagnóstico de una enfermedad hasta el fallecimiento del paciente. Se ha identificado que en adultos con cáncer colorrectal, la sobrevida depende de la edad, estadio del cáncer, signos y síntomas, intervención quirúrgica, así como de la calidad de vida previa y posterior al diagnóstico (3). Frente a ello, se ha considerado a la suplementación de nutrientes específicos como posibles coadyuvantes para una mejor calidad de vida de esta población, con la meta de prolongar la supervivencia.

Según recientes estudios, la suplementación de la vitamina D podría mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer colorrectal (4). Ésta tiene una aparente actividad anti cáncer al actuar sobre moléculas claves involucradas en la regulación de protooncogenes específicos (5). Según Ferrer-Mayorga y col., el órgano que posee la mayor expresión de receptores de vitamina D es el intestino y, en consecuencia, esta vitamina tendría importantes acciones homeostáticas a este nivel (6). Estudios en animales han permitido reportar su efecto en la inhibición del desarrollo de tumores colorrectales (7). Además, se le ha identificado como biomarcador pronóstico de la enfermedad a partir de su concentración sanguínea (8).

El consumo de suplementos es creciente en personas sobrevivientes de cáncer colorrectal: 7 al 66% en distintos países (9), a pesar de que la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN, por sus siglas en inglés) y el Fondo

Mundial de Investigación sobre el Cáncer (WCRF, por sus siglas en inglés) afirman que la suplementación debe realizarse sólo ante deficiencias (9). Song et al. refiere que la búsqueda de los mismos en esta población es con el fin de mejorar la inmunidad y prevenir enfermedades (10).

La vitamina D es una prohormona que se manifiesta en dos isoformas: D<sub>2</sub> (ergocalciferol) y D<sub>3</sub> (colecalfiferol). La primera es sintetizada por las plantas e incorporada en el organismo humano a través de la dieta; la segunda es sintetizada en la piel a partir de la radiación solar UVB y también puede obtenerse del consumo de alimentos de origen animal o suplementos (5; 11). Para su metabolismo, se transforma en su forma activa calcitriol y requiere proteínas de unión para su transporte (VDBP, por sus siglas en inglés) al hígado, riñón y otros órganos que, a su vez, presentan receptores de vitamina D (VDR) (5).

De manera clásica se ha destacado a la vitamina D por su participación en el metabolismo óseo. El calcitriol (1,25 dihidroxivitamina D) aumenta la absorción de calcio en el intestino delgado, también, la reabsorción de calcio y fosfato en túbulos renales; contribuyendo al correcto depósito cálcico en los huesos (5). Se realiza la medición de su estado individual mediante la cuantificación de la forma inactiva 25-OH vitamina D<sub>3</sub> (25 D), obtenida por síntesis hepática previa a la transformación renal en Calcitriol. Se considera “suficiencia de vitamina D” cuando 25D es superior a 30 ng/ml; “insuficiencia”, 20-30 ng/ml; “deficiencia”, inferior de 20 ng/ml (12).

Sin embargo, estudios recientes muestran que la vitamina D también tiene actividad extraósea, gracias a la amplia distribución de los VDR y de la enzima que participa en su activación (1 $\alpha$ -hidroxilasa). Los primeros han sido identificados en todas las células con núcleo y, los segundos, en colon, células inmunes, entre otras. La interacción con el receptor genera efectos genómicos y no genómicos, expresados en la actividad antitumoral, inmunomodulación, estrés oxidativo, así como en las actividades en la homeostasis mineral (11; 13).

Los mecanismos antitumorales tendrían lugar en la inhibición de la proliferación celular, metástasis y angiogénesis. También, en la inducción de la apoptosis y

diferenciación de células cancerígenas mediante la regulación del ciclo celular y la modulación de rutas señaladoras (5; 6). Estudios previos han detectado el impacto del calcitriol en la exportación nuclear o secuestro de  $\beta$ -catenina, que conforma la ruta Wnt/ $\beta$ -catenina que presenta mutaciones en sus genes en una altísima proporción de pacientes con cáncer colorrectal (14). La inducción de la expresión de inhibidores del ciclo celular p21 y p27 y de la molécula de adhesión molecular E-caderina también sería importante (5; 6)

Efectos antiinflamatorios y de inhibición de la angiogénesis estarían asociados a la supresión en la expresión de protooncogenes sobreexpresados (Myc y c-Fos), así como de genes antiapoptóticos (Bcl2, etc), y a la actividad del factor de crecimiento endotelial vascular (5). Hopkins y col. identificaron reducción en un indicador de inflamación compuesto por marcadores proinflamatorios como la proteína C-reactiva, IL-10, IL-6, TNF, entre otros, en pacientes con adenoma colorrectal que recibieron suplemento (15).

Las neoplasias colorrectales derivan mayormente de células epiteliales columnares de la mucosa colorrectal e incluyen adenomas, carcinomas, carcinoides, etc.; también tienen un origen distinto, como los lipomas, linfomas, etc. Su desarrollo se clasifica en estadios, desde I hasta IV, según el sistema universal TNM (tumor, nodos, metástasis) (16).

Los signos y síntomas dependen de la ubicación del tumor y son diversos: dolor abdominal inespecífico, hemorragia digestiva baja, anemia ferropénica, cambio frecuente en ritmo evacuatorio intestinal, heces estrechas, tenesmo rectal, obstrucción intestinal, cansancio máximo, pérdida de peso, incremento de meteorismo intestinal La recurrencia de los tumores es altamente probable, aunque sean extirpados completamente en un momento dado (3).

No obstante, este cáncer evoluciona sin síntomas en un comienzo y, cuando es detectado, normalmente es durante la etapa sintomática. La mitad de estos casos ya se encontraban en estadios avanzados III-IV, manifestándose en sangrados, perforaciones u oclusiones, conforme la edad es mayor (3). En ellos, la tasa de

supervivencia a 5 años (SV5) puede ser del 15% (2). Por otro lado, entre 75 - 90% de los pacientes cuya detección se realiza en la etapa I o II pueden ser curados sin tratamiento adyuvante (radioterapia o quimioterapia); más del 50% de pacientes en estadio III sometidos a cirugía pueden ser curados y el tratamiento adyuvante incrementa su supervivencia (3).

Estos datos sugieren un potencial rol de la suplementación de la vitamina D en el tratamiento del cáncer colorrectal. Sin embargo, se requiere profundizar las evidencias respectivas.

El objetivo de la presente revisión crítica fue analizar el efecto de la suplementación de vitamina D y su rol en la supervivencia de pacientes adultos con cáncer colorrectal.

## CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO

### 1.1 Tipo de investigación

El tipo de investigación es secundaria, porque se trata de una revisión de la literatura científica para la búsqueda y selección de estudios cuantitativos y/o cualitativos, con el objetivo de resolver un problema planteado y previamente abordado por investigaciones primarias. Su realización está sustentada en criterios metodológicos y experimentales; comprende además el análisis y la síntesis de la información.

