

Facultad de Ciencias de la Salud

VITAMINA C INTRAVENOSA COMO TERAPIA COMPLEMENTARIA EN EL  
TRATAMIENTO DEL CÁNCER EN PACIENTE ADULTO: UNA REVISIÓN DE  
ALCANCE

POR: HILDA BRAVO SALGADO, FERNANDA FIERRO MELLADO, JAVIERA  
SAN MARTÍN MELÍN Y MARTINA SOLAR STUARDO

Tesis presentada a la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del  
Desarrollo para optar al grado académico de Licenciado/a en Nutrición y  
Dietética

PROFESOR GUÍA:  
Diamela Carías de Franco  
Patricia Pastor Faundez

Diciembre, 2025  
CONCEPCIÓN

© Se autoriza la reproducción de esta obra en modalidad acceso abierto para fines académicos o de investigación, siempre que se incluya la referencia bibliográfica.

© Se autoriza la reproducción de fragmentos de esta obra para fines académicos o de investigación, siempre que se incluya la referencia bibliográfica.

## **DEDICATORIA**

*A nuestra profesora guía, Diamela Carías, quien nos orientó, guio y apoyó a lo largo de todo este camino. A nuestras familias, por su amor, apoyo y confianza incondicional. Y a nosotras mismas, por nuestra perseverancia y esfuerzo.*

*Muchas gracias.*

## **AGRADECIMIENTOS**

Con esta tesis culmina un proceso del cual estoy muy agradecida. Dedicar esto a mis padres por la oportunidad y esfuerzo que realizan día a día para que yo pueda estar en este punto de mi carrera, sin ellos nada de esto sería posible. Agradecer a mis amigas, por la dedicación y tiempo entregado en esta tesis, pero también en estos cuatro años de formación que hemos recorrido juntas, donde fuimos descubriendo, creciendo y potenciando nuestras habilidades y conocimientos, estando presente siempre una para la otra. Agradecer a la universidad y profesores por guiarnos en este largo camino de aprendizaje y formación académica. Por último, agradezco a quienes confían en mí, a los que me sostienen cuando las cosas no son fáciles y a los que se alegran de este lindo recorrido.

Javiera San Martín M.

Agradezco a mis padres Pedro y Nelda, y a mis hermanos Gabriel y Cristóbal, por haber sido un pilar fundamental en cada etapa de mi formación académica, valórica y personal. A mi universidad y docentes, por entregarme el apoyo y las herramientas necesarias para desarrollarme como futura profesional. Y, por último, a mis amigas, quienes han sido incondicionales los últimos años y de los cuales me llevo todas las risas, amor y apoyo. A cada uno de ellos, gracias totales.

Martina Solar S.

Quiero agradecer a mis padres por el amor y apoyo incondicional que me brindaron durante este largo proceso, que muchas veces se tornó estresante y desafiante para mí. Pero confiaron y estuvieron siempre presentes para que pudiera seguir y finalizar de la mejor manera esta etapa. También a quienes me acompañaron estos años, a las personas que están conmigo hoy, así como a aquellas que, aunque no estén presentes, dejaron una huella significativa en este camino académico.

Fernanda Fierro M.

Muchas gracias de corazón a mi familia, por su apoyo constante y por los valores que me han entregado, ayudándome a ser la persona que soy hoy. A mi grupo de tesis y grandes amigas, que fueron mi equipo, por atravesar juntas un año intenso y sostenernos de verdad. A mis docentes, por su guía y dedicación en estos 4 años de carrera. A mí, por mantenerme firme. Y a quienes fueron parte de mi camino, estén o no hoy, los llevo conmigo siempre.

Hilda Bravo S.

## TABLA DE CONTENIDOS

<b>DEDICATORIA</b>	<b>3</b>
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>4</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>7</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>8</b>
<b>1.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>11</b>
<b>2. MARCO DE REFERENCIA</b>	<b>12</b>
2.1. Cáncer .....	12
2.2. Vitamina C/Ácido ascórbico .....	17
Metabolismo .....	17
Funciones.....	18
Déficit y sus consecuencias.....	20
2.3 Cáncer y vitamina C.....	21
<b>3. OBJETIVOS</b>	<b>25</b>
3.1. Objetivo general.....	25
3.2. Objetivos específicos.....	25
<b>4. MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>26</b>
<b>5. RESULTADOS</b>	<b>29</b>
<b>6. DISCUSIÓN</b>	<b>46</b>
<b>7. CONCLUSIONES</b>	<b>53</b>
<b>8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>54</b>

## RESUMEN

**Introducción:** El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. La vitamina C intravenosa (IVC) ha sido propuesta como terapia complementaria por su potencial efecto prooxidante selectivo y su capacidad para mejorar la tolerancia a los tratamientos oncológicos. **Objetivo:** Analizar la evidencia científica sobre el uso de IVC como tratamiento complementario en pacientes adultos con cáncer. **Materiales y Métodos:** Se realizó una revisión de alcance (scoping review) siguiendo la guía PRISMA-ScR, en bases de datos internacionales. Se incluyeron estudios primarios en humanos adultos, publicados en los últimos cinco años, que evaluaran la IVC en relación con calidad de vida, progresión tumoral o efectos adversos. **Resultados:** La IVC mostró un perfil de seguridad favorable y buena tolerancia en todos los estudios. Se observaron beneficios clínicos en contextos específicos: incremento de la supervivencia y mejor control de enfermedad en cáncer de páncreas y pulmón, mejoría sintomática y de calidad de vida en cáncer de mama, y modulación del microambiente tumoral en cáncer de colon. En contraste, en cáncer de próstata y colorrectal metastásico los resultados fueron neutros. Los mecanismos propuestos incluyen la generación de peróxido de hidrógeno, inducción de estrés oxidativo selectivo, modulación epigenética y regulación de la hipoxia tumoral. **Conclusión:** La vitamina C intravenosa se presenta como una opción complementaria segura y prometedora, aunque se requiere más evidencia clínica para establecer su eficacia definitiva, dosis óptima y biomarcadores que orienten su aplicación.

**Palabras clave:** Vitamina C, ácido ascórbico, cáncer, vitamina C intravenosa, terapias complementarias, calidad de vida.

## **1. INTRODUCCIÓN**

Las células del organismo se desarrollan y se reproducen mediante un proceso conocido como división celular. Este proceso ocurre de manera constante debido a la necesidad de reemplazar células que han cumplido su ciclo de vida. Sin embargo, en ocasiones, la división celular no se lleva a cabo correctamente, lo que puede dar lugar a la formación de células anormales o dañadas. Estas células pueden multiplicarse de manera descontrolada, originando células cancerígenas, lo que se conoce como cáncer (1).

El cáncer se origina por alteración en el material genético, esto se llama mutación y le brinda a la célula la capacidad de dividirse a una tasa mayor, generando réplicas que conservan esta mutación (2). La multiplicación rápida y descontrolada de células cancerígenas puede provocar la invasión a otros tejidos, proceso que se conoce como metástasis, siendo esta propagación la principal causa de fallecimiento en personas con cáncer (3).

A nivel mundial, el cáncer está entre las primeras causas de muerte en alrededor de 134 países. Anualmente se diagnostican cerca de 19,2 millones de casos y 10 millones de muertes (4). En el año 2020, los tipos de cáncer con mayor registro de mortalidad fueron el cáncer de pulmón, colorrectal, hepático, próstata, gástrico y cervicouterino (5).

En Chile, el cáncer representa una de las principales causas de muerte, con un panorama cada vez más preocupante. Según datos del informe GLOBOCAN 2022, durante ese año se registraron 59.876 nuevos casos de cáncer en el país, de los cuales 32.800 correspondieron a hombres y 27.076 a mujeres. La mortalidad por esta enfermedad alcanzó las 31.440 muertes, con una mayor proporción en hombres (16.897) que en mujeres (14.543). Los tipos de cáncer más frecuentes fueron el de próstata, colorrectal y estómago en hombres, y el de mama, colorrectal y pulmón en mujeres. Las proyecciones para el año 2045 son aún más alarmantes, estimándose un aumento a 107.228 nuevos casos y 61.785 muertes por cáncer en el país (6).

El tratamiento del cáncer actualmente incluye una variedad de enfoques terapéuticos, tales como la cirugía, radioterapia, quimioterapia, inmunoterapia y terapias hormonales (7). Debido a los efectos adversos de estos tratamientos y a la complejidad de la enfermedad, han surgido diversas terapias complementarias que se utilizan con el objetivo de mejorar la respuesta terapéutica, calidad de vida del paciente o incluso ejercer su acción directa sobre las células cancerígenas impidiendo su desarrollo o proliferación. Algunas de estas son homeopatía, acupuntura, ejercicio físico, masajes, esencias florales y la suplementación con vitaminas (8,9).

Actualmente se están estudiando diversas intervenciones nutricionales como terapias complementarias para el manejo del cáncer, entre ellas la

suplementación con vitamina B12 o B9, vitamina C, vitamina D, vitamina K y dietas como la cetogénica y mediterránea, las cuales pueden influir en el metabolismo tumoral, modular la respuesta inmune o potenciar la eficacia de los tratamientos convencionales (10).

La administración de vitamina C en altas dosis por vía intravenosa ha mostrado efectos citotóxicos en células cancerígenas en estudios *in vitro* y en modelos animales. Sin embargo, los resultados clínicos en humanos han sido variados, con efectos tanto positivos como negativos, lo que ha generado una falta de consenso claro sobre su eficacia. Una de las funciones que tiene la vitamina C es que actúa como un donador de electrones y puede generar peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) en concentraciones farmacológicas, lo que puede inducir la muerte de células cancerígenas. Además, la vitamina C puede sensibilizar las células cancerígenas a otros tratamientos, como la quimioterapia y la radioterapia, aumentando su efectividad (7).

Esta terapia complementaria en el tratamiento del cáncer ofrece una perspectiva prometedora, aunque se requiere más investigación para establecer su eficacia y determinar las condiciones óptimas para su uso. La combinación de terapias convencionales con tratamientos complementarios como la vitamina C puede mejorar los resultados como posible regulación de proliferación y crecimiento de las células cancerosas, inducción del estrés oxidativo y la calidad de vida de los pacientes con cáncer (7,11).

