

# Especialización en Terapéuticas Alternativas y Farmacología Vegetal



FUNDACIÓN UNIVERSITARIA  
**JUAN N. CORPAS**

Educación y Salud de Calidad  
con Sentido Social

## Trabajo de grado

MEGADOSIS DE ÁCIDO ASCÓRBICO COMO COADYUVANTE EN  
PACIENTES CON CÁNCER: UNA REVISIÓN.

JOHANA ANDREA FIGUEROA RAMÍREZ  
MARÍA ALEJANDRA RAMÍREZ SERNA  
LYDA PAOLA SARMIENTO ROZO

FUNDACIÓN UNIVERSITARIA JUAN N. CORPAS  
ESCUELA DE MEDICINA  
ESPECIALIZACIÓN EN TERAPÉUTICAS ALTERNATIVAS Y FARMACOLOGÍA  
VEGETAL  
BOGOTÁ D.C.  
2020

MEGADOSIS DE ÁCIDO ASCÓRBICO COMO COADYUVANTE EN PACIENTES  
CON CÁNCER: UNA REVISIÓN.

JOHANA ANDREA FIGUEROA RAMÍREZ  
MARIA ALEJANDRA RAMÍREZ SERNA  
LYDA PAOLA SARMIENTO ROZO

PROYECTO FINAL DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTAS EN TERAPÉUTICAS ALTERNATIVAS Y FARMACOLOGÍA  
VEGETAL

VÍCTOR HUGO FORERO SUPELANO, DOCENTE TÍTULAR  
CATEDRA INVESTIGACIÓN CON MAGISTER EN EPIDEMIOLOGÍA  
CLÍNICA FUNDACIÓN UNIVERSITARIA JUAN N. CORPAS

FUNDACIÓN UNIVERSITARIA JUAN N. CORPAS  
ESCUELA DE MEDICINA  
ESPECIALIZACIÓN EN TERAPÉUTICAS ALTERNATIVAS Y FARMACOLOGÍA  
VEGETAL  
BOGOTÁ D.C.  
2020

## DEDICATORIA

A Dios por darnos la oportunidad de cumplir este sueño y a nuestras familias por su apoyo incondicional.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la Fundación universitaria Juan N Corpas por darnos las herramientas para el desarrollo del presente trabajo de investigación y a los docentes por el acompañamiento recibido en este proceso.

## TABLA DE CONTENIDO

|  |    |
|--|----|
| <b>GLOSARIO</b>  | 9  |
| <b>RESUMEN</b>   | 10 |
| <b>INTRODUCCIÓN</b>  | 11 |
| <b>1. OBJETIVOS</b>  | 12 |
| 1.1.1 OBJETIVO GENERAL   | 12 |
| 1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS  | 12 |
| <b>1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>  | 13 |
| 1.2.1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA  | 13 |
| 1.2.2 JUSTIFICACIÓN  | 14 |
| <b>1.3 MARCO TEÓRICO</b>   | 15 |
| 1.3.1 HISTORIA   | 15 |
| 1.3.2 GENERALIDADES DE LA VITAMINA C   | 15 |
| 1.3.3 FUNCIONES DE LA VITAMINA C   | 17 |
| 1.3.4 HOMEOSTASIS DE VITAMINA C:   | 19 |
| 1.3.5 SINTOMATOLOGÍA DE HIPOVITAMINOSIS C  | 21 |
| 1.3.6 BIOQUÍMICA DEL CÁNCER:   | 21 |
| 1.3.7 ORIGEN DE CÉLULAS CANCERÍGENAS   | 22 |
| 1.3.8 MEGADOSIS INTRAVENOSA DE VITAMINA C.   | 24 |
| 1.3.9 EFECTOS SECUNDARIOS POTENCIALES DE LAS DOSIS ALTAS DE VITAMINA C   | 24 |
| 1.3.10 ESTUDIOS DE LABORATORIO SOBRE EL EFECTO DE LAS ALTAS DOSIS DE VITAMINA C  | 24 |
| 1.3.11 ESTUDIOS CLÍNICOS SOBRE EL EFECTO DE DOSIS ALTAS DE VITAMINA EN CÁNCER  | 25 |
| 1.3.12 PROTOCOLO DE APLICACIÓN IV DE VITAMINA C EN ALTAS DOSIS.  | 25 |
| <b>1.4 MATERIALES Y MÉTODOS</b>  | 27 |
| 1.4.1 MATERIALES   | 27 |
| <b>1.5 DESARROLLO DEL PROYECTO</b>   | 28 |
| 1.5.2 RESPUESTAS BIOLÓGICAS Y EFECTOS FAVORABLES DEL TRATAMIENTO CON MEGADOSIS IV C COMO COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER | 32 |

