

EFFECTO DE LA ADMINISTRACIÓN INTRAVENOSA DE VITAMINA C EN EL
TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CÁNCER

POR:

KARLA FABIOLA MENA FUENTES

MARCELA ABIGAIL VÁSQUEZ BOCAZ

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

DOCENTES GUÍAS:

Elizabeth Venegas Arias

Diamela Carías Picón

Mayo, 2021

CONCEPCIÓN

DEDICATORIA

Dedicado a nuestras familias, a los docentes guías, a los profesores de la universidad y estudiantes del área de la salud y a todas las personas que nos acompañaron en este proceso lleno de conocimientos.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a mis padres y mis hermanas que siempre han estado en todas las situaciones apoyándome ya sea buenas o malas. También quiero agradecer a mi pololo que me acompañó en todo el proceso y me dio la fortaleza y motivación para seguir y no rendirme en este proceso de aprendizaje. Y por último y no menos importante, quiero agradecer con todo mi corazón a las profesoras Elizabeth y Diamela por ayudarme y apoyarme en estos últimos años y en este gran trabajo que hicimos junto a mi compañera.

Agradezco al pilar fundamental en mi vida, mi familia, por su infinito amor y apoyo incondicionales, a mi compañera de trabajo Karla por su iniciativa, paciencia y dedicación, a nuestras docentes Elizabeth y Diamela por entregarnos las herramientas necesarias para llevar a cabo este proyecto de forma exitosa y, por último, a mi mascota por hacerme compañía durante tantas noches de trabajo y desvelo. Gracias a todas y cada una de las personas que me entregaron la motivación suficiente para seguir adelante en este gran esfuerzo de años que culminó con el desarrollo de esta tesis.

RESUMEN

Introducción: El cáncer es una enfermedad caracterizada por el desarrollo de células anormales que se reproducen y se diseminan sin control por el organismo formando tumores que destruyen a los tejidos sanos. A lo largo de los años se han propuesto una gran variedad de tratamientos que pueden utilizarse por sí solos o como terapias de apoyo, entre las cuales podemos encontrar la administración de vitamina C intravenosa. Sin embargo, la efectividad de este tratamiento aún se encuentra en estudio. **Objetivo:** Determinar el efecto de la administración intravenosa de vitamina C en pacientes con cáncer. **Materiales y métodos:** Se realizó una revisión bibliográfica narrativa, mediante una búsqueda exhaustiva en las bases de datos PubMed, Semantic scholar, Google scholar. Los estudios fueron complementados por publicaciones específicas encontradas mediante una búsqueda manual. Se incluyeron artículos primarios que cumplieran con los criterios de inclusión, donde se evaluaban los efectos del uso de vitamina C intravenosa como parte del tratamiento contra el cáncer. Las variables analizadas fueron tipos de cáncer, dosis intravenosas de vitamina C, síntomas del cáncer, tipo de tratamiento del cáncer, estadio del cáncer y tiempo de tratamiento. **Resultados:** Se seleccionaron un total de 8 artículos para incluirlos en la revisión narrativa. Estos estudios sugieren efectos mayoritariamente positivos en diversos aspectos como tamaño del tumor, sobrevida del paciente, efectividad del tratamiento principal y reducción de sintomatología. Sin embargo, existen diferencias importantes en cuanto a tamaños muestrales, terapias principales y los tipos y estadios de cáncer incluidos en cada artículo, por lo tanto, no es posible generalizar estos resultados a todos los pacientes oncológicos. **Conclusión:** Los resultados de esta revisión indican que la terapia de vitamina C intravenosa tiene un gran potencial como terapia secundaria contra el cáncer ya que causa una mejoría en múltiples aspectos de la enfermedad como lo son tamaño tumoral, sintomatología y pronóstico de sobrevida, dependiendo del estadio del tumor y la terapia principal. Adicionalmente, su administración es segura y presenta efectos adversos mínimos, mejorando la adherencia al tratamiento y calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: Cáncer, vitamina C intravenosa, ácido ascórbico farmacológico.

TABLA DE CONTENIDOS

DEDICATORIA	2
AGRADECIMIENTOS	3
RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	6
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
MARCO TEÓRICO	12
1. Vitamina C	12
2. Cáncer	15
3. Administración de vitamina C intravenosa en pacientes con cáncer	19
HIPÓTESIS	21
OBJETIVOS	22
Objetivo general	22
Objetivos específicos	22
MATERIALES Y MÉTODOS	24
Diseño de investigación	24
Definición de variables de estudio	24
Unidad de Análisis	25
Criterios de Selección	25
Recolección de Datos	27
Plan de análisis	28
RESULTADOS	30
DISCUSIÓN	45
CONCLUSIÓN	48

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad caracterizada por el desarrollo de células anormales que se reproducen y se diseminan sin control por el organismo (1). Normalmente las células se dividen y luego de un determinado tiempo, mueren de forma programada mediante un proceso denominado apoptosis; sin embargo, las células cancerosas pierden esta capacidad para autodestruirse y, además, se dividen casi sin límite por causa de mutaciones genéticas (2). La multiplicación celular puede llegar hasta tal punto de formar masas anormales de tejido denominadas tumores que, al expandirse, pueden destruir y sustituir a los tejidos sanos (1,2).

En el año 2018, se diagnosticaron 18,1 millones de individuos con cáncer y 9,6 millones murieron a causa de esta enfermedad, y se proyectan aumentos significativos hacia el final de la década, a causa de factores de riesgo como crecimiento y envejecimiento de la población mundial, malos hábitos como consumo excesivo de alcohol, tabaco, baja ingesta de frutas y verduras y falta de actividad física. (3,4).

En Chile en el año 2014 el cáncer fue catalogado como la segunda causa de muerte a nivel país según datos entregados por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la primera causa en regiones como Arica, Maule y Biobío (4). En el 2020 se presentaron más de 28.500 muertes producto de esta enfermedad y más de 54.000 casos nuevos según

estadísticas presentadas por el Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) (4,5).

Si bien en la actualidad aún no existe una cura para el cáncer, a lo largo de los años se han desarrollado diversos tratamientos para ayudar a impedir el avance de esta enfermedad, aumentando la expectativa de vida. Aparte de procedimientos ya considerados tradicionales como la cirugía oncológica para extirpar tumores, la quimioterapia o radioterapia, que consisten en la utilización de fármacos y radiación respectivamente para destruir las células cancerígenas, existen terapias alternativas que aún se encuentran en estudio. Una de estas terapias consiste en la administración de dosis elevadas de vitamina C por vía intravenosa, ya que este micronutriente posee diversas propiedades que pueden resultar beneficiosas para el organismo en la batalla contra el cáncer si es administrada en proporciones adecuadas (6).

La vitamina C es un micronutriente esencial para los seres humanos. Además de ser un potente antioxidante, es cofactor de varias enzimas biosintéticas y reguladoras, participando incluso en la modulación epigenética del ADN (7). Igualmente, es un contribuyente vital para el sistema inmune, por lo que su deficiencia puede significar un deterioro en las defensas del cuerpo e incluso mayor riesgo de contraer infecciones u otras enfermedades (8). Debido a lo comentado anteriormente, y que la desregulación epigenética es un promotor de malignidad tumoral (9), se cree que la vitamina C puede desempeñar un

papel importante como agente anticancerígeno epigenético y también como agente inmunitario (10).

Desde que fue descubierto que sus propiedades como antioxidante y modulador de procesos de señalización celular podrían hacerla potencialmente tóxica para las células cancerosas, se ha experimentado utilizando la vitamina C en distintas dosis como parte del tratamiento contra el cáncer (11). Sin embargo, los resultados de estudios controlados y aleatorizados que evaluaron la suplementación con vitamina C en forma de píldoras, obtuvieron resultados inconclusos (12).

En años recientes, se ha descubierto que tratamientos con vitamina C intravenosa en dosis farmacológicas mostraron resultados más favorables, lo que renovó el interés por su uso como terapia contra el cáncer por sí sola y también combinada con tratamientos tradicionales (6, 12). Tal efecto puede deberse a que, al ser administrada por infusión intravenosa, la vitamina C alcanza concentraciones más altas en sangre que ingerida de forma oral, sugiriendo que se necesitan altas dosis para que se manifieste una mejoría (6).

Algunos estudios han demostrado que el uso de vitamina C intravenosa es una intervención de apoyo segura para disminuir la inflamación en pacientes oncológicos y para mejorar los síntomas relacionados a la deficiencia de vitaminas, procesos de la enfermedad, y efectos secundarios de los

tratamientos estándar contra el cáncer (6). También se ha encontrado evidencia de que esta vitamina elimina selectivamente las células tumorales y se dirige a las células madre cancerosas cuando se administra junto con fármacos quimioterapéuticos (13).

