



## REVISIÓN SISTEMÁTICA

# UTILIDAD DE ASA Y CALCIO CON O SIN VITAMINA D EN LA PREVENCIÓN DE CÁNCER COLORRECTAL Y LA RECURRENCIA DE PÓLIPOS ADENOMATOSOS EN PACIENTE CON RIESGO DE PADECER ESTA PATOLOGÍA

**SARA BELÉN LÓPEZ NARVÁEZ**  
**MAURICIO ALEJANDRO LÓPEZ GÓMEZ**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO-UNIVERSIDAD CES**  
**ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**BOGOTÁ 2016**

**REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**UTILIDAD DE ASA Y CALCIO CON O SIN VITAMINA D EN LA PREVENCIÓN  
DE CÁNCER COLORRECTAL Y LA RECURRENCIA DE PÓLIPOS  
ADENOMATOSOS EN PACIENTE CON RIESGO DE PADECER ESTA  
PATOLOGÍA**

**Trabajo de grado, Especialización en Epidemiología**

**SARA BELÉN LÓPEZ NARVÁEZ  
MAURICIO ALEJANDRO LÓPEZ GÓMEZ**

**ASESOR  
MSc EPIDEMIOLOGIA  
DRA. CAROLINA ZAPATA**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO-UNIVERSIDAD CES  
ESPECIALIZACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA  
FACULTAD DE MEDICINA  
BOGOTÁ 2016**

## **NOTA DE SALVEDAD DE RESPONSABILIDAD INSTITUCIONAL**

Las Universidades del Rosario y CES no se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en el trabajo, solo velarán por el rigor científico metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y justicia.

## AUTORES

### **SARA BELÉN LÓPEZ NARVÁEZ**

[lopez.sara@urosario.edu.co](mailto:lopez.sara@urosario.edu.co)

Médico general

Estudiante de Posgrado en Epidemiología

### **MAURICIO ALEJANDRO LÓPEZ GÓMEZ**

[lopezg.mauricio@urosario.edu.co](mailto:lopezg.mauricio@urosario.edu.co)

Médico general

Estudiante de Posgrado en Epidemiología

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos especialmente a Dios por permitirnos vivir esta experiencia y superación personal, de igual forma a nuestras familias por el apoyo incondicional prestado y ante todo por la confianza brindada para alcanzar esta meta.

## TABLA DE CONTENIDO

<b>RESUMEN.....</b>	<b>8</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>9</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>10</b>
<b>1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>12</b>
<b>1.2 JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>13</b>
<b>1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>14</b>
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>15</b>
<b>2.1 OBJETIVO GENERAL.....</b>	<b>15</b>
<b>2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>15</b>
<b>3. ANTECEDENTES.....</b>	<b>16</b>
<b>4. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>19</b>
<b>4.1 DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD EPIDEMIOLOGIA.....</b>	<b>19</b>
<b>4.2 MECANISMO ANTICARCINOGÉNICO DE ASPIRINA.....</b>	<b>21</b>
<b>4.3 MECANISMO ANTICARCINOGÉNICO DEL CALCIO Y LA VITAMINA D.....</b>	<b>22</b>
<b>5. METODOLOGÍA.....</b>	<b>24</b>
<b>5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....</b>	<b>24</b>
<b>5.3 FUENTES DE INFORMACIÓN.....</b>	<b>24</b>
<b>5.4 DISEÑO METODOLÓGICO.....</b>	<b>24</b>
• <b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....</b>	<b>24</b>
• <b>PREGUNTA PICO.....</b>	<b>25</b>
• <b>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....</b>	<b>25</b>
• <b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....</b>	<b>25</b>
• <b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....</b>	<b>26</b>
<b>5.5 DESCRIPCIÓN DE PROCESO DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ARTÍCULOS.....</b>	<b>26</b>
• <b>INGRESO DE TÉRMINOS MESH Y DECS EN BASES DE DATOS.....</b>	<b>26</b>
• <b>SELECCIÓN DE ABSTRACTS.....</b>	<b>26</b>
• <b>EXTRACCIÓN DE DATOS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS Y PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.....</b>	<b>26</b>
<b>5.6 INSTRUMENTO.....</b>	<b>27</b>
<b>5.7 LOGÍSTICA.....</b>	<b>27</b>
<b>5.8 DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....</b>	<b>28</b>
<b>5.9 CALIDAD DEL DATO.....</b>	<b>29</b>

• <b>SESGO DE SELECCIÓN:</b> .....	29
• <b>SESGO DE PUBLICACIÓN:</b> .....	30
• <b>SESGO DE ANÁLISIS:</b> .....	30
<b>5.10 ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	<b>30</b>
<b>6. RESULTADOS</b> .....	<b>31</b>
<b>6.3 DOSIS</b> .....	<b>43</b>
<b>6.4. EFECTOS SECUNDARIOS</b> .....	<b>47</b>
<b>6.5. LIMITACIONES</b> .....	<b>49</b>
<b>7. CONCLUSIONES</b> .....	<b>50</b>
<b>REFERENCIAS</b> .....	<b>52</b>

## RESUMEN

**Introducción:** El cáncer colorrectal es una patología con alto impacto en la salud pública, debido a su prevalencia, incidencia, severidad, costo e impacto en la salud mental y física del individuo y la familia. Ensayos clínicos realizados en pacientes con antecedente de infarto al miocardio que consumían ácido acetil salicílico (asa), calcio con y sin vitamina D, mostraron asociación entre el consumo de estos medicamentos y disminución en la incidencia en cáncer colorrectal y pólipos adenomatosos.

**Objetivo:** Evaluar la literatura sobre el uso de asa, calcio con y sin vitamina D con relación a su impacto en la prevención del cáncer colorrectal y pólipos adenomatosos.

**Métodos:** Se realizó una revisión sistemática buscando ensayos clínicos, en diferentes bases de datos, realizados en pacientes con factores de riesgo para cáncer colorrectal y pólipos adenomatosos que usaron asa, calcio con y sin vitamina D fueron incluidos. Criterios de exclusión: fueron excluidos los estudios realizados en personas que padecieron cáncer colorrectal, síndrome de Lynch, poliposis adenomatosa familiar, estudios en animales. Se incluyó literatura a partir del año 1990 en adelante.

**Resultados:** Después de haber ingresado los términos Mesh y Desc, la aplicación de criterios de inclusión y exclusión, calificar la literatura y eliminar duplicados, se escogieron 105 para la revisión sistemática.

**Conclusiones:** Es necesario desarrollar más estudios que lleven a evaluar el efecto protector de la aspirina, calcio y vitamina D. En los artículos revisados la aspirina a dosis de 81 a 325 mg día se correlaciona con reducción de riesgo de aparición de CRC aunque la dosis ideal, el tiempo de inicio y la duración de la ingesta continua no son claros. Hacen falta estudios que comparen poblaciones con ingesta de asa a diferentes dosis.

El uso de la aspirina se asoció con un mayor riesgo en la incidencia de hemorragia gastrointestinal que fue más frecuente con dosis más altas, a mayor edad de uso y en la población masculina.

No se descarta actividad anti-cancerígena del calcio y la vitamina D en el desarrollo de cáncer colorrectal pero es insuficiente el número de artículos que puedan confirmar una asociación entre el consumo de estos medicamentos y la disminución en la incidencia de cáncer colorrectal.

## ABSTRACT

**Introduction:** Colorectal cancer is a disease with high impact on public health, because of its prevalence, incidence, severity, cost and impact on mental and physical health of the individual and the family. Clinical trials in patients with a history of myocardial infarction who consumed acetylsalicylic acid (ASA), calcium with vitamin D without showed association between consumption of these drugs and decreased incidence in colorectal cancer and adenomatous polyps.

**Objective:** To evaluate the literature on the use of ASA, calcium and vitamin D without regard to their impact on the prevention of colorectal cancer and adenomatous polyps.

**Methods:** A systematic review was conducted clinical trials looking at different databases in patients with risk factors for colorectal cancer and adenomatous polyps that used asa, calcium and vitamin D were included. Exclusion criteria: were excluded from studies in people who have had colorectal cancer, Lynch syndrome, familial adenomatous polyposis, animal studies. literature was included from 1990 onwards.

**Results:** After entering the terms Mesh and Desc, the application of inclusion and exclusion criteria, qualify literature and eliminate duplicates, 105 were selected for the systematic review.

**Conclusions:** It is necessary to develop more studies leading to evaluate the protective effect of aspirin, calcium and vitamin D. In the revised aspirin at doses of 81-325 mg daily items correlates with reduced risk of CRC although the dose ideal start time and duration of continuous intake are unclear. Studies are needed to compare populations with intake asa at different doses.

The use of aspirin was associated with an increased risk in the incidence of gastrointestinal bleeding was more common with higher doses, the older of use and in the male population.

No anti-cancer activity of calcium and vitamin D in the development of colorectal cancer is discarded but is an insufficient number of items that can confirm an association between consumption of these drugs and the decrease in the incidence of colorectal cancer.

## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal ocupa el tercer lugar como causa de muerte por cáncer a nivel mundial, es la segunda en occidente con incremento en su incidencia en paralelo con el desarrollo económico; es una patología que por definición cumple con criterios de mortalidad evitable ya que de ella se han descrito factores de riesgo y protección (1).

El cáncer constituye una enfermedad con gran impacto social, económico y emocional. La carga creciente del cáncer en el perfil de salud de los colombianos amerita intervenciones oportunas, certeras y coordinadas para lograr el impacto esperado a nivel poblacional e individual sobre su incidencia, discapacidad, calidad de vida y mortalidad (2). En Colombia el cáncer colorrectal es considerado un importante problema de salud pública debido a su incidencia y mortalidad. En relación con la incidencia, en la actualidad puede afirmarse que es uno de los tipos de cáncer más frecuente en ambos géneros (3).

La mortalidad del cáncer colorrectal se encuentra en el tercer lugar como causa de muertes por tumores a nivel mundial. En Estados Unidos es el cuarto cáncer más común entre los hombres y las mujeres con casi 137.000 nuevos casos diagnosticados en 2014, de estos más de 50.000 resultan en muertes. Aproximadamente del 3 al 6% se asocia síndromes de alteraciones gastrointestinales hereditarias que están muy bien definidos (4,5).

La prevalencia en Colombia oscila entre un 3,7% y un 14,9% con tendencia general al incremento. Datos epidemiológicos recientemente encontrados del cáncer de colon y recto ubican al cáncer colorrectal en el sexto lugar en incidencia y el cuarto lugar en mortalidad por cáncer en la población colombiana. Las tasas ajustadas de mortalidad por edad para hombres y mujeres fueron de 5,4 y 5,5 por 100.000 personas año respectivamente, con una tendencia significativa al aumento (6). Datos del año 2002 del Instituto Nacional de Cancerología muestran que del total de casos de cáncer atendidos, el 5,1% se localizó en el colon y recto (3).

Los costos del manejo oncológico involucran procesos quirúrgicos, hormonales, quimioterapia, radioterapia, rehabilitación y cuidado paliativo, hace que dada su complejidad tenga un importante peso en costos médicos directos para el sistema de salud colombiano. El aumento en la incidencia, sumado al aumento de los costos asociados al tratamiento de la enfermedad, hace necesaria la estimación

del costo de enfermedad para poder determinar la carga económica del cáncer colorrectal en Colombia (6).

La identificación e intervención temprana en cada una de estas configuraciones se logran con modalidades eficaces de prevención del cáncer incluyendo colonoscopia con polipectomía y/o cirugía apropiada. El riesgo de mortalidad por cáncer en estas poblaciones de pacientes se puede reducir drásticamente con la detección oportuna y tratamiento. Para las familias con familiares con antecedente común de cáncer colorrectal se recomienda el cribado más intensivo (4).

El desarrollo del cáncer colorrectal a partir de una lesión precursora como un adenoma puede tardar alrededor de 10 a 15 años. La prevención farmacológica se considera desde hace varias décadas como estrategia potencial para disminuir la incidencia cáncer colorrectal (2).

A través del conocimiento de las vías moleculares implicadas en el desarrollo del cáncer, se sabe que dicho proceso toma varios años para llegar a un estadio invasivo, basados en ello se han llevado a cabo diferentes estudios con fármacos, entre ellos los antiinflamatorios no esteroideos, aspirina, el calcio y las vitaminas antioxidantes (2,7), para demostrar que estas vías moleculares pueden ser potencialmente intervenidas farmacológicamente en fases tempranas del cáncer e incluso pre-neoplásicas, pero aún no es claro el tiempo de duración de la prevención farmacológica para interrumpir o retrasar la carcinogénesis, ni tampoco el tiempo de duración de dicho efecto protector una vez es suspendida su administración (8).

La duración observada de administración y/o seguimiento en las revisiones sistemáticas de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados acerca de la prevención farmacológica para disminuir la incidencia del cáncer colorrectal y recurrencia de pólipos adenomatosa tienen un tiempo de duración menor de 10 años; se desconoce la eficacia después de este período de tiempo, ya que no hay claridad en los reportes sobre el punto en el que la quimio prevención empieza a hacer efecto en relación con el inicio del tratamiento, ni la dosis de administración y si este efecto es constante. Es importante llenar este vacío de conocimiento para hacer un balance entre el riesgo y el beneficio teniendo en cuenta los efectos adversos de los fármacos potencialmente preventivos para evitar dosis tóxicas que no aporten un beneficio significativo, al igual que evaluar si al realizar combinaciones de fármacos quimiopreventivos como aspirina, calcio y/o vitamina D se logran mejores resultados (9).

Más que demostrar una asociación positiva entre el uso de un fármaco potencialmente preventivo con la reducción de la incidencia, prevalencia y/o mortalidad del cáncer, los ensayos clínicos para la prevención del cáncer deben tener en cuenta el “**ABCDR**” para disminuir los sesgos. En otros términos, apunta a que el agente farmacológico propuesto sea el **apropiado** es decir, tenga un mecanismo de acción en la vía de la carcinogénesis plausible, existan **dosis** definidas del mismo, se conozca la mejor ruta y la **duración** de administración, disponga de **biomarcadores** que permitan observar su eficacia y/o toxicidad y sea administrado en la cohorte de personas apropiadas que puedan beneficiarse de la intervención, con un Diseño del ensayo clínico adecuado que disponga de un tamaño de muestra suficiente, donde la duración del tratamiento y tiempo de seguimiento permitan observar los efectos inmediatos y tardíos. Por último, los **resultados** deben ser alcanzables y significativos en términos de beneficio sobre el riesgo del paciente (10).

