

# TERAPIA CON DOSIS MASIVAS DE VITAMINA C ENDOVENOSA: REVISIÓN DE MECANISMOS MOLECULARES, EVIDENCIA CLÍNICA Y PERFIL DE SEGURIDAD

## INTRAVENOUS HIGH-DOSE VITAMIN C THERAPY: REVIEW OF MOLECULAR MECHANISMS, CLINICAL EVIDENCE, AND SAFETY PROFILE

### Reynaldo Ortiz

Universidad de los Andes, Facultad de Ciencias, Grupo de Salud y Electroquímica,  
Mérida 5101-Venezuela; ORCID: 0000-0002-0798-2241  
Email: reynaldoluis@gmail.com

**Recibido:** 15-04-2026

**Aceptado:** 18-05-2026

### RESUMEN

La distinción farmacocinética fundamental entre la administración oral e intravenosa ha permitido redescubrir al ácido ascórbico (vitamina C) no solo como un nutriente esencial, sino como un fármaco pro-oxidante selectivo con potentes efectos pleiotrópicos. En concentraciones farmacológicas milimolares, inalcanzables por vía oral, el ascorbato induce citotoxicidad selectiva en células cancerosas a través de la generación extracelular de peróxido de hidrógeno, modula el epigenoma restaurando la función de las enzimas TET, en neoplasias hematológicas y actúa como un "caballo de Troya" metabólico en tumores con mutaciones KRAS/BRAF.

Clínicamente, la evidencia más sólida y prometedora ha emergido en el campo de la oncología. Ensayos recientes han documentado una duplicación de la supervivencia global en cáncer de páncreas metastásico y beneficios significativos en glioblastoma multiforme, con un perfil de toxicidad favorable. En el ámbito de los cuidados críticos, específicamente en sepsis y COVID 19, el panorama es complejo y polarizado; aunque se observan beneficios en la reducción de la duración de vasopresores y mejora de la oxigenación, grandes ensayos recientes han arrojado señales de alerta sobre la mortalidad y disfunción orgánica que obligan a reevaluar los protocolos de dosificación y selección de pacientes. En este trabajo se presentan algunos hallazgos que pueden proporcionar una referencia para la práctica clínica basada en evidencia y la dirección futura de la investigación biomédica.

**Palabras clave:** Vitamina C intravenosa, dosis masiva, oncología, estrés oxidativo, farmacocinética, citotoxicidad selectiva, ácido ascórbico endovenoso, reacción de Fenton, mutaciones KRAS.

**Reynaldo Ortiz:** Dr en Química Aplicada, opción Electroquímica (ULA), Lcdo. en Química (ULA), miembro del personal docente y de investigación de la Facultad de Ciencias-ULA Mérida-Venezuela. Email:reynaldoluis@gmail.com.

# TERAPIA CON DOSIS MASIVAS DE VITAMINA C ENDOVENOSA: REVISIÓN DE MECANISMOS MOLECULARES, EVIDENCIA CLÍNICA Y PERFIL DE SEGURIDAD

## INTRAVENOUS HIGH-DOSE VITAMIN C THERAPY: REVIEW OF MOLECULAR MECHANISMS, CLINICAL EVIDENCE, AND SAFETY PROFILE

### Reynaldo Ortiz

Universidad de los Andes, Facultad de Ciencias, Grupo de Salud y Electroquímica,  
Mérida 5101-Venezuela; reynaldoluis@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-0798-2241

**Recibido:** 15-04-2026

**Aceptado:** 18-05-2026

### ABSTRACT

The fundamental pharmacokinetic differences between oral and intravenous administration have led to the rediscovery of ascorbate not only as an essential nutrient but also as a selective pro-oxidant agent with potent pleiotropic effects. At pharmacological concentrations (millimolar), which are unattainable via oral administration, ascorbate induces selective cytotoxicity in cancer cells through the extracellular generation of hydrogen peroxide. It modulates the epigenome by restoring the function of TET enzymes in haematological neoplasms and acts as a metabolic “Trojan horse” in tumours harbouring KRAS/BRAF mutations.

Clinically, the most robust and promising evidence has emerged in oncology. Recent clinical trials have demonstrated a doubling of overall survival in metastatic pancreatic cancer and significant benefits in glioblastoma multiforme, with a favourable toxicity profile. In critical care, particularly in sepsis and COVID-19, the evidence is more complex and polarized. While some studies report benefits in reducing the duration of vasopressor use and improving oxygenation, recent large-scale trials have raised concerns regarding mortality and organ dysfunction, prompting a reassessment of dosing protocols and patient selection criteria. This work provides a detailed analysis of some findings, serving as a reference for evidence-based clinical practice and guiding future directions in biomedical research.

**Key words:** Intravenous vitamin C, massive dose, oncology, oxidative stress, pharmacokinetics, selective cytotoxicity, intravenous ascorbic acid, Fenton reaction, KRAS mutations.

**Reynaldo Ortiz:** Dr en Química Aplicada, opción Electroquímica (ULA), Lcdo. en Química (ULA), miembro del personal docente y de investigación de la Facultad de Ciencias-ULA Mérida-Venezuela. Email:reynaldoluis@gmail.com.

## Introducción

### EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL ÁCIDO ASCÓRBICO.

La trayectoria científica del ácido ascórbico en la medicina terapéutica constituye uno de los capítulos más fascinantes y controvertidos de la farmacología moderna.

