

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE NUTRICIÓN HUMANA



Universidad
Norbert Wiener

**REVISIÓN CRÍTICA: SUPLEMENTACIÓN CON VITAMINA D SOBRE LOS
NIVELES DE PLASMÁTICOS DE CALCIDIOL Y SUPERVIVENCIA EN
PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN NUTRICIÓN CLÍNICA CON MENCIÓN EN
NUTRICIÓN ONCOLÓGICA**

AUTOR

DIEGO ALBERTO PUENTE VILLENA

ASESOR

DRA. ANDREA LISBET BOHÓRQUEZ MEDINA

Código ORCID: 0000-0001-8764-8587

LIMA, 2022

DEDICATORIA

A mis Padres, que por su apoyo, orientación y consejos que me encaminaban siempre hacia las correctas decisiones.

A mi futura esposa, Araceli K. Quispe Irene, con quien compartí y comparto los mejores momentos de mi vida.

A Darien Diego Puente Quispe que siempre será el motor y motivo para seguir desarrollándome como profesional y persona de bien.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia

Por brindarme el apoyo incondicional y la fuerza en cada momento de mi proceso de aprendizaje y en cada proyecto que se avecina.

A la madre de mi hijo, Darién, Araceli K. Quispe Irene.

Por sus sensatos y necesarios consejos, por su apoyo incondicional, por ser participe de todos los eventos importantes que fueron y vendrán.

RESUMEN

La investigación secundaria titulado: Revisión crítica: “Suplementación con vitamina D sobre los niveles de plasmáticos de calcidiol y supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal”. Se planteó identificar el efecto que tiene la suplementación de vitamina D sobre los niveles plasmáticos de calcidiol y la supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal. La pregunta clínica fue: ¿La suplementación de vitamina D aumenta los niveles de plasmáticos de vitamina D y mejora la tasa de supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal? Se utilizó la metodología de Nutrición Basada en Evidencia. La búsqueda de información se realizó en Science Direct, Pubmed, Splingerlink , Lilacs, Latindex y Scielo, encontrando 60 artículos, siendo seleccionados 15 que han pasado por exhaustiva selección con la herramienta CASPE como “the effect of vitamin D supplementation on survival in patients with colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.” el cual cubrió las expectativas de los objetivos propuestos en la presente , además obtuvo un grado de recomendación FUERTE y nivel de evidencia A1. La suplementación con vitamina D en dosis de 2000 UI a 4000 UI mostró mejoras en los niveles plasmáticos de calcidiol y en la tasa de supervivencia general y supervivencia libre de recaídas en pacientes con cáncer colorrectal.

Palabras clave: vitamina d, colecalciferol, supervivencia, 25(oh)d3, cáncer de colon, cáncer rectal

ABSTRACT

this secondary research work entitled: Critical review: "Vitamin d supplementation on plasma levels of calcidiol and survival in patients with colorectal cancer". it was proposed to identify the effect of vitamin D supplementation on plasma levels of calcidiol and survival in patients with colorectal cancer. The clinical question was: Does vitamin D supplementation increase plasma vitamin D levels and improve survival rate in patients with colorectal cancer? The Evidence-Based Nutrition (NuBE) methodology was obtained. The information search was carried out in Science Direct, Pubmed, Splingerlink , Lilacs, Latindex and Scielo, finding 60 articles, 15 being selected that have gone through exhaustive selection with the CASPE tool as "the effect of vitamin D supplementation on survival of patients with colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials". which covered the expectations of the objectives proposed herein, also obtained a STRONG degree of recommendation and level of evidence A1. Vitamin D supplementation at doses ranging from 2,000 IU to 4,000 IU showed improvements in plasma calcidiol levels and improved overall survival rate and relapse-free survival in patients with colorectal cancer.

INTRODUCCIÓN

El cáncer, para el año 2020, fue responsable de más de 10 millones de fallecimientos, cerca de 1 millón fueron muertes por cáncer colorrectal, este último se ubica entre las tres primeras neoplasias con mayor de incidencia (9.7%), con casi 2 millones de nuevos casos detectados para el año 2020 a nivel mundial. (1)

Asimismo, en el Perú, para el año 2020, el cáncer de colon se ubicó dentro de las 5 primeras neoplasias con mayor número de diagnósticos y es la que tiene mayor tasa de mortalidad. Durante los años 2012 y 2018, La tasa de incidencia para el cáncer colorrectal tuvieron ascenso de un 50 %, estos cambios obedecen a los cambios de la estructura de edad de la población, adopción nuevos y poco saludables de estilos de vida, dieta poco saludable y otros diversos factores ambientales como socioeconómicos. (2)

Cabe resaltar que, el cáncer colorrectal tiene mayor incidencia en los países con un mayor índice de desarrollo humano, debido a los estilos de vida que tienen los países más desarrollados. En los países menos desarrollados la tasa de incidencia es menor, sin embargo, las tasas de mortalidad son mayores, lo que refleja que la supervivencia a la enfermedad aumenta a medida que se adopten mejores prácticas en el tratamiento y la gestión contra el cáncer. (3)

Se es sabido que, El cáncer trae como consecuencia la disminución de la calidad de vida, representa elevados costos sociales y económicos y en la mayoría de los casos los pacientes diagnosticados presentan pronósticos reservados con los nuevos tratamientos que incluyen radioterapia, procedimientos quirúrgicos y quimioterapia (4)

Los estudios epidemiológicos han observado que existe una asociación inversa entre los niveles séricos de vitamina D, la exposición solar e ingesta de vitamina D con el riesgo de cáncer de colon. Los estudios observacionales señalan que la deficiencia de vitamina D tiene un impacto negativo en la supervivencia de los pacientes con cáncer de colon, a su vez los pacientes con cáncer colorrectal

(CCR) tienen una tendencia marcada a tener niveles bajos de calcidiol o en sus siglas 25(OH)D3 (5-8) .

Los estudios observacionales indican que la edad, color de piel, la exposición a rayos solares, los suplementos de vitamina D, la ingesta de vitamina D, el índice de masa corporal (IMC), el uso de hormonas menopáusicas y la ingesta son los componentes que están estrechamente relacionado con los niveles plasmáticos de 25 (OH)D3 o calcidiol (9), en ese sentido la suplementación puede usarse para elevar los niveles plasmáticos de calcidiol.

La mayoría de los pacientes con CCR presentan insuficiencia de vitamina D en el momento del diagnóstico. (10) Se ha reportado, en un estudio de 1041 pacientes con cáncer colorrectal, que al inicio del estudio un 94% tenían deficiencia de vitamina D, y se evidencio que los niveles más altos de calcidiol estaban asociado con una mejora significativa de la supervivencia general (11). Se ha evidenciado que los procedimientos quirúrgicos para el tratamiento de cáncer colorrectal disminuyen los niveles de 25(OH)D3, independientemente de los niveles de proteína C reactiva (PCR) y están asociados a menores tasas de supervivencia (12), por el contrario, los niveles de vitamina D más altos post cirugía en pacientes con cáncer de colon se asociaron con unas mayores tasas de supervivencia (13) (14) y menores eventos infecciosos en los sitios quirúrgicos (48), también se ha dado a conocer en una cohorte (n=1016) que los niveles más elevados de 25(OH)D3 pronosticados estadísticamente se asociaron con mayores tasas de supervivencia después de un diagnóstico de cáncer colorrectal. (15)