|  |    |
|--|----|
| 1.5.3 ANÁLISIS DEL DESARROLLO DEL PROYECTO | 34 |
| 1.6 <b>CRONOGRAMA</b>                      | 35 |
| 1.7 <b>CONCLUSIONES</b>                    | 36 |
| 1.8 <b>RECOMENDACIONES</b>                 | 37 |

## LISTA DE TABLAS

|   |    |
|---|----|
| <b>Tabla 1.</b> Acciones de la vitamina C.                            | 20 |
| <b>Tabla 2.</b> Diluciones recomendadas - protocolo clínica Riordan   | 29 |
| <b>Tabla 3.</b> Descripción de los estudios incluidos en la revisión. | 31 |

## LISTA DE FIGURAS

|  |    |
|--|----|
| <b>Figura 1.</b> Esquema general de los productos de la degradación oxidativa del AA. (AA: ácido ascórbico, AH-: monoanión ascorbato, ADA: ácido dehidroascórbico, DCG: ácido 2,3-dicetogulónico) (5). | 16 |
| <b>Figura 2.</b> Factores relacionados con la homeostasis de la vitamina C.  | 22 |
| <b>Figura 3.</b> Los oncogenes y el cáncer.  | 24 |
| <b>Figura 4.</b> Flujograma metodológico para la búsqueda y selección de documentos. Fuente: Elaboración propia.   | 30 |

## GLOSARIO

- **ANTIOXIDANTE:** es una molécula capaz de retardar o prevenir la oxidación de otras moléculas.
- **APOPTOSIS:** es una vía de destrucción o muerte celular programada o provocada por el mismo organismo, con el fin de controlar su desarrollo y crecimiento, que puede ser de naturaleza fisiológica y está desencadenada por señales celulares controladas genéticamente.
- **COFACTOR:** es un componente no proteico termoestable, y de baja masa molecular necesario para la acción de una enzima.
- **INTRAVENOSO:** administración de sustancias líquidas directamente en una vena a través de una aguja o tubo que se inserta en la vena, permitiendo el acceso inmediato al torrente sanguíneo para suministrar líquidos y medicamentos.
- **MEGADOSIS:** es la cantidad de vitamina que excede la ingesta dietética recomendada.
- **NEOPLASIA:** formación anormal de tejido en cualquier lugar del cuerpo con comportamiento benigno o maligno.
- **ONCOGÉN:** es un gen anormal o activado que procede de la mutación de un alelo de un gen normal llamado protooncogén.
- **PROTOONCOGÉN:** son genes cuyos productos promueven el crecimiento y la división celular.
- **RADICALES LIBRES:** tipo de molécula inestable que se elabora durante el metabolismo normal de las células, estos se pueden acumular en las células y dañar otras moléculas (ADN, Lípidos y Proteínas).
- **VITAMINA C:** es un antioxidante soluble en agua, que aumenta la producción de colágeno extracelular, importante para el funcionamiento adecuado de las células inmunitarias.

## RESUMEN

### **Megadosis de Ácido ascórbico como coadyuvante en pacientes con cáncer: una revisión.**

#### ***Mega-doses of ascorbic acid therapy in the treatment of patients with cancer: A review***

**Introducción:** El ácido ascórbico (AA) es esencial en procesos celulares en el ser humano. Se destaca su papel antioxidante, se requiere como cofactor en la síntesis de colágeno, aminoácidos y varias hormonas de origen proteico, un desbalance de AA puede estar implicado en el desarrollo de enfermedades crónicas producto del estrés oxidativo e inflamación. Sin embargo, el uso de vitamina C como tratamiento preventivo en enfermedades crónicas aun es un tema controversial, particularmente en megadosis como coadyuvante en cáncer.