No obstante, otras investigaciones han puesto de manifiesto distintos resultados dependiendo del tipo y estadio del cáncer. Por ejemplo, en un estudio realizado con pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración, la vitamina C intravenosa no disminuyó la concentración del antígeno prostático específico ni interrumpió el crecimiento de los tumores (14). Tampoco se ha encontrado evidencia concluyente de que esta terapia tenga un efecto antitumoral en pacientes con cáncer avanzado, ni como potenciador de la efectividad de tratamientos como la quimioterapia. Sin embargo, se cree que podría ser útil como tratamiento paliativo, reduciendo la manifestación de síntomas asociados a la enfermedad y, por lo tanto, mejorando la calidad de vida de los pacientes terminales (11,15).

Debido a que el tema sigue estando en investigación y que los resultados de los estudios disponibles son contradictorios, es necesario actualizar el conocimiento y recopilar información con énfasis en los hallazgos más recientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En base a lo expuesto anteriormente, se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es el efecto de la administración intravenosa de vitamina C en pacientes con cáncer?

MARCO TEÓRICO

1. Vitamina C

1.1. Generalidades

El ácido ascórbico, comúnmente conocido como vitamina C, es un micronutriente esencial para los seres humanos que cumple diversos roles fundamentales en la mantención de la buena salud de nuestro cuerpo (16). Esta vitamina es de tipo hidrosoluble y nuestro organismo no posee la capacidad de sintetizarla ni reservarla en grandes cantidades, por lo tanto, debe ser incorporada constantemente a través de la dieta (16,17). La recomendación de ingesta diaria para evitar una hipovitaminosis va desde los 40 mg hasta los 120 mg dependiendo del sexo y etapa del ciclo vital de la persona (18).

1.2. Funciones

La vitamina C tiene múltiples funciones que benefician distintos aspectos de nuestro organismo, entre las que destaca su rol como antioxidante, neutralizando los radicales libres y así reduciendo el daño celular causado por estos (18). Ejemplo de ello es su participación en la biosíntesis de sustancias que inhiben la peroxidación de fosfolípidos de membrana (19). Además, al ser un cofactor enzimático, participa en la regulación de procesos inmunitarios, epigenéticos, síntesis de tejidos y también participa en el metabolismo de algunos micronutrientes como la reducción y absorción del hierro y la regeneración de la vitamina E (16).

Rol en la síntesis de tejidos

La vitamina C es un cofactor de enzimas α -cetoglutarato dioxigenasas, que participan en el proceso de entrecruzamiento de fibras de colágeno. El colágeno es una proteína que forma parte de diversas estructuras incluyendo la piel, huesos y vasos sanguíneos, y su presencia en estos tejidos contribuye al buen funcionamiento y a su cicatrización en caso de injuria (16).

Rol inmunológico

Dada su participación en la síntesis de colágeno, contribuye también al mantenimiento de la integridad de las barreras primarias del sistema inmunológico, principalmente de la piel. Igualmente regula aspectos de la función leucocitaria como la respuesta inflamatoria, fagocitosis y apoptosis, además de proteger a las células frente al estrés oxidativo (8).

Rol epigenético

Los cambios epigenéticos son modificaciones que no afectan al ADN, pero sí al genoma, y por ende, a la expresión de genes (20). La vitamina C influye en la regulación de la expresión genética al ser cofactor de enzimas que participan en el proceso de metilación de histonas (16, 21).

Rol antioxidante

Esta vitamina es un potente antioxidante, es decir, dona electrones y de esta forma ayuda a prevenir el daño oxidativo que se va generando en nuestro organismo por causa de la acumulación de radicales libres. En los lípidos

participa con su rol mediante la regeneración de la vitamina E, pero también ayuda en la reparación de daños relacionados con la oxidación del ADN, por lo que es un mecanismo beneficioso para las personas con cáncer (22).

1.3. Déficit y consecuencias

El cuerpo humano no posee las enzimas necesarias para sintetizar la vitamina C, por lo tanto, sus requerimientos deben ser cubiertos mediante la dieta para prevenir una deficiencia que puede traer consecuencias tales como enfermedades neurodegenerativas y Escorbuto, patología cuyos síntomas incluyen fatiga, hiperqueratosis folicular, equimosis, xerosis, edemas en extremidades inferiores y lenta curación de heridas (23,24).

Algunos alimentos ricos en esta vitamina son los frutos cítricos y vegetales como el brócoli (25). En cuanto a los factores que pueden disminuir su concentración y biodisponibilidad encontramos, además de una baja ingesta, el tabaquismo, debido a la exposición al humo y sus toxinas, la insuficiencia renal por efecto de la diálisis y, finalmente, el cáncer por procesos inflamatorios de la enfermedad y efectos secundarios asociados a algunos tratamientos (16, 26).

2. Cáncer

2.1. Definición

El cáncer es definido por la OMS como un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo, caracterizadas por la presencia de tumores o neoplasias malignas (27). Estos tumores se producen a partir de un crecimiento sin control de células anormales, que pierden la capacidad de autodestruirse, por lo que su expansión es casi sin límite (1), llegando incluso a invadir distintos órganos mediante un proceso denominado metástasis, principal responsable de la muerte por cáncer (27).

En el 2020 se reportaron casi 10 millones de fallecimientos, siendo los tipos de cáncer que causaron mayor número de muertes los siguientes:

- Cáncer pulmonar (1.800.000 defunciones).
- Cáncer colorrectal (935.000 defunciones).
- Cáncer hepático (830.000 defunciones).
- Cáncer gástrico (769.000 defunciones).
- Cáncer de mama (685.000 defunciones).

A excepción del cáncer hepático, estos tipos fueron también los más diagnosticados el mismo año (27), y se prevé que para inicios de la próxima década el número de nuevos casos ascenderá un 32% con más de 5 millones de personas diagnosticadas por año en el continente americano, debido al envejecimiento poblacional y exposición a factores de riesgo (28).

2.2. Fisiopatología y causas

El origen de esta patología es multicausal e involucra factores genéticos propios de la persona, en conjunto con agentes externos físicos (radiaciones), químicos (toxinas) y/o biológicos (virus) (27). Dentro de los factores de riesgo encontramos elementos de índole ambiental, laboral, estilos de vida, estrés, infecciones crónicas, entre otros (29).

Los mecanismos de acción responsables de las alteraciones genéticas que finalmente transformarán las células normales en cancerosas, pueden ser genéticos (alteración estructural del genoma) o epigenéticos (alteración de enzimas o sustratos del genoma) (30). Este proceso de transformación recibe el nombre de carcinogénesis y es de origen monoclonal, es decir, comienza en una sola célula, que, debido a sus mutaciones, posee una alta tasa de división y cuya descendencia imita sus características (31). Normalmente estas células son eliminadas por el sistema inmune; sin embargo, las células replicadas pueden desarrollar capacidades que les permiten evadir el proceso, generando así un crecimiento tisular descontrolado y formación de tumores (31,32).

2.3. Tratamiento

Cada cáncer requiere de un tratamiento concreto para obtener resultados adecuados y eficaces, teniendo generalmente como objetivo principal curar la

enfermedad o prolongar la vida del paciente lo máximo posible (27). El tratamiento para utilizar dependerá del estadio de la enfermedad y qué órganos están siendo afectados (30).

Tratamientos tradicionales o convencionales

La mayoría de los pacientes oncológicos suelen recibir una combinación de tratamientos, siendo los más reconocidos la cirugía, radioterapia y quimioterapia (30). La cirugía consiste en la extirpación quirúrgica total o parcial de órganos que presentan tumores y, en algunos casos, de ganglios linfáticos para evitar la transmisión del cáncer a otras zonas del cuerpo; la quimioterapia consiste en la administración de fármacos para eliminar las células cancerosas y por último, la radioterapia consiste en la exposición a altas dosis de radiación para destruir las células cancerosas y reducir los tumores (30).

Tratamientos alternativos y complementarios

De acuerdo con el Instituto Nacional de Cáncer (29), la medicina alternativa es un término utilizado para productos y prácticas médicas no consideradas como parte de la atención médica convencional, mientras que la medicina complementaria se refiere a tratamientos que se usan junto con terapias tradicionales para potenciar su efectividad y/o sobrellevar de mejor manera los malestares producidos posterior a la aplicación de tratamientos que,

generalmente, afectan significativamente a los pacientes. Entre estos encontramos:

- Acupuntura
- Homeopatía
- Meditación
- Yoga
- Terapia nutricional

Terapia nutricional

En el cáncer puede manifestarse déficit de distintos macro o micronutrientes, dependiendo netamente del tipo de cáncer que se presente y de su gravedad, por lo que cada paciente tendrá una dieta y suplementos diferentes que le ayudarán a evitar complicaciones en su patología a lo largo del proceso. Una comparación es el cáncer pancreático versus el cáncer esofágico. En el cáncer pancreático, se va a ver afectado el páncreas que tiene función exocrina y endocrina. Al alterarse la función exocrina, habrá una disminución en la producción de enzimas pancreáticas, generando síntomas como pérdida de peso y esteatorrea, mientras que una falla endocrina provocará una escasez de hormonas que potenciarán la generación de diabetes mellitus, causando desnutrición asociada a problemas metabólicos (33). En cambio, el cáncer esofágico va a producir disfagia en los pacientes, lo que va a conducir a una desnutrición por bajo consumo de alimentos en la mayoría de ellos (34).