El alto costo que representan los estadíos avanzados y las recaídas locales y sistémicas del cáncer de colon y recto, plantea la necesidad de una detección temprana de la enfermedad que no solo beneficiará al paciente al tener un mejor pronóstico, sino también al sistema de salud al disminuir la carga económica de la enfermedad (6).

Ante el conocimiento molecular de la carcinogénesis como se han propuesto combinaciones de fármacos que intervienen en diferentes vías de la carcinogénesis para lograr mejor eficacia con menos efectos adversos como oportunidad de prevención primaria y secundaria (10).

## **1.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se han postulado hábitos, estilos de vida y múltiples fármacos como factores reductores del riesgo. La administración de suplementos en la dieta de calcio y vitamina D produce un beneficio en la prevención del cáncer colorrectal 7, ya que fisiológicamente el calcio y el metabolito activo de la vitamina D, ejercen efectos pleiotrópicos en la regulación de los genes responsables de la proliferación celular, diferenciación, angio-génesis y la apoptosis celular (2).

El seguimiento realizado a largo plazo a los pacientes que reciben dosis de aspirina para la prevención cardiovascular con una dosis diaria durante al menos 5 años, reduce el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal entre 32 % y 43% a los 20

años. A pesar de esto, se recomienda el uso rutinario de aspirina a los individuos con riesgo cardiovascular pero no se recomienda de la misma manera a los pacientes con riesgo de desarrollar cáncer colorrectal como prevención primaria y/o secundaria, ello debido al vacío de conocimiento que existe acerca de la toxicidad, dosis óptima, duración, frecuencia, edad de inicio de la administración y duración del efecto (1,11).

Tanto la administración de aspirina como los suplementos de calcio podrían estar relacionados con la disminución del riesgo de padecer cáncer colorrectal, aunque su utilidad puede verse afectada por los efectos secundarios (1,12).

## **1.2 JUSTIFICACIÓN**

La prevención farmacológica primaria y secundaria del cáncer de colon se viene mencionando desde los años 70 (4,13) como estrategia para disminuir la incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal en las personas en riesgo (5).

Aunque se dispone de estudios importantes sobre el tema, en la mayoría de las investigaciones se concluye que se debe continuar con análisis a mayor plazo y de carácter prospectivo, puesto que no hay una estrategia de prevención farmacológica primaria ni secundaria estandarizada. Ante ello, es indispensable realizar una evaluación rigurosa de la información disponible de estudios aleatorizados y controlados acerca de la quimio prevención con aspirina y calcio con o sin vitamina D en personas con riesgo de desarrollar cáncer colorrectal.

Esta propuesta, nace a partir de la evidencia epidemiológica obtenida a través de la revisión sistemática de la literatura, en la que se sugiere y dan recomendaciones para que en futuros estudios se validen las estrategias farmacológicas preventivas.

Tomando en cuenta que estos procesos neoplásicos tienen un gran impacto en la morbimortalidad y la calidad de vida del paciente, los sobrecostos a los servicios de salud de cada país, entre otros aspectos; cobra gran importancia este tema de investigación en la medida que, a partir de este tipo de estudios, se formulan parámetros en cuanto a la atención integral de pacientes a los cuales no se les ha diagnosticado cáncer colorrectal o tienen riesgo de padecerlo.

### **1.3 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Con base en una búsqueda exhaustiva y en la revisión cuidadosa de la evidencia médica, ¿Es posible emitir una recomendación respecto al uso de ácido acético salicílico combinada con calcio con o sin vitamina D como profilaxis o prevención primaria en cáncer colorrectal y pólipos adenomatosos?

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 OBJETIVO GENERAL**

Evaluar la literatura disponible sobre el uso de asa, calcio con y sin vitamina D con relación con el impacto en la incidencia de cáncer colorrectal y pólipos adenomatosos como método profiláctico.

### **2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir los hallazgos en las publicaciones sobre las recomendaciones de uso de prevención farmacológica en la aparición de cáncer colorrectal y recurrencia de pólipos adenomatosos del uso de asa.
- Describir los hallazgos en las publicaciones sobre las recomendaciones de uso de prevención farmacológica en la aparición de cáncer colorrectal y recurrencia de pólipos adenomatosos del uso de calcio con y sin vitamina D.
- Documentar la existencia en la literatura de recomendaciones acerca del uso de estos medicamentos con respecto a pautas específicas como: tiempo de uso, edad de inicio y la dosis mínima recomendada que permita disminuir la incidencia de cáncer colorrectal y pólipos adenomatosos.
- Emitir, en la medida posible, recomendaciones sobre uso de ácido acetil salicílico, el uso de calcio con y sin vitamina D para la profilaxis de cáncer colorectal y pólipos adenomatosis.
- Describir los efectos adversos, efectos secundarios relacionados con dosis, tiempo de uso de estos medicamentos presentados en los pacientes.

### 3. ANTECEDENTES

La prevención del cáncer con fármacos tiene como propósito inhibir o generar un retroceso en la vía de la carcinogénesis antes de que una lesión haya atravesado la membrana basal celular, es una estrategia que proyecta impactar en prevención primaria, secundaria y terciaria es decir, prevenir la incidencia del cáncer, impactar en la prevalencia de las lesiones precursoras como los pólipos y evitar la reaparición de los mismos (3).

Este concepto se ha planteado desde el siglo XIX como estrategia para prevenir el avance de la carcinogénesis antes de que los cambios sean irreversibles. Dado el impacto que tiene el cáncer colorrectal se ha estudiado la cascada de la tumorigénesis y basados en ese conocimiento se han propuestos diferentes medidas farmacológicas para intervenir en las diferentes vías y así evitar el desenlace (8).

La carcinogénesis es un proceso crónico en el cual se da el desarrollo, crecimiento y proliferación de una célula anormal a partir de una previamente sana, se han logrado identificar los cambios moleculares en sus diversas etapas y se sabe que la progresión de la enfermedad desde la aparición de una lesión precursora o precancerosa que aún no ha invadido la membrana basal generalmente un adenoma es lenta hasta carcinoma. Consta de tres etapas: iniciación, promoción y progresión (3).

Estos dos últimos procesos resultan de la interacción entre factores ambientales y hereditarios que por lo general se tratan de alteraciones en los genes supresores tumorales como el gen APC y el oncogen RAS. La interacción entre ellos genera señales anormales de crecimiento ocasionando una replicación celular exagerada con evasión de la apoptosis, generando angiogénesis sostenida, alteración de las cargas energéticas celular, inestabilidad genómica, evasión de la vigilancia inmunológica e invasión tisular con posterior metástasis (14).

Las mutaciones pueden ser adquiridas ante exposición al ambiente o heredadas y pueden ser potencialmente utilizadas como dianas en la quimio prevención o como herramienta de monitoreo molecular en la progresión del cáncer (3).

Los agentes quimiopreventivos se clasifican en 4 subgrupos: los Inhibidores de las señales de transducción principalmente inhibidores de los receptores de factores de crecimiento endotelial vascular ( inhibidores VEGFR) e inhibidores del receptor de factor de epidérmico (inhibidores EGFR); Los moduladores epigenéticos

agonistas del receptor beta de estrógenos e inhibidores de histonas de acetilasas; Los agentes no clasificados y el último subgrupo están los antiinflamatorios no esteroideos y sus derivados. Estos últimos, han sido uno de los fármacos más prometedores en la historia de la prevención farmacológica del cáncer colorrectal, sin embargo el tiempo de duración de la administración y la dosis están aún en constante debate, debido a los eventos secundarios gastrointestinales y cardiovasculares derivados de su administración, principalmente las hemorragias gastrointestinales y falla cardíaca han llevado a limitar la indicación de estos agentes para la prevención quimioterapéutica del cáncer colorrectal de manera estandarizada, por esta razón se ha postulado en los últimos años que el uso combinado con otros agentes de los demás subgrupos, entre ellos el calcio puede generar el mismo efecto protector con dosis menores de aspirina (8).

Desde el año 1980 Garland generó la hipótesis que la vitamina D es un factor protector para el cáncer de colon basado en un estudio ecológico y desde 1984 existe evidencia epidemiológica que suporta el rol del calcio y la vitamina D en la carcinogénesis colorrectal a partir de la hipótesis planteada por Newmark et al. de un potencial efecto protector frente al cáncer colorrectal. Desde entonces múltiples estudios se vienen realizando pero al igual que la aspirina, aún no se ha establecido la dosis y el tiempo de inicio ni de duración de los suplemento del calcio (10).

Respecto al uso del ASA y de Calcio para la prevención del cáncer colorrectal, la Sociedad Americana del Cáncer, asegura que algunos estudios indican que, si de forma diaria se suministra un complejo multivitamínico rico en ácido fólico, se puede disminuir la posibilidad de padecer esta enfermedad. Además, se hace énfasis en que estos hallazgos no son reportados en todos los estudios, pues incluso algunos afirman que lo que hace el ácido fólico es propiciar el crecimiento de los tumores ya existentes (15).

Esta misma organización, describe que se ha sugerido la posibilidad que la vitamina D, la cual se obtiene de fuentes directas como el sol y el consumo de ciertos alimentos o pastillas de vitaminas, se puede reducir el riesgo de padecer cáncer colorrectal. Existe la hipótesis que el calcio sería otra posible fuente de prevención, más esta potencializaría la probabilidad de padecer cáncer de próstata entre los hombres. Ahora, la problemática anteriormente descrita podría controlarse si se fusiona las propiedades del Calcio y de la Vitamina D, pues esta última ayuda al cuerpo a absorber el calcio (15).

Uauy, Carmuega y Belizán, aseguran que existen evidencias de algunos efectos del uso de la vitamina D en el tratamiento del cancer (16). Ante ello, traen a colación el estudio planteado por Koli y Keshi, en el cual a algunas células con cancer se les agregó esta vitamina, lo cual indujo a la diferenciación y apoptosis de las células tumorales, la disminución de la angiogénesis y la promoción de la apoptosis (17). Sumado a esto, citan estudios en los que se encontraron que los sujetos con niveles menores de vitamina D, tuvieron el doble de cancer de colon y de mama en comparación con los sujetos que poseían un mayor índice de consumo de dicha vitamina. En los resultados expuestos por la OMS se concluyó que por cada 10 ng/mL de déficit de vitamina D, implica un mayor riesgo de cáncer de colon, con el incremento en un porcentaje de 15% (18).

Zuluaga, Alfaro, Balthazar, Jiménez y Campuzano, afirman que el primer indicio que definió la relación entre la vitamina D y el cáncer, se generó a inicios de la década de los 80, momento en el cual se observó que las células de la leucemia, tanto murinas como humanas, expresaban receptor VDR, cuando estas eran expuestas a 1,25-dihidroxitamina D<sub>3</sub>, se disminuía su actividad proliferativa. Esta misma tendencia se repitió en las líneas celulares de melanoma, el cancer de colon y el de próstata (19).

Estas reacciones se apoyan a partir de los estudios epidemiológicos, en los cuales se demuestra que existe una asociación entre los factores relacionados con bajos niveles de vitamina D con la mayor incidencia de los cánceres de colon, mama, próstata, entre otros. De igual forma, los estudios in vitro han encontrado que la exposición de las células tumorales a altas concentraciones de vitamina D, inhibe la proliferación e incluso induce a su diferenciación (20).

## 4. MARCO TEÓRICO

### 4.1 DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD EPIDEMIOLOGIA

El riesgo de por vida de ser diagnosticado de cáncer colorrectal en cualquier individuo es de aproximadamente el 5% en el mundo occidental. La etapa de diagnóstico es el factor pronóstico más importante para el individuo que padece esta patología, presentándose una supervivencia de aproximadamente el 90% para la enfermedad en estadios tempranos y sin metástasis regionales o distantes, pero sólo alrededor del 10% cuando hay metástasis a distancia presentes (21). Al año se presentan aproximadamente 608.000 muertes por cáncer colorrectal. Aporta el 8% de la totalidad de muertes por cáncer. La mortalidad por cáncer colorrectal es mayor en Europa central, y oriental (20.1 y 12.2 por cada cien mil habitantes) para hombres y mujeres respectivamente) (6, 9).

La tasa de mortalidad mundial ajustada por edad es de 8.2 casos por 100.000 ocupando el quinto lugar de mortalidad por cáncer para los dos sexos después del cáncer pulmonar, seno, gástrico y hepático. La tasa mortalidad por sexos se discrimina para hombres 9.6 y mujeres 7.0 casos por 100.000. La supervivencia total aumento del 42% al 62% en los últimos 20 años según los datos de GLOBOCAN del año 2008. A cinco años la supervivencia es del 72% aproximadamente para hombres y del 61% para mujeres (6,9).

Los costos de tratamiento del cáncer colorrectal son menores en etapas tempranas que en estadios avanzados pudiendo alcanzar entre los 221.837 dólares anuales o los 6573 euros (22). Además, al tratar el cáncer colorrectal en etapas tempranas la esperanza de vida de los pacientes tiene poca variación al compararla con la de la población general. Los principales costos de tratamiento son atribuidos a cirugía y a quimioterapia. En estadios más avanzados la quimioterapia incrementa los costos de tratamiento (23).

La prevención del cáncer colorrectal requiere de la extirpación de pólipos premalignos con el fin de interrumpir la secuencia pólipo-carcinoma. Exámenes estructurales que pueden detectar tanto pólipos cancerosos y precancerosos; son flexibles la sigmoidoscopia, colonoscopia, tomografía computarizada, colonografía, capsulas endoscópicas, enema con bario y de doble contraste (21).

El cáncer colorrectal es diagnosticado cada año en 1 a 2 millones de personas y más de 600.000 personas mueren por esta enfermedad (2). La edad media del diagnóstico es de 70 a 74 años (24), es el segundo cáncer más frecuente en el occidente (24) y el tercero más común en el mundo, se estima corresponde a

9,8% de todos los cánceres incidentes y un 8.1% de toda la mortalidad por cáncer (25,26,27).

Se identifican dos formas de presentación: hereditario y esporádico, el 25% de los casos ocurre en personas con antecedente familiar conocido de cáncer colorrectal y el 5% de estos casos corresponde a síndromes genéticos de poliposis adenomatosa familiar o cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis mejor conocido como síndrome Lynch (2,4). En el 75% de los casos no existe historia familiar clara u otras condiciones predisponentes conocidas (2, 28).