En la década de 1970, el médico escocés Ewan Cameron y el químico ganador del Premio Nobel Linus Pauling postularon que el ascorbato, administrado en altas dosis, poseía propiedades anticancerígenas significativas. Sus estudios observacionales reportaron extensiones sin precedentes en la supervivencia de pacientes con cáncer terminal tratados con 10 gramos diarios de ascorbato intravenoso seguido de suplementación oral.<sup>1,2</sup>

Sin embargo, estos hallazgos fueron desestimados tras la publicación de dos ensayos aleatorizados controlados con placebo realizados por la Clínica Mayo, los cuales no encontraron beneficio alguno.<sup>3</sup>

El análisis retrospectivo de esta discrepancia histórica ha revelado un error fundamental de diseño: la vía de administración. Los estudios de la Clínica Mayo administraron el ascorbato exclusivamente por vía oral. Investigaciones farmacocinéticas posteriores, lideradas por Mark Levine en

los Institutos Nacionales de Salud (NIH), elucidaron que la absorción intestinal de vitamina C es un proceso saturable, mediado estrictamente por los transportadores de vitamina C dependientes de sodio (SVCT1) en el epitelio intestinal. Debido a este mecanismo de "techo" fisiológico, las concentraciones plasmáticas máximas alcanzables por vía oral, incluso con dosis masivas, no superan los 200-250  $\mu\text{M}$ .<sup>4</sup>

En contraste agudo, la administración intravenosa elude por completo la regulación intestinal ("bypass"). La infusión directa permite alcanzar concentraciones plasmáticas en el rango milimolar (10-20 mM o superiores), que son de 50 a 100 veces más altas que las concentraciones fisiológicas máximas. A estos niveles suprafisiológicos, el ascorbato deja de comportarse meramente como una vitamina antioxidante y exhibe propiedades farmacológicas completamente distintas, incluyendo una actividad prooxidante selectiva y efectos modulares sobre la señalización celular y la epigenética.<sup>1</sup>

### DEFINICIÓN DE DOSIS: FISIOLÓGICA VS. FARMACOLÓGICA

La farmacocinética de las megadosis sigue una cinética de primer orden. Estudios recientes en voluntarios sanos y pacientes oncológicos indican que dosis de hasta 75-100 g son seguras, distribuyéndose en el agua extracelular y siendo eliminadas por

Para los propósitos de este reporte, es crucial establecer una distinción terminológica y funcional basada en la evidencia revisada:

Categoría de Dosis	Vía de Administración	Concentración Plasmática	Efecto Biológico Predominante	Contexto Clínico
Fisiológica / Nutricional	Oral (Dieta/Suplementos)	< 100 $\mu\text{M}$	Prevención del escorbuto, función inmune basal, síntesis de colágeno.	Salud general, deficiencia dietética.
Dosis Baja IV	Intravenosa (1-3 g/día)	0,2 – 0,5 mM	Reposición rápida en estados de deficiencia aguda (ej. "escorbuto agudo" en sepsis).	Sepsis temprana, post-quirúrgica.
Megadosis/ Farmacológica	Intravenosa > 10-100 g/día ó 1,5 g/kg)	> 10 - 20 mM	Generación de $\text{H}_2\text{O}_2$ extracelular, citotoxicidad tumoral, modulación epigenética.	Oncología, ensayos, clínicos avanzados.

filtración glomerular con una vida media de aproximadamente 2 horas, retornando a niveles basales en aproximadamente 16 horas.<sup>5</sup> Esta rápida eliminación subraya la necesidad de protocolos de infusión frecuentes para mantener la presión terapéutica sobre las células tumorales.

## MECANISMOS MOLECULARES DE ACCIÓN:

La evidencia acumulada entre 2020 y 2025 identifica tres pilares moleculares principales que justifican su uso terapéutico:

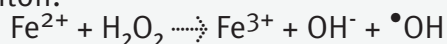
### El mecanismo pro-oxidante selectivo y la reacción de Fenton

Paradójicamente, aunque el ácido ascórbico (y el anión ascorbato) es conocido como un antioxidante, en concentraciones farmacológicas en el espacio extracelular, actúa como un potente pro-oxidante. Cuando el ascorbato se oxida, genera el radical ascorbilo y peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). En los tejidos normales, este H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> es rápidamente reducido por enzimas antioxidantes como la catalasa y la glutatión peroxidasa, y el flujo sanguíneo arrastra y diluye a los metabolitos reactivos. Sin embargo, el microambiente tumoral presenta características únicas que lo hacen vulnerable<sup>6,7,8,9,10</sup>:

**1. Deficiencia de Catalasa:** Muchas células tumorales tienen niveles reducidos de catalasa, lo que las incapacita para detoxificar grandes cargas de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

**2. Hierro Lábil Elevado:** Las células cancerosas a menudo acumulan altos niveles de hierro intracelular para facilitar su rápida proliferación y síntesis de ADN.

**3. La Reacción de Fenton:** El H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> generado extracelularmente difunde hacia el interior de la célula cancerosa. Allí, en presencia del hierro ferroso (Fe<sup>2+</sup>), ocurre la reacción de Fenton:



Generando radicales hidroxilos. Estos radicales son altamente reactivos y causan daño oxidativo letal a lípidos, proteínas y fundamentalmente, al ADN (roturas de doble

cadena), induciendo apoptosis o necrosis tumoral.<sup>6,7</sup>

Este mecanismo explica la selectividad: la terapia ataca al tumor aprovechando su propia patofisiología (alto hierro, baja catalasa) mientras respeta el tejido sano.<sup>8</sup>

### Crisis Energética y el Efecto Warburg (Mutaciones KRAS/BRAF)

Un segundo mecanismo, elucidado por Jihye Yun y colaboradores,<sup>6</sup> se dirige a la reprogramación metabólica de los tumores. Aproximadamente la mitad de los cánceres colorrectales portan mutaciones en los genes KRAS o BRAF. Estas mutaciones impulsan el "Efecto Warburg", una dependencia extrema de la glucólisis aeróbica. Para satisfacer esta demanda de glucosa, estas células sobreexpresan masivamente el transportador de glucosa GLUT1.