A pesar de ello aún no se encuentra una relación de causalidad entre la deficiencia de vitamina D y el desarrollo de cáncer colorrectal. Se ha notificado beneficios en la supervivencia asociada a la suplementación de vitamina D o su ingesta alimentaria en diferentes metaanálisis y estudios observacionales, sin embargo, se requiere de estudios con más potencia estadística, ya que la suplementación de esta vitamina puede tener resultados potencialmente relevantes (16-19)

Se ha observado una disminución considerable de los niveles de vitamina D en los pacientes con CCR que se sometieron a quimioterapia 6 meses después del diagnóstico, a su vez, resulta que la suplementación con vitamina D, está asociada directamente con los niveles de calcidiol plasmático. (20)

En una cohorte del 2018, contaron para el estudio con 869 casos de colon y recto y evidenciaron que las tasas pronosticas de 25(OH)D3 y supervivencia se asociaron cuando se evidenciaron, en los estudios histopatológicos, menores reacciones linfocitarias peri tumoral. (21) Se ha evidenciado una asociación en pacientes con cáncer colorrectal entre los niveles más altos de 25(OH)D3 y la supervivencia cuando se evidenció menores tasas de tiol, marcador de capacidad antioxidante (22), es decir que las intervenciones dirigidas con vitamina D podrían tener mayores beneficios en pacientes con la capacidad antioxidante disminuida. Esto podría sugerir una intervención personalizada con la suplementación con vitamina D.

Se ha notificado que la suplementación con vitamina D3 (3200 UI) , logro aumentar la media de 25(OH)D3 de 36nmol/l a 89nmol/l en 12 semanas en pacientes con cáncer colorrectal e influyo en modificaciones transcriptómicas de tipo antitumorales en mucosa rectal normal(51, a su vez , en otro estudio se evidencio que la suplementación de vitamina D se notó un aumento de los níeveles de calcidiol en el grupo que recibió quimioterapia , lo que muestra que es una alternativa factible en durante la quimioterapia. (23)

Se ha evidenciado que niveles plasmáticos de 25 hidroxivitamina D mayores a los 75 nmo/l disminuyeron la mortalidad total o específica por cáncer de colon significativamente. (24) y se relacionaban con una importante mejoría del pronóstico. (25)

La vitamina D3 plasmática, tanto de la producción endógena como la exógena, se metaboliza a nivel hepático a 25-hidroxivitamina D3 (25 (OH) D3 o también

conocida como calcidiol). Este último utiliza como biomarcador del estado de vitamina D de una persona. (26)

En la actualidad, La sociedad española de investigación ósea y del metabolismo mineral (SEIOMM) ha propuesto los siguientes puntos de corte para 25 (OH)D₃, considerándose niveles > 75nmol/l como suficiencia; 50 – 75 nmol/l caracterizándose como insuficiencia y niveles < 50 nmol/l como deficiencia. las dosis recomendadas por la SEIOMM para restablecer los niveles de 25 (OH)D₃ pueden variar de 1000 a 2000 UI según los requerimientos individuales. (LL). Según un estudio que analizo 17 cohortes, Las concentraciones ideales de 25 (OH) D₃ para disminuir el riesgo de cáncer colorrectal debería oscilar entre 75-100 nmol / L. (27)

Se ha documentado en estudios preclínicos que la deficiencia de vitamina D aumentó la progresión de enteritis y el cáncer intestinal en ratones, mientras que la condición general mejoró después de la suplementación con vitamina D. (28) El CCR es uno de los canceres mejor caracterizado genéticamente (FF) (29), Es probable que la vitamina D que tiene para la regulación de genes anticancerígenos a nivel epitelial, es al interferir con la señalización de Wnt / β -catenina, la expresión de estos induce mayores niveles de COX 2 y survivina, así como también disminuyendo la inflamación en el ambiente tumoral, contribuyendo a su actividad anticancerosa intestinal. (30, 31) Un componente celular importante en la contribución del desarrollo de cáncer colorrectal son los fibroblastos que tienen tendencia a expresar receptores nucleares de vitamina D (VDR) sensibles a vitamina D, lo que lo convierte como un potencial objetivo terapéutico. (32,33) Los niveles del ARNm de VDR y niveles de calcidiol puede estar involucrado en el desarrollo de adenoma colorrectal y su progresión a adenocarcinoma. (34)

Se ha observado que la vitamina D, regula las vías de la COX2 y NF- κ B , así como también regula la producción de las citocinas, TNF α , IL1 β , IL6, IL8, IL17 y TGF β 1, todas ellas involucradas en la progresión del cáncer colorrectal. La evidencia de

los estudios biológicos respalda el papel de la vitamina D en el cáncer. La vitamina D regula positivamente la transcripción de genes implicados en la inhibición de la proliferación, angiogénesis y regulación de genes implicados en la inducción de diferenciación, apoptosis y mecanismos de reparación del ADN. (35)

La metilación de SFRP2 en el área del tumor disminuyó en pacientes que tenían niveles más altos de vitamina D. Se ha reportado que la hipermetilación de SFRP2 se detectó en 54% ,40% y 27%, en muestras de plasma de muestras de CCR, adenomas y controles respectivamente. Y el SFRP2 podría ser prometedora como marcador para la detección y el diagnóstico de CCR y adenomas (36)

En ese sentido, la vitamina D corrige el crecimiento de células tumorales al inducir la producción de inhibidores de quinasas dependientes de ciclina, como p21, p27 y cistatina D, y al contribuir negativamente la expresión de genes proliferativos, incluidos c-myc y ciclina D1. Además, Se ha demostrado que la vitamina D regula en gran medida la proliferación de células de cáncer de colon tanto in vitro como in vivo a través de la regulación epigenética (37)

Es conocido que el tratamiento del cáncer podría incluir la cirugía, la radiación y la quimioterapia, esta representa una carga económica para los sistemas de salud en los países no desarrollados y no es accesible ni siquiera para la mayoría de la población en los países en desarrollo, Por lo tanto, las opciones para el cáncer que combinen el potencial preventivo y curativo, e idealmente a bajo costo, son muy necesarias. (38)

Este Estudio podría contribuir a fomentar nuevas investigaciones en beneficio de los pacientes con cáncer colorrectal, inclusive de llegar a recomendaciones basadas en la evidencia que fomenten su aplicación en el campo de la oncología.

Ante la presente situación, la suplementación de vitamina D dirigida a la mejora de la podría convertirse en una nueva estrategia de abordaje para la prevención y

tratamiento de cáncer colorrectal, así como también tener la posibilidad de incluirse en nuevos protocolos extrapolables generando nuevos enfoques terapéuticos y prevención y tratamiento del cáncer.

CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO

1.1 Tipo de investigación

El tipo de investigación es secundaria, debido al proceso de revisión de la literatura científica basada en principios metodológicos y experimentales que selecciona estudios cuantitativos y/o cualitativos, con la finalidad de dar respuesta a un problema planteado y previamente abordado por una investigación primaria.

1.2 Metodología

La metodología para la investigación se realizará según las 5 fases de la Nutrición Basada en Evidencias (NuBE) para el desarrollo de la lectura crítica:

- a) **Formular la pregunta clínica y búsqueda sistemática:** se procedió a estructurar y concretar 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. Asimismo, se desarrolló una búsqueda sistemática de la literatura científica vinculada con palabras clave que derivan de la pregunta clínica.

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se utilizaron como motores de búsqueda bibliográfica a Google Académico y Dimensium.

Luego se procedió a realizar la búsqueda sistemática utilizando como bases de datos a Science Direct, Pubmed, splingerlink , Lilacs, Latindex y Scielo.

- b) **Fijar los criterios de elegibilidad y seleccionar los artículos:** se fijaron los criterios para la elección preliminar de los artículos de acuerdo con la situación clínica establecida.