Los factores de riesgo identificados son la edad, el 90% ocurre en mayores de 50 años (12,27), la historia familiar y/o personal de cáncer colorrectal, historial personal de adenoma y/o enfermedad inflamatoria intestinal y la sospecha de un síndrome hereditario genético de cáncer colorrectal, entre otros factores de riesgo están en relación con el estilo de vida y dieta (2).

La lesión precursora característica en la mayoría de los casos de cáncer colorrectal es el pólipo adenomatoso (29), el cual aparece generalmente de forma esporádica y su frecuencia aumenta con la edad al menos 1/3 de las personas desarrollan un pólipo adenomatoso a los 60 años (29), mientras que porcentaje menor 2-3% derivan de una mucosa intestinal aparentemente sana. Se acepta que los estadios tempranos del cáncer son el pólipo adenomatoso especialmente el subtipo histológico vellosos y el cáncer no invasivo (12). La progresión de un adenoma a carcinoma se relaciona con el grado de displasia, la proporción del componente vellosos (túbulos vellosos o adenoma vellosos) y el tamaño. Se define un pólipo adenomatoso avanzado aquel con un componente vellosos mayor o igual al 25%, con un alto grado de displasia o un tamaño mayor o igual de 10mm. El riesgo acumulado en 10 años de que una de que un adenoma avanzado se transforme en carcinoma es de 25,4% y 42.9% a los 55 y 80 años de edad respectivamente en las mujeres, y para los hombres es de 25.2 % y 39.7% (12,30).

La detección e intervención temprana de cáncer colorrectal en personas con factores de riesgo reduce la mortalidad, ya que debido a la historia natural de la enfermedad es ideal actuar en el periodo de ventana entre la transformación premaligna a maligna previniendo así la progresión de la carcinogénesis (30).

## 4.2 MECANISMO ANTICARCINOGENICO DE ASPIRINA

La aspirina o el ácido acetil salicílico se encuentra en el mercado desde hace más de 110 años (31) las indicaciones de su administración en general son: la prevención secundaria de eventos cardiovasculares entre ellos la enfermedad coronaria, cerebro vascular y arterial periférica. También es usada como analgésico, antiinflamatorio y antipirético.

Recientemente se ha generado la indicación como quimio prevención del adenocarcinoma de esófago y el cáncer colorrectal especialmente (31), ya que existe una amplia evidencia epidemiológica del efecto protector en el desarrollo y recurrencia de adenomas con la reducción de la mortalidad e incidencia del cáncer colorrectal. Este efecto protector parece ser dependiente de la dosis y de la duración de la administración siendo esta última la más importante, datos recientes sugieren que las dosis usadas en la prevención secundaria cardiovascular pueden ser suficientes para obtener el efecto benéfico si se usan por un periodo prolongado (31).

Se han encontrado meta-análisis (Rothwell) en los que la dosis de aspirina diaria para prevención de enfermedad vascular varía entre 75 a 325 mg cada día, siendo igual de efectiva a dosis de 1200mg cada día (26) y se ha reportado una asociación inversa entre el uso de aspirina y el riesgo de cáncer colorrectal en ensayos clínicos de adenomas con dosis de aspirina entre 81 a 325 mg cada día (26).

La aspirina ejerce su mecanismo al bloquear de manera irreversible la ciclooxigenasa 2 implicada en la síntesis de prostaglandinas, las cuales inducen citoquinas, mitógenos y factores de crecimiento (3). Se han encontrado dos mecanismos que explican porque el aspirina podría reducir la incidencia de cáncer, el primero es por la capacidad para inducir la apoptosis al aumentar los niveles de ácido araquidónico precursor de síntesis de prostaglandinas y por otro lado, se explica por la acción inhibitoria que ejerce sobre la ciclooxigenasa (COX), una enzima con acción carcinógena, mediada por prostaglandinas.

Se han detectado niveles altos de prostaglandinas (relacionadas con angiogénesis tumoral, proliferación celular, inhibición de la vigilancia de apoptosis) y COX-2 (relacionada con el tamaño y grado de displasia del adenoma) en los adenomas y tumores colorrectales en comparación con el tejido normal (3).

La mayoría de los efectos adversos están relacionados con la dosis y duración de la administración e involucran principalmente al tracto gastrointestinal, van desde síntomas gastrointestinales sin afectar la mucosa hasta el compromiso de la misma con úlceras, perforación, sangrado gastrointestinal e incluso la muerte. Existe evidencia de que la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos aumentan 4 veces el riesgo de sangrado digestivo (31). El sangrado gastrointestinal es el principal evento adverso serio al igual que el sangrado intracerebral siendo este último infrecuente (26).

El uso por periodos cortos o dosis única por lo general no se asocia a eventos adversos gastrointestinales serios aunque se puede presentar dispepsia leve a moderada en un pequeño porcentaje. Una estrategia terapéutica para prevenir los efectos adversos gastrointestinales asociados con el uso de ácido acetil salicílico especialmente los del tracto gastrointestinal alto es con la administración conjunta de un inhibidor de bomba de protones o identificar a los pacientes que tienen condiciones que los pone en especial riesgo de desarrollar complicaciones y contraindicando su administración, como historia de úlcera péptica, edad avanzada, uso concomitante con otros anti-inflamatorios no esteroideos, anticoagulantes u otros agentes anti-plaquetarios, la presencia de comorbilidades severas e infección por *Helicobacter Pylori* (31).

Existen diversos candidatos para realizar combinaciones con aspirina para la prevención farmacológica del cáncer colorrectal entre ellos el calcio, otros los anti-inflamatorios no esteroideos como celecoxib, estatinas ante un potencial efecto sinérgico entre ellos (31).

#### **4.3 MECANISMO ANTICARCINOGENICO DEL CALCIO Y LA VITAMINA D**

Existen dos hipótesis principales que explican la quimio prevención del cáncer colorrectal con los suplementos de calcio, la primera es a través de la unión del calcio en la luz intestinal a ácidos biliares y a los ácidos grasos tóxicos obtenidos a partir de una dieta grasa, previniendo de esta manera los efectos inflamatorios, mutagénicos, mitogénicos y de injuria celular generados por estas sustancias, es decir disminuye el efecto potencial de sustancias carcinogénicas en la luz intestinal (32). La segunda hipótesis está en relación con la regulación del ciclo celular donde el calcio actúa disminuyendo la proliferación y aumentando la diferenciación celular mediante la unión al receptor sensor del calcio (CASR), estimulando así a la glucoproteína E cadherina calcio dependiente, la cual es

responsable de la adhesión celular y es importante para mantener la integridad de los tejidos al inhibir la vía de señalización B- catetina (26).

Los suplementos de calcio suelen administrarse en combinación con vitamina D, de cuyo papel también se ha hablado en la prevención del cáncer colorrectal. Se ha demostrado la presencia de numerosos receptores de vitamina D y de CYP24 en las células colorrectales y también de la enzima 1 alfa-hidroxilasa, la cual es capaz de convertir 25-hidroxivitamina D (25 (OH) D) en 1,25 (OH) vitamina D, el metabolito biológicamente activo de la vitamina D el cual al unirse a sus receptores los activa y contribuye al incremento de la diferenciación celular, la apoptosis e inhibición de la proliferación, invasión y angiogénesis (1), éste es el mecanismo de acción que explica la potencial reducción del riesgo de carcinogénesis. La vitamina D modula más de 200 genes involucrados en la carcinogénesis del cáncer colorrectal (26) entre ellas la regulación del ciclo celular, señalización de factores de crecimiento, protección ante el estrés oxidativo, metabolismo del ácido biliar, adhesión celular, reparación del ADN, angiogénesis y respuesta inflamatoria en inmune (33,34).

La vitamina D es sintetizada por la piel humana expuesta al sol, pero debido al desarrollo económico y la disminución de las actividades al aire libre con la consecuente menor exposición a la luz solar, actualmente la deficiencia de vitamina D es un fenómeno común tanto en los individuos sanos como en los que padecen cáncer colorrectal (35).

Mantener los niveles sanguíneos de 25-OH-vitamina D entre 30-100 nmmol/ L ó 80-250 nmmol/l se ha relacionado con la reducción del riesgo de cáncer colorrectal, dichos niveles dependen de la exposición solar, la edad, sexo, peso y los niveles basales de vitamina D, se ha visto que se requieren suplementos de aproximadamente 2000-4000 unidades internacionales diarias para mantener niveles de 100 nmmol/l (11,36).

Los efectos adversos descritos al uso prolongado de calcio y vitamina D contemplan la aparición de litiasis urinaria, cambios en el sedimento urinario y en casos remotos, elevación de niveles de colesterol HDL y LDL sérico llevando a enfermedad cardiovascular (infarto agudo de miocardio).

## **5. METODOLOGÍA**

### **5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se realizó una revisión sistemática de literatura por parte de dos investigadores de forma independiente para valorar la reproducibilidad de la selección de los estudios, con el fin de describir la evidencia sobre los efectos preventivos en la aparición de cáncer colorrectal y en la recurrencia de pólipos adenomatosos usando asa a dosis de 100mg día y calcio a dosis de 600mg por día con o sin vitamina D en pacientes con riesgo de padecer cáncer colorrectal, para esto se tomaron en cuenta los parámetros descritos a continuación:

### **5.2 MUESTRA**

La unidad de análisis fue cada estudio de ensayo clínico aleatorizado, o estudios observacionales relacionados con el tema.

### **5.3 FUENTES DE INFORMACIÓN**

Para este trabajo se consultaron las principales bases de datos disponibles, mediante criterios explícitos y reproducibles de los artículos que fueron seleccionados para la revisión. La estrategia de búsqueda fue a través de términos MESH y DECS en las siguientes bases de datos: PUBMED, ELSEVIER, LILAS, IBECs, COCHRANE, SCIELO

### **5.4 DISEÑO METODOLÓGICO**

- **Pregunta de investigación**
- Con base en una búsqueda exhaustiva y en la revisión cuidadosa de la evidencia médica, ¿Es posible emitir una recomendación respecto al uso de ácido acetil salicílico combinada con calcio con o sin vitamina D como profilaxis o prevención primaria en cáncer colorrectal y pólipos adenomatosos?

- **Pregunta PICO**

**P:** Personas con riesgo de desarrollar cáncer colorrectal de edades entre los 18 y 65 años de edad.

**I:** Administración de ASA y calcio con o sin vitamina D como prevención de la aparición de cáncer colorrectal y además de la recurrencia de pólipos adenomatosos.

**C:** Personas que no reciben quimio prevención con ASA, calcio con o sin vitamina D.

**O:** Desarrollo de cáncer de colorrectal y/o recurrencia de pólipos adenomatosos.

- **Estrategia de búsqueda**

La selección de estudios relevantes para responder la pregunta de investigación se dirige a bases de datos electrónicas en diferentes periodos, algoritmos y límites de búsqueda a partir de palabras clave en términos MeSH y DECS, por dos investigadores distintos. Se excluyen estudios que no cumplan criterios de selección.

- **Criterios de Inclusión**

Ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales relacionados con el tema, publicados entre enero del 2010 hasta julio de 2015, con seguimiento mínimo de 5 años debido el conocimiento descrito de la carcinogénesis.

Los estudios se seleccionaron en idioma inglés, español y portugués que cumpla con los criterios de calidad para ser ingresados en la revisión.

Con respecto a la población, serán pacientes entre las edades de 18 y 65 años de edad, con factores de riesgo para cáncer colorrectal (historia familiar y/o personal de cáncer colorrectal, historial personal de adenoma y/o enfermedad inflamatoria intestinal y la sospecha de un síndrome hereditario genético de cáncer colorrectal) que utilicen aspirina en combinación con suplementos de calcio con o sin vitamina D y prevención farmacológica primaria en uno de los brazos de tratamiento.

- **Criterios de Exclusión**

Estudios realizados en animales, pacientes con cáncer colorrectal ya diagnosticado o sin factores de riesgo para desarrollarlo, paciente con diagnóstico conocido de poliposis familiar.

Se describirá en tablas las razones por las cuales se excluyen algunos de los estudios encontrados en la búsqueda de la literatura inicial.

## **5.5 DESCRIPCIÓN DE PROCESO DE BÚSQUEDA Y SELECCIÓN DE ARTÍCULOS**

- **Ingreso de términos MESH y DECS en bases de datos**

Colonic neoplasm, rectal neoplasm, colorrectal neoplasm, colorrectal cancer, calcium and vitamin d, aspirin or asa or salicylic acid and, colorrectal cancer, and pharmacologic prevention, chemoprevention. Lesiones pre malignas para cáncer colorrectal (adenoma vellosos, pólipos colorrectales).

- **Selección de abstracts**

La selección se realizó mediante la lectura de los mismos. Los artículos seleccionados fueron aquellos que cumplieran todos los criterios de inclusión para la búsqueda, y ningún criterio de exclusión anotados.

Análisis de los artículos seleccionados:

Según formato para medir la calidad del estudio a incluir según los criterios de calidad, esto se hizo a través de una escala de medición de la calidad, según tipo de estudio. Como resultado se presentó una descripción del diseño y la ejecución de los estudios originales, la síntesis de los datos obtenidos y la interpretación de los resultados.(28)

- **Extracción de datos de los estudios seleccionados y presentación de resultados**

Interpretación, análisis y conclusión de los estudios primarios seleccionados para la elaboración de texto a presentar.

Las discrepancias se resolvieron por consenso y referencia a un tercero.