⊗Mimetismo Molecular: La forma oxidada de la vitamina C, el ácido deshidroascórbico (DHA), posee una estructura molecular muy similar a la glucosa (Figura 1) y es transportada eficientemente por GLUT1.

⊗Caballo de Troya: En un microambiente tumoral caracterizado por un elevado estrés oxidativo, el ácido ascórbico es rápidamente oxidado a ácido deshidroascórbico (DHA). Las células neoplásicas que portan mutaciones activadoras en los oncogenes KRAS o BRAF presentan una captación exacerbada de este DHA. Dicha internalización es mediada por la sobreexpresión del transportador transmembranal GLUT1, el cual facilita el influjo de DHA debido a su alta homología estructural con la molécula de glucosa.

⊗Colapso Antioxidante: Una vez dentro de la célula, el DHA debe ser reducido nuevamente a ascorbato para mantener el equilibrio redox. Este proceso consume NADPH y glutatión reducido (GSH). La entrada masiva de DHA, agota rápidamente las reservas de GSH, dejando a la célula indefensa ante las especies reactivas de oxígeno (ROS) endógenas.

⊗Bloqueo de la Glucólisis: El exceso de ROS inactiva la enzima gliceraldehído-3-fosfato

deshidrogenasa (GAPDH), bloqueando la glucólisis. La célula, privada de energía y bajo estrés oxidativo masivo, muere.<sup>6</sup>

En la figura 2 se muestra un esquema simplificado del proceso de muerte de las células neoplásicas, digerido por estos mecanismos.

### Regulación Epigenética: Reactivación de las Enzimas TET

El tercer pilar mecanístico, y quizás el más relevante para las neoplasias hematológicas, es el papel del ascorbato como cofactor enzimático obligatorio en la regulación epigenética. Las enzimas TET (Ten-Eleven Translocation) son dioxigenasas dependientes de hierro ( $Fe^{2+}$ ) y oxoglutarato (2-OG) que catalizan la desmetilación del ADN, convirtiendo la 5-metilcitosina (5mC) en 5-hidroximetilcitosina (5hmC). Esta reacción es fundamental para la expresión de genes supresores de tumores y la diferenciación celular normal.<sup>11,12</sup>

⊕Disfunción en Cáncer: Las mutaciones con pérdida de función en TET2 son omnipresentes en la leucemia mieloide aguda (LMA), síndromes mielodisplásicos (SMD) y linfomas. Incluso en ausencia de mutaciones, la deficiencia intracelular de ascorbato puede reducir funcionalmente la actividad de TET.

⊕Acción del Ascorbato: La vitamina C

interactúa directamente con el dominio catalítico de las enzimas TET, manteniendo el hierro del sitio activo en su estado reducido ( $Fe^{2+}$ ), lo cual es indispensable para la actividad enzimática. La administración de altas dosis restaura la actividad de TET2 (incluso en heterocigotos), promueve la desmetilación global del ADN, reactiva genes supresores de tumores y fuerza a las células madre leucémicas a diferenciarse y morir.<sup>13</sup>

⊕Sinergia con Inhibidores de PARP: Investigaciones de vanguardia (2024-2025) han identificado una letalidad sintética al combinar vitamina C con inhibidores de PARP en LMA. La vitamina C induce daño al ADN que requiere reparación; al inhibir PARP, se impide esta reparación, llevando a la muerte celular específica del clon leucémico.<sup>13</sup>