### 1.2 Metodología

La metodología para la investigación se desarrollará de acuerdo a la Nutrición Basada en Evidencias (NuBE) para la lectura crítica. Ésta consta de 5 fases:

- a) **Formular la pregunta clínica y búsqueda sistemática:** se diseñó y planteó la pregunta clínica que se relaciona con la estrategia PS, donde (S) es la situación clínica con los factores y consecuencias relacionados, de un tipo de paciente (P) con una enfermedad establecida. Del mismo modo, se realizó una búsqueda sistemática de la literatura científica relacionada con palabras clave que provienen de la pregunta clínica.

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se utilizaron como motores de búsqueda bibliográfica a Google Académico, Iseek. Luego se procedió a realizar la búsqueda sistemática utilizando como bases de datos a Pubmed, Wiley Online Library, HINARI, Scielo, Redalyc.

- b) **Fijar los criterios de elegibilidad y seleccionar los artículos:** se establecieron los criterios para la elección preliminar de los artículos según la situación clínica determinada.
- c) **Lectura crítica, extracción de datos y síntesis:** por medio de la aplicación de la herramienta para la lectura crítica CASPE se valoró cada uno de los artículos científicos seleccionados previamente, de acuerdo al tipo de estudio publicado.

d) **Pasar de las pruebas (evidencias) a las recomendaciones:** los artículos científicos que se evaluaron por CASPE son categorizados según nivel de evidencia (tabla N° 1) y grado de recomendación (tabla N°2).

**Tabla N°1. Nivel de Evidencia para evaluación de los artículos científicos**

<b>Nivel de Evidencia</b>	<b>Categoría</b>	<b>Preguntas que deben responder obligatoriamente y de forma consistente</b>
I	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Evidencia que surge a partir de ensayos clínicos aleatorizados</li> <li>· Evidencia que surge a partir de revisiones sistemáticas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Preguntas N° 2, 4 y 8 de la herramienta CASPE para ECA</li> <li>· Preguntas N° 2, 3 y 4 de la herramienta CASPE para RS</li> </ul>
II A	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Evidencia que surge a partir de ensayos clínicos sin aleatorización</li> <li>· Evidencia que surge a partir de revisiones sistemáticas que incluyeron ensayos clínicos sin aleatorización</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Preguntas N° 1, 3 y 8 de la herramienta CASPE para ECA</li> <li>· Preguntas N° 1, 3 y 4 de la herramienta CASPE para RS</li> </ul>
II B	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Evidencia que surge a partir de ensayos clínicos sin aleatorización</li> <li>· Evidencia que surge a partir de revisiones sistemáticas que incluyeron ensayos clínicos sin aleatorización</li> <li>· Evidencia que surge a partir de estudios de cohorte o de casos y controles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Preguntas N° 1 y 3 de la herramienta CASPE para ECA</li> <li>· Preguntas N° 1 y 4 de la herramienta CASPE para RS</li> <li>· Preguntas N° 1 al 8 de la herramienta CASPE para estudios de cohorte</li> </ul>
III	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Evidencia que surge a partir de opinión de expertos, basados en la experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comité de expertos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· No pueden ser evaluados por la herramienta CASPE.</li> </ul>

ECA: Ensayo clínico aleatorizado, RS: Revisión sistemática



**Tabla 2. Grado de Recomendación para evaluación de los artículos científicos**

<b>Grado de Recomendación</b>	<b>Criterios considerados de la herramienta CASPE</b>
<b>FUERTE</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>· Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas N° 7, 9 y 11</li><li>· Revisiones sistemáticas que respondan consistentemente las preguntas N° 6, 8 y 10</li><li>· Estudios de cohorte que respondan consistentemente las preguntas N° 6 y 8</li></ul>
<b>DÉBIL</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>· Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta N° 7</li><li>· Revisiones sistemáticas que respondan consistentemente la pregunta N° 6</li><li>· Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta N° 8</li></ul>

**e) Aplicación, evaluación y actualización continua:**

Se realiza el comentario crítico, al concluirse la búsqueda sistemática y la selección del artículo que con mayor exactitud brinda respuesta a la pregunta clínica planteada. Para esto es importante la experiencia profesional del autor de esta revisión, justificada con las correspondientes referencias bibliográficas recientes; con el fin de que sea evaluada y actualizada continuamente (cada 2 años, como mínimo), con gran utilidad en la práctica clínica.

**1.3 Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población-Situación Clínica)**

Se identificó el tipo de paciente y su situación clínica para organizar la pregunta clínica, descrita en la tabla N° 3.

**Tabla 3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS**

<b>POBLACIÓN (Paciente)</b>	Pacientes adultos con cáncer colorrectal que reciben suplementación oral de vitamina D
<b>SITUACIÓN CLÍNICA</b>	Mayor tiempo de supervivencia
La pregunta clínica es: ¿La suplementación oral de vitamina D aumenta el tiempo de supervivencia en pacientes adultos con cáncer colorrectal?	

#### **1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta**

La pregunta clínica es viable porque considera el estudio de la suplementación de vitamina D frente a una enfermedad que es de interés mundial por su alta prevalencia y grado de afectación. Asimismo, la pregunta es pertinente porque se ha organizado una base bibliográfica en torno a ella, comprendida por múltiples estudios clínicos ya realizados internacionalmente (ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis, etc.).

#### **1.5 Metodología de Búsqueda de Información**

Con el propósito de realizar la búsqueda bibliográfica se describen las palabras clave (tabla 4) y las estrategias de búsqueda (tabla 5). Luego, se ejecuta la búsqueda de artículos científicos sobre estudios clínicos que brinden respuesta a la pregunta clínica planteada, mediante el uso de motores de búsqueda bibliográfica como Google Académico, ERIC, iSEEK.

Luego de localizar los artículos científicos, se realizó la búsqueda sistemática de artículos de manera precisa y sin repetición utilizando como bases de datos a Medline, Wiley Online Library, HINARI, Scielo, Redalyc.

**Tabla 4. Elección de las palabras clave**

<b>PALABRAS CLAVE</b>	<b>INGLÉS</b>	<b>PORTUGUÉS</b>	<b>SIMILARES</b>
Suplementación	supplementation	suplementação	Suplemento, refuerzo nutricional, micronutriente
Vitamina D	vitamin D	vitamina D	Colecalciferol, ergocalciferol
Cáncer colorrectal	colorectal cancer	câncer colorretal	Carcinoma/neoplasia de colon y/o recto, adenocarcinoma intestino grueso
Supervivencia	survival	sobrevivência	Sobrevivencia, sobrevida, pronóstico

**Tabla 5. Estrategias de búsqueda en las bases de datos**

<b>Base de datos consultada</b>	<b>Fecha de la búsqueda</b>	<b>Estrategia para la búsqueda</b>	<b>Nº artículos encontrados</b>	<b>Nº artículos seleccionados</b>
Medline	18/07/21	Búsqueda bases de datos virtuales, Internet	113	4
HINARI	18/07/21		92	1
Wiley Online Library	18/07/21		20	1
Scielo	18/07/21		0	0
Redalyc	18/07/21		0	0
<b>TOTAL</b>			<b>225</b>	<b>6</b>

Después de seleccionar los artículos científicos de las bases de datos descritas en la tabla 5, se desarrolló una ficha de recolección bibliográfica que comprende información básica de cada artículo (tabla 6).