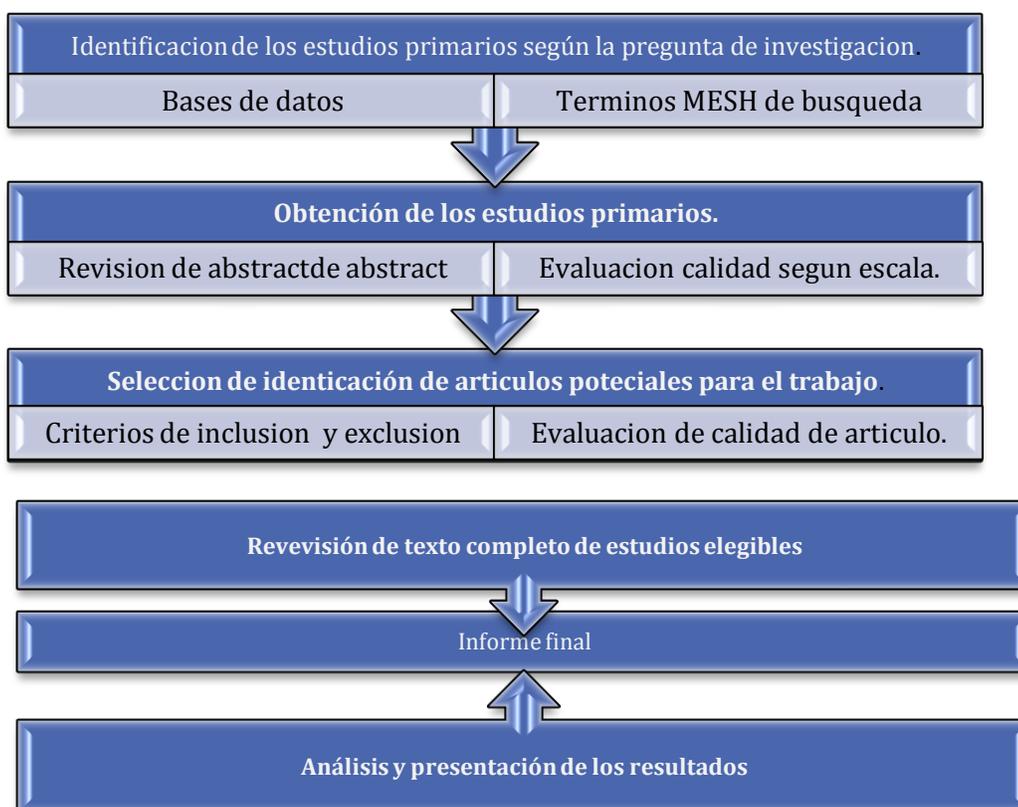
## 5.6 INSTRUMENTO

Como instrumento para la evaluación de los criterios de validez científica de artículos se utilizó la escala de lectura crítica que se diseñó según los criterios de validez para estudios obtenida de las escalas Oxford, Flc Osteba, Jadad.

## 5.7 LOGÍSTICA

1. Definición de la pregunta clínica de interés.
2. Criterios de inclusión y exclusión de los estudios.
3. Localización y selección de los estudios relevantes.
4. Extracción de datos de los estudios primarios.
5. Análisis y presentación de los resultados.
6. Interpretación de los resultados.

Figura 1. Proceso logístico para el análisis documental



## 5.8 DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

A continuación, se hace una descripción de las variables objeto de estudio:

**Tabla 1. Variables a abordar en el proceso investigativo**

<b>Variable independiente</b>	<b>Naturaleza</b>	<b>Nivel de medición</b>	<b>Categorizacio</b>
Edad	Cuantitativa	Razon	#
Uso de ASA 100mg vo dia.	Cualitativa	Nominal	1= Si 0=No
Uso de calcio 600mg con o sin vitamina D	Cualitativa	Nominal	1= Si 0= No
Polipo adenomatoso avanzado	Cualitativa	Nominal	1= Si 0= No
Antecedentes.			
Historia familiar de cancer colorrectal	Cualitativa	Nominal	1= Si 0= No
Historial personal de adenoma.	Cualitativa	Nominal	1= Si 0= No
Diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal.	Cualitativa	Nominal	1= Si 0= No
Síndrome hereditario genético de cáncer colorrectal	cualitativa	Nominal	1= Si 0= No
Comorbilidades	Cualiativa	Nominal	1= Si 0=No
EFFECTOS ADVERSOS.			
Sangrado gastrointestinal	Cualitativa	Nomina	1= Si 0=No

Dispesia	Cualitativa	Norminal	1= Si 0=No
Sangrado intracerebral	Cualitativa	Nominal	1= Si 0=No
Úlcera gástrica.	Cualitativa	Nominal	1= Si 0=No
Anemia crónica	Cualitativa	Nominal	1= Si 0=No
Calculos renales	Cualitativa	Nominal	1= Si 0=No
VARIABLE DEPENDIENTE			
Incidencia de ca colorrectal	Cualitativa	Nominal	1= Si 0=No
Recurrencia Polipos adenomatosos	Cualitativa	Nominal	1= Si 0= No

## 5.9 CALIDAD DEL DATO

Dentro de los sesgos potenciales en el proceso de revisión y estrategia para el control:

- **Sesgo de selección:** Identificación de la evidencia disponible relevante exhaustiva, no se realiza filtro por idioma ni nacionalidad de los estudios publicados, como a través de la búsqueda en bases de datos utilizando las palabras claves, registros de la literatura existente. Los estudios se incluyeron para evitar la inclusión selectiva de los trabajos basados en los criterios subjetivos del revisor, mediante la aplicación de la escala de evaluación de la calidad de los estudios individuales incluidos en la revisión sistemática que cumplieran con la validez interna y externa de los estudios.

Por falta de datos específicos requeridos para la revisión en los estudios publicados, se rechazarán.

- **Sesgo de publicación:** Se incluyeron los estudios relevantes sobre el tema independientemente de sus resultados positivos o negativos en cuanto a la quimio prevención farmacológica con aspirina a dosis de 100mg y suplementos de calcio con sin vitamina D a dosis de 600mg.
- **Sesgo de análisis:** La falta de datos específicos es decir las variables requeridas para responder a la pregunta de investigación en los ensayos clínicos seleccionados para la revisión llevó a rechazarlos y no ser analizados.

Para nuestra revisión sistemática, de acuerdo a la declaración PRISMA publicada en el 2009 y con el fin de mejorar la calidad y transparencia de esta; se hizo una extensa revisión de la metodología, diseños y ejecución de los estudios a incluir en la revisión, además análisis sobre la extracción de los datos, y control de los sesgos en los mismos.

Se incluyó la evaluación de calidad de los artículos, según nuestro instrumento de lectura crítica.

- **Análisis:** El análisis de artículos incluidos, previamente analizados con la escala de validez diseñada, teniendo en cuenta los parámetros a calificar como son la pregunta de investigación, población marco, criterios de inclusión y exclusión, características de los grupos estudiados, sesgos, resultados y conclusiones hallados en el estudio. Fue realizada por dos investigadores independientes y las discrepancias se resolvieron con la consulta a un tercero.

## 5.10 ASPECTOS ÉTICOS

Consiste en una revisión secundaria de la literatura.

Los investigadores declaramos no tener conflictos de intereses.

## 6. RESULTADOS

Se realizó la búsqueda sistemática en torno a estudios de índole analíticos encaminados a evaluar la eficacia del uso de la aspirina y del calcio con o sin vitamina D como agente preventivo que reduce las probabilidades de desarrollar cáncer colorrectal y de adenomas.

Respecto al periodo de inicio de búsqueda, este se escogió a partir del primero de enero de 1990, teniendo en cuenta que los procesos que llevan a la evaluación de los efectos de la ASA y el calcio con y sin vitamina D siguen periodos de análisis que van hasta los veinte años, ello de acuerdo a la bibliografía abordada. En cuanto a la fecha límite, se escogieron artículos que se publicaron hasta el 31 de diciembre de 2015.

En cuanto a los artículos en función de la base de datos, a continuación se realiza una descripción generalizada sobre los recursos encontrados:

EMBASE: Sobre un total de 1535 artículos, se escogieron 102.

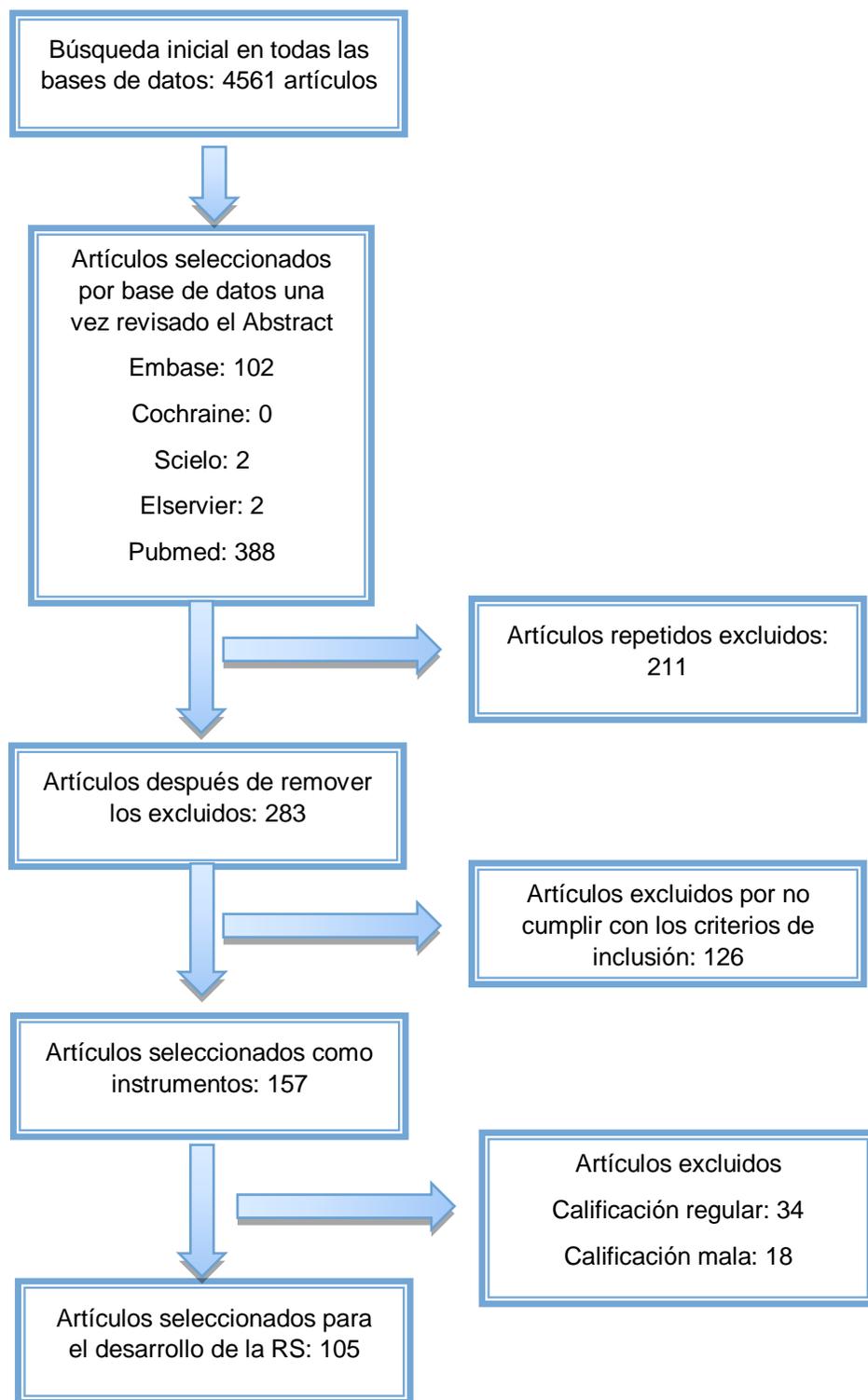
COCHRANE: De esta base de datos, se obtuvieron 50 artículos, pero ninguno de ellos se incluyó dentro del estudio.

SCIELO: Se extrajeron 6 artículos, de los cuales solo se seleccionaron 2.

ELSEVIER: Se analizaron un total de 384 artículos, seleccionando tan solo 2, puesto que eran los únicos que cumplían los criterios de inclusión.

PUDMED: De esta base de datos, se obtuvo la mayor parte del recurso bibliográfico, puesto que, de un total de 2586 artículos, se filtraron 388, de los cuales a su vez 173 estaban duplicados, dando como resultados la escogencia de un total de 215 reportes.

**Figura 2. Flujograma de selección de estudios**



**Tabla 2. Resultados de la búsqueda de artículos en idioma inglés**

Términos de búsqueda	Total de artículos	Artículos seleccionados
Colonic neoplasm and aspirin	104	34
Rectal neoplasm and aspirin	43	4
Colorrectal neoplasm and aspirin	305	102
Colorrectal cáncer and aspirin	320	72
Lesiones pre malignas and cáncer colorrectal	7	1
Calcium and vitamin d and colonic neoplasm	11	4
Calcium and vitamin d and colorrectal cancer	71	31
Calcio and vitamin d and colorrectal neoplasm	62	16
Calcio and vitamin d and rectal neoplasm	7	3
Calcio and vitamin d and colonic neoplasm	11	2
Colonic neoplasm and salicylic acid	2	0
Rectal neoplasm and salicylic acid	0	0
Colorrectal neoplasm and salicylic acid.	5	1
Colorrectal cáncer and salicylic acetil acid	0	0
Colonic neoplasm and farmacologic prevention	225	7
Rectal neoplasm and farmacologic prevention	21	2
Colorrectal cáncer and farmacologic prevention	472	17
Colonic neoplasm and chemoprevention	144	13
Rectal neoplasm and chemoprevention	26	1
Colorrectal neoplasm and chemoprevention	337	32
Colorrectal cáncer and chemoprevention	346	30
Adenomatous polyposis and aspirin	20	8
Adenomatous polyposis and calcio and vitamin d	11	2
Adenoma and chemoprevention	36	6
TOTAL	2586	388
DUPLICADOS		173
SELECCIONADOS		215

**Tabla 3. Resultados de la búsqueda de artículos en idioma español**

Términos de búsqueda	Total de artículos	Artículos seleccionados
Aspirina y colorrectal cáncer	641	95
Ácido acetil salicílico y colorrectal	0	0
Cáncer colorrectal y calcio y vitamina d	192	1
Cáncer colon y calcio y vitamina d	192	1
Pólipos adenomatosos y aspirina	0	0
Quimioprevención y cáncer colorrectal	19	0
Adenoma y calcio y vitamina d	1	0
Adenomas colon y calcio y vitamina d	0	0
Profilaxis y cáncer colorrectal	0	0
Aspirina y cancer colorrectal	18	0
Adenoma y aspirina	13	0
Adenoma y aspirina	2	1
Aspirina y colorrectal cáncer	2	1
Aspirina y pólipo	0	0
Profilaxis y cáncer colon	1	0
Adenomatosis poliposis y prevención	894	7
TOTAL	1975	106
DUPLICADOS		38
SELECCIONADOS		68

## 6.2 HALLAZGOS ASPIRINA

La base biológica de los AINE desemboca en la conformación de dos mecanismos, por un lado, la capacidad de inducir a la apoptosis, con lo cual se aumenta de forma sustancial el ácido araquidónico, inhibidora de la ciclooxigenasa (COX), enzima con acción carcinógena, mediada por prostaglandinas (3). Por otro lado, los AINE inhiben la angiogénesis, con lo que se controla las vías carcinogénicas (8). Respecto a la eficiencia del uso de las mismas, demuestra que la incorporación de la aspirina como medio de prevención, desembocan en la reducción entre un 20 a 40% de posibilidades de desarrollar adenomas, ello para individuos catalogados con riesgo medio (14).