Dada la alta incidencia y mortalidad del cáncer tanto a nivel mundial como nacional, es crucial explorar todas las opciones terapéuticas disponibles para mejorar los resultados y la calidad de vida de los pacientes. Por ello, considerando el creciente interés en la administración de vitamina C intravenosa como terapia complementaria en pacientes con cáncer, y la necesidad de comprender con mayor claridad sus efectos potenciales, se plantea realizar una revisión de alcance (*scoping review*) de la literatura científica actual. Esta revisión permitirá mapear la evidencia disponible sobre los efectos de esta intervención en pacientes adultos con cáncer, incluyendo su posible impacto en aspectos clínicos, terapéuticos y en la calidad de vida, así como identificar vacíos de conocimiento que orienten futuras investigaciones.

### **1.1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el efecto de la vitamina C intravenosa como terapia complementaria en el tratamiento del paciente adulto con cáncer de acuerdo con la literatura actual disponible?

## **2. MARCO DE REFERENCIA**

### **2.1. Cáncer**

La reproducción celular ocurre mediante un proceso altamente ordenado y regulado conocido como ciclo celular, el cual permite a la célula crecer, duplicar su material genético y dividirse, generando dos células hijas con la misma información genética (12).

La proliferación celular está controlada por una red de mecanismos moleculares que regulan tanto el crecimiento como la muerte celular programada (apoptosis) (13). Esta regulación depende de genes que promueven o inhiben la división celular, activados por señales internas y externas. Entre estas señales se encuentran hormonas como los estrógenos y proteínas como el factor de crecimiento derivado de plaquetas, que se unen a receptores específicos en las células blanco para estimular su proliferación (14). En condiciones normales, los genes que estimulan la división celular se denominan protooncogenes, mientras que aquellos que inhiben esta proliferación, favoreciendo la reparación del ADN e induciendo la apoptosis, se conocen como genes supresores de tumores (2).

Cuando los mecanismos que regulan el ciclo celular fallan, como ocurre en las células cancerosas, se producen mutaciones en genes clave. Los protooncogenes, al activarse de forma anormal, se transforman en oncogenes, promoviendo una proliferación celular descontrolada. Asimismo, mutaciones en genes supresores de tumores, como TP53, impiden la reparación del ADN o la

inducción de apoptosis, lo que permite que las células continúen dividiéndose a pesar de presentar daños genéticos. Esta pérdida de control conduce a una acumulación progresiva de mutaciones, crecimiento celular desregulado y, eventualmente, a la formación de tumores (15).

Una vez que se ha desarrollado un proceso neoplásico, el cáncer se clasifica en etapas que describen su extensión y gravedad, lo cual es esencial para definir el tratamiento y estimar el pronóstico. Estas etapas van desde el estadio 0 hasta el estadio IV. El estadio 0, también llamado carcinoma *in situ*, se caracteriza por la presencia de células anormales confinadas a la capa más interna del tejido, sin evidencia de invasión ni formación de un tumor sólido. En el estadio I, el cáncer ya ha formado un tumor pequeño y localizado. Los estadios II y III reflejan una progresión del tumor, ya sea por su tamaño o por la invasión a tejidos cercanos y ganglios linfáticos. El estadio IV corresponde a la fase más avanzada de la enfermedad, en la que las células cancerosas se han diseminado a otros órganos, transformando al cáncer en una condición sistémica y compleja de tratar (16).

La diseminación de las células cancerígenas hacia sitios distantes se produce mediante un proceso denominado metástasis, el cual implica que las células malignas abandonen el tumor primario, invadan tejidos adyacentes, ingresen al sistema linfático o sanguíneo, sobrevivan en circulación, escapen de los vasos y logren establecerse en otros órganos donde forman tumores secundarios. A

pesar de las múltiples barreras biológicas, algunas células logran completar este proceso, contribuyendo significativamente a la gravedad de la enfermedad. De hecho, la metástasis constituye la causa principal de mortalidad en personas con cáncer, debido a la dificultad que representa controlar la enfermedad una vez que ha afectado diferentes partes del cuerpo (17).

Cabe destacar que el cáncer no es una enfermedad única, sino un conjunto de más de 100 enfermedades distintas, clasificadas según el tipo de célula o tejido en el que se originan. Esta clasificación también es clave para orientar el tratamiento y el pronóstico. Entre los principales tipos se encuentran los carcinomas, que se desarrollan en células epiteliales; los sarcomas, que afectan tejidos conectivos como huesos y músculos; las leucemias, que se originan en células sanguíneas; los linfomas, que comprometen el sistema linfático; y los mielomas, que se desarrollan en células plasmáticas (1).

Existen diversos factores de riesgo que pueden generar mutaciones genéticas y favorecer el desarrollo del cáncer. Estos se clasifican en internos y externos. Entre los factores internos o endógenos se encuentran la edad, mutaciones genéticas hereditarias, alteraciones del sistema inmune (como la inmunosupresión), enfermedades inflamatorias crónicas como la colitis ulcerosa y trastornos hormonales (18). Por su parte, los factores externos incluyen hábitos alimentarios, consumo de tabaco y alcohol, exposición a radiación, sustancias ambientales tóxicas y obesidad, entre otros (19).

La alimentación puede actuar tanto como un factor de riesgo como un elemento protector frente al desarrollo del cáncer, dependiendo del estilo de vida y los hábitos alimentarios de cada persona. Se ha demostrado que una dieta desequilibrada, rica en grasas saturadas, azúcares refinados y alimentos ultra procesados, puede favorecer procesos inflamatorios crónicos y estrés oxidativo, condiciones que promueven la carcinogénesis. Por el contrario, una alimentación basada en frutas, verduras, cereales integrales, junto con fuentes saludables de grasas y proteínas, aporta compuestos bioactivos y antioxidantes capaces de modular la proliferación celular, reparar el daño genético y fortalecer el sistema inmunológico (20).

La nutrición influye directamente en procesos biológicos fundamentales, entre ellos: La reparación del ADN, la proliferación y diferenciación celular, la regulación hormonal, la inflamación, la inmunidad, la apoptosis, los reguladores del ciclo celular y el metabolismo de carcinógenos (21).

Además, cumple un rol clave en la epigenética, disciplina que estudia los cambios en la expresión génica que no implican alteraciones en la secuencia del ADN, que se encuentra estrechamente relacionada con el desarrollo del cáncer. A través de mecanismos como la metilación del ADN, la modificación de histonas y la acción de ARN no codificantes, la expresión genética puede ser modulada por factores dietéticos desde etapas tempranas del desarrollo humano. Diversos componentes de la dieta, como los folatos, polifenoles, selenio, isotiocianatos y

la vitamina D han demostrado tener efectos sobre estos mecanismos epigenéticos. Dependiendo de su interacción pueden favorecer la expresión de genes supresores de tumores o, por el contrario, activar genes promotores del crecimiento celular, influyendo así en el riesgo de desarrollar neoplasias (21).

La vitamina C es un micronutriente que ha sido ampliamente investigado y utilizado como terapia complementaria en el tratamiento del cáncer. Diversos estudios han demostrado que ejerce efectos terapéuticos a través de múltiples mecanismos. En concentraciones elevadas, actúa como un agente prooxidante, generando especies reactivas de oxígeno que pueden inducir la muerte celular en células tumorales. Además, participa en la regulación epigenética mediante la activación de enzimas como las TET (Ten-Eleven Translocation), las cuales están involucradas en procesos de desmetilación del ADN, favoreciendo la expresión de genes supresores de tumores. Por último, la vitamina C interfiere con el metabolismo energético de las células madre cancerosas, afectando su capacidad de autorrenovación y supervivencia. Estos mecanismos respaldan su potencial como una opción terapéutica complementaria en el ámbito oncológico (11).

En el presente scoping review, se seleccionó específicamente el uso de vitamina C por vía intravenosa, con el objetivo de analizar sus efectos en el contexto del cáncer. Se busca determinar si esta intervención representa una alternativa favorable como terapia complementaria dentro del tratamiento oncológico.

## **2.2. Vitamina C/Ácido ascórbico**

La vitamina C, o ácido ascórbico, es un micronutriente esencial para el adecuado funcionamiento del metabolismo humano. Es una vitamina hidrosoluble, de carácter indispensable y el organismo no posee la capacidad de sintetizarla de manera endógena, por lo que su obtención depende exclusivamente de la ingesta a través de la dieta (22).

### ***Metabolismo***

En el metabolismo de la vitamina C intervienen diversos procesos, como la ingesta, absorción, transporte, reabsorción renal y excreción. La cantidad ingerida condiciona tanto la absorción intestinal como la reabsorción renal, ya que una mayor ingesta genera una mayor absorción neta, pero al saturarse el mecanismo de reabsorción renal, el exceso es eliminado por la orina (23).

A nivel intestinal, esta vitamina se encuentra en dos formas: ácido ascórbico (AA), en su forma reducida, y ácido deshidroascórbico (DHA), en su forma oxidada, cada una con vías de absorción distintas. El AA se absorbe principalmente en el yeyuno mediante transporte activo a través del transportador SVCT1 dependiente de sodio, el cual también desempeña un papel importante en la reabsorción del AA en el túbulo proximal renal, influyendo directamente en los niveles plasmáticos (11,23).

Por otro lado, el DHA se absorbe mediante difusión facilitada por transportadores de glucosa denominados GLUTs, especialmente GLUT1 presente en los

enterocitos. Una vez dentro de la célula, el DHA es reducido nuevamente a AA por acción del sistema glutatión (GSH) y NADPH, contribuyendo así a su reciclaje y acumulación en el organismo. En conjunto, todos estos mecanismos regulan la homeostasis de la vitamina C y determinan sus concentraciones plasmáticas (11).

### ***Funciones***

La vitamina C cumple diversas funciones esenciales en el organismo, entre las que se incluyen la participación en la biosíntesis del colágeno, la absorción y metabolismo del hierro, la síntesis de neurotransmisores, la regulación de la expresión genética como cofactor enzimático y su función antioxidante ya que dona electrones a radicales libres y especies reactivas de oxígeno, reduciéndolos y previniendo el daño oxidativo en componentes celulares como el ADN, las proteínas y los lípidos (22). A continuación, se describirán con mayor detalle algunas de estas funciones, destacando su importancia en el mantenimiento de la salud y su posible relación con el cáncer.

#### ***Biosíntesis de colágeno***

La biosíntesis de colágeno requiere de la acción de varias enzimas dependientes de vitamina C como cofactor. Específicamente, es esencial para la hidroxilación de residuos de lisina y prolina en las cadenas de procolágeno, permitiendo la formación de su estructura funcional y estable. Si se presenta una deficiencia de vitamina C, este proceso de hidroxilación se ve comprometido, generando un

debilitamiento del tejido conectivo, afectando la cicatrización y la integridad vascular (22).