**Tabla 6. Ficha de recolección de datos bibliográfica**

<b>Autor (es)</b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Revista (año, volumen, número)</b>	<b>Link</b>	<b>Idiom a</b>	<b>Método</b>
Vaughan-Shaw P, et al.	The effect of vitamin D supplementation on survival in patients with colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials	British Journal of Cancer (2020; 123:1705–1712)	<a href="https://doi.org/10.1038/s41416-020-01060-8">https://doi.org/10.1038/s41416-020-01060-8</a>	Inglés	Recolección de la web
Golubic A, et al.	Vitamin D Supplementation and Survival in Metastatic Colorectal Cancer, Nutrition and Cancer	Nutrition and Cancer (2018: 1-6)	<a href="https://doi.org/10.1080/01635581.2018.1445766">https://doi.org/10.1080/01635581.2018.1445766</a>	Inglés	Recolección de la web
Ng K, et al	Effect of High-Dose vs Standard-Dose Vitamin D3 Supplementation on Progression-Free Survival Among Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. The SUNSHINE Randomized Clinical Trial	JAMA (2019;321, 14:1370-1379)	<a href="https://doi.org/10.1001/jama.2019.2402">doi:10.1001/jama.2019.2402</a>	Inglés	Recolección de la web
Urashima M, et al.	Effect of Vitamin D Supplementation on Relapse-Free Survival Among Patients With Digestive Tract Cancers. The AMATERASU Randomized Clinical Trial	JAMA (2019;321, 14:1361-1369)	<a href="https://doi.org/10.1001/jama.2019.2210">https://doi.org/10.1001/jama.2019.2210</a>	Inglés	Recolección de la web
Brown J, et al.	Effect of High-Dose vs Standard-Dose Vitamin D3 Supplementation on Body Composition among Patients with Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Trial	Cancers (2020; 12, 3451:1-13)	<a href="https://doi.org/10.3390/cancers12113451">https://doi.org/10.3390/cancers12113451</a>	Inglés	Recolección de la web

Lewis C, et al.	Vitamin D supplementation and quality of life following diagnosis in stage II colorectal cancer patients: a 24-month prospective study	Support Care Cancer (2015:1-7)	<a href="https://doi.org/10.1007/s00520-015-2945-9">https://doi.org/10.1007/s00520-015-2945-9</a>	Inglés	Recolección de la web
-----------------	--	--------------------------------	---	--------	-----------------------

## 1.6 Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas

Se procede a evaluar la calidad de los artículos científicos seleccionados (tabla 6) mediante la lista de chequeo de “Critical Appraisal Skills Programme España” (CASPE) (tabla 7).

**Tabla 7. Análisis de los artículos mediante la lista de chequeo CASPE**

Título (artículo)	Tipo de investigación metodológico	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
The effect of vitamin D supplementation on survival in patients with colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials	Revisión sistemática y metanálisis	IIA	FUERTE
Vitamin D Supplementation and Survival in Metastatic Colorectal Cancer, Nutrition and Cancer	Ensayo clínico aleatorizado	IIB	DÉBIL
Effect of High-Dose vs Standard-Dose Vitamin D3 Supplementation on Progression-Free Survival Among Patients With Advanced or Metastatic Colorectal Cancer. The SUNSHINE Randomized Clinical Trial	Ensayo clínico aleatorizado	I	FUERTE
Effect of Vitamin D Supplementation on Relapse-Free Survival Among Patients With Digestive Tract Cancers. The AMATERASU Randomized Clinical Trial	Ensayo clínico aleatorizado	IIB	FUERTE
Effect of High-Dose vs Standard-Dose Vitamin D3 Supplementation on Body Composition among Patients with Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Trial	Ensayo clínico aleatorizado	I	FUERTE

Vitamin D supplementation and quality of life following diagnosis in stage II colorectal cancer patients: a 24-month prospective study	Cohorte	IIB	DÉBIL
--	---------	-----	-------

## CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO

### 2.1 Artículo para revisión

Kimie Ng, Halla N, McCleary N, Abrams T, Yurgelun, Cleary J, et al. Effect of High-Dose Vs Standard-Dose Vitamin D3 Supplementation on Progression-Free Survival among Patients with Advanced or Metastatic Colorectal Cancer The SUNSHINE Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019; 321(14):1370-1379. doi:10.1001/jama.2019.2402

#### a) Referencia completa del artículo seleccionado para revisión:

##### Resumen del artículo original:

**IMPORTANCIA:** En estudios observacionales, niveles más altos de 25-hidroxivitamina D (25[OH] D) plasmático han sido asociados con mejor supervivencia en cáncer metastásico colorrectal (CCR).

**OBJETIVO:** Determinar si la dosis alta de vitamina D3 adicionada a quimioterapia estándar mejora los resultados en pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

**DISEÑO, ESCENARIO, Y PARTICIPANTES:** Ensayo clínico randomizado, doble ciego de fase 2, con 139 pacientes con cáncer colorrectal avanzado o metastásico; realizado en 11 centros académicos y comunitarios de Estados Unidos; desde marzo 2012 hasta Noviembre 2016 (Cierre de base de datos: Septiembre 2018).

**INTERVENCIONES:** Quimioterapia mFOLFOX6 + bevacizumab cada 2 semanas y dosis alta de vitamina D3 (n = 69) o dosis estándar de vitamina D3 (n = 70)

diariamente hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad intolerable o retiro de consentimiento.

**PRINCIPALES RESULTADOS Y MEDIDAS:** El objetivo primario fue la supervivencia libre-de progresión (PFS, por sus siglas en inglés) evaluado por el test log-rank y el modelo de riesgos proporcionales de Cox. La prueba fue unilateral; los objetivos secundarios incluyeron una tasa de respuesta objetiva al tumor (ORR, por sus siglas en inglés), supervivencia general (OS, por sus siglas en inglés) y cambio en niveles plasmáticos de 25(OH) D.