En cuanto a los hallazgos obtenidos por Movahedi, se encontró que 55 de los 937 pacientes desarrollaron CRC, pero el exceso de probabilidad de padecer el mismo, se redujo o se vio limitado en los subgrupos a los cuales se le suministró dicha dosis de aspirina (razón de riesgo ajustada, 2,75; IC del 95%, 1,12 a 6,79; P = 0,03) (39).

La tasa de incidencia de pólipos fue superior en los fumadores activos, con una (IRR) incidencia de 1.72 menor entre los usuarios a quienes se les suministraba aspirina. Así mismo, se informa que fumar reduce significativamente el efecto protector de la aspirina, la cual logra reducir los adenomas displásicas tradicionales (IRR de 0.72) y los pólipos hiperplásicos (IRR de 0.92).

Respecto a las características poblaciones, se encontró que los hombres presentan un mayor riesgo de padecimiento de los adenomas tradicionales que las las mujeres (IRR de 1.72), más no se apreciaron efectos específicos de género para los pólipos serados (40).

En cuanto al uso de la aspirina, diferentes estudios han demostrado la reducción de la incidencia del CCR (2,3) y los casos de mortalidad asociados al mismo (2 al 4). Con relación a esto, en un estudio (39), se evidenció que, en un total de 25570 pacientes, se presentó una reducción del 59% de la mortalidad por CCR, a partir de la aplicación de un tratamiento con aspirina, con una duración de cinco años.

Así mismo, la aspirina demostró una reducción de padecer CCR en aquellos individuos que son portadores hereditarios de cáncer de colon sin poliposis.

El uso de la aspirina y sus beneficios no solo es aplicable a la población en general, sino ha demostrado generar mejoras en las personas con adenomas pre-existentes y en el caso del Cáncer Colorrectal. Ello se debe a que la inhibición de

la ciclooxigenasa (COX-1) y COX-2 están adscritas a los mecanismos de acción de la aspirina, jugando un papel transcendental en la quimioprevención del CCR (7).

De acuerdo a un estudio desarrollado por Rothwell y et. Al., se encontró que el tratamiento con aspirina, logra reducir en un 24% el riesgo de desarrollar CCR para un periodo de ingesta de alrededor de 20 años y los índices de mortalidad de hasta 35%. Ahora bien, estos resultados están ligados de manera directa con el tiempo de exposición, con facetas predominantes después de un tiempo mínimo de 5 años de tratamiento (47).

El uso de aspirina a diario en cualquier dosis reduce el riesgo de CCR en un 24% y la mortalidad asociada a la CRC en un 35% después de un tiempo de uso de 8-10 años (11). Así mismo, se ha asociado el uso de la aspirina con un menor riesgo de muerte por CCR. Ante esto, un análisis desarrollado por la NHS, define que el uso regular de la aspirina se relaciona con una reducción del 28% en el riesgo de muerte por CCR y un 12% por riesgo de muerte por cualquier otro tipo de cáncer (12).

En el estudio desarrollado por Hongmei Nan, Carolyn M. Hutter, Yi Lin., et al., se encontró que el uso regular de la aspirina y de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), genera un menor riesgo de cáncer colorrectal (28% con aspirina y 30% con AINE), mas ello depende del uso regular de los mismos (49).

De acuerdo al análisis planteado por Neil Osterweil, la aspirina se puede asociar con una mayor incidencia en la supervivencia de las personas que padecen algún tipo de cáncer y a su vez a los que padecen el cáncer colorrectal. Así mismo, el uso de niveles altos de la vitamina D, se asocia con la reducción del 35% del padecimiento de CCR (50).

Bajo este mismo precepto, la Dr. Simers Bains del Centro de Medicina Molecular de Noruega asociado a la Universidad de Oslo, afirmó con base en un estudio desarrollado en una población de 25.000 noruegos con cáncer colorrectal, el uso de la aspirina tradujo una mejora del 14% de la supervivencia global y una mejoría de hasta el 25% en la supervivencia del CCR (5).

En función de lo expuesto por Sandler, se encuentra que el uso del 5-ASA se puede asociar de forma clara con la acción protectora frente al padecimiento del cáncer de colon. Tal vez uno de los temas con mayor vacío se centra en la

consolidación de una posición clara respecto a la dosis adecuada, la duración del uso, el efecto producido por el incremento en las dosis, entre otros aspectos (56).

Respecto a los AINE, se postula el hecho nuevamente que disminuyen el riesgo de padecer cáncer de colón, ello a través de la inhibición de la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas (73).

En función del estudio planteado por Wender, el uso regular de la aspirina y el AINE, se asocia con la reducción en el riesgo de padecer cáncer de colon. Esta asociación, está altamente relacionado con el polimorfismo de un solo nucleótido rs2965667 y en menor medida con el rs10505806 (51).

De acuerdo a los estudios descritos por Barón, se tiene que el uso de la aspirina posibilita reducir la incidencia de los adenomas en 0.82 y la de padecer cáncer colorrectal en hasta 22% (para el caso de los estudios de cohortes)(52).

De acuerdo a la información proporcionada por la Asociación Americana de Investigación del Cáncer, el uso de la aspirina permite reducir las tasas generales de cáncer en hasta un 5%, dentro de los cuales se encuentra el cáncer colorrectal, para el cual el uso de esta representa una reducción del 25%.

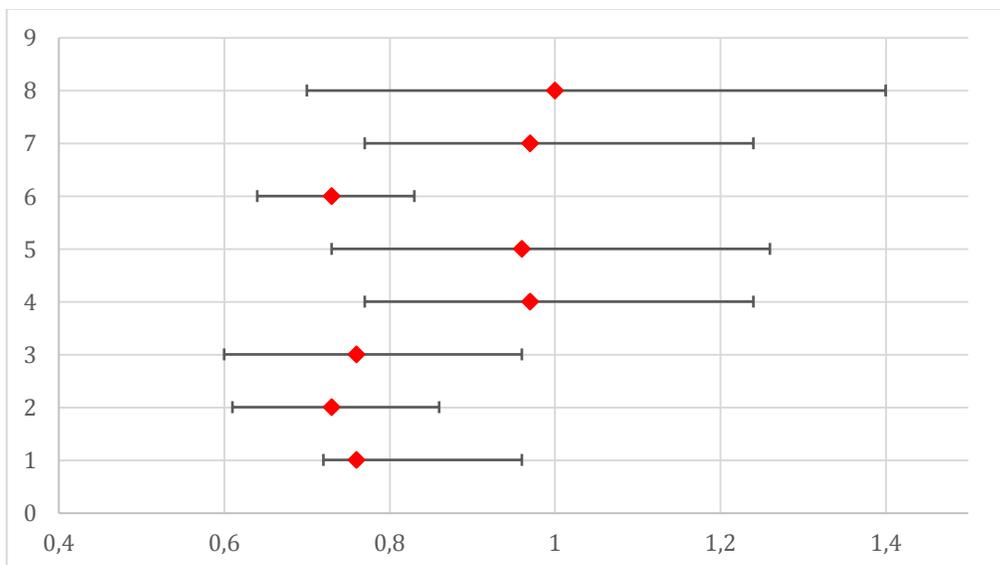
Liao (88) describe la reducción en los índices de muerte (0.18) a partir del uso de la aspirina y el COX-2 como inhibidores y elementos preventivos del CCR. Aunque este es el planteamiento del autor, todos los estudios no llegan a los mismos resultados, puesto que Reimers y Garland propusieron que la vitamina D poseía un factor protector contra el cáncer de colon a partir de datos ecológicos que muestran la variación de las tasas de mortalidad por cáncer de colon (100). Uno de los mecanismos para explicar este efecto potencial de la vitamina D

Como puede observarse en la Tabla 4 y la Figura 2 los estudios epidemiológicos apoyan consistentemente una reducción de aproximadamente 20-30% en el riesgo de cáncer colorrectal y adenomas a partir del uso de aspirina,

**Tabla 4. Relación del uso de la Aspirina con la reducción en el riesgo de padecer CCR**

	Autor	RR	IC 95%	
			INF	SUP
1	Cole BF, Logan RF, Halabi S, Benamouzig R, Sandler RS, Grainge MJ (56)	0,76	0,72	0,96
2	David A. Drew, Gyuhyeong Goh, Allen Mo, James J. Grady, Faripour Forouhar, Gretchen Egan, Helen Swede, Daniel W. Rosenberg , Richard G. Stevens (40)	0,73	0,61	0,86
3	Rothwell PM (47)	0,76	0,6	0,96
4	Gisah Guilgen (46)	0,97	0,77	1,24
5	Chan, Andrew T; Ogino, Shuji; Fuchs, Charles S (26)	0,96	0,73	1,26
6	Reiko Nishihara,Paul Lochhead,Aya Kuchiba (57)	0,73	0,64	0,83
7	Cook NR, Lee I-M, Gaziano JM (58)	0,97	0,77	1,24
8	Burn J, Bishop DT, Mecklin J-P (59)	1	0,7	1,4

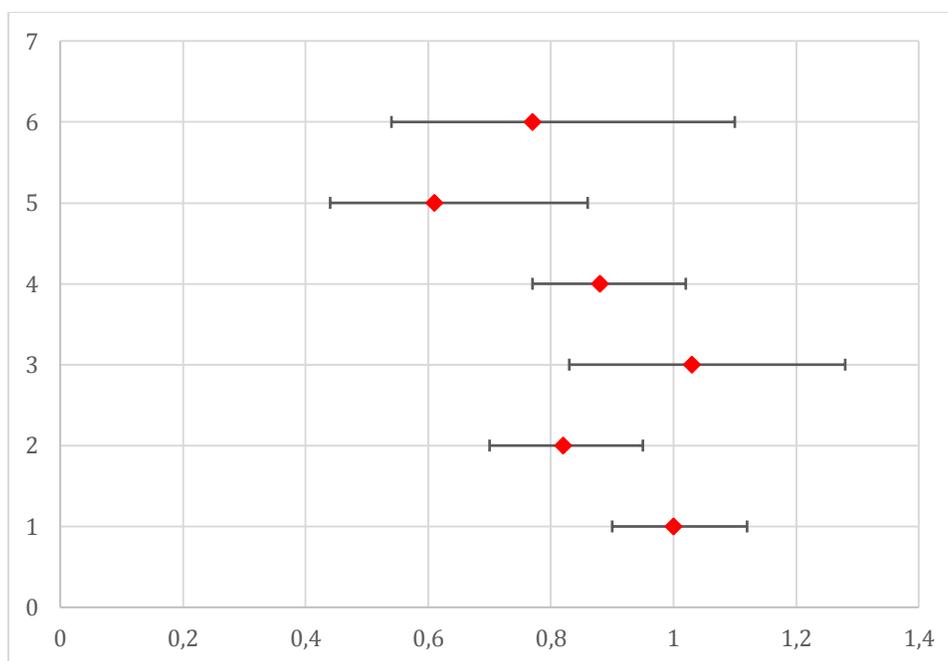
**Figura 2. Relación del uso de la Aspirina con la reducción en el riesgo de padecer CCR**



**Tabla 5. Relación entre el uso de aspirinas y la reducción de riesgo en el desarrollo de adenomas**

	Autor	RR	IC 95%	
			INF	SUP
1	Movahedi M(39)	1	0,9	1,12
2	Dube C (3)	0,82	0,7	0,95
3	Baron JA, Cole BF, Sandler RS (60)	1,03	0,83	1,28
4	Benamouzig R, Deyra J, Martin A (61)	0,88	0,77	1,02
5	Sandler RS, Halabi S, Baron JA (62)	0,61	0,44	0,86
6	Burn J, Bishop D, Chapman P (63)	0,77	0,54	1,1

**Figura 3. Relación entre el uso de aspirinas y la reducción de riesgo en el desarrollo de adenomas**



### 6.3 HALLAZGOS CALCIO Y VITAMINA D

En cuanto a la vitamina D, son distintos los estudios que demuestran el beneficio de la ingesta de la misma como elemento preventivo del CCR, informando porcentajes de reducción de incidencia que varían desde el 5% hasta el 51% (17,18,19,20,1). No es fácil separar los efectos independientes de la ingesta de calcio y vitamina D; pues la vitamina D puede actuar a través de la absorción mejorada de calcio.

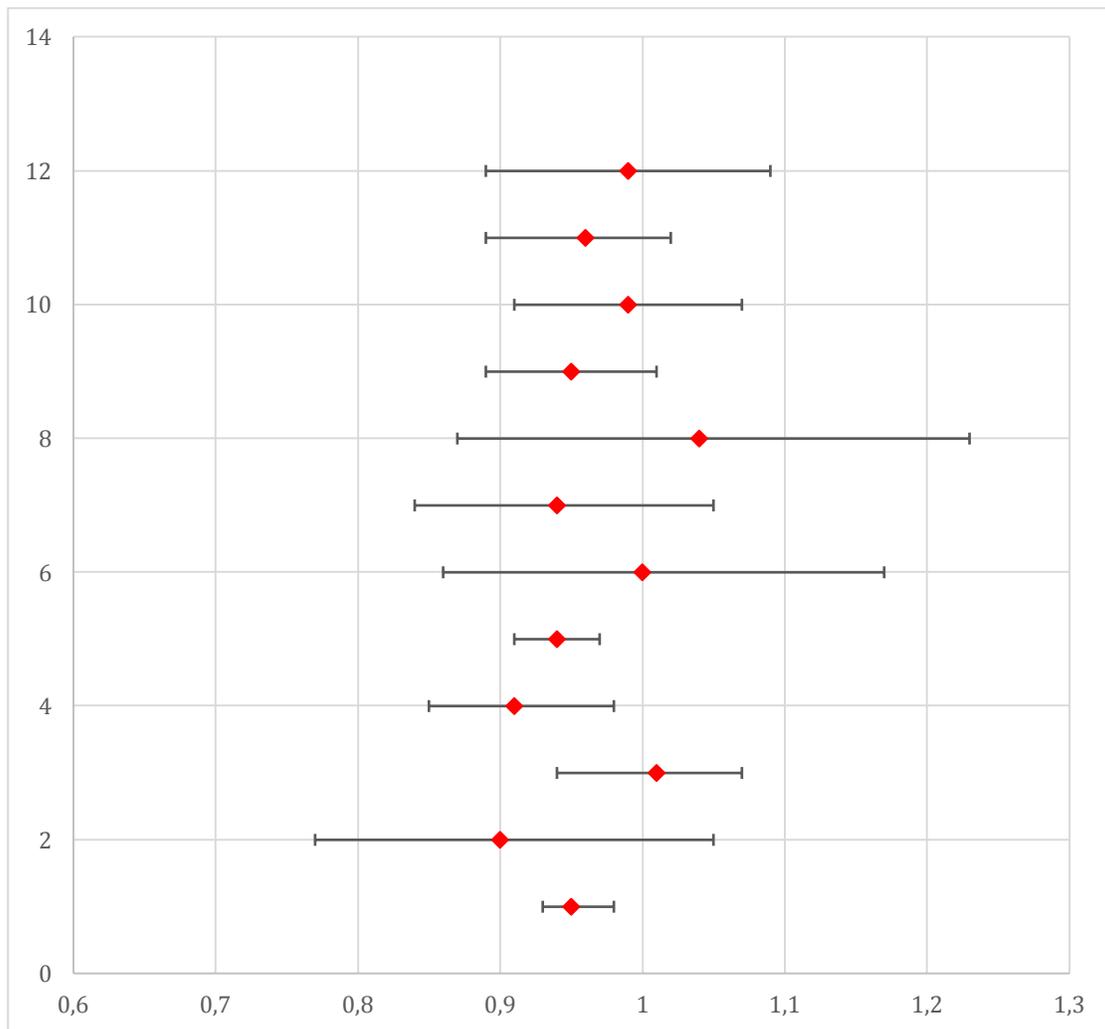
Estudios experimentales posteriores mostraron que la administración de calcio reduce la aparición de tumores inducidos químicamente en animales (13) y la proliferación de células epiteliales del colon en los seres humanos. Otros datos incluidos en estudios in vitro también sugieren que el calcio puede actuar directamente sobre las células epiteliales del colon mediante la regulación del ciclo celular y la inducción de la diferenciación terminal (21,22).