- c) **Lectura crítica, extracción de datos y síntesis:** mediante la aplicación de la herramienta para la lectura crítica CASPE se valoró cada uno de los artículos científicos seleccionados anteriormente, según el tipo de estudio publicado.
- d) **Pasar de las pruebas (evidencias) a las recomendaciones:** los artículos científicos que se evaluaron por CASPE son evaluados considerando un nivel de evidencia (tabla 1) y un grado de recomendación (tabla 2) para cada uno de ellos.

Tabla 1. Nivel de Evidencia para evaluación de los artículos científicos

Nivel de Evidencia	Categoría	Preguntas que debe contener obligatoriamente
A I	Ensayo clínico aleatorizado	Preguntas del 1 al 7
A II	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 7
B I	Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado	Preguntas del 1 Y 3 y preguntas 6 y 7
B II	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 5
B III	Estudios prospectivos de cohorte	Preguntas del 1 al 8
C I	Ensayo clínico no aleatorizado	Preguntas del 1 y 3 y pregunta 7
C II	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 4
C III	Estudios prospectivos de cohorte	Preguntas del 1 al 6

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

Grado de Recomen-dación	Estudios evaluados
FUERTE	Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 7 y 8
	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente las preguntas 4 y 6
	Estudios de cohorte, que respondan consistentemente las preguntas 6 y 8
DEBIL	Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7
	Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6
	Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta 8

e) **Aplicación, evaluación y actualización continua:** de acuerdo con la búsqueda sistemática de la literatura científica y selección de un artículo que responda la pregunta clínica, se procedió a desarrollar el comentario crítico según la experiencia profesional sustentada con referencias bibliográficas actuales; para su aplicación en la práctica clínica, su posterior evaluación y la actualización continua al menos cada dos años calendarios.

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

Se identificó el tipo de paciente y su situación clínica para estructurar la pregunta clínica, descrito en la tabla 3.

Tabla 3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS

POBLACIÓN (Paciente)	Hombres y mujeres mayores de 18 años con cáncer colorrectal.
SITUACIÓN CLÍNICA	La suplementación de vitamina D aumenta los niveles de plasmáticos de vitamina D y mejora la tasa de supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal
La pregunta clínica es: - ¿La suplementación de vitamina D aumenta los niveles de plasmáticos de vitamina D y mejora la tasa de supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal?	

1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta

El cáncer colorrectal en nuestro contexto genera una disminución de la calidad de vida, tiene un impacto a nivel económico y social, y su asociación con la nutrición ya ha sido observada a nivel mundial, lo que nos lleva a buscar nuevas estrategias de intervención nutricional como herramienta en la prevención y tratamiento coadyuvante del cáncer colorrectal u otros cánceres gastrointestinales.

1.5 Metodología de Búsqueda de Información

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se describe las palabras clave (tabla 4), las estrategias de búsqueda (tabla 5) y se procede a la

búsqueda de artículos científicos sobre estudios clínicos que respondan la pregunta clínica, mediante el uso de motores de búsqueda bibliográfica como Google Académico, Dimensions y Base

Luego del hallazgo de los artículos científicos, se procedió a realizar la búsqueda sistemática de artículos a manera precisa y no repetitiva utilizando como bases de datos a Science Direct, Pubmed, springerlink , Lilacs, Latindex y Scielo.

Tabla 4. Elección de las palabras clave

PALABRAS CLAVE	INGLÉS / MeSH	PORTUGUÉS	SIMILARES / ENTRY TERMS
Vitamina D	Vitamin D "Vitamin D"[Mesh] "Cholecalciferol"[Mesh]	Vitamina D	1,25(OH)D3 "CalcioI" "Vitamin D 3" "Vitamin D3" "Cholecalciferols" "Calciferols" "Vitamin D 2" "Vitamin D2" "Ergocalciferol"
25(OH)D3	25 (OH) D3 "25-Hydroxyvitamin D 2"[Mesh]	25 (OH) D3	CALCIDIOL "25 Hydroxyvitamin D 2" "25-Hydroxyergocalciferol" "25 Hydroxyergocalciferol" "25-Hydroxyvitamin D2" "25 Hydroxyvitamin D2" "Ercalcidiol" "25-Hydroxycalciferol" "25 Hydroxycalciferol"
Supervivencia	SURVIVAL	SOBREVIVÊNCIA	

Cáncer de colon	CANCER COLON "Colorectal Neoplasms"[Mesh]	CÂNCER DO CÓLON	CANCER COLORRECTAL "Colorectal Neoplasm" "Colorectal Tumors" "Colorectal Tumor" "Colorectal Cancer" "Colorectal Cancers" "Colorectal Carcinomas"
-----------------	--	-----------------	--

Tabla 5. Estrategias de búsqueda en las bases de datos

Base de datos consultada	Fecha de la búsqueda	Estrategia para la búsqueda	Nº artículos encontrados	Nº artículos seleccionados
Pudmed	12-12-21	((("Colorectal Neoplasms"[MeSH Terms] OR "Colorectal Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Colorectal Neoplasms"[Other Term] OR "colorectal cancer"[Title/Abstract] OR "colorectal cancer"[Other Term])) AND ("Vitamin D"[MeSH Terms] OR "Vitamin D"[Title/Abstract] OR "Vitamin D"[Other Term] OR "Cholecalciferol"[MeSH Terms] OR "Cholecalciferol"[Title/Abstract] OR "Cholecalciferol"[Other Term] OR "25-Hydroxyvitamin D 2"[MeSH Terms]) AND ("Survival"[MeSH Terms] OR	41	9
Science Direct	05-10-21		5	1
Splingerlink			3	2
Scielo	05-10-21		0	0
Lilacs	05-10-21		0	0
Latindex	05-10-21		0	0
Scopus	01/05/22		21	3

		"Survival"[Title/Abstract]) AND (2017:2022[pdat])		
total			60	15

Una vez seleccionados los artículos científicos de las bases de datos descritos en la tabla 5, se procedió a desarrollar una ficha de recolección bibliográfica que contiene la información de cada artículo (tabla 6).

Tabla 6. Ficha de recolección de datos bibliográfica

Autor (es)	Título del artículo	Revista (año, volumen, número)	Link	Idioma
Yuan, Chen et al. (11)	"Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels and Survival in Patients with Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: Findings from CALGB/SWOG 80405 (Alliance)."	Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research vol. 25,24 (2019): 7497-7505.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31548349/	Inglés
Vaughan-Shaw, P G et al. (12)	"Low plasma vitamin D is associated with adverse colorectal cancer survival after surgical resection, independent of systemic inflammatory response."	Gut vol. 69,1 (2020): 103-111.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31023832/	Inglés
Vaughan-Shaw, Peter G et al. (39)	"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 vol. 123,11 (2020): 1705-1712	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32929196/	Inglés

Akutsu, Taisuke et al. (40)	“Effect of Vitamin D Supplements on Relapse of Digestive Tract Cancer with Tumor Stromal Immune Response: A Secondary Analysis of the AMATERASU Randomized Clinical Trial.”	Cancers vol. 13,18 4708. 20 Sep. 2021,	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34572935/	Inglés
Antunac Golubić, Z et al. (10)	“Vitamin D Supplementation and Survival in Metastatic Colorectal Cancer.”	Nutrition and cancer vol. 70,3 (2018): 413-417.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29533115/	Inglés
Ng, Kimmie et al (41)	“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 vol. 321,14 (2019): 1370-1379.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30964527/	Inglés
Wesselink , Evertine et al. (42)	“Chemotherapy and vitamin D supplement use are determinants of serum 25-hydroxyvitamin D levels during the first six months after colorectal cancer diagnosis.”	The Journal of steroid biochemistry and molecular biology vol. 199 (2020): 105577.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31917319/	Inglés
Maalmi, Haifa et al.(43)	“Association between Blood 25-Hydroxyvitamin D Levels and Survival in Colorectal Cancer Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis.”	Nutrients vol. 10,7 896. 13 Jul. 2018,	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30011816/	Inglés
Boakye, Daniel et al.(22)	“The association of vitamin D with survival in colorectal cancer patients depends on antioxidant capacity.”	“The association of vitamin D with survival in colorectal cancer patients depends on antioxidant capacity.”	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33740035/	Inglés