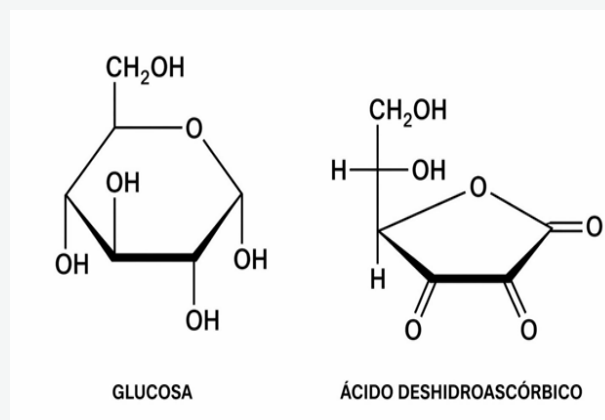


Figura 1.- Estructuras moleculares de la glucosa y del ácido deshidroascórbico

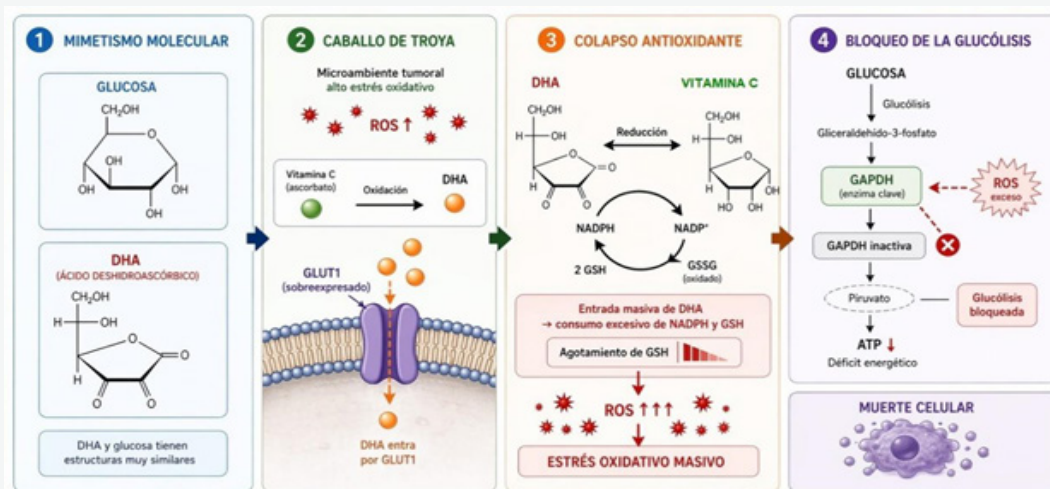


Figura 2.- Esquema de muerte celular por crisis energética inducida por el ácido ascórbico extracelular<sup>6,7,8</sup>.

## **ONCOLOGÍA: EVIDENCIA CLÍNICA DE EFICACIA (2020-2025)**

La aplicación clínica de los mecanismos descritos anteriormente ha fructificado en ensayos clínicos recientes con resultados que desafían el nihilismo terapéutico en ciertos tumores letales.

### **Cáncer de Páncreas: Un Cambio de Paradigma en Supervivencia**

El adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC) es una de las neoplasias más letales, con una supervivencia a 5 años inferior al 10%. En este contexto, los resultados del ensayo clínico fase 2 aleatorizado "P-AscH-", conducido por la Universidad de Iowa,<sup>14,15</sup> representan un hito crítico.

El ensayo incluyó a pacientes con PDAC metastásico (estadio IV). Se comparó el tratamiento estándar (Gemcitabina + nab-Paclitaxel) frente al estándar más infusiones de vitamina C de dosis farmacológica; 75 gramos por infusión, administrados 3 veces por semana. Esta dosis se tituló para alcanzar concentraciones plasmáticas de ~20 mM.<sup>14,15</sup>

#### **Resultados de Eficacia:**

El estudio demostró una magnitud de beneficio clínico raramente vista en cáncer de páncreas con un agente no tóxico:

⊕ **Supervivencia Global (SG):** La adición de vitamina C duplicó la mediana de supervivencia global, pasando de 8 meses en el grupo de quimioterapia sola a 16 meses en el grupo combinado.<sup>16</sup>

⊕ **Supervivencia Libre de Progresión (SLP):** Se extendió de 4 a 6 meses.<sup>18</sup>

⊕ **Supervivientes a Largo Plazo:** El seguimiento a largo plazo de fases previas (fase 1) ha documentado pacientes que sobreviven más de 9 años tras el diagnóstico, un fenómeno excepcional en esta patología.<sup>18</sup>

Perfil de Seguridad y Calidad de Vida:

Contrario a añadir toxicidad, la vitamina C pareció mitigar los efectos adversos de la quimioterapia. Los pacientes reportaron mejor estado funcional y menos fatiga, lo que permitió mantener la intensidad de dosis de la quimioterapia por más tiempo.<sup>17,18</sup>

### **Glioblastoma Multiforme: Radiosensibilización Clínica**

En el tratamiento del glioblastoma (GBM), la barrera hematoencefálica y la resistencia intrínseca a la radioterapia son obstáculos mayores. Ensayos clínicos recientes han evaluado la seguridad y eficacia de añadir megadosis de vitamina C al protocolo estándar Stupp (Radioterapia + Temozolomida).<sup>19,20</sup>

#### **Hallazgos Clave:**

⊕ **Supervivencia Extendida:** En ensayos de fase 2, la mediana de supervivencia global en pacientes tratados con IVC + Stupp alcanzó los 18 meses, comparado con la media histórica de 14.6 meses.<sup>19,20</sup>

⊕ **Impacto de la Metilación de MGMT:** El beneficio fue aún más pronunciado en pacientes con el promotor del gen MGMT no metilado, un subgrupo que típicamente tiene peor pronóstico y respuesta limitada a la temozolomida. En este grupo, la supervivencia media alcanzó los 23 meses.<sup>19,20</sup>

⊕ **Mecanismo Dual:** La evidencia sugiere que la vitamina C actúa como un radiosensibilizador selectivo en el tumor (aumentando el daño oxidativo al ADN tumoral) mientras protege el tejido cerebral sano circundante (neuroprotección), reduciendo potencialmente el edema y el deterioro cognitivo asociado a la radiación.<sup>19,20</sup>

### **Cáncer Colorrectal y Pulmón: Resultados Preliminares**

Ensayos en curso (NCT03146962) están reclutando pacientes con cáncer colorrectal metastásico y cáncer de pulmón de células no pequeñas para evaluar la eficacia de la IVC, estratificando a los pacientes según su

estado mutacional (KRAS/BRAF).

**⊗ Resultados Observados:** Datos preliminares indican que dosis altas pueden inducir respuestas objetivas en tumores KRAS mutados refractarios a otras líneas, validando la hipótesis del "caballo de Troya" metabólico in vivo.<sup>14</sup>

### **Calidad de Vida: Un Beneficio Consistente**

Independientemente de la respuesta antitumoral directa, una revisión sistemática de estudios observacionales y ensayos controlados confirma que la IVC mejora significativamente la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) en pacientes oncológicos.