De acuerdo con lo anterior, a cada paciente se le debe entregar un plan de alimentación distinto dependiendo de sus necesidades y deficiencias, sin embargo, existen micronutrientes que se encuentran en déficit de forma general en los pacientes oncológicos. Esto se asocia a factores como anorexia, inflamación, infecciones y efectos secundarios de tratamientos como radioterapia y quimioterapia. Tal es el caso de la vitamina C, que por lo demás, ha sido objeto de investigación durante varios años debido a que sus propiedades podrían ser beneficiosas para los pacientes oncológicos, en especial cuando es administrada en grandes dosis (20, 35).

3. Administración de vitamina C intravenosa en pacientes con cáncer

La vitamina C ingerida por vía oral alcanza un nivel de absorción sumamente bajo, por ende, no tiene mayores efectos terapéuticos en enfermedades como el cáncer; sin embargo, cuando es administrada por vía intravenosa, su efecto puede ser hasta 70 veces más potente (35). Es así como, en la década de 1970, Linus Pauling desarrolló estrategias para usar dosis intravenosas de esta vitamina en pacientes con cáncer avanzado, obteniendo efectos positivos por lo que, hasta el día de hoy, se sigue evaluando como terapia para esta enfermedad (35).

De esta forma, algunas investigaciones han revelado que el efecto obtenido de las dosis intravenosas de vitamina C es benéfico para los pacientes oncológicos, ya que disminuye la inflamación, fortalece la inmunidad y además

mejora los síntomas relacionados con la patología y efectos secundarios de los tratamientos convencionales (12). También se ha determinado que las grandes dosis de vitamina C crean una acumulación tóxica de peróxido de hidrógeno, lo que hace que las células cancerosas lleguen a su muerte fácilmente, evitando la progresión de la enfermedad (36).

A pesar de tener resultados prometedores, este tema aún se encuentra en investigación y requiere de más evidencia, puesto que otros estudios han revelado que la efectividad de este tratamiento puede variar dependiendo de factores como el tipo y estadio del cáncer (14,15). La presente revisión narrativa se centrará en resumir, discutir y validar el efecto de la administración intravenosa de vitamina C en el tratamiento de pacientes con cáncer.

HIPÓTESIS

La administración intravenosa de vitamina C en pacientes con cáncer, tiene efectos beneficiosos tanto en la progresión de la enfermedad como en los síntomas.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar el efecto de la administración intravenosa de vitamina C en pacientes con cáncer.

Objetivos específicos

- Determinar el efecto de la administración intravenosa de vitamina C sobre el crecimiento tumoral.
- Determinar el efecto de la administración intravenosa de vitamina C sobre los síntomas manifestados por pacientes oncológicos.
- Determinar el efecto de la administración intravenosa de vitamina C en la sobrevida de los pacientes oncológicos.
- Determinar la dosis mínima de vitamina C que produce efectos favorables para los pacientes oncológicos.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de investigación

Se realizó una revisión bibliográfica narrativa, que corresponde a un tipo de estudio cuyo principal objetivo es explorar, describir y discutir un tema de forma amplia, considerando múltiples factores desde un punto de vista teórico y de contexto, la cual facilita a los demás profesionales la adquisición de más conocimientos (37). De acuerdo con esto, se analizó el uso de dosis intravenosas de vitamina C en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Definición de variables de estudio

Las variables que se definieron en este estudio fueron: 1) Tipos de cáncer; 2) Dosis intravenosas de vitamina C; 3) Síntomas del cáncer, los cuales corresponden a un conjunto de manifestaciones clínicas incluyendo cansancio, dolor, hemorragias, náuseas y vómitos 4) Tipo de tratamiento del cáncer, que se define como un plan terapéutico para curar o aliviar una enfermedad, en este caso el cáncer, siendo algunos tratamientos la cirugía, quimioterapia y radioterapia; 5) Estadio del cáncer, que corresponde a la evolución de la enfermedad y aporta información sobre el tamaño del tumor, y qué tanto se ha propagado; 6) Tiempo de tratamiento con dosis intravenosas de vitamina C, siendo el período de tiempo medido en semanas, desde que inicia hasta que termina dicho tratamiento (tabla 1, anexos).

Unidad de Análisis

La unidad de análisis correspondió a ensayos clínicos y reportes de caso que evaluaron el efecto terapéutico del uso de vitamina C intravenosa en personas adultas, de al menos 18 años, con cáncer.

Criterios de Selección

1. Criterios de inclusión

- a) Estudios primarios que incluyen adultos con diagnóstico de cáncer en estadios 0, I, II, III y VI
- b) Estudios primarios que incluyen adultos con cáncer sometidos a tratamiento con dosis intravenosas de vitamina c
- c) Estudios primarios que incluyeron a pacientes con cáncer en diferentes estadios sometidos a dosis intravenosas de vitamina C junto a tratamiento de quimioterapia o radioterapia
- d) Estudios primarios en donde se evaluó el efecto de las dosis intravenosas de vitamina C sobre los síntomas, crecimiento tumoral y sobrevida en pacientes con cáncer

2. Criterios de exclusión

- a) Estudios clínicos que incluyan a individuos con otras patologías además de cáncer.
- b) Estudios clínicos con una antigüedad mayor a 5 años.
- c) Estudios clínicos realizados *in vitro* con modelos tumorales

Recolección de Datos

Se seleccionaron diversos artículos científicos de diferentes bases de datos mediante una búsqueda exhaustiva, incorporando las siguientes palabras claves: pharmacologic ascorbic acid, cancer. Los términos escogidos fueron verificados previamente con los descriptores de ciencias de salud.

Se realizó una búsqueda en la bases de datos PubMed, Semantic Scholar y google scholar con las palabras clave y operadores booleanos [pharmacologic ascorbic acid] AND [cancer], NOT [oral ascorbic] obteniéndose 182 resultados de la búsqueda. Posteriormente, se aplicó el filtro de ensayos clínicos y artículos de revista en los últimos 8 años, en inglés y español, quedando un total de 67 artículos luego de remover los duplicados. Tras analizar los resúmenes y títulos de los distintos estudios encontrados en las diferentes fuentes de información, se seleccionó un total de 5 artículos que cumplían con los criterios de inclusión definidos anteriormente. Los artículos fueron complementados por algunos estudios primarios citados en las referencias **(figura 1)**.