Xu, Yunbao et al. (19)	“The effect of vitamin D on the occurrence and development of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis.”	International journal of colorectal disease vol. 36,7 (2021): 1329-1344.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33598751/	Inglés
Maalmi, H., Walter, V., Jansen, L. et al. (44)	“Relationship of very low serum 25-hydroxyvitamin D3 levels with long-term survival in a large cohort of colorectal cancer patients from Germany”.	Eur J Epidemiol 32, 961–971 (2017).	https://link.springer.com/article/10.1007/s10654-017-0298-z#citeas	Inglés
Akutsu, Taisuke et al. (18)	“Vitamin D and Cancer Survival: Does Vitamin D Supplementation Improve the Survival of Patients with Cancer?.”	Nutrients vol. 10,7 896. 13 Jul. 2018,	https://link.springer.com/article/10.1007/s11912-020-00929-4#citeas	Inglés
Bao, Yichao et al. (45)	“Vitamin D Status and Survival in Stage II-III Colorectal Cancer	“Frontiers in oncology vol. 10 581597. 17 Dec. 2020,	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7773833/#:~:text=A%20meta%2Danalysis%20of%2052,by%2016%25%20(9).	Inglés
Balci et al. (46)	“The association between preoperative 25-OH vitamin D levels and postoperative complications in patients undergoing colorectal cancer surgery”	BMC Surgery (2021) 21:369	https://www.researchgate.net/publication/355202143_The_association_between_preoperative_25-OH_vitamin_D_levels_and_postoperative_complications_in_patients_undergoing_color	Inglés

			ectal_cancer_surgery	
Zhou, Jian et al. (47)	“Associations of vitamin D status with colorectal cancer risk and survival.”	International journal of cancer vol. 149,3 (2021): 606-614. doi:10.1002/ijc.33580	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33783821/#:~:text=Our%20findings%20indicate%20that%20higher,in%20the%20pathogenesis%20of%20CRC.	Inglés

1.6 Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas

A partir de los artículos científicos seleccionados (tabla 6) se evalúa la calidad de la literatura 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 del artículo	Tipo de investigación metodológica	Lista de chequeo empleada	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
“Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels and Survival in Patients with Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: Findings from CALGB/SWOG 80405 (Alliance).”	Cohorte	CASPE	BIII	FUERTE
“Low plasma vitamin D is associated with adverse colorectal cancer survival after surgical resection, independent of systemic inflammatory response.”	Cohorte	CASPE	BIII	DEBIL
“the effect of vitamin D supplementation on survival in patients with colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.”	Metaanálisis	CASPE	AI	FUERTE
“Effect of Vitamin D Supplements on Relapse of Digestive Tract Cancer with Tumor Stromal Immune Response: A Secondary Analysis of the AMATERASU Randomized Clinical Trial.”	Ensayo Clínico Aleatorizado	CASPE	AI	DEBIL
“Vitamin D Supplementation and Survival in Metastatic Colorectal Cancer.”	Ensayo Clínico Aleatorizado	CASPE	AI	DEBIL

<p>“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.” .</p>	<p>Ensayo Clínico Aleatorizado</p>	<p>CASPE</p>	<p>AI</p>	<p>DEBIL</p>
<p>“Chemotherapy and vitamin D supplement use are determinants of serum 25-hydroxyvitamin D levels during the first six months after colorectal cancer diagnosis.”.</p>	<p>Cohorte</p>	<p>CASPE</p>	<p>BIII</p>	<p>FUERTE</p>
<p>“Association between Blood 25-Hydroxyvitamin D Levels and Survival in Colorectal Cancer Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis.” .</p>	<p>Metaanálisis</p>	<p>CASPE</p>	<p>AI</p>	<p>FUERTE</p>
<p>“The association of vitamin D with survival in colorectal cancer patients depends on antioxidant capacity.”</p>	<p>Cohorte</p>	<p>CASPE</p>	<p>BIII</p>	<p>FUERTE</p>
<p>“The effect of vitamin D on the occurrence and development of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis.”</p>	<p>Metaanálisis</p>	<p>CASPE</p>	<p>AI</p>	<p>FUERTE</p>
<p>“Relationship of very low serum 25-hydroxyvitamin D₃ levels with long-term survival in a large cohort of colorectal cancer patients from Germany”.</p>	<p>Cohorte</p>	<p>CASPE</p>	<p>BIII</p>	<p>FUERTE</p>

“Vitamin D and Cancer Survival: Does Vitamin D Supplementation Improve the Survival of Patients with Cancer?.”	Revision sistemática	CASPE	AI	FUERTE
“Vitamin D Status and Survival in Stage II-III Colorectal Cancer “	Cohorte	CASPE	BIII	FUERTE
“The association between preoperative 25-OH vitamin D levels and postoperative complications in patients undergoing colorectal cancer surgery “	Cohorte	CASPE	BIII	FUERTE
“Associations of vitamin D status with colorectal cancer risk and survival.”	Cohorte	CASPE	BIII	FUERTE

CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO

2.1 Artículo para revisión

- a) **Título:** “The effect of vitamin D supplementation on survival in patients with colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.”
- b) **Revisor:** Lic. Diego A. Puente Villena
- c) **Institución:** Universidad Norbert Wiener, provincia y departamento de Lima-Perú
- d) **Dirección para correspondencia:** diego.puente.villena@gmail.com
- e) **Referencia completa del artículo seleccionado para revisión:**
- f) Vaughan-Shaw, Peter G 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 vol. 123,11 (2020): 1705-1712. doi:10.1038/s41416-020-01060-8
- g) **Resumen del artículo original:**

Antecedentes: los niveles bajos de vitamina D circulante se asocian con una escasa supervivencia al cáncer colorrectal (CCR). Evaluamos si la suplementación con vitamina D mejora los resultados de supervivencia del CCR.

Métodos: Se realizaron búsquedas en PubMed y Web of Science. Se incluyeron ensayos controlados aleatorios (ECA) de suplementos de vitamina D que informaron la mortalidad por CCR. Se excluyeron del análisis los ECA con alto riesgo de sesgo. Los modelos de metaanálisis de efectos aleatorios calcularon estimaciones del beneficio de supervivencia con la suplementación. La revisión está registrada en PROSPERO, número de registro: CRD42020173397.

Resultados: Se identificaron siete ECA (n = 957 casos de CCR): Se excluyeron dos ECA del metaanálisis (alto riesgo de sesgo; sin cociente de riesgos instantáneos (CRI)). Si bien los ensayos variaron en los criterios de inclusión, la dosis de intervención y los resultados, el metaanálisis encontró una reducción del 30% en los resultados adversos del CCR con la suplementación (n = 815, HR = 0,70; intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,48-0,93). Se observó un efecto beneficioso en los ensayos de pacientes con CCR (supervivencia libre de progresión, HR = 0,65; IC del 95%: 0,36-0,94), con un efecto sugestivo en los casos incidentes de CCR de los ensayos poblacionales (supervivencia específica del CCR, HR = 0,76; 95% IC: 0,39-1,13). No se observó heterogeneidad ni sesgo de publicación.