### *Regulación de la expresión genética*

La vitamina C participa en la hidroxilación del factor inducible por hipoxia (HIF-1), influyendo en la regulación de cientos de genes, así como en el control de la angiogénesis y la proliferación celular. Además, actúa como cofactor en enzimas epigenéticas, específicamente en las dimetilinas de histonas Jumonji-C y en las enzimas TET (metilcitosina dioxigenasa 1) que catalizan la hidroxilación de residuos de metil en histonas y en el ADN, respectivamente. Este proceso de hidroximetilación inicia la desmetilación de dichas moléculas, modulando la expresión de numerosos genes y contribuyendo a mantener una regulación epigenética normal. Esto quiere decir que, la vitamina C desempeña un papel fundamental en la prevención y/o tratamiento de enfermedades vinculadas a cambios epigenéticos, como algunos tipos de cáncer, que se caracterizan por cambios adquiridos en el patrón de metilación del ADN y modificaciones en las histonas (22).

### *Función antioxidante*

La vitamina C, ampliamente reconocida por su función antioxidante, actúa neutralizando especies reactivas del oxígeno (ROS), como los radicales libres. Esta acción contribuye a la protección celular y de las membranas frente al daño

producido por estrés oxidativo, el cual puede estar asociado con el desarrollo y la progresión de diversas enfermedades crónicas, incluyendo el cáncer (24).

### ***Déficit y sus consecuencias***

La deficiencia de vitamina puede generar diversas alteraciones fisiológicas y metabólicas, esto debido a su rol en la síntesis de colágeno y en el mantenimiento de los tejidos conectivos. Entre las manifestaciones clínicas más comunes se encuentran hemorragias cutáneas, encías inflamadas, cicatrización deficiente de heridas, debilidad muscular y signos de anemia por sangrado crónico. En casos severos, la deficiencia de vitamina C puede desencadenar escorbuto, una enfermedad caracterizada por la descomposición progresiva del tejido conectivo, que refleja la importancia crítica de este nutriente en la salud general (22,24).

Para evitar una hipovitaminosis, se recomienda una ingesta diaria que varía entre 40 mg y 120 mg, dependiendo del ciclo vital y el sexo (24). Esta cantidad puede alcanzarse fácilmente mediante una alimentación equilibrada, ya que las principales fuentes alimentarias de vitamina C, como el pimentón, el brócoli, el tomate y frutas cítricas como la naranja, el limón, la mandarina y el kiwi, están ampliamente disponibles. Aunque existen factores que pueden contribuir a una deficiencia, como dietas restrictivas, el consumo de tabaco o ciertas predisposiciones genéticas, en la actualidad es poco común desarrollar una carencia significativa gracias a la accesibilidad de estos alimentos (22, 24,25).

### **2.3 Cáncer y vitamina C**

El interés por el uso de vitamina C en el tratamiento del cáncer se remonta a la década de 1970, cuando los investigadores Cameron y Pauling propusieron que dosis elevadas de esta vitamina podrían prolongar la supervivencia en pacientes con cáncer avanzado. En sus estudios iniciales, administraron 10 gramos diarios de vitamina C, combinando las vías oral e intravenosa, y reportaron resultados prometedores en comparación con pacientes que recibieron tratamiento convencional. Sin embargo, estudios posteriores que utilizaron exclusivamente la vía oral no lograron replicar estos beneficios, lo que generó controversia en torno a su eficacia. A partir de estos hallazgos, investigaciones más recientes han centrado su atención en la administración intravenosa (26).

Lo anterior se explica ya que la absorción de vitamina C por vía oral, está limitada por los mecanismos de transporte a nivel intestinal ya que son saturables y no lineales, lo que restringe la cantidad de vitamina C a nivel plasmático. En cambio, la administración intravenosa puede elevar las concentraciones plasmáticas hasta 70 veces más que las obtenidas por vía oral, necesarios para tener efectos citotóxicos sobre las células cancerosas (26,27).

Diversos estudios preclínicos y clínicos han evaluado la efectividad de la vitamina C intravenosa como terapia complementaria en oncología, dado que esta vía permite alcanzar concentraciones plasmáticas potencialmente citotóxicas para células tumorales. Los hallazgos disponibles indican que, si bien la

administración de vitamina C en dosis elevadas ha demostrado ser segura y bien tolerada, con efectos positivos en la reducción de síntomas como fatiga, dolor y pérdida de apetito en pacientes con cáncer avanzado, la evidencia respecto a su efectividad como monoterapia para disminuir el volumen tumoral o prolongar la supervivencia permanece limitada y no concluyente (26,28,29).

Diversos trabajos resaltan el potencial efecto sinérgico de la vitamina C cuando se emplea como coadyuvante junto con quimioterapia y radioterapia, contribuyendo a mejorar la respuesta a estos tratamientos y a reducir ciertos efectos adversos asociados, como la toxicidad sistémica y el daño a tejidos sanos (26,28-31). Además, se ha reportado que la vitamina C intravenosa puede favorecer la estabilización de la enfermedad en algunos casos y contribuir a la mejora de la calidad de vida de los pacientes, aspectos relevantes en la atención integral de personas con cáncer (26,28,29). Estos antecedentes han sustentado el interés creciente en su uso como parte de estrategias de soporte en la terapia oncológica, particularmente en el contexto de cuidados paliativos y de acompañamiento a tratamientos convencionales (26,28,29,31).

Los mecanismos propuestos para explicar el potencial efecto antitumoral de la vitamina C incluyen su capacidad de inducir estrés oxidativo selectivo en células cancerosas mediante la generación de especies reactivas de oxígeno y peróxido de hidrógeno en presencia de metales libres como el hierro, favoreciendo así la

apoptosis y la ferroptosis sin afectar significativamente a células normales (26, 28, 30).

Por otra parte, se ha descrito su acción como coadyuvante en la modulación del metabolismo energético de las células tumorales al inhibir la glucólisis y generar una crisis energética, así como su influencia en la regulación epigenética mediante la activación de enzimas TET (Ten-Eleven Translocation dioxygenases) y JHDMs (Jumonji-C domain-containing histone demethylases), las cuales favorecen la desmetilación del ADN y la reexpresión de genes supresores de tumores (26,28). Estos efectos se han observado también en las células madre del cáncer (CSCs), facilitando su diferenciación o apoptosis y reduciendo así la resistencia a los tratamientos oncológicos (26,28). Asimismo, la vitamina C puede modular vías relacionadas con la progresión tumoral y la angiogénesis al intervenir en la regulación del factor inducible por hipoxia (HIF-1 $\alpha$ ), lo que refuerza su potencial como terapia complementaria en oncología (26,28,30).

A pesar de los mecanismos propuestos y de la evidencia preclínica alentadora, persisten controversias y vacíos en torno al uso de la vitamina C como terapia complementaria en oncología clínica, principalmente debido a la falta de ensayos clínicos controlados de gran escala y de estudios de fase III que permitan determinar con certeza su eficacia en distintos tipos de cáncer, las dosis óptimas, la duración del tratamiento y los perfiles de pacientes que podrían beneficiarse en mayor medida de esta terapia (26,28,29,31). Aunque numerosos estudios

preclínicos y algunos informes en pacientes sugieren posibles beneficios, los resultados en ensayos clínicos han sido inconsistentes o se han visto limitados por dificultades en el reclutamiento de pacientes y cambios en las prácticas estándar de tratamiento, lo que contribuye a la falta de consenso en la comunidad científica respecto a su efectividad y seguridad (28).

Por otra parte, existe debate sobre qué tipos de cáncer podrían responder mejor a esta terapia y en qué condiciones clínicas y moleculares específicas, lo que ha impedido su aceptación formal en la práctica clínica actual. Por ello, se considera necesario continuar con investigaciones que clarifiquen el verdadero papel de la vitamina C como tratamiento complementario en oncología, evaluando tanto sus beneficios clínicos como la comprensión detallada de sus mecanismos de acción en el microambiente tumoral (26,28,29,31).

En este contexto, resulta relevante revisar de manera panorámica la evidencia disponible sobre la vitamina C intravenosa como terapia complementaria en oncología, considerando tanto los posibles mecanismos que sustentan su uso como sus efectos clínicos reportados hasta la fecha. Este trabajo tiene como propósito ofrecer una visión integral y actualizada que permita comprender el estado del conocimiento en esta área, sirviendo de base para reflexionar sobre su aplicabilidad y las proyecciones de investigación en el campo de la oncología.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo general**

Analizar la evidencia científica disponible sobre el uso de vitamina C intravenosa como terapia complementaria en el tratamiento del cáncer en pacientes adultos, mediante una revisión de alcance.

#### **3.2. Objetivos específicos**

1. Identificar las características de los estudios disponibles que evalúan el uso de vitamina C intravenosa como terapia complementaria en pacientes adultos con cáncer.
2. Explorar los posibles efectos de la vitamina C intravenosa en variables clínicas relevantes, tales como calidad de vida, síntomas asociados al tratamiento oncológico y progresión de la enfermedad.
3. Describir los mecanismos de acción propuestos para la vitamina C intravenosa en el contexto del tratamiento del cáncer.
4. Identificar los posibles efectos adversos del uso de vitamina C intravenosa como terapia complementaria en pacientes adultos con cáncer.
5. Sintetizar las principales conclusiones y vacíos de conocimiento presentes en la literatura científica actual sobre esta terapia complementaria.

## **4. MATERIALES Y MÉTODOS**

### **4.1 Diseño de investigación**

Se realizó una revisión panorámica o scoping review, que corresponde a un tipo de estudio exhaustivo, amplio y exploratorio que no se enfoca en ser crítico, sino en la exploración de la literatura disponible, dimensionando su tamaño y alcance potencial en un área específica (32). En este sentido, se analizó el uso de vitamina C intravenosa como terapia complementaria en el tratamiento del cáncer en pacientes adultos.

### **4.2 Definición de variables de estudio**

Las variables de estudio que se definieron fueron: 1) Terapia con vitamina C intravenosa en pacientes adultos con cáncer: dosis utilizadas, tiempo de tratamiento, efectos clínicos y sobre la calidad de vida; 2) Tipo de cáncer; 3) Estadio de cáncer; 4) Tipo de terapia convencional; 5) Síntomas asociados al tratamiento oncológico convencional.

### **4.3 Unidad de análisis**

Se incluyeron todos los estudios experimentales (pre-experimentales, cuasi-experimentales y ensayos clínicos controlados y aleatorizados), en los que se evaluó la efectividad de la administración de vitamina C intravenosa como terapia complementaria para el cáncer.