**⊗ Síntomas:** Se observan reducciones estadísticamente significativas en fatiga, náuseas, vómitos, dolor, pérdida de apetito e insomnio.<sup>2</sup>

**⊗ Toxicidad de Quimioterapia:** La administración de IVC concomitante reduce la hepatotoxicidad y nefrotoxicidad inducida por agentes citotóxicos, probablemente debido a su capacidad antioxidante sistémica (scavenging de radicales libres en tejidos sanos).<sup>2</sup>

### **Cuidados Críticos: Sepsis, Trauma y la Controversia de la Evidencia**

El uso de vitamina C en el paciente crítico, particularmente en sepsis y shock séptico, ha sido el área de investigación más volátil y debatida en el último quinquenio. La hipótesis fisiopatológica es atractiva: la sepsis induce un consumo masivo de vitamina C, llevando a niveles plasmáticos indetectables ("escorbuto agudo"), lo que contribuye a la disfunción endotelial, fallo en la síntesis de catecolaminas y parálisis inmunológica.<sup>21-25</sup>

### **Protocolo HAT**

En 2017, un estudio retrospectivo de Paul Marik y colaboradores,<sup>23</sup> sugirió que la combinación de hidrocortisona, ácido ascórbico (1.5g q6h) y tiamina (protocolo HAT) reducía la mortalidad por sepsis de manera

drástica (del 40% al 8.5%). Este hallazgo catalizó múltiples ensayos aleatorizados globales (VICTAS, ACTS, VITAMINS) para confirmar la eficacia.

Los meta-análisis de ensayos rigurosos entre 2020 y 2024,<sup>26</sup> han concluido que el protocolo HAT no reduce la mortalidad a corto plazo (28 días) en comparación con la hidrocortisona sola o el tratamiento estándar.<sup>25</sup> Sin embargo, la terapia mostró consistentemente una reducción en la duración del requerimiento de vasopresores (norepinefrina) y una mejora más rápida en las puntuaciones de fallo orgánico (SOFA) a las 72 horas, confirmando un efecto biológico real sobre la hemodinamia y la microcirculación.<sup>25</sup>

### **El paradigma CITRIS-ALI:**

El ensayo CITRIS-ALI (2019/2020) presentó una paradoja estadística, aunque no alcanzó su objetivo primario (reducción de biomarcadores inflamatorios y puntuación SOFA), el análisis de resultados secundarios reveló una mortalidad a los 28 días del 29.8% cuando se administró la vitamina C, frente al 46.3% cuando se usó placebo.<sup>27-29</sup>

### **El Ensayo LOVIT:**

El ensayo LOVIT (Lessening Organ Dysfunction with Vitamin C) publicado por Lamontagne y colaboradores<sup>30,31</sup>, es el estudio más grande hasta la fecha (n=872):

**⊗ Resultado Adverso:** El estudio reportó que los pacientes tratados con altas dosis de vitamina C (50 mg/kg por 96 horas) tuvieron una mayor tasa de muerte o disfunción orgánica persistente a los 28 días en comparación con el placebo.

**⊗ Hipótesis de la Suspensión Abrupta:** Este hallazgo de daño contradice décadas de perfil de seguridad. Un reanálisis detallado publicado en 2023 sugiere que el exceso de mortalidad en el grupo de vitamina C ocurrió principalmente en los días posteriores a la finalización de la infusión de 96 horas. Esto ha llevado a la hipótesis de que la suspensión abrupta de una dosis antioxidante masiva en un paciente aún crítico podría inducir

un "efecto rebote" pro-oxidante o una deficiencia aguda relativa, empeorando el cuadro clínico. Esta observación sugiere que futuros protocolos deberían contemplar una reducción gradual de la dosis (tapering).<sup>32,33</sup>

## RESUMEN EN SEPSIS

La evidencia actual no respalda el uso rutinario indiscriminado de megadosis de vitamina C en sepsis como estándar de cuidado para reducir mortalidad.

Sin embargo, su papel como agente ahorrador de vasopresores es reconocido. La heterogeneidad de los resultados sugiere que pueden existir subgrupos de "respondedores" (ej. niveles basales muy bajos, polimorfismos en transportadores) y que el diseño de los ensayos (duración, cese de dosis) es una variable crítica aún por optimizar.<sup>34</sup>

## ENFERMEDADES INFECCIOSAS VIRALES: COVID-19 Y NEUMONÍA GRAVE

La pandemia de COVID-19 propulsó la investigación de la vitamina C IV debido a su potencial para mitigar la tormenta de citoquinas y el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), mecanismos compartidos con otras neumonías virales graves.

### Evidencia en COVID-19 Crítico

Múltiples ensayos y meta-análisis abordaron la utilidad de la vitamina C en COVID-19.