Conclusiones: El metaanálisis demuestra un beneficio clínicamente significativo de la suplementación con vitamina D sobre los resultados de supervivencia del CCR. Se necesitan más ECA bien diseñados y con el poder estadístico adecuado para evaluar completamente el beneficio de la suplementación en el aumento de los regímenes de quimioterapia adyuvante y de seguimiento en la "vida real", así como para determinar la dosis óptima.

2.2 Comentario Crítico

En la presente investigación de recopilación selecciono exhaustivamente el artículo original titulado "the effect of vitamin D supplementation on survival in patients with colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials" el cual está vinculado directamente con el objetivo del estudio.

El tema abordado por el autor se enfoca detenidamente en los beneficios que pudieran brindar la intervención nutricional con la suplementación con vitamina D vía oral en pacientes con cáncer colorrectal, en un metaanálisis y revisión sistemática, de los más importantes ensayos clínicos a la fecha y, determinando que existe una mejora de la tasa de supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal cuando son suplementados vía oral con vitamina D. (39)

En relación con los aspectos teóricos y antecedentes expresados en la introducción del artículo, la evidencia de estudios observacionales apoya el uso de la suplementación con vitamina D en la prevención y tratamiento del cáncer colorrectal en sus diferentes etapas. (11, 13, 14), a su vez se sugiere su uso como coadyuvante de quimioterapia sin interferencia farmacológica y sin presentar toxicidad. (23)

Más del 90 % de los pacientes diagnosticados con CCR presentan insuficiencia de vitamina D (10) (11), a su vez se ha descrito que los tratamientos actuales para el CCR, son la quimioterapia y la cirugía en muchos casos y estos están asociados con la disminución de los niveles plasmáticos de calcidiol (12), (20) a su vez se ha observado un beneficio de tener elevados los niveles plasmáticos de vitamina D, no solo en la supervivencia, sino también disminuye eventos infecciosos en los sitios quirúrgicos (48),

Se ha observado que la resistencia farmacológica de las neoplasias son el principal motivo de progresión tumoral, en ese sentido la vitamina D podría revertir los mecanismos de resistencia a la quimioterapia en diferentes cánceres, incluido el cáncer colorrectal, por lo que este es un objetivo en la actualidad. (49,50)

De acuerdo con resultados evidenciados por el autor, el metaanálisis describe que la suplementación nutricional dietética con dosis mayores de entre 2000UI a 4000 UI, según el nivel de deficiencia, genera una mejora en la tasa de supervivencia general del 30 %, con una disminución de 24% en la muerte específica por CCR y una reducción del 33% en la supervivencia libre de enfermedad. (39). A su vez Los niveles plasmáticos de 25(OH)D₃, aumentan significativamente con dosis mayores a 2000 UI de vitamina D frente a las dosis estándar (400 UI) o placebo (40) (41)

Según los resultados obtenidos, se denota que es factible la suplementación con vitamina D a dosis por encima del estándar para mejorar los niveles plasmáticos de vitamina D en pacientes con diagnóstico de cáncer colorrectal en sus diferentes etapas.

En otros estudios que evaluaron la mejora de los niveles plasmáticos de calcidiol, Se ha observado que la suplementación con vitamina D3 aumenta razonablemente los niveles de calcidiol y se asoció con perfiles antitumorales. (PP) a su vez, también se ha notificado que la suplementación de vitamina D aumenta los niveles de calcidiol a pesar de llevar esquemas de quimioterapia. (23)

Un hecho enfático en lo concerniente a la metodología planteada por los artículos seleccionados en el metaanálisis en cuestión, es que los ensayos clínicos, no evidenciaron resultados significativos en la suplementación con vitamina D y la supervivencia. Estos resultados, se plantea que se requiere de mayores estudios a nivel poblacional con mayor volumen de población y tiempo de seguimiento. Se ha evidenciado , en la literatura que existe diferentes variables intra persona diagnosticada con cáncer colorrectal que puede alterar el efecto beneficioso de la suplementación con vitamina D, como por ejemplo , la infiltración linfocitaria peri tumoral , expresión de receptores nucleares de vitamina D (VDR) , los niveles de antioxidantes , estado de vitamina D antes del tratamiento y esquema de tratamiento, lo que puede diferenciar al grupo de intervención y así evitar sesgos al realizar comparaciones . (11,20, 21,32)

En la búsqueda bibliográfica de otros artículos científicos se ha observado que apoyan el uso de dosis altas de vitamina D y que su uso es factible para mejorar razonablemente los niveles deficientes de 25(OH)D3, debido a que es un problema común, a su vez mejorar las tasas de supervivencia general y supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer colorrectal.

2.3 Importancia de los resultados

El estudio revisado muestra consistencia metodológica y recopila los últimos ensayos clínicos más grandes hasta la fecha, a su vez mostró resultados relevantes para su aplicación de futuras recomendaciones en la mejora del tratamiento coadyuvante del cáncer colorrectal en sus diferentes estadios y sus múltiples modos de tratamiento.

2.4 Nivel de evidencia y grado de recomendación

Según la experiencia profesional se ha visto conveniente desarrollar una categorización del nivel de evidencia y grado de recomendación, considerando como aspectos principales que el nivel de evidencia se vincule con las preguntas planteadas y el grado de recomendación se categorice como Fuerte o Débil.

El artículo seleccionado para el comentario crítico resultó con un nivel de evidencia alto como A I y un grado de recomendación Fuerte, por lo cual se eligió para evaluar adecuadamente cada una de las partes del artículo y relacionarlo con la respuesta que otorgaría a la pregunta clínica planteada inicialmente.

2.5 Respuesta a la pregunta

De acuerdo a la pregunta clínica formulada ¿La suplementación de vitamina D aumenta los niveles de plasmáticos de vitamina D y mejora la tasa de supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal?

El metaanálisis de ensayos aleatorizados seleccionado para responder la pregunta reporta que existen pruebas suficientes para determinar de que el efecto de la suplementación a dosis de entre 2000 UI a 4000 UI según el nivel de deficiencia mejora los niveles plasmáticos de vitamina D y a su vez repercute positivamente en la mejora de la supervivencia general y supervivencia libre de recaídas.

RECOMENDACIONES

Se recomienda:

1. La difusión de los resultados de la presente investigación, hacerla llegar a la publicación a congresos, jornadas académicas u otros medios de información científica.
2. Elaboración de protocolos o guías de recomendación que tengan como objetivo reponer los niveles plasmáticos de vitamina D, para la mejora de las tasas de supervivencia general y libre de progresión en el paciente con cáncer colorrectal.
3. Demostrar que existe grandes beneficios al iniciarse el tratamiento con suplementos con vitamina D en pacientes oncológicos y no esperar aparezcan deficiencias clínicas con signos y síntomas para su suplementación. Se podría entonces recomendar la evaluación de los niveles de vitamina d en población de riesgo de cáncer colorrectal como parte de la prevención de su desarrollo.
4. El desarrollo de investigaciones primarias sobre el uso de suplementos de vitamina D en la mejora clínica de los pacientes con cáncer colorrectal y validar estos resultados pues son escasas las investigaciones clínicas relacionadas con el tema. En ese sentido se plantea que las siguientes investigaciones deberían considerar dosis diarias de 2000 a 4000 UI, en población adulta , suplementándose vía oral desde el inicio del diagnóstico o de las sospechas de cáncer colorrectal , sin presencia de efectos adversos importantes.
5. Los estudios resaltan que las dosis recomendadas para la población en general adulta, son de 400 UI, sin embargo, los estudios clínicos no respaldan, la anterior recomendación. Es por ello que con estudios experimentales se debería establecer las concentraciones más adecuadas de vitamina D que tienen actividad preventiva del cáncer y/o