**RESULTADOS:** Entre 139 pacientes (edad promedio, 56 años; 60 [43%] mujeres) quienes completaron o descontinuaron la quimioterapia y vitamina D3 (seguimiento mediano, 22.9 meses), la PFS mediana para la dosis alta de vitamina D3 fue de 13 meses (95% IC, 10.1 a 14.7; 49 eventos PFS) vs 11.0 meses (95%CI, 9.5 a 14.0; 62 eventos PFS) para la dosis estándar de vitamina D3 (log-rank P = 0.07); cociente de riesgo multivariable para PFS o muerte fue 0.64 (unilateral 95%IC, 0 a 0.90; P = 0.02). No hubo diferencias significativas entre la dosis alta y la dosis estándar de vitamina D3 para ORR tumor (58%vs 63%, respectivamente; diferencia, -5% [95% IC, -20% a 100%], P = 0.27) u OS (mediana, 24.3 meses vs 24.3 meses; log-rank P = .43). El nivel mediano de 25(OH)D de partida para la alta dosis de vitamina D3 fue 16.1 ng/mL vs 18.7 ng/mL para la dosis estándar de vitamina D3 (diferencia, -2.6 ng/mL [95%CI, -6.6 to 1.4], P = .30); en el primer reestadiaje, 32.0 ng/mL vs 18.7 ng/mL (diferencia, 12.8 ng/mL [95%CI, 9.0 a 16.6], P < 0.001); en el segundo reestadiaje, 35.2 ng/mL vs 18.5 ng/mL (diferencia, 16.7 ng/mL [95%CI, 10.9 a 22.5], P < .001); y en la discontinuación del tratamiento, 34.8 ng/mL vs 18.7 ng/mL (diferencia, 16.2 ng/mL [95%CI, 9.9 to 22.4], P < .001). El más común grado 3 y mayores efectos adversos para la quimioterapia con dosis alta vs. dosis estándar de vitamina D3 fueron neutropenia (n = 24 [35%] vs n = 21 [31%], respectivamente) e hipertensión (n = 9 [13%] vs n = 11 [16%]).

**CONCLUSIONES Y RELEVANCIA:** Entre pacientes con cáncer colorrectal metastásico, la adición de la vitamina D3 en dosis alta, vs la dosis estándar de vitamina D3, a la quimioterapia estándar resultó en una diferencia en PFS mediana

que no fue estadísticamente significativa, pero con un cociente de riesgo (HR, por sus siglas en inglés) significativamente mejor y de apoyo. Estos hallazgos merecen mayor evaluación en un ensayo clínico randomizado multicéntrico más grande.

## **2.2 Comentario Crítico**

El artículo se titula “Efecto de la suplementación en dosis alta vs. dosis estándar de vitamina D3 en la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer colorrectal avanzado o metastásico. Ensayo clínico randomizado SUNSHINE” (traducción al español). Es un estudio clínico de fase II, multicéntrico, a doble ciego, orientado a determinar si la suplementación en dosis alta de vitamina D3, adyuvante a la quimioterapia estándar mejora la supervivencia libre de progresión en pacientes adultos con cáncer colorrectal avanzado o metastásico.

Los autores abordan el tema desde las evidencias preclínicas del poder antineoplásico de la vitamina D hasta sus efectos en la transcripción genética y referencias de estudios que relacionan el estado individual de la vitamina y la mayor supervivencia. A partir de estos reportes, señalan incógnitas sobre su confiabilidad y, considerando que un ensayo clínico a doble ciego reúne las características de una investigación de nivel de evidencia superior, proponen evaluar el efecto citado.

Se identificaron asociaciones válidas respecto a la supervivencia libre de progresión entre quienes consumieron la dosis alta (mediana: 13 meses) y la dosis estándar de la vitamina (mediana: 11 meses), al considerar el cociente de riesgo multivariable (HR, por sus siglas en inglés) ( $P = 0.02$ ); al emplear las otras pruebas mencionadas, no se detectó diferencias ni con respecto a esta variable, ni con la tasa de respuesta objetiva al tumor o la supervivencia general. Además, notablemente, según la dosis, hubo cambios en los estados individuales de vitamina D: a mayor dosis, mayor concentración de vitamina D que se mantiene aún en la discontinuación del tratamiento en los pacientes evaluados.

Se resalta que mientras más sitios metastásicos hubieron, mayor también fue la respuesta PFS ( $P=0.02$ ). Ng y col, en el año 2008, identificaron que el efecto en OS



era mejor mientras el estadio era más avanzado (17); lo mismo identificó Bao y col. al analizar la supervivencia en personas asiáticas de estadios II y III (18).

También, la respuesta PFS era mejor cuando los tumores eran de tipo KRAS wild ( $P=0.04$ ). Estas variantes son formas de presentación del gen KRAS en su estado natural sin mutación (19). A diferencia de las variantes mutadas consideradas “intratables con medicación”, KRAS *wild* han sido asociadas a mejor supervivencia, tiempo de recurrencia, supervivencia libre de progresión (20). Probablemente, esto explique en parte los resultados identificados. Si bien no se ha detallado el impacto según la localización tumoral respecto a KRAS y metástasis, Charlton y col. sugieren mayores beneficios con la localización izquierda (21).

Anteriormente, Golubic y col. (22), tuvieron la misma incógnita sobre el impacto de la suplementación de esta vitamina en la supervivencia e investigaron el efecto de brindar 2 000 UI/día de colecalciferol en 72 pacientes con cáncer colorrectal metastásico que recibían quimioterapia estándar. Si bien detectaron que la mayor parte de pacientes ya presentaban deficiencia, no encontraron resultados estadísticamente significativos en la supervivencia libre de progresión o en la supervivencia general atribuibles a la suplementación. Refirieron deficiencias con el tamaño de muestra, el cegamiento, la adherencia y el uso de placebo.

Del mismo modo, Urashima y col. (23) desarrollaron un ensayo clínico a doble ciego “AMATERASU” con 201 pacientes con cáncer colorrectal, entre otros 216 con otros cánceres del tracto digestivo. Evaluaron si la suplementación de vitamina D postoperatoria (2 000 UI) podría mejorar el tiempo de supervivencia sin recurrencia de la enfermedad o muerte (RFS, por sus siglas en inglés) y la supervivencia general atribuible a muerte por cualquier causa (OS). En un periodo de cinco años, ninguna de ellas encontró diferencias significativas entre la suplementación y el placebo. Señalaron que hubo debilidades en el tamaño de muestra, control de la adherencia, etc.

Lewis y col., tampoco encontraron asociación significativa entre la suplementación de vitamina D y la recurrencia o la mortalidad en un estudio de cohortes en 453

pacientes con cáncer colorrectal en estadio II. Se reportó debilidades en la cuantificación de las dosis ingeridas y, en base a la aplicación de pruebas cualitativas, sugieren una posible influencia de la suplementación de vitamina D- durante 2 años- junto con el calcio en la calidad de vida (24).

Estos estudios resaltan la necesidad de entender si existe o no asociación entre la suplementación y la supervivencia de estos pacientes. Sin embargo, no logran evidenciar una respuesta contundente por debilidades en el diseño metodológico, entre otros factores. Los estudios más se centran en el estado individual de la vitamina D que en la suplementación y algunos que se han centrado en ésta lo han realizado a partir de este mismo estudio (25; 26).

Vaughan-Shaw y col., realizaron una revisión sistemática y metaanálisis para evaluar si la suplementación de vitamina D mejoraba la supervivencia (26). Estudiaron siete ensayos clínicos, incluyendo el estudio "Sunshine" y el ensayo elaborado por Golubic y col. Encontraron beneficios en la supervivencia libre de progresión (HR=0.65; IC 95%: 0.36-0.94), aunque es importante enfatizar que hubo muchas diferencias en las dosis, criterios de inclusión y resultados.