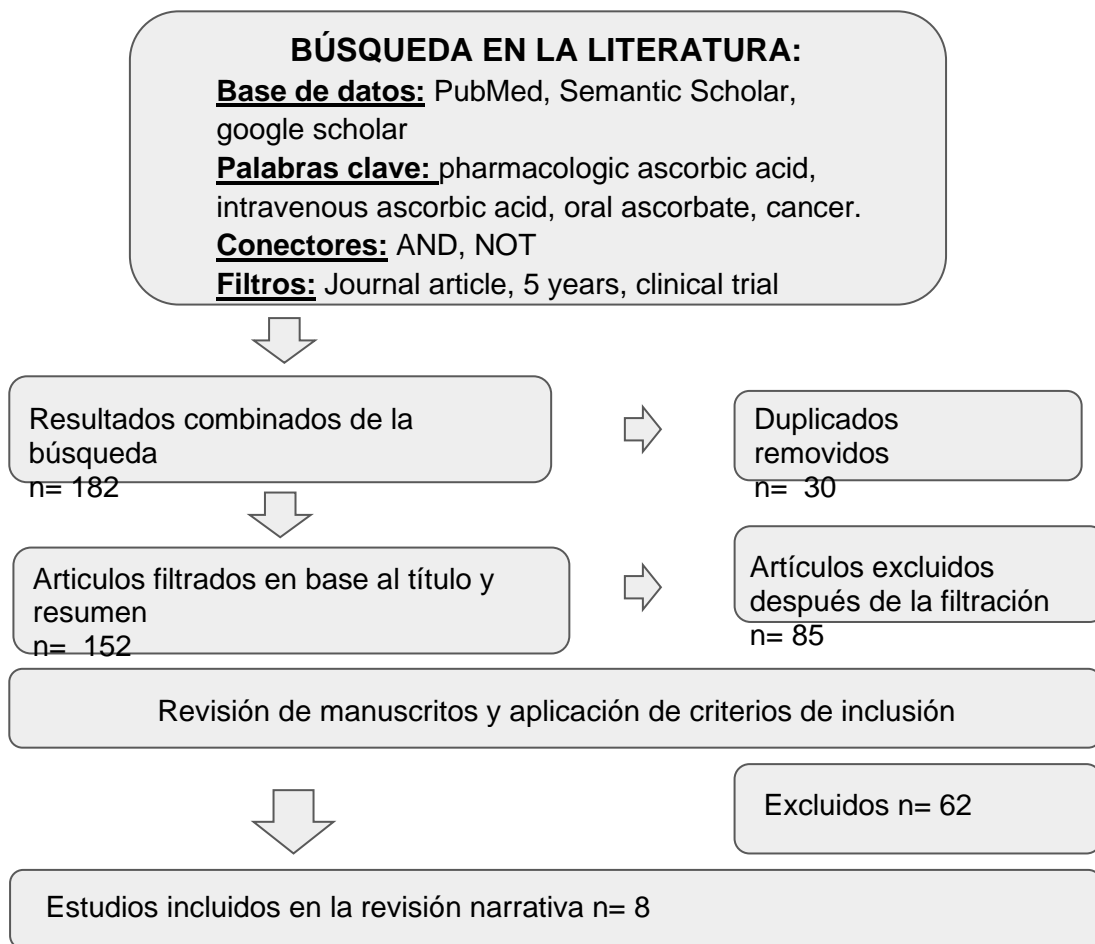


Figura 1. Selección de los artículos para revisión narrativa

Plan de análisis

Se resumieron cada uno de los artículos seleccionados para la revisión, analizando y discutiendo los hallazgos más relevantes de cada uno para responder la pregunta de investigación. Además, se incluyó una tabla resumen que incorporó autor, año, país, participantes, variables y resultados clave, de los estudios incluidos.

RESULTADOS

A continuación, se describen 8 estudios primarios que formaron parte de la revisión. En la tabla 2, se incluye un resumen de las características y resultados más importantes de cada artículo.

Yuen Chuen Fong et al. (2016) (39) publicaron un reporte de casos donde se evaluaron 2 hombres y 7 mujeres que presentaban diferentes tipos de cáncer, incluyendo cáncer de mama, nasofaringe, pulmón, ovario e hígado. Se les administró dosis intravenosas de vitamina C a todos por igual, independiente del tipo y estadio del cáncer. Algunos pacientes habían recibido quimioterapia o radioterapia anteriormente y otros continuaron con estos tratamientos mientras se les administraba en conjunto las dosis de VCI (vitamina C Intravenosa).

Las dosis de vitamina C administradas fueron de 25-100 g y además, recibieron suplementos orales como probióticos, antioxidantes, antiinflamatorios, entre otros. En adición a esto, se sugirió a los pacientes adoptar una alimentación de terapia Gerson modificada (rica en frutas y verduras y baja en azúcar, carbohidratos y carne). Las dosis iniciales fueron de 15 g de vitamina C y para las siguientes se administraron 25 g, 50 g y 75 g a diferentes velocidades. Para pacientes con tumores extremadamente agresivos, se aumentó la dosis de vitamina C a 100 g y a todas las dosis administradas se les adicionó cloruro de magnesio para prevenir espasmos vasculares.

Tabla 2. Características de los estudios incluidos en la revisión

Referencia (Autor, año, país)	Diseño de estudio	Participantes (Número de muestra, edad, género)	Variables 1.Dosis de VCI 2.Tiempo de intervención 3.Tipo de cáncer 4.Estadio del cáncer	Resultados clave
Fong et al. (2016), Singapur (39)	Reporte de casos	n=9 Edad promedio = 52 años Género= 7 H y 8 M	1. 25-100 g 2. 21 días y semanas 3. Cáncer de mama, nasofaringe, pulmón, ovario e hígado 4. I, II, III, IV	<ul style="list-style-type: none"> - Una alimentación escasa en carbohidratos y carnes y rica en frutas y verduras junto a dosis VCI, reducen un tumor en estadio I - Dosis VCI en conjunto con gefitinib minimizan los efectos adversos que ocasionaba el gefitinib como terapia única y además reducen el tamaño del tumor - La terapia con dosis intravenosas de vitamina C mejora la respuesta inmune - Dosis VCI en cáncer de mama y de hígado en estadios tempranos, disminuyen el tamaño de los tumores
Ou et al. 2019), China (40)	Estudio clínico retrospectivo	n=70 Edad promedio= 45 años Género=70 M	1. 1 g/kg 2. 2 a 8 ciclos aproximadamente (1 ciclo= 28 días) 3. Cáncer de mama 4. IV	<ul style="list-style-type: none"> - En grupo en tratamiento, los marcadores tumorales fueron más bajos en comparación con el inicio de la terapia y con el grupo control. - Las puntuaciones de KPS (Escala Karnofsky, forma de medir la capacidad de los pacientes con cáncer de realizar tareas rutinarias) en grupo en tratamiento fueron más altas en comparación al inicio de la terapia mientras que en el grupo control no hubo cambios - 2 de 35 casos tuvieron una remisión completa, 15 de 35 tuvieron una remisión parcial y 13 de 35 tuvieron una enfermedad estable después de haber usado dosis IVC junto con quimioterapia. - Las reacciones adversas fueron más visibles en el grupo control que en el grupo de tratamiento.
Mansoor, Farah et	Ensayo clínico	n= 350	1. 25 g semanales	- En pacientes que recibieron dosis intravenosas de vitamina C

al. (2021), Pakistán (42)	paralelo, ciego simple	Edad promedio= 57 años Género= 350 M	2. 4 semanas 3. Cáncer de mama 4. IIA a IIIB	disminuyó la gravedad de síntomas como: náuseas, pérdida de apetito, dolor tumoral, fatiga e insomnio.
Wang et al. (2019), China. (43)	Ensayo clínico abierto, aleatorizado.	n= 36 Edad promedio= 53 años Género= 21 H y 15 M	1. 1,5 g/kg/día 2. 12 ciclos de 2 semanas 3. Cáncer colorrectal y gástrico 4. IV	- Es seguro administrar altas dosis de vitamina C en conjunto con quimioterapia ya que no provoca toxicidad. - Dosis de 1,5 g/kg permiten alcanzar la máxima concentración plasmática de vitamina C sin mayores efectos secundarios. - 14 pacientes tuvieron una respuesta parcial al tratamiento y 9 se mantuvieron estables por lo que existe un alto potencial de efectividad clínica.
Polireddy et al. (2017), Estados Unidos (44)	Ensayo clínico aleatorizado	n= 14 Edad promedio= 63 años Género= 10 M y 4 H	1. 25 - 100 g 2. 1 - 44 semanas 3. Cáncer de páncreas 4. I, II, III, IV	- No se manifiestan efectos adversos de gravedad en la terapia combinada con VCI - El promedio de sobrevida post-tratamiento de los participantes fue de 15 meses aproximadamente. - Dos de los pacientes fueron elegibles para cirugía tras una reacción favorable al tratamiento (reducción tumoral).
Mikirova et al. (2020), Estados Unidos (45)	Ensayo clínico aleatorizado	n=17 Edad promedio= 59,4 años Género= 10 H y 7 M	1. 10 - 50 g/día 2. 6- 8 semanas 3. Cáncer de colon 4. terminal	- A lo largo de la terapia se encontró un aumento favorable en parámetros bioquímicos asociados a una mayor sobrevida y una disminución en los parámetros asociados a crecimiento tumoral.
Alexander et al. (2018), Estados Unidos. (46)	Ensayo clínico abierto, no aleatorizado	n=33 Edad promedio= 59,5 años Género= 19 H y 14 M	1. 50, 75 y 100 g/día 2. 6 semanas y 1 paciente 48 semanas 3. Cáncer de páncreas 4. I, II, III, IV	- Se estableció 100 g como la dosis máxima tolerada ya que con esta dosis 2 pacientes manifestaron alteraciones en la presión arterial. - Los marcadores de estrés oxidativo en el grupo que recibió VCI disminuyeron significativamente en comparación con el grupo control. - El grupo que recibió VCI tuvo una menor incidencia de efectos secundarios asociados a las terapias principales que el grupo control. - El grupo que recibió tratamiento con VCI tuvo una sobrevida mayor a la estándar.

Debido a que los investigadores no tenían una prueba para monitorear los niveles de vitamina C en los pacientes, administraron la vitamina siguiendo el protocolo de terapia de Kansas VCI por lo que, para los pacientes con cáncer activo, fueron 21 días de terapia de VCI diaria seguida de infusiones continuas cada 2 a 3 días por semana y para los pacientes que estaban usando la terapia como rutina de mantenimiento, se hicieron infusiones semanales.

En este estudio se demostró que, en una paciente, la terapia con dosis intravenosas de vitamina C junto a la dieta Gerson, pudo reducir significativamente un tumor en estadio I, sin embargo, experimentó la reacción de Jarisch-Herxheimer (la liberación de endotoxina de la muerte de microorganismos que resulta en granos, fiebre y olor corporal) durante unas semanas después del tratamiento con IVC.