⊗ **Mortalidad:** Los meta-análisis globales muestran resultados mixtos, sin una reducción clara y consistente en la mortalidad intrahospitalaria para la población general de pacientes COVID-19.<sup>35,36</sup>

⊗ **Oxigenación y Ventilación:** Existe evidencia más fuerte de beneficio en la función pulmonar. La administración de IVC se ha asociado con mejoras en el índice de oxigenación (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) y una reducción en la duración de la ventilación mecánica invasiva.<sup>37,38</sup>

⊗ **Ensayo de Wuhan<sup>39</sup>:** Un ensayo clave en

la fase temprana de la pandemia mostró que, aunque no hubo diferencia en mortalidad general, el subgrupo de pacientes más graves (SOFA score alto) experimentó una reducción significativa en la mortalidad con el tratamiento de vitamina C, sugiriendo que el beneficio es dependiente de la gravedad y el estrés oxidativo basal.<sup>40,41</sup>

## Neumonía Viral y Mecanismos de Protección Pulmonar

Más allá del SARS-CoV-2, estudios en neumonía viral severa indican que la vitamina C ejerce efectos protectores específicos en el pulmón.<sup>41,42:</sup>

⊗ **NETosis:** Reduce la formación excesiva de Trampas Extracelulares de Neutrófilos (NETs), que contribuyen al daño tisular colateral en el SDRA.

⊗ **Barrera Alveolar:** Promueve la expresión de proteínas de unión estrecha en el endotelio pulmonar, ayudando a la reabsorción del edema alveolar (clearance de fluido).<sup>42</sup>

⊗ **Posición de la OMS:** La Organización Mundial de la Salud (OMS) y otros organismos han reconocido el interés en investigar la vitamina C parenteral como terapia candidata, dados su bajo costo y perfil de seguridad, aunque aún no la incluyen en guías de tratamiento estándar definitivo.<sup>43,44</sup>

## PERFIL DE SEGURIDAD, TOXICIDAD Y CONTRAINDICACIONES

Aunque la percepción general de la vitamina C es de inocuidad, la administración intravenosa de dosis farmacológicas conlleva riesgos específicos, que pueden ser graves pero prevenibles, que el clínico debe gestionar proactivamente.

### Nefropatía por Oxalato: El Riesgo Mayor

La complicación más severa documentada es la nefropatía por oxalato.<sup>45-49</sup>

⊗ **Fisiopatología:** El ácido ascórbico se metaboliza endógenamente a oxalato. En una infusión de megadosis, la carga

de oxalato que llega al riñón es masiva. En individuos con función renal normal, este oxalato se excreta sin problemas. Sin embargo, en presencia de insuficiencia renal preexistente, deshidratación o anuria, el oxalato de calcio sobresatura la orina y precipita dentro de los túbulos renales.

⊗ **Impacto Clínico:** La cristalización intratubular causa necrosis tubular aguda e insuficiencia renal aguda, que puede ser irreversible y requerir diálisis crónica.<sup>46</sup> Se han reportado casos tanto con el uso crónico como agudo en pacientes susceptibles.

⊗ **Contraindicación Absoluta:** La terapia de megadosis está contraindicada en pacientes con enfermedad renal crónica (Tasa de Filtración Glomerular < 30 ml/min) o historia de litiasis renal por oxalato. La monitorización de la función renal es obligatoria.<sup>49</sup>

### **Deficiencia de Glucosa-6-Fosfato Deshidrogenasa (G6PD)**

⊗ **Riesgo de Hemólisis:** Como se detalló en los mecanismos oncológicos, la vitamina C, genera peróxido de hidrógeno. Los eritrocitos dependen exclusivamente de la enzima G6PD y el ciclo de las pentosas para generar NADPH, esencial para mantener el glutatión reducido y neutralizar este peróxido.

⊗ **Crisis Hemolítica:** En pacientes con deficiencia genética de G6PD (común en poblaciones de origen mediterráneo, africano o asiático), la infusión de vitamina C desborda la capacidad antioxidante del glóbulo rojo, causando ruptura celular (hemólisis) masiva y anemia severa aguda.<sup>49</sup>

⊗ **Protocolo:** Es imperativo realizar un tamizaje de deficiencia de G6PD antes de iniciar infusiones mayores a 10-15 gramos.

### **Interferencias Analíticas (Glucometría)**

El ascorbato tiene una estructura electroquímica similar a la glucosa e interfiere con los biosensores de glucosa deshidrogenasa utilizados en muchos glucómetros capilares ("point-of-care").

⊗ **Peligro Clínico:** Esto genera lecturas falsamente elevadas de glucosa (pseudohiper glucemia). Si el clínico no está advertido, puede administrar insulina para corregir esta "hiper glucemia", provocando una hipogluce mia iatrogénica real que puede resultar en coma o muerte.<sup>49,50</sup>

⊗ **Recomendación:** En pacientes recibiendo IVC, la glucemia debe medirse siempre mediante análisis de laboratorio central (hexoquinasa) y no por glucometría capilar.

### **DISCUSIÓN GENERAL Y PERSPECTIVAS FUTURAS**

La revisión sistemática de la evidencia 2020-2025 revela una transformación en el estatus de la vitamina C endovenosa: de terapia "alternativa" marginal a agente farmacológico pleiotrópico con dianas moleculares definidas.

La dicotomía entre los resultados oncológicos y de cuidados críticos es notable. En oncología, la identificación de biomarcadores predictivos (mutaciones TET2, KRAS, expresión de SVCT2, niveles de hierro lábil) permite una medicina de precisión, seleccionando a los pacientes que biológicamente se beneficiarán del estrés oxidativo inducido o la reprogramación epigenética. Los resultados de supervivencia en cáncer de páncreas y glioblastoma son lo suficientemente robustos para justificar ensayos confirmatorios de fase 3 a gran escala.