quimiopreventiva. Se necesitan ensayos clínicos aleatorizados para confirmar que la vitamina D solo o en combinación con otros agentes citotóxicos, Así como también ensayos clínicos para establecer la dosis mínima de respuesta.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Cancer statistics for the year 2020: an overview. *Int J Cancer*. 2021 Apr 5. doi: 10.1002/ijc.33588. Epub ahead of print. PMID: 33818764
- 2) Vallejos-Sologuren CS. Situación del Cáncer en el Perú. diagnostico [Internet]. 10 de noviembre de 2020 [citado 16 de abril de 2021];59(2):77-5. Disponible en: <http://142.44.242.51/index.php/diagnostico/article/view/221>
- 3) Lifestyle-related cancers increase, highlight need for prevention. *Cancer*. 2018 Oct 15;124(20):3960-3961. doi: 10.1002/cncr.31793. PMID: 30422327.
- 4) Global Burden of Disease Cancer Collaboration, et al. Global, regional, and national cancer incidence and mortality, years of live lost, years lived with disability, and disabilityadjusted life-years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *JAMA Oncol*. 2018;4(11):1553-1568.
- 5) **Robsaahm TE**, Tretli S, Dahlback A, Moan J. Vitamin D3 from sunlight may improve the prognosis of breast-, colon- and prostate cancer (Norway). *Cancer Causes Control* 2004; : 149-158 [PMID: 15017127]
- 6) **Kampman E**, Slattery ML, Caan B, Potter JD. Calcium, vitamin D, sunshine exposure, dairy products and colon cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 2000; **11**: 459-466 [PMID: 10877339]
- 7) **Gorham ED**, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, Newmark HL, Giovannucci E, Wei M, Holick MF. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; **97**: 179-194 [PMID: 16236494]
- 8) Ma, Yanlei et al. "Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies." *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* vol. 29,28 (2011): 3775-82. doi:10.1200/JCO.2011.35.7566
- 9) Bertrand KA, Giovannucci E, Liu Y, Malspeis S, Eliassen AH, Wu K, et al. Determinants of plasma 25-hydroxyvitamin D and development of prediction models in three U.S. cohorts. *Br J Nutr*. 2012;108:1889–96.

- 10) Antunac Golubić, Z et al. "Vitamin D Supplementation and Survival in Metastatic Colorectal Cancer." *Nutrition and cancer* vol. 70,3 (2018): 413-417. doi:10.1080/01635581.2018.1445766
- 11) Yuan, Chen et al. "Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels and Survival in Patients with Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: Findings from CALGB/SWOG 80405 (Alliance)." *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* vol. 25,24 (2019): 7497-7505. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-0877
- 12) Vaughan-Shaw, P G et al. "Low plasma vitamin D is associated with adverse colorectal cancer survival after surgical resection, independent of systemic inflammatory response." *Gut* vol. 69,1 (2020): 103-111. doi:10.1136/gutjnl-2018-317922.
- 13) Markotic, A.; Langer, S.; Kelava, T.; Vucic, K.; Turcic, P.; Tokic, T.; Stefancic, L.; Radetic, E.; Farrington, S.; Timofeeva, M.; et al. Higher post-operative serum vitamin d level is associated with better survival outcome in colorectal cancer patients. *Nutr. Cancer* **2019**, 71, 1078–1085.
- 14) Mezawa, Hidetoshi et al. "Serum vitamin D levels and survival of patients with colorectal cancer: post-hoc analysis of a prospective cohort study." *BMC cancer* vol. 10 347. 2 Jul. 2010, doi:10.1186/1471-2407-10-347
- 15) Fuchs, M A et al. "Predicted vitamin D status and colon cancer recurrence and mortality in CALGB 89803 VERY (Alliance)." *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* vol. 28,6 (2017): 1359-1367. doi:10.1093/annonc/mdx109
- 16) Maalmi, Haifa et al. "Association between Blood 25-Hydroxyvitamin D Levels and Survival in Colorectal Cancer Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis." *Nutrients* vol. 10,7 896. 13 Jul. 2018, doi:10.3390/nu10070896.
- 17) Pilz, Stefan et al. "Vitamin D and cancer mortality: systematic review of prospective epidemiological studies." *Anti-cancer agents in medicinal chemistry* vol. 13,1 (2013): 107-17.
- 18) Akutsu, Taisuke et al. "Vitamin D and Cancer Survival: Does Vitamin D Supplementation Improve the Survival of Patients with Cancer?." *Current oncology reports* vol. 22,6 62. 4 Jun. 2020, doi:10.1007/s11912-020-00929-4

- 19) Xu, Yunbao et al. "The effect of vitamin D on the occurrence and development of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis." *International journal of colorectal disease* vol. 36,7 (2021): 1329-1344. doi:10.1007/s00384-021-03879-w
- 20) Wesselink, Evertine 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." *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* vol. 199 (2020): 105577. doi:10.1016/j.jsbmb.2020.105577
- 21) Hamada, Tsuyoshi et al. "Vitamin D status after colorectal cancer diagnosis and patient survival according to immune response to tumour." *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* vol. 103 (2018): 98-107. doi:10.1016/j.ejca.2018.07.130
- 22) Boakye, Daniel et al. "The association of vitamin D with survival in colorectal cancer patients depends on antioxidant capacity." *The American journal of clinical nutrition* vol. 113,6 (2021): 1458-1467. doi:10.1093/ajcn/nqaa405
- 23) Savoie, Marissa B et al. "Vitamin D Levels in Patients with Colorectal Cancer Before and After Treatment Initiation." *Journal of gastrointestinal cancer* vol. 50,4 (2019): 769-779. doi:10.1007/s12029-018-0147-7
- 24) Maalmi H, Ordóñez-Mena JM, Schottker B, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer* 2014;50(8):1510-21.
- 25) Zgaga L, Theodoratou E, Farrington SM, Din FVN, Ooi LY, Glodzik D, et al. Plasma vitamin D concentration influences survival outcome after a diagnosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(23):2430-9.
- 26) Joseph E Zerwekh, Blood biomarkers of vitamin D status, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 87, Issue 4, April 2008, Pages 1087S–1091S, <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.4.1087S>
- 27) McCullough, Marjorie L et al. "Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts." *Journal of the National Cancer Institute* vol. 111,2 (2019): 158-169. doi:10.1093/jnci/djy087 (27)