**Objetivo:** Identificar evidencia de efectividad de megadosis de ácido ascórbico como tratamiento complementario en cáncer.

**Método:** Revisión de literatura: ensayos clínicos meta-análisis y revisiones sistemáticas, de los últimos 5 años (2015-2020) sin discriminación de tipo de cáncer, en población adulta. Fuentes de datos MEDLINE, Embase, Chrocane Central Register of controlled Trials CENTRAL.

**Palabras claves :** Neoplasia, ácido ascórbico, vitamina c, altas dosis, humanos, terapia intravenosa, antioxidante.

**Keywords:** Neoplasm, ascorbic acid, vitamin c, high dose, human, intravenous therapy, antioxidant.

## INTRODUCCIÓN

El ácido ascórbico (AA) o vitamina C (vit C) fue aislada en 1930 por el premio nobel de medicina el Dr. Szent-Gyorgyi, en Hungría a partir del famoso “paprika” húngaro (pimentón). En el mismo año se descubrió su estructura química y en 1933 se logró sintetizar por primera vez. En 1753 se habló de la asociación entre los cítricos con el escorbuto abriendo camino hacia el descubrimiento de la vitamina C. En 1912 Casimir Funk se refirió a dicho compuesto como vitamina antiescorbútica. En 1920 el bioquímico británico Jack Drummond lo denominó Vitamina C (1).

La administración de ácido ascórbico (AA) como nutriente dietario es esencial para diversos procesos celulares en el ser humano. Desempeña un papel importante como antioxidante y se requiere como cofactor en la síntesis de colágeno, aminoácidos y varias hormonas de origen proteico (2). En 1970 se realizaron los primeros estudios con altas dosis de vitamina C sobre pacientes con cáncer por Cameron, Pauling y Campbell, quienes describieron beneficios clínicos en el tratamiento del cáncer (3). Se ha sugerido desde entonces que el ácido ascórbico en dosis altas mejora la resistencia del cuerpo y puede ser un agente terapéutico potencial para el cáncer siendo motivo de discrepancia durante más de 50 años (4).

Estudios científicos han documentado el papel del AA en el mantenimiento del equilibrio oxidativo. Un desbalance de AA puede estar implicado en el desarrollo de enfermedades crónicas producto del estrés oxidativo e inflamación. Curiosamente, a concentraciones farmacológicas y en presencia de iones metálicos catalíticos, el ascorbato funciona como un prooxidante y puede inducir estrés oxidativo mediante la generación de  $H_2O_2$  extracelular. Sin embargo, el uso de vitamina C como tratamiento preventivo en enfermedades crónicas aún es un tema controversial. La administración intravenosa de ácido ascórbico en megadosis como tratamiento complementario en pacientes con cáncer proporciona un efecto pro-oxidante, induce apoptosis de células tumorales acelerando así el daño irreversible (3).

## 1. OBJETIVOS

### 1.1.1 OBJETIVO GENERAL

Identificar evidencia de la efectividad de megadosis de ácido ascórbico endovenoso como tratamiento complementario en pacientes con cáncer.

### 1.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Recopilar evidencia científica de los últimos 5 años (2015-2020) sobre el efecto del uso de IVC en dosis superiores a 10 g/infusión en pacientes con cáncer.
- Identificar y analizar las posibles controversias que se presentan acerca del uso de IVC en dosis superiores a 10 g/infusión como tratamiento complementario en pacientes con cáncer.

## 1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la evidencia científica publicada en los últimos 5 años (2015-2020), sobre la efectividad del ácido ascórbico intravenoso a megadosis como adyuvante terapéutico en pacientes con cáncer?

### 1.2.1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La organización mundial de la salud para el 2012 reporto 8.2 millones de muertes atribuidas al cáncer siendo una de las principales causas de muerte a nivel mundial. El 30% de los casos pueden ser prevenibles si se tienen en cuenta factores de riesgo de tipo comportamental y alimentario (obesidad, ausencia de consumo de frutas y verduras, sedentarismo y consumo de tabaco y alcohol). Se prevé que incrementaran los casos de 14 millones reportados en el 2012 a 21 millones para el 2032.