En sepsis, la situación es más matizada. El fracaso de los ensayos "talla única" (one-size-fits-all) y la señal de daño en el estudio LOVIT subrayan la complejidad del síndrome séptico. Es probable que la vitamina C no sea una panacea universal para la sepsis, sino una herramienta que requiere una personalización rigurosa: dosificación ajustada al peso y función renal, inicio temprano, y crucialmente, una retirada gradual para evitar el efecto rebote.

El futuro de la terapia reside en la estratificación de pacientes mediante biomarcadores. La medición de niveles plasmáticos de vitamina C, el estatus

mutacional tumoral y la capacidad antioxidante individual serán determinantes para maximizar el beneficio terapéutico y minimizar los riesgos.

## Conclusiones

1.-Eficacia en Oncología (Nivel de Evidencia II): La administración de vitamina C en dosis farmacológicas (75-100 g), como coadyuvante a la quimioterapia/radioterapia, ha demostrado duplicar la supervivencia global en cáncer de páncreas metastásico y extender significativamente la supervivencia en glioblastoma multiforme en ensayos aleatorizados de fase 2. Se recomienda su consideración en protocolos de investigación clínica o uso compasivo en centros expertos, dada su capacidad para reducir la toxicidad asociada al tratamiento estándar.

2.-Mecanismo Epigenético: Existe una base mecánica sólida para su uso en neoplasias hematológicas (LMA, SMD) con deficiencia de TET2, donde actúa restaurando la maquinaria de desmetilación del ADN y promoviendo la diferenciación celular.

3.-Uso en Sepsis (Precaución): La evidencia actual de nivel I no respalda el uso rutinario de megadosis de vitamina C para reducir la mortalidad en sepsis general. Puede considerarse para la reducción de vasopresores en shock refractario, pero con precaución extrema respecto a la función renal y evitando la suspensión abrupta del tratamiento.

4.-Perfil de Seguridad: La terapia es segura únicamente bajo protocolos estrictos que incluyan: (a) Tamizaje de G6PD, (b) Verificación de función renal adecuada (GFR > 30 ml/min), y (c) Monitorización de glucosa por laboratorio central. El riesgo de nefropatía por oxalato es la limitante principal en poblaciones vulnerables.

5.-Costo-Efectividad: Dada la disponibilidad y bajo costo del ácido ascórbico, representa una intervención de alto valor potencial para sistemas de salud pública, especialmente en oncología, siempre que se administre bajo supervisión médica experta y criterios de selección rigurosos.

## Referencias

- 1.- Cameron E, Pauling L. Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: Prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1976;73(10):3685-3689.
- 2.- Yeom CH, Jung GC, Song KJ. Changes of terminal cancer patients' health-related quality of life after high dose vitamin C administration. *J Korean Med Sci*. 2007;22(1):7-11.
- 3.- Moertel CG, Fleming TR, Creagan ET, et al. High-dose vitamin C versus placebo in the treatment of patients with advanced cancer who have had no prior chemotherapy. *N Engl J Med*. 1985;312(3):137-141.
- 4.- Padayatty SJ, Sun H, Wang Y, et al. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Ann Intern Med*. 2004;140(7):533-537.
- 5.- Nielsen TK, Højgaard M, Andersen JT, et al. Elimination of ascorbic acid after high-dose intravenous infusion in healthy volunteers and patients with cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2022;89:531-542.

- 6.- Yun J, Mullarky E, Lu C, et al. Vitamin C selectively kills KRAS and BRAF mutant colorectal cancer cells by targeting GAPDH. *Science*. 2015;350(6266):1391-1396.
- 7.- Ngo B, Van Riper JM, Cantley LC, Yun J. Targeting cancer vulnerabilities with high-dose vitamin C. *Nat Rev Cancer*. 2019;19(5):271-282.
- 8.- Chen Q, Espey MG, Krishna MC, et al. Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(38):13604-13609.
- 9.- Doskey CM, Buranasudja V, Wagner BA, et al. Tumor cells have decreased ability to metabolize H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: Implications for pharmacological ascorbate in cancer therapy. *Redox Biol*. 2016;10:274-284.
- 10.- Cantley L, Yun J. Intravenous High-Dose Vitamin C in Cancer Therapy. *NCI Cancer Currents Blog*. 2020.
- 11.- Cimmino L, Dolgalev I, Wang Y, et al. Restoration of TET2 Function Blocks Aberrant Self-Renewal and Leukemia Progression. *Cell*. 2017;170(6):1079-1095.e20.
- 12.- Yue X, Rao A. TET family dioxygenases and the TET activator vitamin C. *Blood*. 2020;136(12):1394-1401.
- 13.- Brabson JP, et al. Vitamin C enhances TET2 activity in acute myeloid leukemia and induces synthetic lethality with PARP inhibitors. *Biorxiv (Preprint)*. 2024.
- 14.- Bodeker KL, Smith BJ, Berg DJ, et al. A randomized trial of pharmacological ascorbate, gemcitabine, and nab-paclitaxel for metastatic pancreatic cancer. *Redox Biol*. 2024;77:103375.
- 15.- Cullen JJ. High-dose IV vitamin C plus chemotherapy doubles survival in advanced pancreatic cancer. *University of Iowa Health Care News*. 2024 Nov 11.
- 16.- University of Iowa Health Care. Phase 2 Trial Results: Pharmacological Ascorbate in Metastatic Pancreatic Cancer. *Redox Biology*. 2024;77.
- 17.- Bodeker KL, et al. Progression-free survival and overall survival in pancreatic cancer patients treated with pharmacological ascorbate. *Redox Biol*. 2024.
- 18.- Yeom CH, Jung GC, Song KJ. Changes of terminal cancer patients' health-related quality of life after high dose vitamin C administration. *J Korean Med Sci*. 2007;22(1):7-11.
- 19.- Alexander MS, et al. Pharmacological Ascorbate Combined With Radiation and Temozolomide in Glioblastoma Multiforme: A Phase 2 Trial. *J Clin Oncol*. 2024 (Abstract).
- 20.- Allen BG, et al. High-dose ascorbate as a radio-sensitizer in GBM therapy. *University of Iowa Research*. 2024.
- 21.- Ma Y, Chapman J, Levine M, et al. High-dose parenteral ascorbate enhanced chemosensitivity of ovarian cancer and reduced toxicity of chemotherapy. *Sci Transl Med*. 2014;6(222):222ra18.
- 22.- Carr AC, et al. Vitamin C in the critically ill - indications and controversies. *World J Crit Care Med*. 2018;7(5):52-61.