## **Criterios de selección**

### Criterios de inclusión:

- a. Estudios primarios que incluyan adultos hombres y mujeres mayores a 18 años, diagnosticados con cáncer.
- b. Estudios primarios que incluyan la administración de vitamina C por vía intravenosa, ya sea como monoterapia y/o combinada con tratamiento convencional.
- c. Estudios primarios que evalúen la respuesta de la vitamina C administrada vía intravenosa en la calidad de vida, progresión tumoral, efectos adversos o respuesta al tratamiento.
- d. Estudios publicados en los últimos 6 años.

### Criterios de exclusión:

- a. Estudios experimentales realizados en animales o *in vitro*.
- b. Estudios en pacientes con cáncer que estén realizando otro tipo de terapia complementaria.
- c. Estudios clínicos realizados en embarazadas.

## **4.4 Recolección de datos**

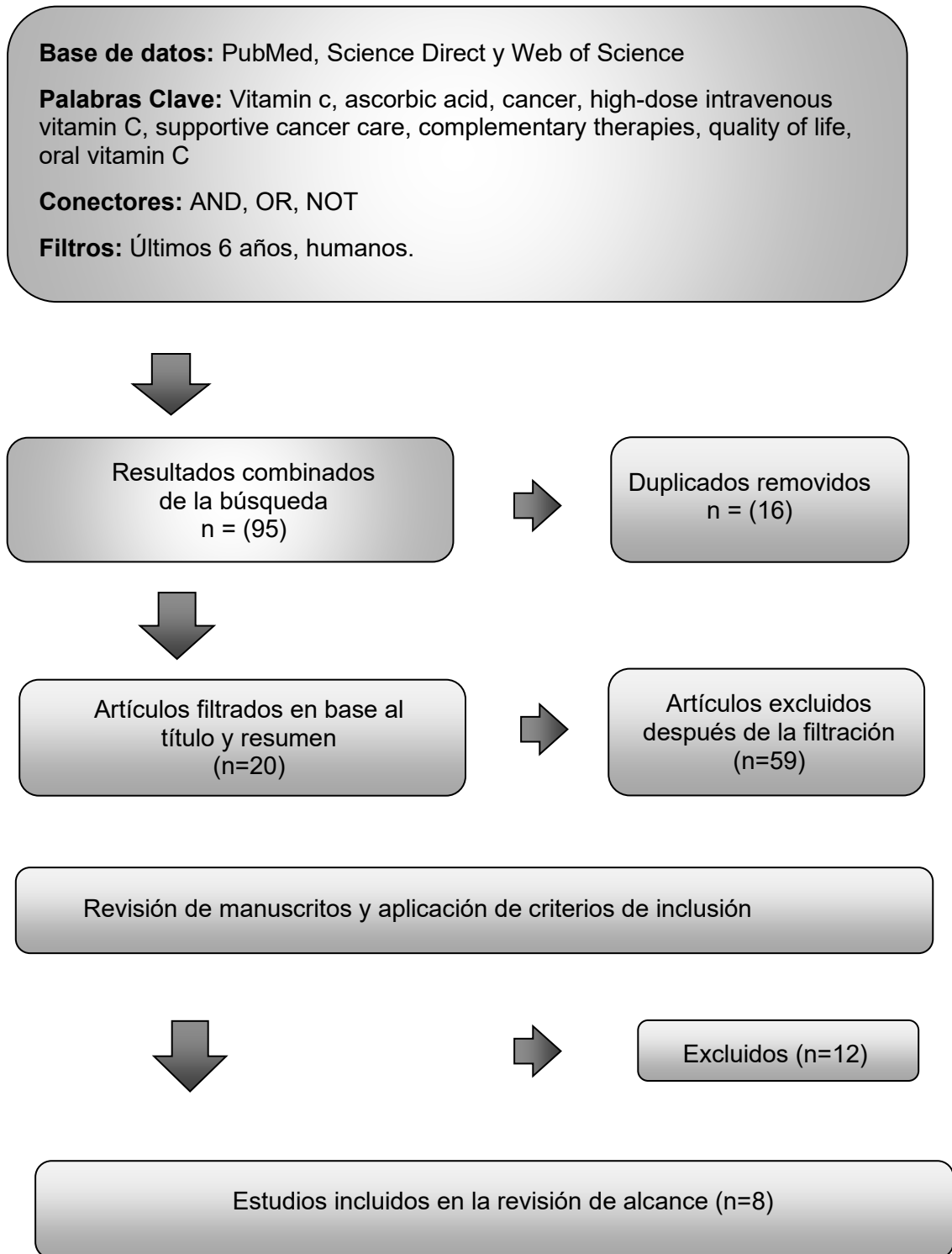
Se realizó un Scoping review, siguiendo los estándares definidos por PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses), para las

revisiones de alcance o scoping review (PRISMA-ScR) (33), mediante una búsqueda exhaustiva en diferentes bases de datos como PubMed, Science Direct y Web of Science, la cual incorporó las siguientes palabras clave: vitamin C, ascorbic acid, cancer, high-dose intravenous vitamin C, supportive cancer care, complementary therapies, quality of life y oral vitamin C, con los operadores booleanos "AND", "OR" y "NOT". Se verificaron las palabras como descriptores en ciencias de la salud, y se escogieron los artículos publicados en los últimos 6 años, en idioma inglés y español y realizados en humanos.

La selección inicial se realizó en base a los resúmenes y títulos de la información disponible identificando los artículos potencialmente elegibles, posteriormente, se removieron los artículos duplicados. Una vez definidos, se analizaron en su totalidad y por completo los artículos seleccionados y se realizó una selección final para elegir los artículos que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión, de manera de analizar críticamente los artículos y así obtener los que responden la pregunta de investigación planteada en este estudio (Figura 1).

#### **4.5 Plan de análisis**

Se resumieron cada uno de los estudios primarios incluidos en la revisión y se analizaron y discutieron los hallazgos más importantes, para responder a la pregunta de investigación. Igualmente, se incluyó una tabla resumen que incorporó autor, año, país, participantes, variables y resultados clave, de los artículos seleccionados.



**Figura 1.** Selección de los artículos para el Scoping Review

## 5. RESULTADOS

La revisión final incluyó un total de 8 estudios primarios, entre ellos, ensayos clínicos de fase I, II y III, aleatorizados, abiertos o exploratorios, que evaluaron el uso de vitamina C intravenosa como terapia complementaria en pacientes adultos con diversos tipos de cáncer, principalmente en estadios avanzados. A continuación, se describen cada uno de los artículos seleccionados, mientras que en la tabla 1 se resumen las características metodológicas y los resultados más relevantes de cada artículo.

Wang et al. (2022) (34), llevaron a cabo un ensayo clínico fase 3, multicéntrico y aleatorizado, con el objetivo de evaluar la eficacia de la administración intravenosa de vitamina C en dosis altas (1,5 g/kg/día durante 3 horas, los días 1 al 3 de cada ciclo) en combinación con quimioterapia FOLFOX ± bevacizumab. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos: el grupo experimental, que recibió vitamina C junto con FOLFOX ± bevacizumab, y el grupo control, que recibió únicamente FOLFOX ± bevacizumab. Se incluyeron 442 pacientes con cáncer colorrectal metastásico entre 18 y 75 años, con función orgánica adecuada, niveles normales de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), no estar con tratamiento previo para enfermedad metastásica, también se requería un estado funcional aceptable (0-1) según escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y una expectativa de vida mayor a tres meses; cada grupo contó con 221 participantes.

Las variables principales evaluadas fueron la supervivencia libre de progresión (PFS), la supervivencia global (OS), la tasa de respuesta objetiva (ORR) y los eventos adversos relacionados al tratamiento. La mediana de PFS fue de 8,6 meses en el grupo experimental frente a 8,3 meses en el grupo control (HR: 0,86;  $p = 0,1$ ), sin diferencias significativas en ORR (44,3% vs. 42,1%) ni en OS (20,7 vs. 19,7 meses; HR: 1,04;  $p = 0,7$ ).

La incidencia de eventos adversos grado  $\geq 3$  fue comparable entre ambos grupos (33,5% vs. 30,3%) según la escala Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), que se caracterizan por síntomas clínicamente significativos que requieren intervención médica intensiva u hospitalización. Entre los más frecuentes se incluyen neutropenia grave (recuento de neutrófilos  $<1000/\text{mm}^3$ , con riesgo elevado de infección), neuropatía periférica que limita el autocuidado, hipertensión severa ( $\geq 160/100$  mmHg, que requiere múltiples fármacos), náuseas persistentes que impiden la ingesta oral y exigen hidratación intravenosa, y diarrea intensa ( $\geq 7$  deposiciones diarias) con deshidratación y riesgo de complicaciones graves. Sin embargo, en el subgrupo de pacientes con mutación RAS, se observó una mejora significativa en la PFS en el grupo experimental (9,2 vs. 7,8 meses; HR: 0,67;  $p = 0,01$ ), lo que sugiere un posible beneficio clínico de la vitamina C en esta población específica.

Chen et al. (2022) (35), realizaron un estudio farmacocinético clásico, abierto y escalonado, con el objetivo de caracterizar el perfil farmacocinético de la vitamina

C intravenosa (IVC) en dosis de 1 a 100 g, tanto en adultos sanos como en pacientes oncológicos. Se incluyeron 21 voluntarios sanos y 12 pacientes con cáncer que ya no eran candidatos a terapia citoreductora.

Los participantes sanos recibieron infusiones únicas de 1, 5, 10, 25, 50 y 75 g, mientras que la dosis de 100 g se administró en cuatro infusiones semanales. Los pacientes oncológicos recibieron dosis de 25, 50, 75 y 100 g, también en cuatro infusiones semanales. Se recolectaron muestras de sangre y orina durante 24 horas postinfusión para el análisis farmacocinético, utilizando métodos no compartimentales. Las variables evaluadas incluyeron concentración máxima (C<sub>max</sub>), tiempo a C<sub>max</sub> (T<sub>max</sub>), área bajo la curva (AUC), vida media (t<sub>1/2</sub>), volumen de distribución (VD) y aclaramiento (CL).

Los resultados mostraron que la IVC siguió una cinética de primer orden hasta los 75 g, con C<sub>max</sub> y AUC aumentando linealmente en ese rango. A dosis de 100 g, se observó una meseta en C<sub>max</sub> en ambos grupos, y en AUC solo en los participantes sanos. La vitamina C fue eliminada principalmente por vía renal, con una excreción urinaria del 99% en sanos y 89% en pacientes oncológicos, lo que sugiere mayor utilización tisular en estos últimos. No se observaron eventos adversos significativos, y no se alcanzó la dosis máxima tolerada (MTD), lo que indica que la administración de IVC hasta 100 g es segura y bien tolerada.