En el presente estudio, hubo debilidades también. Durante el seguimiento, si bien se evaluó el reestadiaje cada 4 ciclos; también se realizaron visitas clínicas, llamadas telefónicas cada tres meses y se emplearon diarios de medicamentos y de conteo de píldoras consumidas. En los primeros casos, se tenía parámetros establecidos para algunas variables; mientras que, en los otros, habría interferido la subjetividad de la respuesta del paciente.

Desde la perspectiva de los autores, ni el tamaño de muestra ni el tiempo de seguimiento han sido lo suficientemente amplios para poder medir los desenlaces planteados.

Si consideramos que el tamaño de muestra ideal en ensayos clínicos de fase 2 es de 100 a 300 personas (27), nos percatamos que 139 está dentro del rango; sin embargo, para la medición de un mejor impacto terapéutico, es insuficiente. Un

ensayo de fase 3 brindaría mayor información, con población superior a 300 ó 1000, según Rohilla y col. La diversidad racial es otro aspecto relevante y, a pesar de ser un estudio multicéntrico, no se ha medido esta variable adecuadamente.

Asimismo, Mariotto y col. señalan que el tiempo de evaluación en estudios de supervivencia debe comprender 5 ó 10 años (28). Esto es verificable en otros estudios de fase 3 que consideran un tiempo de 5 años (29), que es más amplio al considerado en el presente ensayo.

Los autores reconocen deficiencias en cuanto al control de pacientes retirados del estudio, específicamente sobre la medición del estado de vitamina D, la continuación en el consumo del suplemento y la adopción de nuevas terapias. Han sido importantes omisiones al procurar evaluar la supervivencia, teniendo en cuenta que en este tipo de investigaciones no todos los pacientes tienen una misma fecha de inicio o de cierre en el tratamiento (30).

No obstante, estas observaciones, es importante destacar algunos detalles que se deberán tener en cuenta para estudios posteriores. Respecto a los estados individuales de vitamina D, no se ha estudiado la influencia de los valores basales en la respuesta a la suplementación; pues inicialmente han sido semejantes. En el estudio de Urashima y col., hubo diferencias significativas en relación a la supervivencia sin recurrencia de la enfermedad o muerte solamente en el subgrupo de pacientes con niveles basales de vitamina D entre 20-40 ng/ml ( $p=0.04$ ); no en los que tuvieron menor o mayor concentración de la misma (23). Esto corrobora lo encontrado por Vashi y col., en su estudio retrospectivo: los pacientes con cáncer con niveles basales entre 20-32 ng/ml tenían mayor incremento en los valores plasmáticos con la suplementación (31).

Por su parte, Fakih y col. observaron en su ensayo clínico que ni los valores basales, ni la estación del año afectaron esta respuesta en pacientes con cáncer colorrectal, aunque sí la quimioterapia y la obesidad (32). En el estudio seleccionado, la elevación de la vitamina D plasmática tuvo lugar sólo en el grupo que recibió la dosis alta y ha sido intensa hasta el primer reestadiaje, luego se

mantiene en un rango cercano. No se identifica depresión en los valores de ninguno de los grupos. No se percibe influencia de la quimioterapia; aunque tal vez sin ella, la elevación hubiera sido mayor en ambos grupos. Se hubiera tenido que incluir un grupo sin quimioterapia para evaluar dicho efecto.

Anteriormente, se ha propuesto que habría un “secuestro” de vitamina D en aquellas personas con índice de masa corporal elevado (IMC=30) (33). Esto también se propone como explicación al hallazgo en “Sunshine” de una aparente mayor supervivencia libre de progresión en pacientes suplementados con la dosis alta y con menor IMC (P=0.04). El “secuestro” de la vitamina D es un planteamiento que se realizó hace 20 años, ante la identificación de deficiencia en sujetos obesos con una misma síntesis dérmica y aporte suplementario que en sujetos no obesos. Ha sido atribuido a la dilución de esta vitamina liposoluble en grandes volúmenes de grasa, suero, hígado, músculo (34).

Otro posible factor que interviene y que no se ha estudiado sería el contexto inflamatorio crónico por el cáncer. Anteriormente, se ha señalado que sería necesario realizar ajustes a los análisis de los estados de vitamina D, según indicadores de inflamación como proteína C reactiva e Interleucina-6 (35). Yan y col., refieren como otra omisión la evaluación de las tendencias de variación de los biomarcadores asociados a la vitamina D (36).

Según el Instituto de Medicina de Estados Unidos (37), el requerimiento promedio estimado de vitamina D es de 10 mcg/d (400 UI/d) para individuos sanos y el límite superior seguro es de 100 mcg/d (4 000 UI). En este artículo, verificamos que la dosis estándar recibida ha sido de 400 UI/d, que coincide con lo establecido y, en cambio, la dosis alta equivale a 10-20 veces la misma; excediendo el límite seguro sólo durante el primer ciclo de la quimioterapia (8 000 UI/d). A pesar de ello, no se identificaron efectos adversos notables asociados.

En sujetos adultos con otras enfermedades de fondo, se ha encontrado que para obtener óptimas concentraciones plasmáticas, las dosis deben ser muy superiores

a 3 000 UI por día (38) e incluso dosis únicas superiores a 100 000 UI (39), aunque con riesgos de hiperparatiroidismo secundario en algunos casos.

En el estudio “Sunshine”, los efectos adversos detectados más habrían guardado relación con la enfermedad misma y/o el tratamiento quimioterapéutico. Es destacable, sin embargo, que la proporción de pacientes con diarrea ha sido menor en el grupo que recibió la dosis alta de vitamina D: 1% vs. 12%; aunque sin ser estadísticamente diferentes. En el ensayo se sostiene que esto estaría vinculado con los beneficios comprobados de la vitamina D en el intestino y la prevención de colitis.

En suma, existe la necesidad de profundizar más la investigación al respecto: considerando la realización de estudios longitudinales más prolongados, abarcando una población más grande, con un mayor control de la dosis administrada, el estado individual de vitamina D basal y posterior al tiempo programado. Esto deberá acoplarse a mayores esfuerzos para entender los complejos mecanismos involucrados (medición de tipos de mutación, localización, biomarcadores específicos) así como la interferencia de variables como el IMC, la exposición solar, la latitud, la edad, el estadio del cáncer, la quimioterapia, el microbioma y el contexto inflamatorio. Es importante y urgente clarificar el real impacto de esta vitamina en la supervivencia de esta población, al constituirse un potencial agente fácilmente accesible económica y geográficamente.

El comentario crítico permite concluir que existe asociación entre la supervivencia libre de progresión entre quienes consumieron la dosis alta (mediana de 13 meses) en comparación con quienes consumieron la dosis estándar de vitamina D (mediana de 11 meses) en el estudio “Sunshine”. Sin embargo, esta relación aún requiere un mayor peso estadístico para asegurar que la dosis de vitamina D de 4 000 UI realmente mejora la supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal. En consecuencia, se precisa mayor investigación longitudinal prospectiva para fortalecer el nivel de evidencia, considerando un control adecuado de factores potenciales de confusión paralelos.