**Tabla 6. Relación entre el uso de la vitamina D y reducción en el riesgo de padecer CCR.**

	Autor	RR	IC 95%	
			INF	SUP
1	Theodoratou E (64)	0,95	0,93	0,98
2	Jenab M (65)	0,9	0,77	1,05
3	Ishihara J, Inoue M, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S (66)	1,01	0,94	1,07
4	Park K, Woo M, Nam J, Kim JC (67)	0,91	0,85	0,98
5	McCarl M, Harnack L, Limburg PJ, Anderson KE, Folsom AR (68)	0,94	0,91	0,97
6	Lin J, Zhang SM, Cook NR, Manson JE, Lee IM, Buring JE (69)	1	0,86	1,17
7	McCullough ML, Bostick RM, Mayo TL (70)	0,94	0,84	1,05
8	Terry P, Baron JA, Bergkvist L, Holmberg L, Wolk A (71)	1,04	0,87	1,23
9	Woolcott CG, Wilkens LR, Nomura AM, Horst RL, Goodman MT, Murphy SP (72)	0,95	0,89	1,01
10	Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S (73)	0,99	0,91	1,07

11	Wu K, Feskanich D, Fuchs CS, Willett WC, Hollis BW, Giovannucci EL (74)	0,96	0,89	1,02
12	Baron, John; Barry, ElizabethL; Mott, Leila A; Rees, Judy R; Sandler, Robert (75)	0,99	0,89	1,09

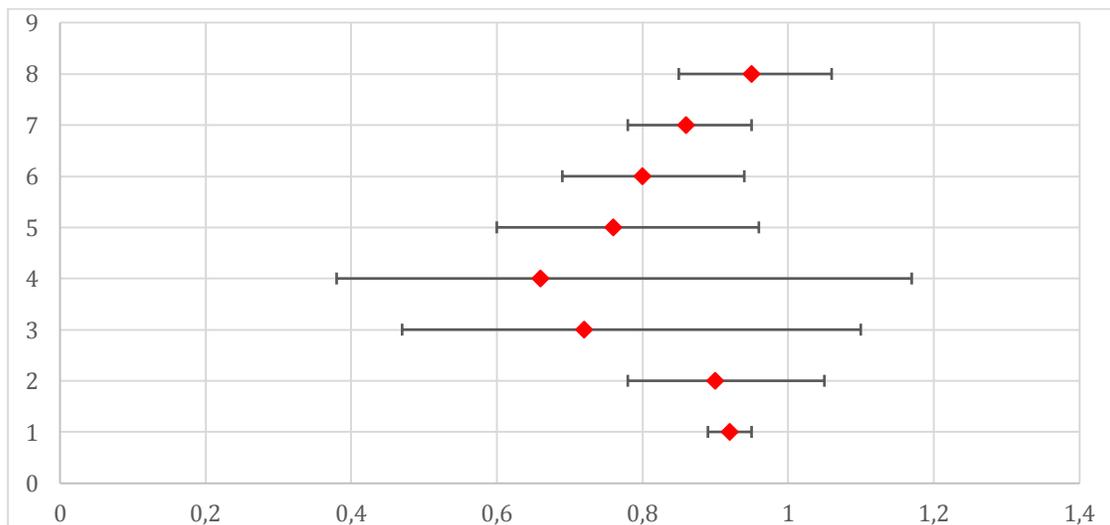
**Figura 4. Relación entre el uso de la vitamina D y reducción en el riesgo de padecer CCR**



**Tabla 7. Relación entre el uso de calcio y reducción en el riesgo de padecer CCR.**

	Autor	RR	IC 95%	
			INF	SUP
1	Keum N (76)	0,92	0,89	0,95
2	J.A. Bergsma-Kadijk, P. van 't Veer, E. Kampman, J. Burema (77)	0,9	0,78	1,05
3	E. Kesse, M.C. Boutron-Ruault, T. Norat, E. Riboli, F. Clavel-Chapelon (78)	0,72	0,47	1,1
4	C. Bonithon-Kopp, O. Kronborg, A. Giacosa, U. Rath, J. Faivre (79)	0,66	0,38	1,17
5	J.A. Baron, M. Beach, J.S. Mandel, R.U. van Stolk, R.W. Haile, R.S. Sandler (80)	0,76	0,6	0,96
6	C. Carroll, K. Cooper, D. Papaioannou, D. Hind, H. Pilgrim, P. Tappenden (26)	0,8	0,69	0,94
7	E. Cho, S.A. Smith-Warner, D. Spiegelman, W.L. Beeson, P.A. van den Brandt, G.A. Colditz (81)	0,86	0,78	0,95
8	Baron, John; Barry, Elizabeth L; Mott, Leila; Rees, Judy; Sandler, Robert S (75)	0,95	0,85	1,06

**Figura 7. Relación entre el uso de calcio y reducción en el riesgo de padecer CCR.**



### 6.3 DOSIS

Aunque es cierto que los estudios demuestran evidencias de éxito en el uso de la aspirina como medio de prevención del cáncer de colón, es evidente la falencia sobre las bases que sustenten un tratamiento en torno a la definición sobre la dosis y los periodos de seguimiento. Aun así, se destaca el estudio implementado por el grupo Rothwell, en donde se hizo seguimiento a 14.000 pacientes durante un periodo de 20 años y se encontró que el efecto del ácido acetilsalicílico o aspirina en dosis bajas de alrededor de 75 mg, consigue una reducción de hasta un 25% en la incidencia del Cancer Colorectal (CCR) y en un 35% en la mortalidad por el mismo. Así mismo, dosis consideradas como altas, mayores a 300 mg, no aportan ningún tipo de ayuda y, por el contrario, favorece la aparición de efectos secundarios (3).

Por otro lado, los ensayos clínicos desarrollado por The Nurses' Health Study o The Health Professionals Follow-up Study, demostraron que los individuos expuestos a mayores dosis de ácido acetilsalicílico (más de 14 tabletas a la semana) y durante un tiempo de seguimiento cercano a 18 años, presentaron un efecto protector frente al CCR (15).

Respecto a la dosis usada en este estudio, esta era considerada como una dosis alta, pues se le suministraba 600 mg de aspirina diarios a los pacientes, ello por un tiempo aproximado de 25 meses y con una media de seguimiento de hasta 55.7 meses (10).

En cuanto a la dosis implementada en una población de 25570 pacientes, la dosis diaria usada durante un periodo de 5 años varió desde 75 hasta 1.200 mg. Aun así, en el estudio no se pudo determinar una relación entre la dosis de aspirina y beneficio (15).

De igual forma, una dosis de aspirina de 81-325 mg ha demostrado reducir el riesgo de cualquier adenoma colorrectal (RR, 0,83; IC del 95%, 0,72 hasta 0,96) después de al menos 3 años de uso regular. Los AINE sin aspirina han demostrado disminuir la incidencia de adenomas colorrectales (estudios de cohortes (RR 0,64; IC del 95%: 0,48 a 0,85) (7)

En cuanto a la dosis de ingesta de la vitamina D, se establece que no existe un consenso universal sobre la concentración óptima, más los expertos están de acuerdo en el suministro de un nivel inferior a 50 nmol/L como supresor de la deficiencia o por encima a los 75 nmol/L para la obtención de efectos benéficos

como lo es en la disminución del riesgo del CCR (18,20). General S y Ferlay J (6,9), consideran una ingesta de al menos 1000 U/día pues el consumo actual de hasta 800 U/día resulta ser insuficiente.

Respecto a la dosificación, el autor enfatiza en que el uso de dosis bajas de aspirina (75-325 mg) durante un tiempo de uso de al menos 5 años, hace que se reduzca la incidencia de adenomas y la mortalidad por CCR (7).

Así mismo, se establece en cuanto a la localización del tumor, resulta beneficiarse en mayor medida los tumores de colon proximal, mientras que no se encuentra diferencia enmarcada respecto a los resultados para los tumores de colon distal y rectal. Por último, la dosis de 75 mg, producen los mismos resultados que aquellas dosis más altas (2).

En cuanto a la población con una historia de adenomas colorrectales, la dosis diaria más eficaces se encontraban alrededor de los 81 a 325 mg, siendo las más altas implementadas para atacar los adenomas avanzados. Para los pacientes con síndromes hereditarios, la dosis optima fue de 600 mg/día (13,21,22).

De acuerdo a los resultados reportados por García-Albeniz; A.T. Chan, se tiene que el uso de aspirina diaria en cualquier dosis, representa una reducción del 21% en el riesgo de muerte por CCR, más dicho beneficio tan solo aparece después de 5 años de tratamiento (7)

Aun así, se resalta que el estudio sobre la dosificación no resulta ser del todo concertada, pues por ejemplo la meta-análisis de Rothwell, mostraron que los regímenes típicos diarios de aspirinas usadas en la prevención de las enfermedades vasculares (75 a 325 mg/día), resultan ser tan eficaces como las dosis altas (1.200 mg/día). En cuanto a los ensayos de recurrencia de adenomas (25), reportan que la dosis de aspirina en el rango de 81-325 mg al día, reportan mejores resultados cuando la dosificación aplicada es de entre 81 y 160 mg/día. Así mismo, se evidenció en este mismo, que en otros dos ensayos con dosis altas (300-325 mg/día) de aspirina, se reportaron reducciones considerables en el tratamiento de los adenomas activos. Estos aspectos, resultan ser en cierta forma contradictorios.

En el estudio llevado a cabo por PHS (18), el cual tuvo un diseño aleatorizado, se encontró que dosis bajas de aspirina representa una reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares y de CCR. A ello, se suma las investigaciones realizadas por Gann (20) quien a placebo les administró a 22071 hombres sanos una dosis

de 325 mg cada dos días por un tiempo de cinco años. De acuerdo a los resultados obtenidos, se obtuvo que la incidencia de CCR y de adenomas marcaron una reducción.

A diferencia de estos resultados, en la investigación desarrollada por Cook en el año 2005 sobre una población de 39876 mujeres sanas, no se encontró ninguna evidencia sobre la incidencia del consumo de aspirina sobre la aparición de cáncer de mama, de pulmón o CCR. En este caso, las dosis suministradas correspondieron a 100 mg cada dos días (7).

Por su parte Baron en una población de 1121 personas con historias recientes de adenomas, incorporó dosis de aspirina entre los 81 mg y 325 mg, ello dos veces al día. El resultado obtenido en este caso fue positivo para las dosis más bajas, lo cual a su vez representó un riesgo reducido para la presentación de lesiones avanzadas o hemorragias.

De acuerdo a la información proporcionada por Flossman y Rothwell, se tiene que las dosis de 30 mg y 120 mg de aspirina suministrada durante una media de 5 a 6 años, representan una reducción en la incidencia del CCR.

Respecto a las dosis, la autora enfatiza en que las personas que consumen 325 mg de aspirina por semana durante 16 años presentaron las mejores tasas de reducción de posibilidad de desarrollar CCR, siguiendo manteniendo una acción protectora incluso cuatro años después de que esta se ha suspendido.

Cuzick por su parte, determinó la reducción global en la incidencia del CCR entre 25% y 37%, ello a través del uso de dosis altas de aspirina que van desde 300 a 1500 mg por día durante un periodo de 10 años. Así mismo, las tasas de mortalidad lograron reducirse en hasta el 52%, ello con al menos un tratamiento continuo de 5 años.

En este caso, los autores relacionan el uso de dosis bajas de aspirina (100 mg/día) durante un tiempo de 6 a 10 meses en una población de 34 sujetos con la reducción en los diámetros de los pólipos colorrectales. De acuerdo con los resultados, se evidenció una reducción en los diámetros de dichos pólipos, especialmente en aquellos que registraron pólipos basales con diámetros inferiores a los 2 mm.

La ingesta de calcio de no más de 1000 mg / d y la ingesta de vitamina D de 1000 a 2000 UI / d, parece importante para la prevención del cáncer colorrectal. Aun

así, se requieren más estudios para determinar el nivel de consumo y la duración óptima para reducir el riesgo de cáncer colorrectal (33).