Paller et al. (2024) (36), en su ensayo clínico de fase II, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (solución salina), evaluaron la eficacia y seguridad de

la vitamina C intravenosa en altas dosis (HDIVC) combinada con docetaxel en hombres con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm). Un total de 47 pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1 para recibir docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> cada tres semanas) junto con HDIVC (1 g/kg dos veces por semana) o placebo.

Los criterios de valoración coprimarios fueron la tasa de respuesta, antígeno prostático específico (PSA50) y la toxicidad. En cuanto a la respuesta PSA50, el 41 % de los pacientes del grupo HDIVC alcanzó una reducción igual o superior al 50 % en los niveles de PSA, frente al 33 % en el grupo placebo; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p = 0,44$ ). En relación con la toxicidad, la mayoría de los eventos adversos (EA) fueron de grado 1 a 2, con una incidencia del 69 % en el grupo HDIVC y del 60 % en el grupo placebo. Estos eventos incluyeron neutropenia leve (recuento de neutrófilos entre 1000 y 1500/mm<sup>3</sup>), neuropatía periférica que no interfiere o interfiere mínimamente con las actividades diarias, hipertensión leve a moderada (presión arterial sistólica entre 120-159 mmHg o diastólica entre 80-99 mmHg, controlable con uno o dos fármacos), náuseas que permiten mantener la ingesta oral sin requerir hidratación intravenosa, y diarrea leve a moderada (hasta 6 deposiciones diarias, sin hospitalización ni complicaciones graves).

Por otra parte, los EA de grado 3 a 4 se presentaron únicamente en el grupo HDIVC (6 %). Se observaron manifestaciones graves como neutropenia con

recuento de neutrófilos  $<1000/\text{mm}^3$ , neuropatía periférica que limita el autocuidado y requiere asistencia, hipertensión severa con presión arterial  $\geq 160/100$  mmHg que precisa múltiples fármacos, náuseas persistentes que impiden la ingesta oral y exigen hidratación intravenosa, así como diarrea intensa con  $\geq 7$  deposiciones diarias, asociada a deshidratación y necesidad de hospitalización.

Entre los criterios de valoración secundarios, la mediana de la supervivencia libre de progresión radiográfica fue de 10,1 meses en el grupo HDIVC y de 10,0 meses en el grupo placebo ( $p = 0,40$ ), y la mediana de la supervivencia global fue de 15,2 meses en el grupo HDIVC frente a 29,5 meses en el grupo placebo ( $p = 0,11$ ). Tampoco se observaron diferencias significativas en la calidad de vida medida mediante el cuestionario Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P).

En cuanto a los análisis farmacocinéticos, no se encontraron diferencias relevantes en la exposición al docetaxel entre los grupos, y los niveles de F2-isoprostanos, biomarcadores de estrés oxidativo, no mostraron reducciones tras la administración de HDIVC. En conjunto, los resultados no demostraron beneficios clínicos significativos al añadir vitamina C intravenosa en altas dosis al tratamiento estándar con docetaxel, lo que llevó a la suspensión anticipada del estudio por futilidad.

Entre las principales limitaciones del estudio se encuentran el tamaño reducido de la muestra, la alta proporción de pacientes con múltiples líneas de tratamiento previas (89 % con tres o más), y la posible subóptima frecuencia de administración de HDIVC (dos veces por semana), que podría haber sido insuficiente para alcanzar un efecto terapéutico sostenido. Además, la sobreexpresión de la enzima catalasa en el cáncer de próstata podría haber neutralizado el efecto prooxidante del ácido ascórbico, limitando su eficacia. Estas limitaciones deben considerarse al interpretar los resultados y al diseñar futuros estudios que evalúen el uso de vitamina C como terapia complementaria en oncología.

El estudio realizado por Dachs et al. (2021) (37), corresponde a un ensayo clínico de intervención aleatorizado, diseñado bajo el enfoque de “ventana terapéutica”. Participaron 15 pacientes adultos con diagnóstico confirmado de cáncer de colon, quienes fueron asignados aleatoriamente a dos grupos: un grupo intervención (n=9), que recibió infusiones intravenosas de vitamina C durante cuatro días previos a la cirugía, y un grupo control (n=6), que no recibió la intervención.

La dosis administrada fue de hasta 1 g/kg/día, con un máximo de 75 g diarios. Se evaluaron múltiples variables clínicas y bioquímicas, incluyendo los niveles de vitamina C en plasma, eritrocitos, tejido tumoral y mucosa normal, así como la expresión de marcadores de hipoxia tumoral (GLUT1, CA-IX, VEGF), calidad de vida y eventos adversos.

Los resultados mostraron un aumento significativo de vitamina C en todos los compartimentos evaluados en el grupo intervención, incluso en regiones tumorales con baja perfusión. Además, se observó una disminución en la expresión de marcadores de hipoxia en los tumores post-infusión, lo que sugiere una posible modulación del microambiente tumoral. No se reportaron efectos adversos graves y la calidad de vida de los pacientes no se vio afectada por la intervención.

Este estudio aporta evidencia preliminar sobre la capacidad de la vitamina C intravenosa para modificar parámetros biológicos relevantes en pacientes con cáncer de colon, y plantea la necesidad de investigaciones adicionales para evaluar su impacto clínico a largo plazo.

Furqan et al. (2022) (38), llevaron a cabo un estudio clínico fase II, abierto y de un solo brazo, con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la vitamina C intravenosa (P-AsCH<sup>-</sup>) como tratamiento complementario a la quimioterapia en pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico avanzado (NSCLC). El objetivo principal fue determinar si la adición de vitamina C mejoraba la tasa de respuesta tumoral, comparado con datos históricos de quimioterapia estándar. Los 38 participantes recibieron 75 g de vitamina C dos veces por semana, junto con carboplatino y paclitaxel cada tres semanas durante cuatro ciclos.

En cuanto a los resultados, la tasa de respuesta objetiva evaluada según los criterios Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 fue de

34,2%, superando significativamente el valor de referencia del 20% establecido como control histórico, basado en estudios previos que utilizaron únicamente quimioterapia ( $p = 0,03$ ). Además, se observó una mediana de supervivencia libre de progresión (PFS) de 5,7 meses y una mediana de supervivencia global (OS) de 12,8 meses, cifras que también se sitúan por encima de los valores reportados históricamente, donde la PFS se ha estimado en aproximadamente 4,5 meses y la OS entre 8 y 10 meses. Estos resultados sugieren que la adición de vitamina C podría mejorar la eficacia terapéutica en este grupo de pacientes, tanto en términos de respuesta tumoral como de supervivencia.

En relación con la seguridad, los eventos adversos fueron consistentes con la toxicidad esperada de la quimioterapia. Se reportó un evento de grado 5 (fiebre neutropénica con desenlace fatal) y cinco eventos de grado 4 (citopenias graves), según la clasificación CTCAE v4.03, que categoriza los efectos adversos desde grado 1 (leve) hasta grado 5 (muerte relacionada con el tratamiento).

En cuanto al mecanismo de acción, los autores proponen que la vitamina C en dosis farmacológicas actúa como prooxidante, generando peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) en el entorno extracelular. Este  $H_2O_2$  ingresa a las células tumorales y reacciona con hierro redox-activo mediante la reacción de Fenton, produciendo radicales hidroxilo ( $\bullet OH$ ) que causan daño oxidativo a componentes celulares esenciales, sensibilizando las células tumorales a la quimioterapia. Este efecto es selectivo para células cancerosas debido a su entorno más oxidativo y mayor

disponibilidad de hierro libre. Además, se observaron cambios inmunológicos, como el aumento de células T CD8 efectoras activadas en pacientes con una supervivencia libre de progresión  $\geq 6$  meses, lo que sugiere un potencial efecto inmunomodulador de la vitamina C que podría contribuir a una mejor respuesta clínica.

Bodeker et al. (2024) (39), llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado de fase II en pacientes con adenocarcinoma ductal pancreático metastásico, evaluando la adición de vitamina C intravenosa (75 g tres veces por semana) al tratamiento estándar con gemcitabina y nab-paclitaxel.

Las variables analizadas incluyeron supervivencia global (OS), supervivencia libre de progresión (PFS), toxicidad hematológica y calidad de vida mediante el cuestionario European Organization for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire, Core 30 (EORTC QLQ-C30). El grupo que recibió vitamina C mostró una supervivencia global de 16 meses frente a 8,3 meses en el grupo control ( $p = 0,03$ ) y una PFS de 6,2 meses frente a 3,9 meses ( $p = 0,029$ ). Se observó una menor incidencia de neutropenia y trombocitopenia graves, así como una mayor duración del tratamiento (179 vs 94 días), sin efectos adversos atribuibles al ascorbato. En cuanto a la calidad de vida, no hubo deterioro clínicamente significativo y se registró menor incidencia de insomnio y estreñimiento en el grupo experimental, lo que demuestra que la vitamina C intravenosa mejoró los resultados clínicos y fue bien tolerada.

Mansoor et al. (2021) (40), realizaron un ensayo clínico simple ciego y de grupos paralelos con 350 pacientes con cáncer de mama en estadios IIA-IIIb, asignadas a recibir tratamiento oncológico estándar con o sin vitamina C intravenosa (25 g semanales durante 4 semanas). Las variables evaluadas fueron la gravedad de los síntomas asociados al tratamiento (náuseas, vómitos, pérdida de apetito, dolor tumoral, fatiga, insomnio y diarrea), medidas con una escala visual análoga antes y después de la intervención. Los resultados mostraron una reducción significativa en náuseas, pérdida de apetito, dolor tumoral e insomnio, mientras que vómitos y diarrea no presentaron diferencias relevantes. Además, no se reportaron efectos adversos relacionados con el tratamiento, lo que indicó que la vitamina C intravenosa disminuyó la severidad de los síntomas y mejoró la calidad de vida de las pacientes.

Mikirova et al. (2020) (41), llevaron a cabo un ensayo clínico de fase I, abierto y no controlado, con el objetivo de evaluar la seguridad y los efectos clínicos de la administración continua de vitamina C intravenosa (IVC) en pacientes con cáncer de colon avanzado. El estudio incluyó a 17 pacientes adultos, de los cuales el 88% presentaba metástasis. Todos los participantes habían recibido previamente tratamientos convencionales como quimioterapia y/o radioterapia. Las dosis de ácido ascórbico administradas oscilaron entre 150 y 710 mg/kg/día, durante un período de 6 a 8 semanas, con un caso que extendió el tratamiento hasta 48 semanas.