### **2.3 Importancia de los resultados**

Los resultados del estudio permiten entender que no existe completa certeza sobre el efecto de la suplementación oral de vitamina D en la supervivencia de pacientes adultos con cáncer colorrectal. Aunque existen valores de significancia estadística en algunos casos, se considera la necesidad de realizar estudios longitudinales prospectivos más prolongados, con mayor diversidad poblacional y mayor información sobre la suplementación y/o terapias subsiguientes al estudio en algunos pacientes.

La importancia de estos resultados es que muestran la existencia de asociaciones que, aunque sean débiles, ameritan no ser ignoradas y, a partir de ellas, continuar construyendo conocimiento. Conocimiento para mejorar estrategias en la mejora de la calidad de vida de pacientes adultos con cáncer colorrectal.

### **2.4 Nivel de evidencia y grado de recomendación**

De acuerdo a la experiencia profesional, se ha asignado una categoría del nivel de evidencia (escala de I a III) y de grado de recomendación (“Fuerte”, “Débil” o “Muy débil”) para el estudio seleccionado, considerando aspectos cruciales del formulario CASPE para ensayos clínicos aleatorizados. Entre estos, se incluye la aleatorización en la asignación de los pacientes a los tratamientos (pregunta n°2), el mantenimiento del cegamiento a los pacientes, clínicos y personal del estudio (pregunta n°4), la precisión del efecto (pregunta n°8). Asimismo, se considera la evaluación de desenlaces propuestos inicialmente (pregunta n°7), la aplicación de los resultados en un medio local (pregunta n°9), el costo-beneficio (pregunta n°11).

El artículo seleccionado para el comentario crítico fue calificado con un nivel de evidencia I y un grado de recomendación fuerte, al corresponder adecuadamente a esas preguntas establecidas como requisito para analizar el estudio y para otorgar respuesta a la pregunta clínica planteada en un comienzo.

## **2.5 Respuesta a la pregunta**

Según la pregunta clínica formulada “¿La suplementación oral de vitamina D aumenta el tiempo de supervivencia en pacientes adultos con cáncer colorrectal?, el ensayo clínico randomizado de fase II seleccionado muestra que la suplementación oral de vitamina D aumenta el tiempo de supervivencia en pacientes adultos con cáncer colorrectal. Sin embargo, se considera que posteriores ensayos clínicos de fase III con mayor población (de origen diverso), duración y datos en torno a la suplementación y/o terapias subsiguientes al estudio, son urgentes para obtener una respuesta de confiabilidad superior.

### **RECOMENDACIONES**

Se recomienda:

1. Difundir los resultados de la presente revisión crítica.
2. Fomentar el desarrollo de investigaciones primarias en nuestro país sobre el tema tratado, especialmente ensayos clínicos randomizados doble ciego, con un apropiado tamaño de muestra y tiempo de seguimiento.
3. Si estos resultados se confirman, se debe incluir estrategias de suplementación de vitamina D en pacientes con cáncer colorrectal.
4. Promover la integración de los profesionales de salud e instancias gubernamentales para un contexto que pondere a la nutrición basada en evidencias en contribución a la mejora de la calidad de vida de pacientes adultos con cáncer colorrectal.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. The Global Cancer Observatory [Internet]. Geneva, Switzerland: Colon- Globocan 2020 [citado el 1 agosto de 2021]. Disponible desde: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/8-Colon-fact-sheet.pdf>
2. American Cancer Society, cancer.org [Internet]. Atlanta, Georgia: American Cancer Society [citado el 1 agosto de 2021]. Disponible desde: <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
3. Álvarez-Escobar B, Mirabal-Requena J, Naranjo-Hernández Y, Valdés-Álvarez V. Sobrevida en adultos mayores con cáncer colorrectal: una revisión bibliográfica. *Arch méd Camagüey*. 2021; 25(1):e7097
4. Wesselink E, Bours M, de Wilt J, Aquarius M, Breukink S, Hansson B, et al. Chemotherapy and vitamin D supplement use are determinants of serum 25-hydroxyvitamin D levels during the first six months after colorectal cancer diagnosis. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2020; 199: 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105577>
5. Pandolfi F, Franza L, Mandolini C, Conti P. Immune Modulation by Vitamin D: Special Emphasis on Its Role in Prevention and Treatment of Cancer. *Clinical Therapeutics*. 2017; 8 (8): 1-10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.03.012>
6. Ferrer-Mayorga G, Larriba MJ, Crespo P, Muñoz A. Mechanisms of action of vitamin D in colon cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019 Jan; 185:1-6. doi: 10.1016/j.jsbmb.2018.07.002. Epub 2018 Jul 4. PMID: 29981368.
7. Kang W, Lee S, Jeon E, Yun YR, Kim KH, Jang JH. Emerging role of vitamin D in colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2011; 3(8): 123-127. DOI: <http://dx.doi.org/10.4251/wjgo.v3.i8.123>



8. Wesa K, Segal N, Cronin A, Sjoberg D, Jacobs G, Coleton M, et al. Serum 25-Hydroxy Vitamin D and Survival in Advanced Colorectal Cancer: A Retrospective Analysis *Nutr Cancer*. 2015; 67(3): 424–430. doi:10.1080/01635581.2015.998838.
9. Koole J, Bours M, Breedveld-Peters J, van Roekel E, Breukink S, Janssen-Heijnen M., et al. Is dietary supplement use longitudinally associated with fatigue in stage I-III colorectal cancer survivors? *Clinical Nutrition*. 2020; 39 (234e241): 1-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.12.037>
10. Song S, Youn J, Jung L, Kang M, Hyun T, Song Y, et al. Dietary supplement use among cancer survivors and the general population: a nation-wide cross-sectional study. *BMC Cancer*. 2017; 17:891. DOI 10.1186/s12885-017-3885-1
11. Gilaberte Y, Aguilera J, Carrascosa J, Figueroa F, Romaní de Gabriel J, Nagore E. et al. La vitamina D: evidencias y controversias. *Actas Dermosifiliogr*. 2011; 102:572-588.
12. Herrera A. Vitamina D y asma: artículo de revisión. *Rev Chil Enf Respir*. 2013; 29: 149-154
13. Bioti Y, Navarro D, Acosta A. Vitamina D, más allá de la homeostasis cálcica. *Revista Cubana de Endocrinología*. 2020; 31(2):e183
14. Klampfer L. Vitamin D and colon cancer. *World J Gastrointest Oncol*. 2014; 6(11): 430-437 Disponible en: URL: <http://www.wjgnet.com/1948-5204/full/v6/i11/430.htm> DOI: <http://dx.doi.org/10.4251/wjgo.v6.i11.430>
15. Hopkins, M.H., et al., Effects of supplemental vitamin D and calcium on biomarkers of inflammation in colorectal adenoma patients: a randomized, controlled clinical trial. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2011. 4(10): p. 1645-54.
16. Calva M, Acevedo M. Revisión y actualización general en cáncer colorrectal. *Anales de Radiología México*. 2009; 1:99-115.