En el caso particular de un paciente con cáncer de pulmón en estadio IV con un pronóstico de 7 meses de vida que se encontraba recibiendo gefitinib, un medicamento de quimioterapia que puede generar fuertes efectos secundarios no deseados, le fue recomendado combinarlo con dosis intravenosas de vitamina C. Al utilizar ambas terapias se demostró una respuesta eficaz y se minimizaron los efectos adversos que ocasionaba anteriormente el fármaco gefitinib como terapia única. Asimismo, estas terapias pudieron reducir el tamaño de tumores localizados en el pulmón, pasando de cubrir el 75% del campo pulmonar total, a afectar solo el

revestimiento en la base de sus pulmones junto con restaurar las fuerzas de la paciente lo suficiente para permitirle volver a caminar por sí sola.

Por otra parte, se evidenció que la terapia con dosis intravenosas de vitamina C pudo mejorar la respuesta inmune en una paciente con posibilidades de un nuevo rebrote de cáncer de ovario y en otra paciente con cáncer de nasofaringe en estadio I tratada con radioterapia. Estos casos se evidenciaron a través de un recuento sanguíneo completo, en donde se observó que la hemoglobina y los linfocitos se vieron aumentados después de 4 meses de tratamiento, mientras que los mediadores tumorales habían disminuido al comenzar el tratamiento, lo que mejoró notablemente la salud general de los pacientes.

Por último, se probó que las dosis intravenosas de vitamina C como terapia principal en cánceres de mama y de hígado en estadios tempranos, pudieron disminuir el tamaño de los tumores, e incluso, eliminar por completo las células malignas en el caso del cáncer de mama, logrando liberar exitosamente a la paciente de esta enfermedad.

En el año 2019, Ou et al. (40) realizaron un ensayo clínico retrospectivo donde se incluyeron 113 mujeres de edades entre los 18 a 65 años que presentaban cáncer de mama avanzado triple negativo, siendo evaluadas solo 93 debido a que cumplían los criterios de inclusión para este estudio. Las participantes se dividieron en dos grupos: grupo control y grupo en tratamiento. El grupo

control contaba con 44 pacientes que recibieron gemcitabina y carboplatino mientras el grupo de tratamiento contaba con 49 pacientes que recibieron la misma quimioterapia más dosis intravenosas de vitamina C de 1 g/kg. Posteriormente, las pacientes fueron emparejadas en función de determinadas características (edades, estado menopáusico, sitios metastásicos), formando un total de 35 pares (70 casos) de pacientes. Mientras se aplicaba la quimioterapia y la vitamina C, también se administró ondansetrón y/o metoclopramida para reducir las reacciones gastrointestinales.

La primera dosis intravenosa de vitamina C se aplicó 3 días antes de la quimioterapia y la segunda 3 días después, alternando los días en que se aplicaba el tratamiento llegando a un total de 25 dosis. Junto con ello, se aplicó la quimioterapia que duró de 2 a 8 ciclos dependiendo de la paciente (28 días= 1 ciclo) y se realizó un seguimiento de todos los casos desde la fecha de ingreso, registrando diariamente las reacciones adversas de cada paciente. El propósito fue analizar los cambios en la respuesta tumoral, los marcadores tumorales y la puntuación de Karnofsky (forma de medir la capacidad de los pacientes con cáncer de realizar tareas rutinarias) utilizando dosis intravenosas de vitamina C y quimioterapia como terapia principal.

A partir de lo mencionado, se pudo evidenciar que en el grupo tratamiento después de 2 ciclos de quimioterapia junto a dosis intravenosas de vitamina C, los marcadores tumorales CEA, CA19-9, CA125 y CA15-3 fueron

significativamente más bajos en comparación con el inicio del tratamiento y con el grupo control.

También se demostró que las puntuaciones de KPS (Escala Karnofsky) después de 2 ciclos de terapia con VCI o 56 días, fueron significativamente más altas en comparación al inicio del tratamiento, mientras que en el grupo control no se vieron diferencias de las puntuaciones de KPS antes y después del tratamiento.

Finalmente, se evidenció que, en el grupo de tratamiento, 2 de 35 casos tuvieron una remisión completa del cáncer, 15 de 35 tuvieron una remisión parcial y 13 de 35 tuvieron una enfermedad estable después de haber usado dosis intravenosas de vitamina C junto con quimioterapia, mientras que en el grupo control no hubo casos de remisión completa.

Es necesario considerar que se registraron algunos efectos adversos en los pacientes de ambos grupos. como reacciones en el tracto digestivo y supresión de la médula ósea; sin embargo, estas respuestas negativas fueron más visibles en el grupo control que en el grupo de tratamiento. En cuanto a la mortalidad, al final del estudio 28 sujetos fallecieron en el grupo control y 18 en el grupo en tratamiento.

De igual forma, Park et al. (41) en el año 2020 realizaron un estudio retrospectivo donde se evaluaron 424 mujeres con cáncer de mama en estadios 0, I, II, III y IV que recibieron radioterapia postoperatoria. Los participantes se dividieron en dos grupos: grupo control y experimental. El grupo control contó con 354 pacientes (edad promedio= 53,2 años) las cuales recibieron radioterapia post cirugía sin vitamina C y el grupo experimental contó con 70 pacientes (edad promedio=52,6 años) que recibieron vitamina C por vía intravenosa 2 veces por semana durante al menos 4 semanas durante la radioterapia. El grupo experimental se dividió en dos grupos según la dosis administrada: un grupo de vitamina C de dosis baja (< 1 g/kg) en 52 pacientes y un grupo de vitamina C de dosis alta (> 1 g/kg) en 18 pacientes.

Los autores realizaron tres mediciones de NLR (proporción de neutrófilos-linfocitos): antes y después de la radioterapia y 3 meses después de la radioterapia. El NLR es un marcador efectivo para medir el grado de inflamación y carga tumoral, por lo que niveles elevados de NRL en un paciente oncológico se asocian a una mayor inflamación y mortalidad en todos los cánceres.

Se demostró que en el grupo control y en el grupo experimental a dosis bajas de vitamina C los valores de NRL aumentaron después de la radioterapia, y luego de 3 meses los niveles de NRL disminuyeron, mientras que en el grupo experimental a dosis altas de vitamina C se mostró una disminución continua sin aumentar en ningún momento los niveles de NRL.

Por ende, se concluyó que las dosis bajas de vitamina C no eran suficientes para disminuir el grado de respuesta inflamatoria ni la carga tumoral en comparación con dosis altas de vitamina C.

En adición a lo anterior, se mostró que los valores de NRL a lo largo del tiempo en el grupo control y el grupo experimental a dosis bajas de vitamina C después de aplicar la radioterapia se habían duplicado, sin embargo, los valores de NRL en los pacientes con dosis altas de vitamina C habían disminuido significativamente.

En el año 2021, Mansoor et al. (42) publicaron un ensayo clínico aleatorizado que se realizó en Pakistán. En la intervención participaron trescientos cincuenta pacientes con cáncer de mama en estadios de IIA a IIIB, entre 57 y 58 años, de las cuales casi el 75% se encontraba recibiendo quimioterapia.

Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos: grupo en tratamiento y grupo control. El grupo en tratamiento recibió 25 gramos por semana de VCI a una tasa de 15 g/hr durante cuatro semanas, mientras que el grupo control recibió placebo (goteo salino normal) y ambos grupos recibieron el tratamiento estándar. Los tratamientos estándar incluyeron mayoritariamente quimioterapia, otras recibieron radioterapia y muy pocas recibieron terapia hormonal.

Después de la inscripción y el registro de la demografía del paciente, el estadio de cáncer y el tratamiento actual, los pacientes se anotaron en un cuestionario previamente estructurado en el que fueron clasificando sus síntomas de acuerdo con su experiencia personal. La gravedad de los siguientes síntomas se registró utilizando una escala analógica visual (EVA): diarrea, náuseas, pérdida de apetito, vómitos, dolor tumoral, fatiga y trastornos del sueño. La escala tenía una lectura de 0 a 4; donde 0 significaba que no había síntomas, mientras que 4 significaba síntomas muy graves.

Los individuos se observaron durante cuatro semanas y al finalizar el periodo, la gravedad de los síntomas se evaluó nuevamente a través de la herramienta EVA, sin embargo, durante el seguimiento fallecieron dos integrantes de cada grupo por lo que el estudio prosiguió con los participantes restantes.

En este estudio se demostró que en pacientes que habían recibido dosis intravenosas de vitamina C disminuyó la gravedad de síntomas como: náuseas, pérdida de apetito, dolor tumoral, fatiga e insomnio en 28 días, mientras que en el grupo con placebo no hubo variaciones en la gravedad de los síntomas desde el inicio hasta el final. Por ello, se concluyó que las dosis intravenosas de vitamina C desempeñan un papel beneficioso e importante en el alivio de los síntomas que surgen como efecto secundario de la terapia principal como lo es la quimioterapia o radioterapia.