Las variables evaluadas incluyeron parámetros hematológicos y bioquímicos (Recuento absoluto de linfocitos (ALC), relación neutrófilos/linfocitos (NLR), lactato deshidrogenasa (LDH), creatinina, albúmina, glucosa, ácido úrico, albúmina: globulina (A: G) entre otros), efectos adversos y tiempo de supervivencia. Las concentraciones plasmáticas de vitamina C aumentaron rápidamente en los primeros días y se estabilizaron entre 1,0 y 1,6 mM, rango considerado suficiente para ejercer efectos antitumorales. No se observó una relación proporcional entre la dosis administrada y la concentración plasmática alcanzada.

Los resultados mostraron que la terapia fue segura, con efectos adversos leves como náuseas, fatiga, edema y sequedad de boca. Se observó una correlación significativa entre varios biomarcadores y la supervivencia: niveles elevados de LDH, NLR, glucosa y ácido úrico se asociaron con peor pronóstico, mientras que niveles altos de creatinina, albúmina, A:G y ALC se relacionaron con mayor supervivencia. Durante el tratamiento, se registró una mejora en el recuento absoluto de linfocitos (28% en promedio), una reducción en la NLR en 7 de 12 pacientes, y una disminución significativa en los niveles de glucosa y ácido úrico. La creatinina disminuyó en promedio un 14%, y la albúmina se mantuvo estable.

Además, se observó que los pacientes con mayor número de biomarcadores alterados presentaron menor tiempo de supervivencia, con una excepción destacada: una paciente que mejoró sus parámetros durante el tratamiento y

alcanzó una supervivencia de 456 días. Estos hallazgos sugieren que la infusión continua de vitamina C intravenosa podría tener efectos beneficiosos sobre parámetros inmunológicos, inflamatorios y metabólicos en pacientes con cáncer de colon avanzado, además de ser una terapia segura. Se recomienda la realización de estudios clínicos adicionales con mayor número de participantes y grupos control para confirmar estos resultados.

**Tabla 1.** Características de los estudios incluidos en la revisión

Referencia (Autor, año, país)	Diseño de estudio	Características de participantes (Número de muestra, edad, género)	Variables (Dosis de VCI, Tiempo de intervención, tipo de cáncer y estadio)	Resultados claves
Wang F, He MM, Xiao J, Zhang YQ, Yuan XL, Fang WJ, et al. (2022) China (34)	Ensayo clínico, fase 3, aleatorizado.	n= 442 Edad promedio= 56 años Género= 271 H y 171 M	1. 1,5g/kg/día 2. 6 ciclos cada 2 semanas 3. Cáncer colorrectal metastásico no resecable. 4. Estadio IV.	Los resultados globales no mostraron diferencias significativas en supervivencia libre de progresión ni en respuesta objetiva entre el grupo experimental y el control. Sin embargo, en análisis por subgrupos, los pacientes con mutación RAS presentaron una mejor respuesta con vitamina C, mientras que en mutación BRAF no se observó beneficio clínico.
Chen Q et al. (2022) EE. UU (35)	Ensayo clínico, fase 1, no aleatorizado, exploratorio	n=33 Edad promedio= 41-57 años Género= 19 H y 14 M	1. 1-100g 2. Paciente sano: 1-75gr 1 infusión, 100gr 1 infusión x 4 sem. Paciente oncológico 25-100gr 1 infusión x 4 sem 3. Cáncer colorrectal metastásico, páncreas, mama, pulmón, ovario y renal 4. Estadio IV sin quimioterapia	La vitamina C administrada por vía intravenosa mostró un comportamiento farmacocinético de primer orden tanto en sujetos sanos como en pacientes oncológicos. La Cmax y la AUC fueron ligeramente menores en los pacientes con cáncer, probablemente debido a variaciones metabólicas y mayor consumo tisular asociado a la enfermedad. En contraste, el tiempo para alcanzar la concentración máxima (Tmax) y la vida media de eliminación (t½) fueron comparables entre ambos grupos, lo que indica que, a pesar de las diferencias en Cmax y AUC, el patrón general de distribución y depuración de la vitamina C se mantuvo similar. La infusión fue bien tolerada en todos los participantes, sin reportarse efectos adversos significativos.

**Tabla 1.** Características de los estudios incluidos en la revisión. Continuación

Referencia (Autor, año, país)	Diseño de estudio	Características de participantes (Número de muestra, edad, género)	Variables (Dosis de VCI, Tiempo de intervención, tipo de cáncer y estadio)	Resultados claves
Paller CJ, Zahurak ML, Mandl A, et al. (2024) EE.UU. (36)	Ensayo clínico fase 2. aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	n= 47 Edad promedio= 74 años Género: 47 H	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dosis de VCI: 1 g/kg administrada vía intravenosa dos veces por semana conjuntamente con Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup></li> <li>2. Cada 3 semanas, 8 ciclos</li> <li>3. Tipo de cáncer: cáncer de próstata metastásico resistente a castración (mCRPC).</li> <li>4. Estadio IV</li> </ol>	<p>El estudio evaluó si la vitamina C intravenosa en altas dosis (HDIVC) potenciaba el efecto del docetaxel en hombres con mCRPC</p> <p>La tasa de respuesta PSA50 fue del 41 % en el grupo HDIVC frente a 33 % en placebo, sin significancia estadística. La supervivencia libre de progresión radiográfica fue similar entre ambos grupos (10,1 vs 10,0 meses), mientras que la supervivencia global fue de 15.2 meses con HDIVC frente a 29,5 meses con placebo, sin alcanzar significancia estadística.</p> <p>La calidad de vida y EA no mostró diferencias significativas.</p>
Dachs et al., (2021), Nueva Zelanda. (37)	Ensayo clínico, de intervención, aleatorizado.	n=15 Edad promedio= 72- 74 años Genero= 12 H y 3 M	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 1g/kg/día (máx. 75g/día).</li> <li>2. 4 días antes de la cirugía.</li> <li>3. Cáncer de colon.</li> <li>4. Estadios I-IV.</li> </ol>	<p>Aumento significativo de vitamina C en plasma, eritrocitos, tejido tumoral y mucosa normal.</p> <p>Reducción de marcadores de hipoxia tumoral (GLUT1, CA-IX, VEGF).</p> <p>No se observaron efectos adversos graves.</p> <p>No hubo cambios en calidad de vida.</p> <p>Tumores post-infusión mostraron menor activación de HIF.</p>

**Tabla 1.** Características de los estudios incluidos en la revisión. Continuación

Referencia (Autor, año, país)	Diseño de estudio	Características de participantes (Número de muestra, edad, género)	Variables (Dosis de VCI. Tiempo de intervención, tipo de cáncer y estadio)	Resultados claves
Furqan et al., (2022), EE. UU. (38)	Ensayo clínico, fase II, abierto, de un solo brazo.	n=38 Edad promedio= 63 años. Genero= 25 H y 13 M.	1. 75 g de VIC, 2 veces por semana. 2. Por 12 semanas, con 4 ciclos de quimioterapia. Tipo de cáncer: NSCLC avanzado, estadios IV o recurrente.	Tasa de respuesta objetiva: Control de enfermedad: 84,2%. Mediana de supervivencia libre de progresión: 5,7 meses. Mediana de supervivencia global: 12,8 meses. Perfil de seguridad aceptable; sin eventos adversos graves atribuibles a vitamina C. Mecanismo propuesto: generación de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> extracelular que, al ingresar a células tumoraes con alto contenido de hierro, produce radicales hidroxilo (•OH) mediante reacción de Fenton, causando daño oxidativo selectivo. Posible efecto inmunomodulador.
Bodeker, K.L. et al. (2024), EE. UU. (39)	Ensayo clínico aleatorizado, controlado, abierto y multicéntrico (fase II).	n = 34 Edad promedio = 58,5 – 65 años Género = 19 H y 15 M	1. 75 g 2. 3 veces por semana, en ciclos de 4 semanas. 3. Adenocarcinoma ductal pancreático. 4. Estadio IV (metastásico)	La adición de ascorbato farmacológico a gemcitabina + nab-paclitaxel duplicó la supervivencia global (16 meses vs 8,3 meses) y prolongó la supervivencia libre de progresión (6,2 meses vs 3,9 meses). Menor incidencia de toxicidad hematológica (anemia, neutropenia, trombocitopenia) y sin deterioro de la calidad de vida. Los pacientes toleraron mayores dosis acumuladas de quimioterapia y mostraron mejor estado funcional y menor deterioro clínico.

**Tabla 1.** Características de los estudios incluidos en la revisión. Continuación

Referencia (Autor, año, país)	Diseño de estudio	Características de participantes (Número de muestra, edad, género)	Variables (Dosis de VCI. Tiempo de intervención, tipo de cáncer y estadio)	Resultados claves
Mansoor, Farah et al. (2021), Pakistán. (40)	Ensayo clínico intervencionista, monocéntrico, simple ciego y de grupos paralelos.	n = 350 Edad promedio = 57 años Genero = 100% mujeres	1. 25 g 2. 1 vez por semana, durante 4 semanas. 3. Cáncer de mama. 4. Estadios IIA – IIIb (UICC).	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La administración de vitamina C intravenosa redujo significativamente la gravedad de los síntomas asociados al tratamiento del cáncer de mama: Náuseas (p = 0,0003), pérdida de apetito (p = 0,007), dolor tumoral (p &lt; 0,0001), fatiga (p &lt; 0,0001) e insomnio (p &lt; 0,0001).</li> <li>- No se observaron cambios significativos en diarrea, vómitos u otros síntomas en el grupo control.</li> <li>- No se reportaron nuevos efectos adversos.</li> <li>- La terapia complementaria con vitamina C mejoró significativamente la calidad de vida, disminuyó los síntomas gastrointestinales y neurológicos, y permitió una mejor tolerancia al tratamiento oncológico.</li> </ul>
Mikirova N (2020), EE.UU (41)	Ensayo clínico abierto, no controlado de fase I	n =17 Edad promedio = N/I Género= 10 H y 7 M	1.10-50 gr 2. 6 a 8 semanas 3. Cáncer de colon 4. Terminal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La terapia con vitamina C intravenosa continua fue segura, con efectos adversos leves como náuseas, fatiga, edema y sequedad de boca. Solo un paciente presentó cálculos renales, y tenía antecedentes.</li> <li>- Los biomarcadores sanguíneos que se correlacionan con la supervivencia obtuvieron una mejora durante el tratamiento con vitamina C intravenosa.</li> </ul>

## **6. DISCUSIÓN**

### ***Síntesis general de la evidencia***

La evidencia disponible indica que la administración de vitamina C por vía intravenosa (IVC) como terapia coadyuvante en personas adultas con cáncer muestra resultados alentadores pero heterogéneos, modulados por el tipo de neoplasia, el estadio, la dosis y el esquema asociado (34-41). En conjunto, los estudios incluidos sugieren seguridad y buena tolerabilidad, con señales de beneficio clínico en contextos específicos y/o en desenlaces centrados en el paciente.