- 28) Zhou, Xueyan et al. "Effect and mechanism of vitamin D on the development of colorectal cancer based on intestinal flora disorder." *Journal of gastroenterology and hepatology* vol. 35,6 (2020): 1023-1031. doi:10.1111/jgh.14949
- 29) The Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature* **490**, 61–70 (2012). <https://doi.org/10.1038/nature11412>
- 30) Klampfer, Lidija. "Vitamina D y cáncer de colon". *Revista mundial de oncología gastrointestinal* vol. 6,11 (2014): 430-7. doi: 10.4251 / wjgo.v6.i11.430
- 31) Larriba MJ**, Bonilla F, Muñoz A. The transcription factors Snail1 and Snail2 repress vitamin D receptor during colon cancer progression. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010; **121**: 106-109 [PMID: 20138990 DOI: 10.1016/j.jsbmb.2010.01.014]
- 32) Ferrer-Mayorga, Gemma et al. "Vitamin D receptor expression and associated gene signature in tumour stromal fibroblasts predict clinical outcome in colorectal cancer." *Gut* vol. 66,8 (2017): 1449-1462. doi:10.1136/gutjnl-2015-310977
- 33) Ferrer-Mayorga, Gemma et al. "Mechanisms of action of vitamin D in colon cancer." *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* vol. 185 (2019): 1-6. doi:10.1016/j.jsbmb.2018.07.002
- 34) Fang, Ying et al. "The clinical significance of vitamin D levels and vitamin D receptor mRNA expression in colorectal neoplasms." *Journal of clinical laboratory analysis* vol. 35,11 (2021): e23988. doi:10.1002/jcla.23988
- 35) van Harten-Gerritsen, A Suzanne et al. "Vitamin D, Inflammation, and Colorectal Cancer Progression: A Review of Mechanistic Studies and Future Directions for Epidemiological Studies." *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* vol. 24,12 (2015): 1820-8. doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-0601
- 36)Zhang, Xie et al. "Combined detection of plasma GATA5 and SFRP2 methylation is a validnoninvasive biomarker for colorectal cancer and adenomas." *World journal of gastroenterology* vol. 21,9 (2015): 2629-37. doi:10.3748/wjg.v21.i9.2629
- 37) **Padi SK**, Zhang Q, Rustum YM, Morrison C, Guo B. MicroRNA- 627 mediates the epigenetic mechanisms of vitamin D to suppress proliferation of human colorectal cancer cells and growth of xenograft tumors in mice. *Gastroenterology* 2013; 145: 437-446 [PMID: 23619147 DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.012]

- 38) W.B. Grant, M. Moukayed Vitamin D₃ from ultraviolet-B exposure or oral intake in relation to cancer incidence and mortality *Curr. Nutr. Rep.*, 8 (2019), pp. 203-211
- 39) Vaughan-Shaw, Peter G 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* vol. 123,11 (2020): 1705-1712. doi:10.1038/s41416-020-01060-8
- 40) Akutsu, Taisuke et al. "Effect of Vitamin D Supplements on Relapse of Digestive Tract Cancer with Tumor Stromal Immune Response: A Secondary Analysis of the AMATERASU Randomized Clinical Trial." *Cancers* vol. 13,18 4708. 20 Sep. 2021, doi:10.3390/cancers13184708
- 41) Ng, Kimmie 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* vol. 321,14 (2019): 1370-1379. doi:10.1001/jama.2019.2402
- 42) Wesselink, Evertine 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." *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology* vol. 199 (2020): 105577. doi:10.1016/j.jsbmb.2020.105577
- 43) Maalmi, Haifa et al. "Association between Blood 25-Hydroxyvitamin D Levels and Survival in Colorectal Cancer Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis." *Nutrients* vol. 10,7 896. 13 Jul. 2018, doi:10.3390/nu10070896
- 44) Maalmi, H., Walter, V., Jansen, L. et al. Relationship of very low serum 25-hydroxyvitamin D₃ levels with long-term survival in a large cohort of colorectal cancer patients from Germany. *Eur J Epidemiol* 32, 961–971 (2017). <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0298-z>
- 45) Bao, Yichao et al. "Vitamin D Status and Survival in Stage II-III Colorectal Cancer" *Frontiers in oncology* vol. 10 581597. 17 Dec. 2020,
- 46) Balci et al. "The association between preoperative 25-OH vitamin D levels and postoperative complications in patients undergoing colorectal cancer surgery" *BMC Surg* (2021) 21:369

- 47) Zhou, Jian et al. "Associations of vitamin D status with colorectal cancer risk and survival." *International journal of cancer* vol. 149,3 (2021): 606-614.
doi:10.1002/ijc.33580
- 48) Balci, B et al. "The association between preoperative 25-OH vitamin D levels and postoperative complications in patients undergoing colorectal cancer surgery." *BMC surgery* vol. 21,1 369. 19 Oct. 2021, doi:10.1186/s12893-021-01369-y
- 49) Huang, Z.; Zhang, Y.; Li, H.; Zhou, Y.; Zhang, Q.; Chen, R.; Jin, T.; Hu, K.; Li, S.; Wang, Y.; et al. Vitamin d promotes the cisplatin sensitivity of oral squamous cell carcinoma by inhibiting lcn2-modulated nf-kappab pathway activation through rps3. *Cell Death Dis.* **2019**, 10, 936.
- 50) Negri, Mariarosaria et al. "Vitamin D-Induced Molecular Mechanisms to Potentiate Cancer Therapy and to Reverse Drug-Resistance in Cancer Cells." *Nutrients* vol. 12,6 1798. 17 Jun. 2020, doi:10.3390/nu12061798
- 51) Vaughan-Shaw, P G et al. "Oral vitamin D supplementation induces transcriptomic changes in rectal mucosa that are linked to anti-tumour effects." *BMC medicine* vol. 19,1 174. 3 Aug. 2021, doi:10.1186/s12916-021-02044-y

ANEXOS: LISTAS DE CHECKEO CASPE

Lista de chequeo CASPe para Cohortes		
"Plasma 25-Hydroxyvitamin D Levels and Survival in Patients with Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: Findings from CALGB/SWOG 80405 (Alliance)." (TT)		
N°	Pregunta	Respuesta
1	¿El estudio se centra en una tema claramente definido?	SI
2	¿la cohorte se recluto de la manera más adecuada?	SI
3	¿el resultado se midio de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	SI
4	¿has tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusion en el diseño y/o analisis del estudio?	SI
5	¿el seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?	SI
6	¿Cuáles son los resultados de este estudio?	En comparación con los pacientes del quintil inferior de 25 (OH) D ($\leq 10,8$
7	¿Cuál es la precisión del resultado?	se muestra objetividad en la medicion de las variables.
8	¿te parecen creibles los resultados?	SI
9	los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?	SI
10	¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	AUN NO
11	¿va a cambiar esto tu decision clinica?	NO

Lista de chequeo CASPe para Cohortes		
"Low plasma vitamin D is associated with adverse colorectal cancer survival after surgical resection, independent of systemic inflammatory response." (OO)		
N°	Pregunta	Respuesta
1	¿El estudio se centra en una tema claramente definido?	si
2	¿la cohorte se recluto de la manera más adecuada?	si
3	¿el resultado se midio de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	si
4	¿has tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusion en el diseño y/o analisis del estudio?	no
5	¿el seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?	no
6	¿Cuáles son los resultados de este estudio?	25OHD y la mortalidad por CCR (HR = 0,69; IC de 95%: 0,46 a 0,91) y la mortalidad
7	¿Cuál es la precisión del resultado?	medianamente por el tamaño de la poblacion. (n=92)
8	¿te parecen creibles los resultados?	
9	¿los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?	unico estudio que vincula la PCR y mortalidad
10	¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	no
11	¿va a cambiar esto tu decision clinica?	no

Lista de chequeo CASPe para ensayo clínico		
"the effect of vitamin D supplementation on survival in patients with colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials."{		
N°	Pregunta	Respuesta
1	¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	SI
2	¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	SI
3	¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	SI
4	¿Se mantuvo el cegamiento a:	SI
5	¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	NO
6	¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	SI
7	¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	SI, Y DEBE CONSIDERARSE ESTUDIOS CON MUCHO
8	¿Cuál es la precisión de este efecto?	ES ALTA DEBIDO , AQUE RESPONDE A NUESTRA PREGUNTA CLINICA
9	¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	SI
10	¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	SI
11	¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	SI