En el año 2019, Wang et al (43) describieron un ensayo clínico aleatorizado abierto, con un tamaño muestral de 36 individuos, hombres y mujeres, entre 25 y 75 años, con cáncer metastásico colorrectal o cáncer metastásico gástrico, programados para recibir quimioterapia (mFOLFOX6 o FOLFIRI).

El estudio procedió en 2 fases. Durante la primera, los pacientes recibieron vitamina C intravenosa en dosis de entre 0,2 a 1,5 g/kg en un periodo de 3 horas, por 3 días consecutivos, en ciclos de 2 semanas, con el objetivo de establecer la máxima dosis tolerable (MDT) que podía administrarse de forma segura con la terapia principal. En la segunda fase, se administró la MDT, a una velocidad de 0,6, 0,8 o 1 g/min, por 3 días, en ciclos de 2 semanas. El tratamiento solo podía ser suspendido al cumplir 12 ciclos, por causa de avance de la enfermedad, efectos tóxicos o retiro voluntario.

Finalmente, ninguno de los pacientes manifestó toxicidad limitante de dosis, independiente de la cantidad o velocidad a la que fuera administrada, por lo que se estableció como dosis recomendada 1,5 g/kg/d ya que permitió alcanzar la máxima concentración plasmática de vitamina C. En cuanto a la respuesta tumoral, de los 24 pacientes evaluados, 14 tuvieron una respuesta parcial al tratamiento y 9 se mantuvieron estables, por lo tanto, los autores afirman que la terapia combinada con vitamina C posee un perfil de seguridad favorable y muestra un buen potencial de eficacia clínica en pacientes con cáncer colorrectal y gástrico.

Sumado a lo anterior, Polireddy et al (44) realizaron un ensayo clínico para investigar la seguridad e interacción farmacocinética entre dosis de vitamina C intravenosa y gemcitabina.

En total 14 individuos participaron de este estudio, incluyendo hombres y mujeres de un rango etario entre los 36 y 80 años con cáncer pancreático. 12 de los participantes completaron la fase de evaluación farmacocinética y posteriormente comenzaron a recibir dosis intravenosas de ascorbato en cantidades de 75 a 100 g en conjunto con gemcitabina 3 veces por semana. El procedimiento continuó hasta que se produjo una progresión tumoral o un retiro voluntario del paciente.

Los resultados demostraron que no existía ninguna alteración farmacológica al administrar la terapia combinada, ni tampoco efectos secundarios de gravedad. En cuanto a la sobrevida, 8,3% de los participantes tuvo una mayor a 2 años y un 50% mayor a 1 año. En adición a esto, uno de los pacientes que previamente no calificaba para cirugía debido a las características de su tumor, manifestó una respuesta particularmente favorable al tratamiento, estabilizándose la progresión de su enfermedad y disminuyendo el tamaño tumoral, logrando finalmente recibir intervención quirúrgica.

En un estudio realizado por Mikirova et al. (45) se analizó el efecto de la administración de ácido ascórbico intravenoso en concentraciones de 10 g a 50 g mediante inyecciones por un periodo de 6 a 8 semanas. El tamaño

muestral fue de 17 participantes, hombres y mujeres, que presentaban cáncer de colon en fase terminal con metástasis en distintos órganos. En específico, se investigó el efecto de la VCI en parámetros bioquímicos asociados con una mayor supervivencia de los pacientes.

Los resultados demostraron que 6 de los 7 pacientes que presentaban linfocitopenia severa, tuvieron una mejoría en el recuento linfocitario durante el tratamiento con VCI. De esta misma forma, 6 de 12 pacientes manifestaron una mejoría en la relación neutrófilo-leucocito, parámetro que se encontraba alterado previo al tratamiento, sugiriendo que las dosis continuas de vitamina C intravenosa tiene beneficios sobre la función inmune.

Por otro lado, durante la terapia se observó una reducción significativa del ácido úrico sérico a modo general en todos los pacientes, y una disminución en los niveles de lactato deshidrogenasa, enzima asociada a crecimiento tumoral y cuya concentración muestra una relación inversamente proporcional con la esperanza de vida, en más de la mitad de los pacientes.

Finalmente, Alexander et al (46) realizaron un ensayo clínico de fase I para determinar el efecto de dosis intravenosas de vitamina C en pacientes con cáncer pancreático en distintos estadios, administradas en conjunto con gemcitabina y radioterapia. Las dosis de vitamina C se encontraban entre los 50 - 100 g. El grupo en tratamiento estuvo conformado por 14 participantes, mientras que el grupo control fue de 19, quienes solo recibieron quimio y radioterapia.

En general, los pacientes en tratamiento no manifestaron efectos adversos graves, además de sequedad bucal e hipertensión transitoria que solían resolverse en periodos de 30 minutos. Sin embargo, 2 participantes no lograron volver a valores normales de presión arterial automáticamente luego de recibir dosis de 100 g, por lo que se estableció este valor como la dosis máxima tolerada y 75 g como la recomendada para estudios futuros. En cuanto al control de efectos secundarios causados por las terapias principales, un 68,4% de los pacientes en el grupo control presentó anemia, mientras que en el grupo experimental solo hubo una incidencia de 7%. Asimismo, se observó una disminución en los marcadores de daño oxidativo exclusivamente en el grupo que recibió terapia combinada con VCI, quienes además, tuvieron una sobrevida libre de progresión de 13,7 meses en promedio, tiempo superior al estándar de 4,6 meses e incluso 2 de los participantes fueron elegibles para cirugía post-tratamiento.

DISCUSIÓN

A partir de los estudios evaluados en la presente revisión narrativa, es posible observar que las intervenciones con vitamina C intravenosa en pacientes con cáncer sugieren efectos mayoritariamente positivos en diversos aspectos como tamaño del tumor, supervivencia del paciente, función inmune, efectividad del tratamiento principal y reducción de sintomatología. Sin embargo, cabe destacar que existen diferencias importantes entre cada estudio en cuanto a tamaños muestrales, terapias principales y tipos y estadios de cáncer, por lo tanto, no es posible generalizar estos resultados a todos los pacientes oncológicos.

Al comparar los resultados, se evidenció que la administración de vitamina C intravenosa fue segura para los pacientes, ya que en ningún caso se alcanzaron niveles de toxicidad ni se interrumpió el efecto terapéutico del tratamiento principal (39 - 46). Tampoco se manifestaron efectos secundarios de gravedad, al contrario, la administración de vitamina C presentó efectos favorables en cuanto a la reducción de síntomas asociados a las terapias tradicionales, impactando positivamente la tolerancia a ellos (39,40,42,46).

Esta reducción en la sintomatología podría estar relacionada con que la gran mayoría de los pacientes oncológicos presenta un déficit de vitamina C. Esto, debido a que el organismo intenta combatir los altos niveles de estrés oxidativo producidos por el cáncer utilizando todas las reservas intrínsecas de

antioxidantes como la vitamina C. Si estas reservas se agotan, el organismo no tiene herramientas para combatir el estrés que afecta principalmente a la mucosa intestinal, provocando toda clase de síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea, entre otros.

Por otro lado, las dosis mínimas de vitamina C intravenosa requeridas para manifestar efectos significativos en los pacientes fueron de 1 g/kg/d por ciclos de al menos 1 mes. Esto debido a que con esas cantidades es posible alcanzar las concentraciones plasmáticas de ácido ascórbico asociadas con efectos antitumorales (41,46).

Otro hallazgo de importancia fue la reducción de marcadores de estrés oxidativo al administrar dosis intravenosas de vitamina C, aún en situaciones donde se incorporaron simultáneamente tratamientos pro-oxidativos como la radioterapia o quimioterapia, sugiriendo así, un potencial anti-oxidativo sistémico (40,41,42,45,46). Esto concuerda con investigaciones realizadas *in vitro* con células de cáncer al páncreas, donde la vitamina C funciona como un agente protector ante la radiación en células sanas y a la vez como un agente pro-oxidativo en células tumorales (44,46). Esto podría deberse a que las células cancerosas poseen cantidades elevadas de metales pesados, por ende, son más propensas a formar radicales hidroxilo causando daño en su ADN, mientras que las células normales poseen menores niveles de oxígeno, metales lábiles y una mayor cantidad de catalasas y otras enzimas que detoxifican radicales libres como el peróxido de oxígeno (46).

Otros estudios hechos *in vitro* indicaron que dosis altas de vitamina C podrían suprimir la invasión de la células de cáncer de mama al inhibir el metabolismo energético a través del agotamiento del NAD (nicotinamida adenina dinucleótido), inducido por la generación de peróxido de hidrógeno o también mediante la inhibición de la transición epitelial-mesenquimal (proceso biológico en el que las células epiteliales pierden su organización, reprograman la expresión génica y desarrollan múltiples cambios bioquímicos) (40).