Estos hallazgos son fisiológicamente plausibles considerando que la vía intravenosa permite alcanzar concentraciones farmacológicas en rango milimolar, no alcanzables por vía oral debido a la saturación intestinal y la regulación renal (26,27).

### ***Efectos observados según tipo de cáncer***

En cáncer de páncreas metastásico, la adición de IVC (75 g, 3 veces/semana) a gemcitabina/nab-paclitaxel se asoció a mejores resultados clínicos como la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en comparación con quimioterapia sola, sin incremento significativo de toxicidad, lo que aporta una señal positiva en una neoplasia de mal pronóstico (39). En contraste, en cáncer colorrectal metastásico (ensayo fase III VITALITY), la combinación IVC +

FOLFOX ± bevacizumab no mejoró la supervivencia libre de progresión ni la supervivencia global en la población estudiada; no obstante, se observó una tendencia favorable en el subgrupo con mutación RAS, lo que respalda la exploración de biomarcadores de selección (34).

En cáncer de pulmón no microcítico avanzado, la combinación de IVC (75 g, 2 veces/semana) con quimioterapia basada en platinos incrementó la tasa de respuesta objetiva (34,2%) respecto al valor histórico esperado, con control de enfermedad del 84,2% y sin nuevas señales de toxicidad, además de una modulación inmunitaria con incremento de linfocitos T CD8 efectores (38). En cáncer de próstata resistente a castración, la adición de 1 g/kg de IVC a docetaxel no mejoró la respuesta bioquímica (PSA50), la progresión radiográfica ni la calidad de vida frente a placebo, lo que sugiere un efecto neutro en este contexto (36).

En cáncer de mama en tratamiento activo, la IVC semanal (25 g) se asoció con reducción de la severidad de síntomas (náuseas, fatiga, dolor, anorexia, insomnio), traducida en mejor calidad de vida (40). En estudios de colon/recto, la IVC continua o en ventana prequirúrgica aumentó los niveles de ascorbato en plasma, eritrocitos y tejido tumoral, además, redujo marcadores de hipoxia (incluido HIF-1 $\alpha$ ), confirmando penetración tumoral y modulación del microambiente (37,41).

### ***Dosis y esquemas de administración***

Los estudios abarcan desde infusiones continuas de 10–50 g (41) hasta dosis farmacológicas de 75–100 g administradas intermitentemente (35,38,39). El estudio farmacocinético demostró que la IVC sigue cinética de primer orden hasta 75 g, con plateau de C<sub>max</sub> cercano a 100 g, eliminación renal prácticamente completa a 24 h y sin dosis máxima tolerada alcanzada (35).

### ***Mecanismos biológicos propuestos***

Los estudios incluidos en esta revisión postulan que la vitamina C intravenosa (IVC) ejerce su actividad a través de distintas vías biológicas que pueden actuar de manera sinérgica o dependiente del contexto tumoral. El mecanismo más frecuentemente reportado es la inducción de estrés oxidativo selectivo. Según Wang et al. (34), en tumores con mutación RAS, la forma oxidada de la vitamina C ingresa vía GLUT1, consumiendo glutatión y generando especies reactivas de oxígeno (ROS) que inactivan la enzima GAPDH; esto bloquea la glucólisis y precipita una crisis energética letal.

Esta vía pro-oxidante es respaldada por Furqan et al. (38) y Bodeker et al. (39), quienes describen la generación extracelular de peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) y su reacción con hierro redox-activo (reacción de Fenton) para producir daño citotóxico y sensibilización a la quimioterapia. Sin embargo, la universalidad de este mecanismo es cuestionada por Paller et al. (36), cuyos resultados no

mostraron los cambios esperados en biomarcadores de estrés oxidativo, sugiriendo que este efecto podría no manifestarse en todos los entornos clínicos.

Paralelamente a la citotoxicidad directa, se han identificado mecanismos de regulación molecular y genética. Dachs et al. (37) y Mikirova (41) coinciden en que la IVC actúa como cofactor de dioxigenasas, facilitando dos procesos clave: la regulación epigenética mediante la desmetilación del ADN y las histonas (reactivando genes supresores de tumores), y la degradación del factor inducible por hipoxia (HIF-1 $\alpha$ ), lo cual reduce la angiogénesis y marcadores agresivos como GLUT1. Por otro lado, Mansoor et al. (40) proponen un mecanismo divergente enfocado en la protección sistémica: la IVC actuaría reponiendo reservas antioxidantes y neutralizando el exceso de ROS generado por los tratamientos oncológicos, mejorando la calidad de vida sin interferir en la eficacia antitumoral.

En concordancia con lo reportado anteriormente, la literatura respalda la plausibilidad biológica de estos hallazgos a través de mecanismos convergentes: (i) a concentraciones farmacológicas, el ascorbato genera peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) en el microambiente tumoral, induciendo estrés oxidativo selectivo, apoptosis y/o ferroptosis en células neoplásicas con mayor hierro redox-activo y menor capacidad antioxidante, lo que sensibiliza la respuesta a la quimioterapia/radioterapia (26,28,30,31); (ii) actúa como cofactor de dioxigenasas dependientes de 2-oxoglutarato (TET y JHDMS), promoviendo

hidroximetilación y desmetilación de ADN/histonas, con reexpresión de genes supresores y diferenciación de células madre tumorales (11,22,28); (iii) favorece la hidroxilación y degradación de HIF-1 $\alpha$ , modulando la respuesta a la hipoxia y vías relacionadas con la angiogénesis y la progresión tumoral (22,28,30); y (iv) altera el metabolismo energético tumoral al inhibir la glucólisis, precipitando crisis energética y reduciendo proliferación (26,28). La evidencia clínica en cáncer de colon (37) respalda la reducción de marcadores de hipoxia en tejido tumoral tras IVC, coherente con estas rutas (22,28,30).

### ***Seguridad y tolerabilidad***

En los estudios analizados, la IVC mostró un perfil de seguridad favorable, sin señal de nefrotoxicidad atribuible y con eventos adversos principalmente leves o esperables por la terapia estándar (37,39). El estudio farmacocinético confirma ausencia de toxicidad significativa incluso con 100 g y aclaramiento urinario completo a 24 h (35). La selección adecuada de pacientes, en particular el cribado de deficiencia de G6PD y la verificación de función renal preservada, constituye una medida preventiva esencial (27,34,37,39).

### ***Limitaciones y vacíos de investigación***

La consistencia de la evidencia está restringida por la heterogeneidad metodológica (dosis, frecuencia, duración), tamaños muestrales moderados y, en algunos casos, ausencia de control/cegamiento o naturaleza exploratoria

(38,40,41). Persisten interrogantes sobre los contextos biológicos en los que la vitamina C intravenosa puede generar un mayor beneficio clínico.

En el ensayo VITALITY, realizado en pacientes con cáncer colorrectal metastásico, se observó una mejor respuesta en el subgrupo con mutación RAS (34), lo que sugiere la necesidad de biomarcadores predictivos y de estratificación molecular para identificar a los grupos con mayor beneficio, como ha sido reportado anteriormente (28,30). Igualmente, se requiere estandarizar esquemas de dosificación y calendarios en relación temporal con la quimioterapia y evaluar de forma sistemática desenlaces centrados en el paciente (calidad de vida, toxicidad acumulada), además de parámetros inmunológicos y de estrés oxidativo, tal como lo sugieren estudios clínicos y revisiones del tema, anteriores a la presente investigación (22,28,30,31).

### ***Implicancias clínicas y líneas futuras***

La IVC puede considerarse una intervención complementaria segura y potencialmente útil en escenarios seleccionados, como en cáncer de páncreas y pulmón, en combinación con esquemas citotóxicos donde la sinergia oxidativa sea plausible (28,39). No obstante, fuera de protocolos de investigación, su utilización generalizada no está justificada con la evidencia actual. Se requieren ensayos controlados de fase avanzada con estandarización de dosis ( $\geq 75$  g), calendarios y criterios de elegibilidad, incorporando biomarcadores (p. ej., perfiles

mutacionales como RAS, estado redox, transporte SVCT/GLUT) y medidas de calidad de vida (22,26,28,30).

### ***Síntesis general***

En resumen, la ICV representa una terapia coadyuvante prometedora, con fundamento biológico sólido y perfil de seguridad favorable. Su eficacia clínica parece depender del tipo de tumor, del tratamiento con el que se combine y de las características moleculares del paciente o del propio tumor. La evidencia disponible muestra resultado alentadores en cáncer de páncreas y pulmón, con mejoras sintomáticas y funcionales en pacientes con cáncer de mama, mientras que, en otras neoplasias, como el cáncer de próstata resistente a la castración, el efecto ha sido neutral (36,38,39,40). No obstante, para consolidar su papel clínico es necesario realizar ensayos confirmatorios de mayor escala y avanzar en el desarrollo de biomarcadores que permitan seleccionar y monitorear mejor a los pacientes candidatos a esta terapia.