- 23.- Marik PE, Khangoora V, Rivera R, et al. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest*. 2017;151(6):1229-1238.
- 24.- Fujii T, Luethi N, Young PJ, et al. Effect of Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine vs Hydrocortisone Alone on Time Alive and Free of Vasopressor Support Among Patients With Septic Shock: The VITAMINS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020;323(5):423-431.
- 25.- Assouline-Reinmann M, et al. Effect of Combined Hydrocortisone, Ascorbic Acid and Thiamine for Patients with Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Shock*. 2021;56(6):880-889.
- 26.- Xie B, et al. Vitamin C supplementation in the critically ill: A systematic review and meta-analysis. *SAGE Open Med*. 2023.
- 27.- Hwang SY, et al. HAT therapy and SOFA score improvement: Analysis of recent RCTs. *J Intensive Care*. 2022.
- 28.- Fowler AA 3rd, Truitt JD, Hite RD, et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;322(13):1261-1270.
- 29.- Hemilä H, Chalker E. Reanalysis of the CITRIS-ALI trial suggests that vitamin C decreases mortality in severe sepsis. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:590853.
- 30.- Lamontagne F, Masse MH, Menard J, et al. Intravenous Vitamin C in Adults with Sepsis in the Intensive Care Unit (LOVIT Trial). *N Engl J Med*. 2022;386:2387-2398.
- 31.- Adhikari NK, et al. Lessening Organ Dysfunction with Vitamin C (LOVIT): Statistical Analysis Plan. *JMIR Res Protoc*. 2022.
- 32.- Hemilä H, Chalker E. Abrupt termination of vitamin C from ICU patients may increase mortality: secondary analysis of the LOVIT trial. *Eur J Clin Nutr*. 2023;77(4):490-494.
- 33.- Li J. Evidence is stronger than you think: a meta-analysis of vitamin C use in patients with sepsis. *Crit Care*. 2018;22(1):258.
- 34.- Shankar-Hari M, et al. Biological phenotypes and heterogeneity in the LOVIT trial. *Intensive Care Med*. 2024 (Preprint).
- 35.- Kwak SG, et al. Intravenous vitamin C use and risk of severity and mortality in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Front Med*. 2022.
- 36.- Oloufi et al. Vitamin C and COVID-19 treatment: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Med Virol*. 2021.
- 37.- Gavriilidis P, et al. High dose vitamin C and oxygenation in COVID-19. *J Crit Care*. 2023.
- 38.- Hemilä H, Chalker E. Vitamin C may reduce the duration of mechanical ventilation in critically ill patients: a meta-regression analysis. *J Intensive Care*. 2020;8:15.

- 39.- Zhang J, Rao X, Li Y, et al. Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients (Wuhan). *Ann Intensive Care*. 2021;11:5.
- 40.- Peng Z. Vitamin C Infusion for the Treatment of Severe 2019-nCoV Infected Pneumonia: A Prospective Randomized Clinical Trial. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04264533*. 2020.
- 41.- De Freitas CN, et al. Endocan, sepsis, pneumonia, and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2018;22:280.
- 42.- Fisher BJ, et al. Vitamin C and alveolar fluid clearance in acute respiratory distress syndrome. *J Thorac Dis*. 2024.
- 43.- World Health Organization. A coordinated global research roadmap: 2019 novel coronavirus. *WHO R&D Blueprint*. 2020.
- 44.- WHO. Clinical management of COVID-19: interim guidance. *World Health Organization*. 2021.
- 45.- Gapuz KT, Qureshi M, Friedl A, Levine JS. Vitamin C–Induced Oxalate Nephropathy: An Underappreciated Consequence of Dietary Supplements. *Ann Intern Med Clin Cases*. 2024;3(9).
- 46.- Knight J, Madduma-Liyanage K, Mobley JA, et al. Ascorbic acid intake and oxalate synthesis. *Urolithiasis*. 2016;44(4):289-297.
- 47.- Doucet B, Noble E, Gray N. Two cases of vitamin C induced oxalate nephropathy. *Nephrology*. 2024 (Case Report).
- 48.- Padayatty SJ, et al. Vitamin C: Intravenous use by complementary and alternative medicine practitioners and adverse effects. *PLoS One*. 2010;5(7):e11414.
- 49.- Tang Z, et al. High-dose vitamin C-induced acute oxalate nephropathy in a renal transplant recipient: A case report and literature review. *Asian J Surg*. 2023;46(5):2223-2224.
- 50.- Quinn J, et al. Acute hemolytic anemia in a patient with G6PD deficiency after high-dose vitamin C administration. *Pediatr Crit Care Med*. 2024.