Asimismo, en algunos de los estudios analizados la administración de vitamina C permitió controlar el crecimiento tumoral de tal forma que pacientes con cáncer en etapas más desarrolladas fueron elegibles para cirugía. Esto puede estar relacionado con que el ácido ascórbico intensifica la síntesis de colágeno en el estroma tumoral, evento que, de acuerdo con experimentos realizados *in vivo*, se asocia a una restricción de la invasión tumoral (44). De esta forma, los resultados más alentadores se encontraron principalmente al administrar la vitamina C en conjunto con terapias tradicionales durante etapas más tempranas del cáncer dado que en varios casos se presentaron remisiones en la enfermedad, mientras que, en etapas tardías permitió retrasar, pero no detener el progreso de la enfermedad, aumentando la sobrevida de los pacientes (39,45).

Finalmente, desde un punto de vista nutricional, sería recomendable monitorear desde etapas tempranas los niveles de vitamina C en el organismo

de los pacientes oncológicos y, si es necesario, realizar modificaciones en su dieta, procurando incorporar alimentos ricos en esta vitamina y realizar combinaciones nutricionales que faciliten su absorción. Esto con el objetivo de prevenir un déficit en lugar de tratarlo cuando ya esté presente, fortaleciendo la respuesta del organismo ante el estrés oxidativo desde el comienzo para atenuar el desarrollo de sintomatología no deseada y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

CONCLUSIÓN

Los resultados de esta revisión indican que la terapia de vitamina C intravenosa tiene un gran potencial como terapia secundaria contra el cáncer ya que causa una mejoría en múltiples aspectos de la enfermedad como lo son tamaño tumoral, sintomatología y pronóstico de sobrevida, dependiendo del estadio del tumor y la terapia principal. Adicionalmente, su administración es segura y presenta efectos adversos mínimos, mejorando la adherencia al tratamiento y calidad de vida de los pacientes.

REFERENCIAS

1. Puente, J , de Velasco, G. ¿Qué es el cáncer y cómo se desarrolla? - ESEOM: Sociedad Española de Oncología Médica.[Internet] Seom.org. 2019. Disponible en: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/que-es-el-cancer-y-como-se-desarrolla>
2. Mayo Clinic. Cáncer - Síntomas y causas.[Internet] Mayo Clinic.org. 2019. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/cancer/symptoms-causes/syc-20370588>.
3. Departamento de Manejo Integral del Cáncer y otros Tumores. Plan nacional de cáncer [Internet]. Minsal.cl. 2019. Disponible en: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/01/2019.01.23_PLAN-NACIONAL-DE-CANCER_web.pdf
4. Clínica universitaria de los Andes. La realidad sobre el cáncer en Chile y el mundo | Clínica UANDES [Internet]. Uandes.cl. 2019. Disponible en: <https://www.clinicauandes.cl/noticia/la-realidad-sobre-el-cancer-en-chile-y-el-mundo>
5. Parra-Soto Solange, Petermann-Rocha Fanny, Martínez-Sanguinetti María Adela, Leiva-Ordeñez Ana María, Troncoso-Pantoja Claudia, Ulloa Natalia et al. Cáncer en Chile y en el mundo: una mirada actual y su futuro escenario epidemiológico. Rev. méd. Chile [Internet]. 2020 .148(10): 1489-1495. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872020001001489&lng=es
6. Mikirova N, Casciari J, Riordan N, Hunninghake R. Experiencia clínica con administración intravenosa de ácido ascórbico: niveles alcanzables en la sangre para diferentes estados de inflamación y enfermedad en pacientes con cáncer. J. Transl Med. 2013. 15;11:191. doi: 10.1186/1479-5876-11-191. PMID: 23947403; PMCID: PMC3751545.
7. Zhitkovich A. Nuclear and Cytoplasmic Functions of Vitamin C. Chem Res Toxicol. 2020;33(10):2515-2526. doi: 10.1021/acs.chemrestox.0c00348. PMID: 33001635; PMCID: PMC7572711.
8. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and Immune Function. Nutrients. 2017 Nov 3;9(11):1211. doi: 10.3390/nu9111211. PMID: 29099763; PMCID: PMC5707683.
9. Hernández-Caballero M. Epigenética en cáncer. 2020. doi: 10.31219/osf.io/9fvm6
10. Gillberg L, Ørskov AD, Liu M, Harsløf LBS, Jones PA, Grønbæk K. Vitamin C - A new player in regulation of the cancer epigenome. Semin Cancer Biol. 2018 Aug;51:59-67. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.11.001. Epub 2017 Nov 2. PMID: 29102482.

11. Kim TJ, Byun JS, Kwon HS, Kim DY. Cellular toxicity driven by high-dose vitamin C on normal and cancer stem cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018 Feb 26;497(1):347-353. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.02.083. Epub 2018 Feb 9. PMID: 29432735.
12. Klimant E, Wright H, Rubin D, Seely D, Markman M. Intravenous Vitamin C in the Supportive Care of Cancer Patients: A Review and Rational Approach. *Current Oncology [Internet]* 2018;25(2):139–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.3747/co.25.3790>
13. Satheesh NJ, Samuel SM, Büsselberg D. Combination Therapy with Vitamin C Could Eradicate Cancer Stem Cells. *Biomolecules.* 2020 Jan 3;10(1):79. doi: 10.3390/biom10010079. PMID: 31947879; PMCID: PMC7022456.
14. Nielsen TK, Højgaard M, Andersen JT, Jørgensen NR, Zerahn B, Kristensen B, Henriksen T, Lykkesfeldt J, Mikines KJ, Poulsen HE. Weekly ascorbic acid infusion in castration-resistant prostate cancer patients: a single-arm phase II trial. *Transl Androl Urol.* 2017 Jun;6(3):517-528. doi: 10.21037/tau.2017.04.42. PMID: 28725594; PMCID: PMC5503969.
15. Zasowska-Nowak A, Nowak PJ, Ciałkowska-Rysz A. High-Dose Vitamin C in Advanced-Stage Cancer Patients. *Nutrients.* 2021 Feb 26;13(3):735. doi: 10.3390/nu13030735. PMID: 33652579; PMCID: PMC7996511.
16. Villagrán Marcelo, Muñoz Mirna, Díaz Fredy, Troncoso Claudia, Celis-Morales Carlos, Mardones Lorena. Una mirada actual de la vitamina C en salud y enfermedad. *Rev. chil. nutr. [Internet].* 2019 Dic [citado 2021 Jun 20]; 46(6): 800-808.
17. Vitamina C, National Institutes of Health-office of dietary supplements. 2019 Dic
<https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminC-DatosEnEspañol/#:~:text=La%20vitamina%20C%20conocida%20como,causados%20por%20los%20radicales%20libres>.
18. Vitamina C, medlineplus-información de salud para usted(internet). 2021 jun [Vitamina C: MedlinePlus enciclopedia médica](#)
19. Bastías M José Miguel, Cepero B Yamira. La vitamina C como un eficaz micronutriente en la fortificación de alimentos. *Rev. chil. nutr. [Internet].* 2016 Mar [citado 2021 Jun 20]; 43(1): 81-86. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182016000100012&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182016000100012>.

20. Pawlowska E, Szczepanska J, Blasiak J. Favorable- y efectos antioxidantes de la vitamina C en cáncer en correspondencia a sus concentraciones dietéticas y farmacológicas. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Dic 24;2019:7286737. doi: 10.1155/2019/7286737. PMID: 31934267; PMCID: PMC6942884. Disponible en: Favorable y efectos antioxidantes de la vitamina C en cáncer en correspondencia a sus concentraciones dietéticas y farmacológicas (nih.gov)
21. I. Young, J., Züchner, S. y Wang, G., 2015. *Regulación del epigenoma por la vitamina C*. [en línea] Revisiones anuales. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev-nutr-071714-034228>
22. San Mauro-Martín Ismael, Garicano-Vilar Elena. Papel de la vitamina C y los β -glucanos sobre el sistema inmunitario: revisión. *Rev Esp Nutr Hum Diet [Internet]*. 2015 Dic [citado 2021 Jun 20]; 19(4): 238-245. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2174-51452015000400008&lng=es.
23. Doseděl M, Jirkovský E, Macáková K, Krčmová LK, Javorská L, Pourová J, Mercolini L, Remião F, Nováková L, Mladěnka P, En nombre del Oeonom. Vitamina C-Fuentes, Papel Fisiológico, Cinética, Deficiencia, Uso, Toxicidad, y Determinación. *nutrientes*. 2021 Febrero 13;13(2):615. doi: 10.3390/nu13020615. PMID: 33668681; PMCID: PMC7918462. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7918462/>
24. Esther R, Joan D, Laura P, Lluís P, Agustín A. Escorbuto: púrpura folicular como signo guía. *Academia española de dermatología y venereología*. Páginas 400-402 (Julio 2005). DOI: 10.1016/S0001-7310(05)73101-X. [Escorbuto: púrpura folicular como signo guía | Actas Dermo-Sifiliográficas](#)
25. Carr AC, Maggini S. Vitamina C y función inmune. *Nutrientes*. 2017; 9(11):1211. <https://doi.org/10.3390/nu9111211>. Disponible en: | de nutrientes | de texto completo gratuito Vitamina C y | de función inmune HTML (mdpi.com)
26. OPS/OMS. Who.int. 2021. *Cáncer*. [en línea] Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Disponible en: Cáncer (who.int)