## **7. CONCLUSIONES**

La vitamina C intravenosa se presenta como una terapia complementaria segura y bien tolerada en pacientes adultos con cáncer. Los estudios revisados muestran beneficios clínicos en cáncer de páncreas, pulmón y mama, especialmente en combinación con quimioterapia, mejorando la supervivencia y calidad de vida. Sin embargo, en otros tipos como próstata y colorrectal metastásico, los resultados fueron neutros. Los mecanismos propuestos incluyen estrés oxidativo selectivo, modulación epigenética y regulación de la hipoxia tumoral. Aunque los hallazgos son prometedores, se requiere mayor evidencia clínica para definir su eficacia, dosis óptima y criterios de aplicación.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-. Instituto Nacional del Cáncer. ¿qué es el cáncer? [Internet]. Bethesda (MD): Instituto Nacional del Cáncer (NIH); [actualizado el 5 de mayo de 2021; citado el 15 de abr de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
2. Sánchez C. Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: fisiopatología del cáncer. *Rev Clin Med Las Condes*. 2023; 24(4): 553-562.
3. World Health Organization. cancer [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022 [citado 2025 abr 18]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
4. International Agency of Research on Cancer, OMS. Cancer Today.Data visualization tools for exploring the global cancer burden in 2020 [Internet]. Ginebra; 2020. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars>
5. OMS. Cancer [Internet]. 2021. Disponible en : [https://www.who.int/es/health-topics/cancer#tab=tab\\_1](https://www.who.int/es/health-topics/cancer#tab=tab_1)
6. Parra-Soto SL, López S, Rodríguez-Osiac L, Celis-Morales C. El preocupante escenario del cáncer en Chile y sus proyecciones, ¿qué estamos haciendo? *Rev Med Chile*. 2023;151(12):1654–6. <https://acortar.link/bFkn4n>

7. Hunyady J. The result of vitamin C treatment of patients with cancer: conditions influencing the effectiveness. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 15;23(8):4380. doi: 10.3390/ijms23084380. PMID: 35457200.
8. Ardila E. Las medicinas complementarias y el cáncer. *Rev Colomb Cancerol.* 2010;14(3):127. <https://www.revistacancercol.org/index.php/cancer/article/download/458/310/2140>
9. Merino Estopiñan M, Moles Ibañez ML, Negro Robres FJ, Alcon Ariño CM, Davile Garcia L, Merino Alcon M. Terapias complementarias en pacientes oncológicos: evidencia y controversia. *Ocronos.* 2025;8(6):857. Disponible en: <https://revistamedica.com/terapias-complementarias-pacientes-oncologicos-controversia>
10. Khan S, Khan A, Khan M, Khan S, Khan A, Khan M, et al. Toward personalized cancer management: Role of precision nutrition–diet interventions. *Clin Nutr ESPEN.* 2024;66:1–9. doi:10.1016/j.clnesp.2024.05.005
11. Satheesh NJ, Samuel SM, Büsselberg D. Combination therapy with vitamin C could eradicate cancer stem cells. *Biomolecules.* 2020;10(1):79. doi:10.3390/biom10010079
12. National Human Genome Research Institute. Ciclo celular [Internet]. Bethesda (MD): NHGRI; 2025 [citado 2025 jun 26]. Disponible en: <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Ciclo-celular>

13. Valle-Mendiola A, Weiss Steider B. Origen molecular del cáncer. Vertientes. Revista Especializada en Ciencias de la Salud. 2003;6(1):3–8. Disponible en: <https://www.revistas.unam.mx/index.php/vertientes/article/view/33236>
14. CancerQuest. División de la célula [Internet]. Atlanta (GA): Emory University; [fecha de consulta: 26 de junio de 2025]. Disponible en: <https://cancerquest.org/es/biologia-del-cancer/division-de-la-celula>
15. Nature Education. Cell Division and Cancer [Internet]. Scitable by Nature Education; [citado 2025 jun 26]. Disponible en: <https://www.nature.com/scitable/topicpage/cell-division-and-cancer-14046590>
16. Instituto Nacional del Cáncer. Metástasis: Cómo se disemina el cáncer [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute; [citado 2025 jun 26]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cancer-metastatico>
17. CancerQuest. Cómo se propaga el cáncer (metástasis) [Internet]. Atlanta (GA): Emory University; [citado 2025 jun 26]. Disponible en: <https://cancerquest.org/es/biologia-del-cancer/metastasis>
18. Mayo Clinic. Cáncer: síntomas y causas [Internet]. Rochester (MN): Mayo Foundation for Medical Education and Research; [citado 2025 jun 26]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/cancer/symptoms-causes/syc-20370588>
19. Instituto Nacional del Cáncer. Factores de riesgo de cáncer [Internet].

Bethesda (MD): National Cancer Institute; [citado 2025 jun 26]. Disponible en:

<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo>

20. Adrianza de Baptista G, Murillo Melo C. Cáncer-vitaminas-minerales: Relación compleja. Arch Latinoam Nutr [Internet]. 2014 dic [citado 2025 jun 26];64(4):313–21. Disponible en:

[https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-06222014000400001](https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06222014000400001)

21. Hernando-Requejo O, García de Quinto H, Rubio Rodríguez MC. Nutrición como factor epigenético regulador del cáncer. Nutr Hosp [Internet]. 2019 jul [citado 2025 jun 26];36(Ext 3):53–7. Disponible en:

<https://www.nutricionhospitalaria.org/articles/02810/show>

22. Lykkesfeldt J, Carr AC. Vitamin C. Adv Nutr. 2024;15:100155. doi: 10.1016/j.advnut.2023.100155.

23. Villagrán M, Muñoz M, Díaz F, Troncoso C, Celis-Morales C, Mardones L. Una mirada actual de la vitamina C en salud y enfermedad. Rev Chil Nutr [Internet]. 2019 dic [citado 2025 jun 26];46(6):800–8. Disponible en:

[https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75182019000600800](https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182019000600800)

24. Castillo-Velarde ER. Vitamina C en la salud y en la enfermedad. Rev Fac Med Hum. 2019;19(4):95–100. Disponible en:

<http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S2308->

[05312019000400014&script=sci\\_abstract](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S2308-05312019000400014&script=sci_abstract)

25. Office of Dietary Supplements, National Institutes of Health. Vitamina C - Datos en español [Internet]. Bethesda (MD): NIH; [citado 2025 jun 26]. Disponible en:

<https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminC-DatosEnEspañol/> [1](<https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminC-DatosEnEspañol/>)

26. Mussa A, Idris RAM, Ahmed N, Ahmad S, Murtadha AH, Al Astani TAD, et al. High-dose vitamin C for cancer therapy. Pharmaceuticals [Internet]. 2022 Jun 3 [citado 2025 jun 26];15(6):711. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1424-8247/15/6/711>

27. Doseděl M, Jirkovský E, Macáková K, Kujovská Krčmová L, Javorská L, Pourová J, et al. Vitamin C—Sources, physiological role, kinetics, deficiency, use, toxicity, and determination. Nutrients [Internet]. 2021 Feb 13 [citado 2025 jun 26];13(2):615. Disponible en: [Vitamin C—Sources, Physiological Role, Kinetics, Deficiency, Use, Toxicity, and Determination](#)

28. Böttger F, Vallés-Martí A, Cahn L, Jimenez CR. High-dose intravenous vitamin C, a promising multi-targeting agent in the treatment of cancer. J Exp Clin Cancer Res [Internet]. 2021 [citado 2025 jun 26];40(1):343. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02134-y>

29. Monti DA, Mitchell E, Bazzan AJ, Littman S, Zabrecky G, Yeo CJ, et al. Phase I evaluation of intravenous ascorbic acid in combination with gemcitabine and erlotinib in patients with metastatic pancreatic cancer. *PLoS One*. 2012;7(1):e29794. doi: 10.1371/journal.pone.0029794.
30. Doskey CM, Buranasudja V, Wagner BA, Wilkes JG, Du J, Cullen JJ, et al. Tumor cells have decreased ability to metabolize H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Implications for pharmacologic ascorbate in cancer therapy. *Redox Biol*. 2016;10:274-284. doi:10.1016/j.redox.2016.10.010.
31. Ma Y, Chapman J, Levine M, Polireddy K, Drisko J, Chen Q. High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy. *Sci Transl Med*. 2014;6(222):222ra18. doi:10.1126/scitranslmed.3007154.
32. Verdejo C, Tapia-Benavente L, Schuller-Martínez B, Vergara-Merino L, Vargas-Peirano M, Silva-Dreyer AM. What you need to know about scoping reviews. *Medwave* [Internet]. 2021;21(2):e8144. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33914717/>
33. ricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and Explanation. *Ann Intern Med*. 2018;169(7):467-73. doi: 10.7326/M18-0850
34. Wang F, He MM, Xiao J, Zhang YQ, Yuan XL, Fang WJ, et al. A randomized, open-label, multicenter, phase 3 study of high-dose vitamin C plus FOLFOX

bevacizumab versus FOLFOX bevacizumab in unresectable untreated metastatic colorectal cancer (VITALITY study). *Clin Cancer Res.* 2022;28(19):4232–9. doi:10.1158/1078-0432.CCR-22-0655.

35. Chen P, Reed G, Jiang J, Wang Y, Sunega J, Dong R, et al. Pharmacokinetic evaluation of intravenous vitamin C: a classic pharmacokinetic study. *Clin Pharmacokinet.* 2022;61(9):1237–49. doi:10.1007/s40262-022-01142-1.

36. Paller CJ, Zahurak ML, Mandl A, Metri NA, Lalji A, Heath E, et al. High-dose intravenous vitamin C combined with docetaxel in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomized placebo-controlled phase II trial. *Cancer Res Commun.* 2024;4(8):2174–82. doi:10.1158/2767-9764.CRC-24-0225.

37. Dachs GU, Gandhi J, Wohlrab C, Carr AC, Morrin HR, Pullar JM, Bayer SB, Eglinton TW, Robinson BA, Vissers MCM. Vitamin C administration by intravenous infusion increases tumor ascorbate content in patients with colon cancer: a clinical intervention study. *Front Oncol.* 2021;10:600715. doi:10.3389/fonc.2020.600715

38. Furqan M, Abu-Hejleh T, Stephens LM, Hartwig SM, Mott SL, Pulliam CF, Petronek M, Henrich JB, Fath MA, Houtman JC, et al. Pharmacological ascorbate improves the response to platinum-based chemotherapy in advanced stage non-small cell lung cancer. *Redox Biol.* 2022;53:102318. doi:10.1016/j.redox.2022.102318

39. Bodeker KL, Smith BJ, Berg DJ, Chandrasekharan C, Sharif S, Fei N, et al. A randomized trial of pharmacological ascorbate, gemcitabine, and nab-paclitaxel for metastatic pancreatic cancer. *Redox Biol* [Internet]. 2024 Nov;77:103375. doi:10.1016/j.redox.2024.103375. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39369582/>
40. Mansoor F, Kumar S, Rai P, Anees F, Kaur N, Devi A, et al. Impact of intravenous vitamin C administration in reducing severity of symptoms in breast cancer patients during treatment. *Cureus* [Internet]. 2021 May 6;13(5):e14867. Disponible en: <https://doi.org/10.7759/cureus.14867>
41. Mikirova N. Continuous ascorbate infusions in the management of the patients with advanced colon cancer. *Funct Foods Health Dis*. 2020;10(9):407–418. doi:10.31989/ffhd.v10i9.740.