**Tabla 8. Relación del uso de la aspirina y Tiempo/Dosis/Tiempo entre dosis como método de prevención del CCR y adenomas.**

AUTOR	TIEMPO [Años]	DOSIS [mg]	Tiempo entre dosis
Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, Gordon D, Ridker PM, Manson JE (82)	10	100	diaria
Stürmer T, Glynn RJ, Lee IM, Manson JE, Buring JE and Hennekens CH. (92)	5	325	día de por medio
Giardello FM, Hamilton SR, Krush AJ, Piantadosi S, Hyland LM, Celano P (93)	20	75	diaria
Movahedi M (39)	4	600	diario
David A. Drew, Gyuhyeong Goh, Allen Mo, James J. Grady, Faripour Forouhar, Gretchen Egan, Helen Swede, Daniel W. Rosenberg, Richard G. Stevens (40)	2,5	100	diario
Gann PH, Manson JAE, Glynn RJ, Buring JE, Hennekens CH (94)	5	325	día de por medio
Peto R, Gray R, Collins R (95).	6	500	diario
Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP (47)	5	75	diario
Cook NR, Lee I-M, Gaziano JM (58)	10,1	325	diario
Baron JA, Cole BF, Sandler RS (60)	2,8	81 a 325	diario
Benamouzig R, Deyra J, Martin A (61)	4	160 a 300	diario
Burn J, Bishop DT, Mecklin J-P (59)	29	600	diario
Burn J, Bishop DT, Chapman PD (63)	17	600	diario

**Tabla 9. Relación del uso de la vitamina D y Tiempo/Dosis/Tiempo entre dosis como método de prevención del CCR y adenomas.**

<b>AUTOR</b>	<b>DOSIS</b>
LeBlanc ES (44)	75 nmol/L
Gorham ED (45)	75 nmol/L
R.P. Heaney, K.M. Davies, T.C. Chen, M.F. Holick, M.J. Barger-Lux (98)	33 ng/L
Bouillon R (99)	30 ng/mol
Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, Newmark HL, Giovannucci E, Wei M & Holick MF (100)	33 ng/mol
C. Carroll, K. Cooper, D. Papaioannou, D. Hind, H. Pilgrim, P. Tappenden (26)	1200-2000 mg/d
J. Wactawski-Wende, J.M. Kotchen, G.L. Anderson, A.R. Assaf, R.L. Brunner, M.J. O'Sullivan (101)	1151 mg/d
E. Cho, S.A. Smith-Warner, D. Spiegelman, W.L. Beeson, P.A. van den Brandt, G.A. Colditz (102)	1000 mg/d
K. Wu, W.C. Willett, C.S. Fuchs, G.A. Colditz, E.L. Giovannucci (103)	>1250 mg/d; <500 mg/d

#### **6.4. EFECTOS SECUNDARIOS**

Dentro de las contradicciones asociadas al uso del AAS, se encuentra la aparición de úlceras gastrointestinales, enfermedades hematológicas y reacciones de índole alérgicas. Dichos riesgos y efectos secundarios, se incrementa en función de la edad y la dosis usada, siendo a partir de los 60 años en donde se aumenta de forma significativa el riesgo de hemorragias severas y úlceras (3).

Los acontecimientos cardiovasculares graves se observan con mayor frecuencia en personas que toman AINE no naproxeno (RR, 1,86; IC del 95%, 1,33 a la 2,59). Así mismo, los inhibidores de la COX-2 aunque mostraron una reducción en la incidencia de adenomas colorrectales esporádicos, generan una mayor incidencia

en las complicaciones cardiovasculares, especialmente en aquellos pacientes con enfermedad aterosclerótica. Así mismo, el principal efecto asociado al uso de la aspirina es el sangrado (10).

El documento US Preventive Task Force publicado en el año 2007, se contrapone al uso de la aspirina como método de reducción de riesgo de padecer CCR, pues según este se pueden generar sangrado excesivo. Así mismo, deben existir restricciones para pacientes con úlceras péptica, con propensión a las hemorragias, con hipertensión, con diabetes mellitus y mayores de 70 años.

Respecto a los efectos adversos del uso de la aspirina, Lanas A, Wu P, Medin J, et al, considera que estos se asocian principalmente con problemas de sangrado gastrointestinal (26). Así mismo, Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, et al., contemplan que dichos efectos son en gran medida mediados por la dosis, por lo cual las dosis bajas (75-162.5 mg)(105), generan bajos sangrados, más aun el riesgo de toxicidad gastrointestinal con estas dosis siguen siendo significativas(27).

De acuerdo a los efectos secundarios mencionados por los autores, los hechos graves fueron poco frecuentes y no se observaron diferencias en cuanto a la toxicidad gastrointestinal. Aun así, se destaca el hecho de que 12 personas sufrieron un accidente cerebrovascular, todas estas en el grupo ASA.

En términos de toxicidad, el uso de la aspirina se asoció con un mayor riesgo en la incidencia de hemorragia gastrointestinal con un RR 1,5 a 3, que era dependiente de la dosis (mayor para las dosis más altas).

Dentro de los efectos secundarios asociados al consumo de aspirina se encuentra el incremento en la ocurrencia de hemorragias gastrointestinales, así como los accidentes cerebrovasculares y las úlceras pépticas. Respecto al efecto secundario más grave (accidente cerebrovascular hemorrágico), se debe destacar que este es potencialmente mortal aunque poco frecuente. En cuanto a los factores de riesgos más relevantes que enfatizan la ocurrencia de las hemorragias, se destaca la edad y el sexo: se incrementa las posibilidades de hemorragias cuando la edad supera los 70 años, siendo los hombres dos veces más propensos a experimentar sangrado gastrointestinal en comparación con las mujeres.

De acuerdo a los resultados descritos por los autores, el uso de la aspirina generó tres efectos adversos graves sobre la submuestra de 17 sujetos. Dichos efectos incluyen la ulcera anastomótica, aphtha en el intestino grueso y la progresión de la anemia.

Una revisión cuantitativa hecha por Gorham et al, encontraron que la ingesta de 1000 UI / día de vitamina D, en comparación con <100 UI / día de vitamina D, se asoció con una reducción en el riesgo de padecer adenomas, ello en un porcentaje de 50% (45). En el 2008 un meta-análisis de 12 estudios observacionales sobre la ingesta de vitamina D, determinó que el consumo de redujo en un 11% el riesgo de adenomas colorrectales (alto versus el quintil más bajo, RR = 0,89; IC del 95%: 0,78 a 1,02). Las asociaciones inversas aparecieron más fuerte para adenomas avanzado (RR = 0,77; IC del 95%: 0,63 a 0,95), pero el número de estudios fue pequeño (31).

## **6.5. LIMITACIONES**

Escasa muestra de estudios de intervención comparativos entre grupos de dosis, edades, factores de riesgo. La búsqueda de estudios para relacionar calcio y vitamina D con cáncer colorectal y pólipos adenomatosos arrojaron una muestra de escasas unidades de análisis.

## 7. CONCLUSIONES

- De acuerdo a los resultados expuestos, es necesario implementar más estudios que lleven a evaluar el efecto protector de la aspirina, AINE, calcio con y vitamina D como herramientas preventivas del cáncer de colorrectal, donde se establezcan de forma precisas la dosis eficaz, la edad de comienzo del tratamiento, la duración del mismo y las subpoblaciones para las que serían más beneficiosas la aplicación de este recurso
- Se evidencia una estrecha relación entre la reducción del efecto protector de la aspirina en aquellos pacientes fumadores activos. Ante esto, se recomienda realizar estudios a futuro que permitan a confirmar esta relación y los efectos directos sobre la aparición del cáncer colorrectal.
- Aunque la aspirina en dosis de 81-325 mg durante un periodo mínimo de 5 años se correlaciona con la reducción de los índices de riesgo de aparición del CRC, la dosis ideal y la duración del uso de la aspirina se desconoce, aún más para las personas que poseen algún riesgo de índole cardiaco.
- Hasta la fecha, ningún estudio ha hecho una comparación directa entre las diferentes dosis, pero las comparaciones indirectas no mostraron mucha diferencia entre la baja (75-100 mg) y alta (300-325 mg) dosis de aspirina.
- En cuanto a la duración del tratamiento, no hay evidencia consistente que se requiere que la ingesta diaria de aspirina durante al menos 5 años. Sin embargo, en algunos estudios, el efecto quimiopreventivo era sólo está presente después de 10 años.
- Las dosis inferiores a los 325 mg /día reducen el riesgo de padecer CCR. Así mismo, las dosis más bajas usadas en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares (cercas a los 75 mg), resultan ser de igual forma eficaces de implementar.
- Tanto el ASA como los coxibs reducen la incidencia de adenoma y, tal vez, podrían tener un efecto en el desarrollo de los mismos; Sin embargo hay una falta de ensayos comparativos entre estos agentes. Por lo tanto, su impacto en la mortalidad por CCR es desconocido.
- Aunque los resultados apoyan la existencia de alguna interacción biológica que pueda sugerir que la vitamina D y la ingesta de calcio ejerce un efecto

anticancerígeno, la falta de estudios relacionados que su influencia en la homeostasis del calcio juega un papel menor en la tumorigénesis colorrectal.

## REFERENCIAS

- 1 . Paterson JR, Lawrence JR. Salicylic acid: a link between aspirin, diet and the prevention of colorectal cancer. *QJM*. 2001;94(8):445–8. .
2. Takeshige N, Yin G, Ohnaka K, Kono S, Tanaka M, Maehara Y, et al. Associations between Vitamin D Receptor ( VDR ) Gene Polymorphisms and Colorectal Cancer Risk and Effect Modifications of Dietary Calcium and Vitamin D in a Japanese Population. 2015;16:201.
- 3 . Wu X, Patterson S, Hawk E. Chemoprevention-history and general principles.. 2011, *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, Vol. 25, pp. 445–459.
4. Serrano D, Lazzeroni M, Bonanni B. Cancer chemoprevention: Much has been done, but there is still much to do. State of the art and possible new approaches. *Mol Oncol* [Internet]. Elsevier B.V; 2014;1–10. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retri>.
5. Arber N, Levin B. Chemoprevention of Colorectal Neoplasia: The Potential for Personalized Medicine. *Gastroenterology*. 2008;134:1224–37. .
6. General S, Social S. Guía de práctica clínica ( GPC ) para la detección temprana , seguimiento y rehabilitación de pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto. 2013. .
7. Davis CD, Milner J a. Vitamin D and colon cancer. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2011;5(1):67–81. .
8. Boghossian S, Hawash A. Chemoprevention in colorectal cancer - where we stand and what we have learned from twenty year's experience. *Surgeon* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012;10(1):43–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.surge.2011.07.003>.
9. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893–917. .
10. Fernandes GM de M, Leme CVD, Ruiz-Cintra MT, Pavarino EC, Netinho JG, Goloni-Bertollo EM. Clinical and epidemiological evaluation of patients with sporadic colorectal cancer. *J Coloproctology*. 2014 Oct;34(4):216–23. .
11. Chan AT, Arber N, Burn J, Chia WK, Elwood P, Hull M a., et al. Aspirin in the chemoprevention of colorectal neoplasia: An overview. *Cancer Prev Res*. 2012;5(2):164–78. .
12. Clarke JM, Lockett T. Primary prevention of colorectal cancer. 2014;38(1):6–10. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84899692927&partnerID=40&md5=ae00d2166811eaecbaf599833e2f1f7e>.

13. Sporn MB. Approaches to prevention of epithelial cancer during the preneoplastic period. *Cancer Res.* 1976;36:2699–702. .
14. M. Martín y J. Civetta, «Carcinogénesis,» *Revista Salud Pública de México*, vol. 53, 2011.
15. American Cancer Society, *Prevención y detección temprana del cáncer colorrectal*, American Cancer Society, 2016. .
16. R. Uauy, E. Carmuega y J. Belizán, *El papel del calcio y la vitamina D en la salud osea y más allá*, Buenos Aires: Asociación Civil Danone para la Nutrición, la Salud y la Calidad de Vida, 2012. .
17. K. Koli y J. Keski-Oja, «25-dihydroxyvitamin D3 and its analogues down-regulate cell invasion-associated proteases in cultured malignant cells,» *Cell Growth Differ*, vol. 11, pp. 221-229, 2000. .
18. IARC, «Vitamin D and Cancer,» *IARC Working Group Reports*, 2008.
19. Zuluaga, Nora, et al. *Vitamina D: Nuevos paradigmas*. 5, 2011, *Medicina & Laboratorio*, Vol. 17, pp. 211-246.
20. R. Uauy, E. Carmuega y J. Belizán, *El papel del calcio y la vitamina D en la salud osea y más allá*, Buenos Aires: Asociación Civil Danone para la Nutrición, la Salud y la Calidad de Vida, 2012. .
21. Walsh J. *Colorrectal Cancer Screening*. *J Gen Intern Med* [Internet]. Elsevier Inc; 2005;20(11):1068–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.suc.2015.05.007>.
22. Bertoncini P, Schoenauer R, Agarkova I, Hegner M. Article in press. 2005;(xxxx):1–11. .
23. Chen P-C, Lee J-C, Wang J-D. Estimation of Life-Year Loss and Lifetime Costs for Different Stages of Colon Adenocarcinoma in Taiwan. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(7):e0133755. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0133755>.
24. *Clin Ther*. Carroll, C., et al. Supplemental calcium in the chemoprevention of colorrectal cancer: a systematic review and meta-analysis. 2010, Vol. 32, pp. 789–803.
25. Chan AT, Manson JE, Feskanich D. Long-term aspirin use and mortality in women. 6, 2007, *Archives of Internal Medicine*, Vol. 167, pp. 562–572.
26. Chan AT, Ogino S, Fuchs CS. Aspirin and the risk of colorrectal cancer in relation to the expression of COX-2. 2007, *NEJM*, Vol. 356, pp. 2131–2142.

27. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet*. 2014 Apr;383(9927):1490–502. .
28. IJspeert JEG, Medema JP, Dekker E. Colorectal Neoplasia Pathways. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2015 Jan; .
29. Zhang X, Giovannucci E. Calcium, vitamin D and colorectal cancer chemoprevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;25(4-5):485–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2011.10.001>.
30. Samadder NJ, Jasperson K, Burt RW. Hereditary and Common Familial Colorectal Cancer: Evidence for Colorectal Screening. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2015;60(3):734–47. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10620-014-3465-z>.
31. Lanas A. Aspirin: the balance between benefits and harms. Preface. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012 Apr;26(2):97–9. .
32. Bostick RM. Effects of Supplemental Vitamin D and Calcium on Normal Colon Tissue and Circulating Biomarkers of Risk for Colorectal Neoplasms. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015 Jan;148:86–95. .
33. Chan, AT. NSAIDs (including aspirin): Role in prevention of colorectal cancer. s.l. : Uptodate,Basow, DS (Ed), Update, 2011.
34. Welsh J. Cellular and molecular effects of vitamin D on carcinogenesis. *Arch Biochem Biophys*. 2012 Jul;523(1):107–14. .
35. Ying H-Q, Sun H-L, He B-S, Pan Y-Q, Wang F, Deng Q-W, et al. Circulating vitamin D binding protein, total, free and bioavailable 25-hydroxyvitamin D and risk of colorectal cancer. *Sci Rep* [Internet]. 2015;5:7956. Available from: <http://www.nature.com/doi>.
36. Turgeon DK, Ruffin MT. Screening strategies for colorectal cancer in asymptomatic adults. *Prim Care*. 2014 Jun;41(2):331–53. .
37. M., Fernández and Betés, La aspirina en la prevención primaria del cáncer colorrectal - Aspirin in the primary prevention of colorectal cancer. *M. 2*, 2012, *An. Sist. Sanit. Navar*, Vol. 35, pp. 261-267.
38. Dubé, C, Rostom, A, Lewin, G, Tsertsvadze A, Barrowman. The use of aspirin for primary prevention of colorectal cancer: a systematic review prepared for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*, 2007, Vol. 146, pp. 365-375.
39. Movahedi M. Obesity, Aspirin, and Risk of Colorectal Cancer in Carriers of Hereditary Colorectal Cancer: A Prospective Investigation in the CAPP2 Study. 31, 2015, *J Clin Oncol*, Vol. 33.

40. David A. Drew, Gyuhyeong Goh, Allen Mo, James J. Grady, Faripour Forouhar, Gretchen Egan, Helen Swede, Daniel W. Rosenberg. Colorectal polyp prevention by daily aspirin use is abrogated among active smokers. 1, 2016, *Cancer Causes & Control*, Vol. 27, pp. 93-103.
41. Amikar Sehdev; Bert H. O'Neil. The Role of Aspirin, Vitamin D, Exercise, Diet, Statins, and Metformin in the Prevention and Treatment of Colorectal Cancer. 2015, *Current Treatment Options in Oncology*, pp. 16-43.
42. Touvier M. Meta-analyses of vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms, and colorectal cancer risk. 5, 2011, *Cancer Epidemiol Biomarkers*, Vol. 20, pp. 1003–1016.
43. Song M, Garrett WS, Chan AT. *Nutrients, Foods, and Colorectal Cancer Prevention*. s.l. : Gastroenterology, 2015.
44. LeBlanc ES. Screening for vitamin D deficiency: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. 2, 2015, *Ann Intern Med*, Vol. 162, pp. 109-122.
45. Gorham ED. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta analysis. 3, 2007, *Am J Prev Med*, Vol. 32, pp. 210-216.
46. Gisah Guilgen. Reviewing the Role of Aspirin in Chemoprevention of Colorectal Cancer. 3, 2015, *Personalized Medicine In Colorectal Cancer* , Vol. 11, pp. 105-111.
47. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, Norrving B, Algra A, Warlow CP. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. 2010, *Lancet*, Vol. 376, pp. 1741-1750.
48. X. García-Albeniz; A.T. Chan. Aspirin for the prevention of colorectal cancer. 0, 2011, *Best Pract Res Clin Gastroenterol.*, Vol. 25, pp. 461–472.
49. Hongmei Nan, Carolyn M. Hutter, Yi Lin. Association of aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drug use with risk of colorectal cancer according to genetic variants. 11, 2015, Vol. 313, pp. 1133-1142.
50. Neil Osterweil. Aspirin, vitamin D levels protect against recurrent CRC. 2015, *Oncology Practice Digital Network*.
51. Richard C. Wender, MD Aspirin and NSAID Chemoprevention, Gene-Environment Interactions, and Risk of Colorectal Cancer.. 11, 2015, *JAMA*, Vol. 313, pp. 1111-1112.
52. C.F. Garland, F.C. Garland. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? 1980, 1980, *Int J Epidemiol*, Vol. 9, pp. pp. 227–231 .

53. Modulating effects of calcium in animal models of colon carcinogenesis and short-term studies in subjects at increased risk for colon cancer. M.J. Wargovich, P.M. Lynch, B. Levin. 1991, 1991, *Am J Clin Nutr.*, Vol. 54, pp. pp. 202S–205S.
54. Lamprecht, M. Lipkin. Cellular mechanisms of calcium and vitamin D in the inhibition of colorectal carcinogenesis. S.A. 2001, 2001, *Ann N Y Acad Sci*, Vol. 952, pp. pp. 73–87.
55. Lamprecht, M. Lipkin. Chemoprevention of colon cancer by calcium, vitamin D and folate: molecular mechanisms. S.A. 2003, 2003, *Nat Rev Cancer*, Vol. 3, pp. pp. 601–614.
56. Cole BF, Logan RF, Halabi S. Aspirin for the chemoprevention of colorectal adenomas: meta-analysis of the randomized trials. 4, 2009, *The New England Journal of Medicine*, Vol. 101, pp. 256–266.
57. Reiko Nishihara, Paul Lochhead, Aya Kuchiba. Aspirin Use and Risk of Colorectal Cancer According to BRAF Mutation Status. 24, 2013, *JAMA*, Vol. 309, pp. 2563–2571.
58. Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, Gordon D, Ridker. Low dose of aspirin in the primary prevention of cancer: the Women’s Health Study: a randomized controlled trial. s.l. : *JAMA*, 2005, Vol. 294, pp. 45-55.
59. J, Burn, DT, Bishop and J-P, Mecklin. Effect of aspirin or resistant starch on colorectal neoplasia in the Lynch syndrome. 24, 2008, *The New England Journal of Medicine*, Vol. 359, pp. 2567–2578.
60. RS, Sandler, S, Halabi and JA, Baron. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. 10, 2003, *The New England Journal of Medicine*, Vol. 348, pp. 883–890.
61. R, Benamouzig, J, Deyra and A, Martin. Daily soluble aspirin and prevention of colorectal adenoma recurrence: one-year results of the APACC trial. 2, 2003, *Gastroenterology*, Vol. 125, pp. 328–336.
62. Carroll C, Cooper K, Papaioannou D, Hind D, Pilgrim H, Tappenden P. Supplemental calcium in the chemoprevention of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Ther [Internet]*. Excerpta Medica Inc.; 2010;32(5):789–803.
63. J, Burn, DT, Bishop and PD, Chapman. A randomized placebo-controlled prevention trial of aspirin and/or resistant starch in young people with familial adenomatous polyposis. 5, 2011, Vol. 4, pp. 655-665.

64. Theodoratou, E. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. 35, 2014, *BMJ*, Vol. 20, pp. 348-352.
65. M, Jenab, et al. Association between pre-diagnostic circulating vitamin D concentration and risk of colorectal cancer in European populations: a nested case-control study. 2010, *BMJ*, Vol. 340.
66. J, Ishihara, et al. Dietary fiber intake and subsequent risk of colorectal cancer: the Japan Public Health Center-based prospective study. 6, 2010, *Int J Cancer*, Vol. 119, pp. 1475-1480.
67. K, Park, et al. Start codon polymorphisms in the vitamin D receptor and colorectal cancer risk. 2006, Vol. 237, pp. 199–206.
68. M, McCarl, et al. Incidence of colorectal cancer in relation to glycemic index and load in a cohort of women. 2006, *Cancer Epidemiol Biomarkers*, Vol. 15, pp. 892–896.
69. J, Lin, et al. Intakes of calcium and vitamin D and risk of colorectal cancer in women. 2005, *Am J Epidemiol*, Vol. 161, pp. 755–764.
70. ML, McCullough, RM, Bostick and TL, Mayo. Vitamin D gene pathway polymorphisms and risk of colorectal, breast, and prostate cancer. 2009, *Annu Rev Nutr*, Vol. 29, pp. 111-132.
71. P, Terry, et al. Dietary calcium and vitamin D intake and risk of colorectal cancer: a prospective cohort study in women. 2002, Vol. 43, pp. 39-46.
72. CG, Woolcott, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and the risk of colorectal cancer: the multiethnic cohort study. 2010, *Cancer Epidemiol Biomarkers*, Vol. 19, pp. 130-134.
73. T, Otani, et al. Plasma vitamin D and risk of colorectal cancer: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study. 2007, *Br J Cancer*, Vol. 97, pp. 446-451.
74. Wu K, Feskanich D, Fuchs CS. A nested case control study of plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk of colorectal cancer. 14, 2007, *J Natl Cancer Inst*, Vol. 99, pp. 1120-1129.
75. Baron, John, et al. A Trial of Calcium and Vitamin D for the Prevention of Colorectal Adenomas. 16, 2015, *England Journal of Medicine*, Vol. 373, pp. 1519-1530.
76. N, Keum. Calcium intake and colorectal cancer risk: dose-response meta-analysis of prospective observational studies. 8, 2014, *Int J Cancer*, Vol. 135, pp. 1940-1948.

77. Bergsma-Kadijk, J.A., Veer, P. van 't and Kampman, Burema. Calcium does not protect against colorectal neoplasia *Epidemiology. J.* 1996, Vol. 7, pp. 590–597.
78. Clavel-Chapelon, Kesse, E., et al. Dietary calcium, phosphorus, vitamin D, dairy products and the risk of colorectal adenoma and cancer among French women of the E3N-EPIC prospective study. 2005, *Int J Cancer*, Vol. 117, pp. 137–144.
79. Bonithon-Kopp, C., et al. Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial. European Cancer Prevention Organisation Study Group *Lancet*. 2000, Vol. 356, pp. 1300–1306.
80. Baron, J.A., et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. calcium polyp prevention study group. 1999, *N Engl J Med*, Vol. 340, pp. 101-107.
81. Fairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. 2004, *J Natl Cancer Inst*, Vol. 96, pp. 1015–1022.
82. Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, Gordon D, Ridker. Low dose of aspirin in the primary prevention of cancer: the Women's Health Study: a randomised controlled trial. s.l. : *JAMA*, 2005, Vol. 294, pp. 45-55.
83. Choi SY, Kahyo H. Effect of cigarette smoking and alcohol consumption in the etiology of cancers of the digestive tract. (. 1991, *Int J Cancer*, Vol. 49, pp. 381-386.
84. Nosho K, Kure S, Irahara N. A prospective cohort study shows unique epigenetic, genetic, and prognostic features of synchronous colorectal cancers. 2009, *Gastroenterology*, Vol. 137, pp. 1609-1620.
85. Siddiqui A, Nazario HE, Patel M, Mahgoub A, Spechler SJ Reduction in low-density lipoprotein cholesterol levels during statin therapy is associated with a reduced incidence of advanced colon polyps.. 2009, *Am J Med Sci*, Vol. 338, pp. 378–381.
86. Liu Y, Tang W, Wang J. Association between statin use and colorectal cancer risk: a meta-analysis of 42 studies. *Cancer Causes Control*, Vol. 25, pp. 237–249.
89. Liao X, Lochhead P. Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. 2012, Vol. 367, pp. 1596–1606.
90. Xuehong Zhang, Edward Giovannucci. Calcium, vitamin D and colorectal cancer chemoprevention. 4, 2011, *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, Vol. 25, pp. Pages 485–494.

92. T, Stürmer, et al. Aspirin use and colorectal cancer: post-trial follow-up data from The Physicians'Health Study. 1998, *Ann Intern Med*, Vol. 128, pp. 713-720.
93. FM, Giardello, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. 1993, *N Engl J Med*, Vol. 328, pp. 1313-1316.
94. PH, Gann, et al. Low-dose aspirin and incidence of colorectal tumors in a randomized trial. 1993, *J Natl Cancer Inst*, Vol. 85, pp. 1220-1224.
95. R, Peto, R, Gray and R, Collins. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. 1988, *BMJ*, Vol. 296, pp. 313-316.
96. Colsanitas. Cáncer colorrectal: dtección temprana. Bogotá : s.n., 2014.
97. Ministerio de la Protección Social . Proyecto Guías de Atención Integral (GAI) de cáncer en adultos. Bogotá : s.n., 2011.
98. Heaney, R.P., et al. Barger-Lux Human serum 25-hydroxycholecalciferol response to extended oral dosing with cholecalciferol. 2003, *Am J Clin Nutr*, Vol. 77, pp. 204–210.
99. R, Bouillon. Why modest but widespread improvement of the vitamin D status is the best strategy? *Best Practice & Research. 2011, Clinical Endocrinology & Metabolism*, Vol. 25, pp. 693–702.
100. 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. 2005, *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, Vol. 97, pp. 179–194.
101. J. Wactawski-Wende, J.M. Kotchen, G.L. Anderson, A.R. Assaf, R.L. Brunner, M.J. O'Sullivan. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. 2006, Vol. 354, pp. 684–696.
102. E. Cho, S.A. Smith-Warner, D. Spiegelman, W.L. Beeson, P.A. van den Brandt, G.A. Colditz. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. 2004, *J Natl Cancer Inst*, Vol. 96, pp. 1015–1022.
103. K. Wu, W.C. Willett, C.S. Fuchs, G.A. Colditz, E.L. Giovannucci. Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. 2002, *J Natl Cancer Inst*, Vol. 94, pp. 437–446.
104. Lanas A, Wu P, Medin J, et al. How doses of acetylsalicylic acid increase risk of gastrointestinal bleeding in a meta-analysis. 9, 2011, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, Vol. 9, pp. 762-768.
105. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB, et al. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31

randomized controlled trials. 10, 2005, *The American Journal of Cardiology*, Vol. 95, pp. 1218–1222.

106. McQuaid KR, Laine L. Systematic review and meta-analysis of adverse events of low-dose aspirin and clopidogrel in randomized controlled trials. 8, 2006, *The American Journal of Medicine*, Vol. 119, pp. 624–638.

108. Wei, C.F. Garland, E.D. Gorham, S.B. Mohr, E. Giovannucci. Vitamin D and prevention of colorectal adenoma: a meta-analysis. M.Y. 2008, *Cancer Epidemiol Biomark Prev*, Vol. 17, pp. 2958–2969.

109. Feskanich D, Ma J, Fuchs CS. Plasma vitamin D metabolites and risk of colorectal cancer in women. 9, 2004, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, Vol. 13, pp. 1502-1508.

110. Levine AJ, Harper JM, Ervin CM. Serum 25-hydroxyvitamin D, dietary calcium intake, and distal colorectal adenoma risk. 1, 2001, *Nutr Cancer*, Vol. 39, pp. 35-41.

111. Peters U, McGlynn KA, Chatterjee N. Vitamin D, calcium, and vitamin D receptor polymorphism in colorectal adenomas. 12, 2001, Vol. 10, pp. 1267-1274.