17. Ng K, Meyerhardt J, Wu K, Feskanich D, Hollis B, Giovannucci E, et al. Circulating 25-Hydroxyvitamin D Levels and Survival in Patients with Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2008; 26:2984-2991.
18. Bao Y, Li Y, Gong Y, Huang Q, Cai S, Peng J. Vitamin D Status and Survival in Stage II-III Colorectal Cancer. *Front. Oncol*. 2020; 10:581597. doi: 10.3389/fonc.2020.581597
19. National Cancer Institute, USA.gov [Internet]. Rockville, Washington DC: National Institutes of Health [citado el 1 septiembre de 2021]. Disponible desde: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/wild-type-kras-gene>
20. Meng M, Zhong K, Jiang T, Liu Z, Yee Kwan H, Su T. The current understanding on the impact of KRAS on colorectal cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021; 140: 111717. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111717>
21. Charlton M, Kahl A, Greenbaum A, Karlitz J, Lin C, Lynch C, Chen V. KRAS Testing, Tumor Location and Survival in Stage IV Colorectal Cancer Patients: SEER, 2010–2013. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017; 15(12): 1484–1493. Disponible en: doi:10.6004/jnccn.2017.7011.
22. Golubić A, Baršić I, Librenjak N, Pleština S. Vitamin D Supplementation and Survival in Metastatic Colorectal Cancer, *Nutrition and Cancer*. 2018; 1-6. DOI: 10.1080/01635581.2018.1445766
23. Urashima M, Ohdaira H, Akutsu T, Okada S, Yoshida M, Kitajima M, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Relapse-Free Survival Among Patients With Digestive Tract Cancers The AMATERASU Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; 321(14):1361-1369. doi:10.1001/jama.2019.2210
24. Lewis C, Xun P, He K. Vitamin D supplementation and quality of life following diagnosis in stage II colorectal cancer patients: a 24-month prospective study. *Support Care Cancer*. 2015; 1-7. DOI 10.1007/s00520-015-2945-9

25. Brown J, Rosenthal M, Ma C, Zhang S, Nimeiri H, McCleary N, et al. Effect of High-Dose vs Standard-Dose Vitamin D3 Supplementation on Body Composition among Patients with Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Trial. *Cancers*. 2020; 12, 3451.doi:10.3390/cancers12113451
26. Vaughan-Shaw P, Buijs L, Blackmur J , Theodoratou E, Zgaga L, Din F, et al. The effect of vitamin D supplementation on survival in patients with colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Cancer*. 2020; 123:1705–1712. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01060-8>
27. Rohilla A, Singh R, Sharma D, Keshari R, Kushnoor A. Phases of clinical trials: a review. *Intern Journal of Pharm, Chem and Biol Sciences*. 2013; 3(3): 700-703.
28. Mariotto A, Noone A, Howlader N, Cho H, Keel G, Garshell J, et al. Cancer Survival: An Overview of Measures, Uses, and Interpretation. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2014; 49:145–186. DOI:10.1093/jncimonographs/lgu024
29. Bridgewater J, Pugh S, Maishman T, Eminton Z, Mellor J, Whitehead A. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21: 398–411. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30798-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30798-3)
30. Rebas P. Conceptos básicos del análisis de supervivencia. *Cir Esp*. 2005; 78 (4):222-30.
31. Vashi P, Trukova K, Lammersfeld C, Braun D, Gupta D. Impact of oral vitamin D supplementation on serum 25-hydroxyvitamin D levels in oncology. *Nutrition Journal*. 2010; 9 (60):1-9. Disponible en: <http://www.nutritionj.com/content/9/1/60>
32. Fakih M, Andrews C, McMahon J, Muindi J. A Prospective Clinical Trial of Cholecalciferol 2000 IU/day in Colorectal Cancer Patients: Evidence of a Chemotherapy-response Interaction. *Anticancer Research*. 2012; 32: 1333-1338.

33. Tsiaras W, Weinstock M. Factors Influencing Vitamin D Status *Acta Derm Venereol.* 2011; 91: 115–124.
34. Vranić L, Mikolašević I, Milić S. Vitamin D Deficiency: Consequence or Cause of Obesity? *Medicina.* 2019; 55 (541): 1-10. doi:10.3390/medicina55090541
35. Fakh M. Vitamin D and colorectal cancer: is it time for D3 supplementation in patients with metastatic disease? *Colorect. Cancer.* 2015; 4(2):1-4.
36. Yan Y, Gong Z, Xu Z. Vitamin D supplementation and colorectal cancer prognosis. *Medical Oncology.* 2019; 36:69. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12032-019-1293-x>
37. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium; Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al., editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
38. Chao Y, Brunel L, Faris P, Veugelers P. The Importance of Dose, Frequency and Duration of Vitamin D Supplementation for Plasma 25-Hydroxyvitamin D. *Nutrients.* 2013; 5: 4067-4078; doi: 10.3390/nu5104067
39. Kearns M, Alvarez J , Tangpricha V. Large, single-dose, oral vitamin d supplementation in adult populations: a systematic review. *Endocr Pract.* 2014; 20(4): 341–351. doi:10.4158/EP13265.RA.

## ANEXOS

### LISTAS DE CHEQUEO DE ARTÍCULOS SELECCIONADOS

**Vaughan-Shaw P, et al.**

Preguntas "de eliminación"	SI	NO SÉ	NO
1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	X		
PISTA: Un tema debe ser definido en términos de - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados ("outcomes") considerados.			
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?		X	
PISTA: El mejor "tipo de estudio" es el que - Se dirige a la pregunta objeto de la revisión. - Tiene un diseño apropiado para la pregunta			
Preguntas detalladas			
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	X		
PISTA: Busca - Qué bases de datos bibliográficas se han usado. - Seguimiento de las referencias. - Contacto personal con expertos. - Búsqueda de estudios no publicados. - Búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés.			
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	X		
PISTA: Los autores necesitan considerar el rigor de los estudios que han identificado. La falta de rigor puede afectar al resultado de los estudios.			
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	X		
PISTA: Considera si - Los resultados de los estudios eran similares entre sí. - Los resultados de todos los estudios incluidos están claramente presentados. - Están discutidos los motivos de cualquier variación de los resultados.			
¿Cuáles son los resultados?			
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	X		
PISTA: Considera - Si tienes claro los resultados últimos de la revisión. - ¿Cuáles son? (numéricamente, si es apropiado). - ¿Cómo están expresados los resultados? (NNT, odds ratio, etc.).			
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s?		X	
PISTA: Busca los intervalos de confianza de los estimadores.			
¿Son los resultados aplicables en tu medio?			
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	X		
PISTA: Considera si - Los pacientes cubiertos por la revisión pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área. - Tu medio parece ser muy diferente al del estudio.			
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?		X	
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	X		
Aunque no esté planteado explícitamente en la revisión, ¿qué opinas?			