27. Cayon, A., 2020. | *OPS/OMS Perfiles de país sobre cáncer, 2020*. [en línea] Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Disponible en: [https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15716:country-cancer-profiles-2020&Itemid=72576&lang=es#:~:text=Febrero%202020&text=Los%20tipos%20de%20cáncer%20diagnosticados,colorrectal%20\(8%2C%25\)](https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=15716:country-cancer-profiles-2020&Itemid=72576&lang=es#:~:text=Febrero%202020&text=Los%20tipos%20de%20cáncer%20diagnosticados,colorrectal%20(8%2C%25)).
28. Salas D., Peiró R.. Evidencias sobre la prevención del cáncer. *Rev. esp. sanid. penit.* [Internet]. 2013 [citado 2021 Jun 20]; 15(2): 66-75. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1575-06202013000200005&lng=es.
29. Instituto Nacional del Cáncer. n.d. Tipos de *tratamiento*. [en línea] Disponible en: [Cirugía para el cáncer - Instituto Nacional del Cáncer \(cancer.gov\)](http://www.instituto-cancer.gov)
30. Sánchez, C., 2013. *Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer*. [en línea] *Revista Médica Clínica las Condes*. Disponible en: [Conociendo y comprendiendo la célula cancerosa: Fisiopatología del cáncer | Revista Médica Clínica Las Condes \(elsevier.es\)](http://www.elsevier.es)
31. Civetta ría Teresa Martín de, Civetta Julio Domingo. *Salud pública Méx* [revista en la Internet]. 2011 Oct [citado 2021 Jun 20]; 53(5): 405-414. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342011000500008&lng=es.
32. Gilliland TM, Villafane-Ferriol N, Shah KP, Shah RM, Tran Cao HS, Massarweh NN, Silberfein EJ, Choi EA, Hsu C, McElhany AL, Barakat O, Fisher W, Van Buren G. Derangements alimenticios y metabólicos en cáncer pancreático y resección pancreática. *nutrientes*. 2017 Marzo 7;9(3):243. doi: 10.3390/nu9030243. PMID: 28272344; PMCID: PMC5372906.
33. Jordania T, Mastnak DM, Palamar N, Kozjek NR. Terapia alimenticia para los pacientes con el cáncer del esófago. *Cáncer de Nutr*. 2018 Enero;70(1):23-29. doi: 10.1080/01635581.2017.1374417. Epub 2017 Octubre 10. PMID: 29016197.
34. E. Klimant md, H. Wright nd, D. Rubin nd, D. Seely nd msc, and M. Markman. Intravenous vitamin C in the supportive care of cancer patients: a review and rational approach, *current oncology - a canadian cancer research journal*. *Curr Oncol*. 2018 April;25(2):139-148

35. Gwendolyn N.Y. van Gorkom, Eline L. Lookermans , Catharina H.M.J. Van Elssen and Gerard M.J. Bo. The Effect of Vitamin C (Ascorbic Acid) in the Treatment of Patients with Cancer: A Systematic Review. *Nutrients*.d. 28 April 2019
36. Bigelsen S. Evidence-based complementary treatment of pancreatic cancer: a review of adjunct therapies including paricalcitol, hydroxychloroquine, intravenous vitamin C, statins, metformin, curcumin, and aspirin. *Cancer Manag Res*. 2018 Jul 13;10:2003-2018. doi: 10.2147/CMAR.S161824. PMID: 30034255; PMCID: PMC6049054.
37. Zillmer JGV, Díaz-Medina BA. Revisión Narrativa: elementos que la constituyen y sus potencialidades. *J Nurs Heal*. 2018;8(1):2–3.
38. Welsh JL, Wagner BA, van't Erve TJ, Zehr PS, Berg DJ, Halfdanarson TR, Yee NS, Bodeker KL, Du J, Roberts LJ 2nd, Drisko J, Levine M, Buettner GR, Cullen JJ. Pharmacological ascorbate with gemcitabine for the control of metastatic and node-positive pancreatic cancer (PACMAN): results from a phase I clinical trial. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013 Mar;71(3):765-75. doi: 10.1007/s00280-013-2070-8. Epub 2013 Feb 5. PMID: 23381814; PMCID: PMC3587047.
39. Raymond YCF, Glenda CSL, Meng LK. Effects of High Doses of Vitamin C on Cancer Patients in Singapore: Nine Cases. *Integrative Cancer Therapies*. June 2016:197-204. doi:10.1177/1534735415622010
40. Ou J, Zhu X, Zhang H, et al. A Retrospective Study of Gemcitabine and Carboplatin With or Without Intravenous Vitamin C on Patients With Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *Integrative Cancer Therapies*. January 2020. doi:10.1177/1534735419895591
41. Park H, Kang J, Choi J, Heo S, Lee DH. The Effect of High Dose Intravenous Vitamin C During Radiotherapy on Breast Cancer Patients' Neutrophil-Lymphocyte Ratio. *J Altern Complement Med*. 2020 Nov;26(11):1039-1046. doi: 10.1089/acm.2020.0138. Epub 2020 Sep 1. PMID: 32876471.
42. Mansoor F, Kumar S, Rai P, et al. Impact of Intravenous Vitamin C Administration in Reducing Severity of Symptoms in Breast Cancer Patients During Treatment. *Cureus*. 2021;13(5):e14867. Published 2021 May 6. doi:10.7759/cureus.14867

43. Wang F, He MM, Wang ZX, Li S, Jin Y, Ren C, Shi SM, Bi BT, Chen SZ, Lv ZD, Hu JJ, Wang ZQ, Wang FH, Wang DS, Li YH, Xu RH. Phase I study of high-dose ascorbic acid with mFOLFOX6 or FOLFIRI in patients with metastatic colorectal cancer or gastric cancer. *BMC Cancer*. 2019 May 16;19(1):460. doi: 10.1186/s12885-019-5696-z. PMID: 31096937; PMCID: PMC6524297.
44. Polireddy, K., Dong, R., Reed, G. et al. High Dose Parenteral Ascorbate Inhibited Pancreatic Cancer Growth and Metastasis: Mechanisms and a Phase I/IIa study. *Sci Rep* 7, 17188 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17568-8>
45. Mikirova, N. Continuous ascorbate infusions in the management of the patients with advanced colon cancer. *Functional Foods in Health and Disease* 2020. 10(9):407-418. DOI:<https://www.doi.org/10.31989/ffhd.v10i9.740>
46. Alexander MS, Wilkes JG, Schroeder SR, Buettner GR, Wagner BA, Du J, Gibson-Corley K, O'Leary BR, Spitz DR, Buatti JM, Berg DJ, Bodeker KL, Vollstedt S, Brown HA, Allen BG, Cullen JJ. Pharmacologic Ascorbate Reduces Radiation-Induced Normal Tissue Toxicity and Enhances Tumor Radiosensitization in Pancreatic Cancer. *Cancer Res*. 2018 Dec 15;78(24):6838-6851. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-18-1680. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30254147; PMCID: PMC6295907.

ANEXO

Tabla 1. Operacionalización de las variables de estudio

Variable	Clasificación	Definición Conceptual	Indicador
Tipos de cáncer	Variable nominal cualitativa policotómica	agrupación de enfermedades provenientes de un mismo origen	0: Cáncer de mama 1: Cáncer al páncreas 2: Cáncer colorrectal
Dosis I.V. de vitamina C	Variable independiente cuantitativa	Cantidades de vitamina C administradas a los pacientes	Dosis medidas en gr o gr/kg
Síntomas del cáncer	Variable cualitativa nominal dicotómica	Conjunto de manifestaciones clínicas que pueden incluir dolor, cansancio, náuseas, entre otros	0: existe mejora en los síntomas asociados al cáncer 1: no existe mejora en los síntomas asociados al cáncer
Eficacia como tratamiento secundario	Variable cualitativa nominal dicotómica	Capacidad del tratamiento para potenciar los efectos de la terapia primaria	0: aumenta la eficacia de la terapia principal 1: no aumenta la eficacia de la terapia principal
Estadio del cáncer	Variable cualitativa ordinal policotómica	Corresponde a la evolución de la enfermedad	0: estadio 0 1: estadio I 2: estadio II 3: estadio III 4: estadio IVA
Tiempo de tratamiento	Variable cuantitativa de razón discretizada	Periodo de tiempo medido en días, desde el comienzo al fin del tratamiento	Tiempo en semanas