Los tratamientos convencionales para el manejo del paciente con cáncer incluyen cirugía, radioterapia y tratamientos sistémicos, pero no incluyen tratamientos complementarios que permitan regular el estrés oxidativo generado por las células tumorales. El uso de ácido ascórbico en megadosis endovenosa es una alternativa por su efecto pro-oxidante, sin embargo, su efectividad aún es tema de discusión a pesar de ser un tratamiento descrito y estudiado desde hace más de 50 años.

Muchos autores han publicado estudios en cuanto al uso de megadosis de vitamina C endovenosa los cuales dejan al descubierto la falta de literatura que esclarezca el uso de esta terapéutica como tratamiento complementario de pacientes con cáncer. Por lo anterior, se requiere realizar una búsqueda de información que permita demostrar la efectividad del ácido ascórbico endovenoso en megadosis como tratamiento complementario en pacientes con cáncer.

### 1.2.2 JUSTIFICACIÓN

El cáncer es una enfermedad de impacto económico que ha incrementado en las últimas décadas, así como la implementación de tratamientos naturales en busca de un manejo integral para el paciente con cáncer. Desde la década de los años 50 se han realizado múltiples estudios acerca del uso de dosis altas de ácido ascórbico en pacientes con cáncer, mostrando un proceso que ha pasado por diferentes etapas cuyo interés perdió fuerza en años anteriores debido a la poca continuidad de sus estudios y que además presentaban un pobre rigor científico.

Décadas más tarde la publicación de hallazgos favorables en el uso de megadosis de vitamina C en diferentes áreas de la medicina, han ido en aumento gracias a que se propone un tratamiento de bajo costo, sin evidencia de toxicidad y con pocos efectos adversos. Además al entender cada vez más los efectos que tiene el ácido ascórbico a nivel celular y molecular toma gran interés el estudio de la relación existente entre el ácido ascórbico y la fisiopatología de las células cancerígenas, es por esto que la literatura científica ha reportado el uso de ácido ascórbico endovenoso en megadosis cuya efectividad ha sido tema de controversia entre diferentes autores pero que en los últimos años ha venido generando mayor interés en las sociedades científicas y ha llevado a realizar múltiples estudios que buscan esclarecer los efectos terapéuticos y posibles efectos adversos asociados al tratamiento con altas dosis de vitamina C endovenosa. Razón por la cual se considera de gran valor realizar una revisión de literatura científica médica que permita aportar evidencia actualizada de la efectividad, la seguridad y las dosis recomendadas del ácido ascórbico endovenoso en megadosis como tratamiento complementario en pacientes con cáncer.

## 1.3 MARCO TEÓRICO

### 1.3.1 HISTORIA

El ácido ascórbico (AA) o vitamina C fue aislada en 1928 por el Dr. Szent-Gyorgyi, trabajo por el cual recibió el premio Nóbel. Posteriormente se descubrió su estructura química en 1930, y en 1933 fue sintetizada por primera vez. En 1753 se describió el escorbuto y su asociación con los cítricos que posteriormente darían paso al estudio de la vitamina C. En 1920, el bioquímico británico Jack Drummond utilizó el término "vitamina C" y en 1959, se relacionó el cáncer con deficiencia de la vitamina C, generando interés en este tema. Posteriormente Ewan Cameron en 1970 comenzó a probar la vitamina C en dosis altas. Más tarde el premio Nobel Linus Pauling junto con Cameron, afirmaron que el ácido ascórbico en dosis altas puede mejorar la resistencia del cuerpo y puede ser un agente terapéutico potencial para el cáncer (4).

### 1.3.2 GENERALIDADES DE LA VITAMINA C

La vitamina C es una de las vitaminas hidrosolubles. Su fórmula química es:  $C_6H_8O_6$  (L-Ascorbic Acid). Es el principal antioxidante no enzimático hidrosoluble presente en el plasma, se encuentra predominantemente en la forma de anión ascorbato (AA-) y en menor medida, como radical ascorbilo (AA·-) y anión dehidroascorbato (DHA-). Estas dos últimas moléculas se generan por dos oxidaciones consecutivas reversibles del anión ascorbato (2).



**Figura 1.** Esquema general de los productos de la degradación oxidativa del AA. (AA: ácido ascórbico, AH-: monoanión ascorbato, ADA: ácido dehidroascórbico, DCG: ácido 2,3-dicetogulónico) (5).