**Golubic A, et al.**

<b>Preguntas "de eliminación"</b>	<b>SI</b>	<b>NO SÉ</b>	<b>NO</b>
1 ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	X		
Una pregunta debe definirse en términos de: - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados considerados.			
2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	X		
- ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?			
3 ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	X		
- ¿El seguimiento fue completo? - ¿Se interrumpió precozmente el estudio? - ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?			
<b>Preguntas detalladas</b>			
4 ¿Se mantuvo el cegamiento a: - Los pacientes? - Los clínicos. - El personal del estudio.		X	
5 ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	X		
En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.			
6 ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	X		
<b>¿Cuáles son los resultados?</b>			
7 ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	X		
¿Qué desenlaces se midieron? ¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?			
8 ¿Cuál es la precisión de este efecto?		X	
¿Cuáles son sus intervalos de confianza?			
<b>¿Pueden ayudarnos estos resultados?</b>			
9 ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?		X	
¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?			
10 ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?			X
En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?			
11 ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?		X	
Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?			

## Ng K, et al. "SUNSHINE CLINICAL TRIAL"

Preguntas "de eliminación"	SI	NO SÉ	NO
1 ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	X		
Una pregunta debe definirse en términos de: - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados considerados.			
2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	X		
- ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?			
3 ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	X		
- ¿El seguimiento fue completo? - ¿Se interrumpió precozmente el estudio? - ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?			
Preguntas detalladas			
4 ¿Se mantuvo el cegamiento a: - Los pacientes. - Los clínicos. - El personal del estudio.	X		
5 ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	X		
En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.			
6 ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	X		
¿Cuáles son los resultados?			
7 ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	X		
¿Qué desenlaces se midieron? ¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?			
8 ¿Cuál es la precisión de este efecto?	X		
¿Cuáles son sus intervalos de confianza?			
¿Pueden ayudarnos estos resultados?			
9 ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	X		
¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?			
10 ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	X		
En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?			
11 ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	X		
Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?			

## Urashima M, et al. "AMATERASU CLINICAL TRIAL"

Preguntas "de eliminación"	SI	NO SÉ	NO
1 ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	X		
Una pregunta debe definirse en términos de: - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados considerados.			
2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	X		
- ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?			
3 ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	X		
- ¿El seguimiento fue completo? - ¿Se interrumpió precozmente el estudio? - ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?			
<b>Preguntas detalladas</b>			
4 ¿Se mantuvo el cegamiento a: - Los pacientes. - Los clínicos. - El personal del estudio.	X		
5 ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?		X	
En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.			
6 ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	X		
<b>¿Cuáles son los resultados?</b>			
7 ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	X		
¿Qué desenlaces se midieron? ¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?			
8 ¿Cuál es la precisión de este efecto?		X	
¿Cuáles son sus intervalos de confianza?			
<b>¿Pueden ayudarnos estos resultados?</b>			
9 ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	X		
¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?			
10 ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	X		
En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?			
11 ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	X		
Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?			



**Brown J , et al.**

<b>Preguntas "de eliminación"</b>	<b>SI</b>	<b>NO SÉ</b>	<b>NO</b>
1 ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	X		
Una pregunta debe definirse en términos de: - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados considerados.			
2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	X		
- ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?			
3 ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	X		
- ¿El seguimiento fue completo? - ¿Se interrumpió precozmente el estudio? - ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?			
<b>Preguntas detalladas</b>			
4 ¿Se mantuvo el cegamiento a: - Los pacientes. - Los clínicos. - El personal del estudio.	X		
5 ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	X		
En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.			
6 ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	X		
<b>¿Cuáles son los resultados?</b>			
7 ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	X		
¿Qué desenlaces se midieron? ¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?			
8 ¿Cuál es la precisión de este efecto?	X		
¿Cuáles son sus intervalos de confianza?			
<b>¿Pueden ayudarnos estos resultados?</b>			
9 ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	X		
¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?			
10 ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	X		
En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?			
11 ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	X		
Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?			

Lewis C, et al.

ALTERNATIVA	SI	NO SÉ	NO
1 ¿El estudio se centra en un tema claramente definido? PISTA: Una pregunta se puede definir en términos de - La población estudiada. Los factores de riesgo estudiados. - Los resultados "outcomes" considerados. ¿El estudio intentó detectar un efecto beneficioso o perjudicial?	X		
2 ¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada? PISTA: Se trata de buscar posibles sesgos de selección que puedan comprometer que los hallazgos se puedan generalizar.			
¿La cohorte es representativa de una población definida? ¿Hay algo "especial" en la cohorte? Verificar.	X		
- ¿Se incluyó a todos los que deberían haberse incluido en la cohorte?			
- ¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?			
3. ¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?			
PISTA: Se trata de buscar sesgos de medida o de clasificación:			
- ¿Los autores utilizaron variables objetivas o subjetivas?			
- ¿Las medidas reflejan de forma adecuada aquello que se supone que tiene que medir?			
- ¿Se ha establecido un sistema fiable para detectar todos los casos (por ejemplo, para medir los casos de enfermedad)?		X	
- ¿Se clasificaron a todos los sujetos en el grupo exposición utilizando el mismo tratamiento?			
¿Los métodos de medida fueron similares en los diferentes grupos? ¿Eran los sujetos y/o el evaluador de los resultados ciegos a la exposición (si esto no fue así, importa)?			
4 ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio? PISTA: Haz una lista de los factores que consideras importantes			
Busca restricciones en el diseño y en las técnicas utilizadas como, por ejemplo, los análisis de modelización, estratificación, regresión o de sensibilidad utilizados para corregir, controlar o justificar los factores de confusión.	X		
5 ¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo? PISTA:			
Los efectos buenos o malos deberían aparecer por ellos mismos. Los sujetos perdidos durante el seguimiento pueden haber tenido resultados distintos a los disponibles para la evaluación.	X		
- En una cohorte abierta o dinámica, ¿hubo algo especial que influyó en el resultado o en la exposición de los sujetos que entraron en la cohorte?			
6 ¿Cuáles son los resultados de este estudio? PISTA: ¿Cuáles son los resultados netos?			
¿Los autores han dado la tasa o la proporción entre los expuestos/no expuestos?		X	
¿Cómo de fuerte es la relación de asociación entre la exposición y el resultado (RR)?			
7 ¿Cuál es la precisión de los resultados? ¿Son los resultados aplicables a tu medio?	X		
8 ¿Te parecen creíbles los resultados? PISTA: ¡Un efecto grande es difícil de ignorar!			
¿Puede deberse al azar, sesgo o confusión? ¿El diseño y los métodos de este estudio son lo suficientemente defectuosos para hacer que los resultados sean poco creíbles?	X		
Considera los criterios de Bradford Hill (por ejemplo, secuencia temporal, gradiente dosis-respuesta, fortaleza de asociación, verosimilitud biológica).			
9 ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?	X		
10 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?			
PISTA: Considera si - Los pacientes cubiertos por el estudio pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área. Tu medio parece ser muy diferente al del estudio.	X		
- ¿Puedes estimar los beneficios y perjuicios en tu medio?			
11 ¿Va a cambiar esto tu decisión clínica?		X	