Lista de chequeo CASPe para ensayo clínico		
"Effect of Vitamin D Supplements on Relapse of Digestive Tract Cancer with Tumor Stromal Immune Response: A Secondary Analysis of the AMATERASU Randomized Clinical Trial.'		
N°	Pregunta	Respuesta
1	¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	SI
2	¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	SI
3	¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	SI
4	¿Se mantuvo el cegamiento a:	SI
5	¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	NO
6	¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	SI
7	¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	SI, Y DEBE CONSIDERARSE ESTUDIOS CON MUCHO
8	¿Cuál es la precisión de este efecto?	NO TAN ESPECIFICA PERO, YA QUE SE MIDE SUPERVIVENCIA.
9	¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	SI
10	¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	SI
11	¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	SI

Lista de chequeo CASPe para ensayo clínico		
. "Vitamin D Supplementation and Survival in Metastatic Colorectal Cancer."		
N°	Pregunta	Respuesta
1	¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	SI
2	¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	SI
3	¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	SI
4	¿Se mantuvo el cegamiento a:	SI
5	¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	NO
6	¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	SI
7	¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	SI, Y DEBE CONSIDERARSE ESTUDIOS CON MUCHO
8	¿Cuál es la precisión de este efecto?	NO TAN ESPECIFICA PERO, YA QUE SE MIDE SUPERVIVENCIA.
9	¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	SI
10	¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	SI
11	¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	SI

Lista de chequeo CASPe para ensayo clínico		
"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."		
N°	Pregunta	Respuesta
1	¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	SI
2	¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	SI
3	¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	SI
4	¿Se mantuvo el cegamiento a:	SI
5	¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	NO
6	¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	SI
7	¿Es muy grande el efecto del tratamiento?	SI, Y DEBE CONSIDERARSE ESTUDIOS CON MUCHO
8	¿Cuál es la precisión de este efecto?	NO TAN ESPECIFICA PERO, YA QUE SE MIDE SUPERVIVENCIA.
9	¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	SI
10	¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	SI
11	¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	SI

Lista de chequeo CASPe para Cohortes		
"Chemotherapy and vitamin D supplement use are determinants of serum 25-hydroxyvitamin D levels during the first six months after colorectal cancer diagnosis."		
N°	Pregunta	Respuesta
1	¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	SI
2	¿la cohorte se reclutó de la manera más adecuada?	SI
3	¿el resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	SI
4	¿has tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio?	SI
5	¿el seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?	SI
6	¿Cuáles son los resultados de este estudio?	Los niveles de 25 (OH) D ₃ aumentaron en los pacientes que usaban
7	¿Cuál es la precisión del resultado?	se muestra objetividad en la medición de las variables.
8	¿te parecen creíbles los resultados?	si
9	¿los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?	si
10	¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	si
11	¿va a cambiar esto tu decisión clínica?	no

Lista de chequeo CASPe para revisión sistemática		
"Association between Blood 25-Hydroxyvitamin D Levels and Survival in Colorectal Cancer Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis."		
N°	Pregunta	Respuesta
1	¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	SI
2	¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	SI
3	¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	SI
4	¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	SI
5	Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	SI
6	¿Cuál es el resultado global de la revisión?	los metanálisis de ensayos clínicos aleatorios (ECA) también sugirieron que la suplementación con vitamina
7	¿Cuál es la precisión del resultado?	SI
8	¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	SI
9	¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	SI
10	¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	SI

Lista de chequeo CASPe para Cohortes		
"The association of vitamin D with survival in colorectal cancer patients depends on antioxidant capacity."		
N°	Pregunta	Respuesta
1	¿El estudio se centra en una tema claramente definido?	SI
2	¿la cohorte se recluto de la manera más adecuada?	SI
3	¿el resultado se midio de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	SI
4	¿has tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusion en el diseño y/o analisis del estudio?	SI
5	¿el seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?	SI
6	¿Cuáles son los resultados de este estudio?	los terciles de 25 (OH) D medio y más alto (en comparación con el más
7	¿Cuál es la precisión del resultado?	si
8	¿te parecen creibles los resultados?	si
9	los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?	si
10	¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	si
11	¿va a cambiar esto tu decision clinica?	no

Lista de chequeo CASPe para revisión sistemática		
"The effect of vitamin D on the occurrence and development of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis."		
N°	Pregunta	Respuesta
1	¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	SI
2	¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	SI
3	¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	SI
4	¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	SI
5	Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	SI
6	¿Cuál es el resultado global de la revisión?	la vitamina D potencialmente mejoró la supervivencia a largo plazo de los pacientes con CCR [HR = 0,91, (0,83-
7	¿Cuál es la precisión del resultado?	no midieron suplementacion
8	¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	SI
9	¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	SI
10	¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	SI

Lista de chequeo CASPe para Cohortes		
Relationship of very low serum 25-hydroxyvitamin D3 levels with long-term survival in a large cohort of colorectal cancer patients from Germany.		
N°	Pregunta	Respuesta
1	¿El estudio se centra en un tema claramente definido?	SI
2	¿la cohorte se reclutó de la manera más adecuada?	SI
3	¿el resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos?	SI
4	¿has tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio?	SI
5	¿el seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?	SI
6	¿Cuáles son los resultados de este estudio?	En comparación con los pacientes en el quintil más alto de 25
7	¿Cuál es la precisión del resultado?	si
8	¿te parecen creíbles los resultados?	si
9	¿los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?	si
10	¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	si
11	¿va a cambiar esto tu decisión clínica?	no

Lista de chequeo CASPe para revisión sistemática		
"Vitamin D and Cancer Survival: Does Vitamin D Supplementation Improve the Survival of Patients with Cancer?."		
N°	Pregunta	Respuesta
1	¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	SI
2	¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	SI
3	¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	SI
4	¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	SI
5	Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	SI
6	¿Cuál es el resultado global de la revisión?	los metanálisis de ensayos clínicos aleatorios (ECA) también sugirieron que la suplementación con vitamina
7	¿Cuál es la precisión del resultado?	SI
8	¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	SI
9	¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	SI
10	¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	SI

Lista de chequeo CASPe para revisión sistemática		
"Vitamin D Status and Survival in Stage II-III Colorectal Cancer "		
N°	Pregunta	Respuesta
1	¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	SI
2	¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	SI
3	¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	SI
4	¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	SI
5	Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	SI
6	¿Cuál es el resultado global de la revisión?	se observaron mejoras significativas en supervivencia en pacientes que presentaban mejores niveles de
7	¿Cuál es la precisión del resultado?	se midió objetivamente las variables mediante softwares avanzados , sin embargo no fue una intervencion de
8	¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	SI
9	¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	SI
10	¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	SI

Lista de chequeo CASPe para revisión sistemática		
"The association between preoperative 25-OH vitamin D levels and postoperative complications in patients undergoing colorectal cancer surgery "		
N°	Pregunta	Respuesta
1	¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	SI
2	¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	SI
3	¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	SI
4	¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	SI
5	Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	SI
6	¿Cuál es el resultado global de la revisión?	los pacientes post operados de cirugía de cancer de colon , presentan niveles niveles disminuidos de
7	¿Cuál es la precisión del resultado?	se midió objetivamente las variables mediante softwares avanzados , sin embargo no fue una intervencion de
8	¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	SI
9	¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	SI
10	¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	SI

Lista de chequeo CASPe para revisión sistemática		
"Associations of vitamin D status with colorectal cancer risk and survival."		
N°	Pregunta	Respuesta
1	¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	SI
2	¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	SI
3	¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?	SI
4	¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	SI
5	Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	SI
6	¿Cuál es el resultado global de la revisión?	los niveles mas elevados de vitamina D, estan asociados a mejores tasas de supervivencia
7	¿Cuál es la precisión del resultado?	no fue una intervencion de suplementacion.
8	¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio?	SI
9	¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	SI
10	¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	SI