La mayoría de los mamíferos sintetizan AA en el hígado a partir de la glucosa; sin embargo, los humanos, y ciertos animales carecen de esta capacidad, ya que no poseen la enzima que cataliza el paso final de su biosíntesis (L-gulonolactona oxidasa), por tanto, debe adquirirse en la dieta. El AA es estable a pH ácido y se oxida a pH básico o neutro en presencia de oxígeno o metales pesados como hierro y cobre, generando AA al recibir un electrón y ácido docosahexaenoico (DHA) al recibir un segundo electrón (2).

La vitamina C se concentra principalmente en las glándulas adrenales y cerebro. En menores niveles en músculo y tejido adiposo. Su deficiencia se denomina escorbuto y sólo se presenta cuando ha sido eliminada de la dieta por periodos de uno a tres meses con reserva corporal de 350 mg, alcanzando concentraciones menores a 17  $\mu\text{M}$  en plasma. El escorbuto se caracteriza por presentar síntomas como: fatiga, dolor articular, lesiones cutáneas en forma de petequias, sangrado de encías, facilidad para desarrollar hematomas y retraso en la curación de las heridas. (2)

La ingesta diaria recomendada de vitamina C varía entre países y se establece de acuerdo con el grupo etario, sexo y pertenencia a grupos de riesgo (consumo de licor, tabaquismo, hospitalizado, etc) (2). No es común la presencia de deficiencia de vitamina C en la actualidad, pero es probable encontrarla en pacientes con condiciones especiales como desnutrición, trastornos de malabsorción de nutrientes, pacientes con patología renal y fumadores (6).

Algunos autores sugieren que las cantidades ingeridas de vitamina C son demasiado bajas en la población lo que se asocia con el estilo de vida actual, el estrés y una dieta incorrecta rica en productos altamente procesados y azúcar, que inhibe la absorción de ácido ascórbico. En algunas células (Ej. Células musculares) se ha observado una absorción reducida de ácido dehidroascorbato (DHA) a concentraciones altas de glucosa en el medio de cultivo debido a la competencia de la glucosa y el ascorbato por los transportadores de GLUT-1 (6).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda una ingesta diaria de 45 mg de vitamina C por día para adultos sanos. El mantenimiento de las funciones mínimas de la vitamina C puede lograrse con una concentración plasmática de 30  $\mu\text{M}$ , la cual se puede conseguir con una dosis diaria de 30 mg (3), con un suplemento de 35 mg/día para fumadores, 85 mg/día para embarazadas y 120 mg/día para mujeres que amamantan (4).

En estados de deficiencia se recomienda de 500 mg a 1000 mg por día. La ingesta diaria recomendada (IDR) debe permitir alcanzar una concentración plasmática cercana a 50  $\mu\text{M}$  (0,6 mg/dL) y una concentración en leucocitos de 1 a 2  $\mu\text{M}$ . La pérdida irreversible diaria es menos del 5% del contenido corporal total (1,5 g), lo cual es posible gracias a la existencia de un sistema eficiente de reciclaje. Bajo condiciones de estrés los mamíferos consumen parte de sus reservas de vitamina C, pero los animales tienen una ventaja sobre los humanos, ellos compensan las pérdidas sintetizando nuevamente vitamina C en sus organismos. Los humanos en cambio necesitan aumentar la ingesta de vitamina C para compensar las pérdidas (2).

Entre las múltiples situaciones en las que se consume la reserva de vitamina C se encuentran: la presencia de enfermedades virales, las picaduras de insectos, las alergias, el estrés, el consumo de tabaco, el consumo de comida rápida, el consumo permanente de antibióticos, las inmunizaciones, el consumo de alcohol, el consumo de aguas domésticas fluorizadas (flúor como antagonista de la vitamina C) y el contacto con ambientes contaminados (humo, monóxido de carbono) entre otras (2).

### 1.3.3 FUNCIONES DE LA VITAMINA C

El AA es esencial en la síntesis del colágeno, también interviene en la síntesis de lípidos, proteínas, norepinefrina, serotonina, L-carnitina, y en el metabolismo de tirosina, histamina y fenilalanina, etc. (5).

Se ha descrito una acción antioxidante al trabajar conjuntamente con la vitamina E, coenzima Q y el betacaroteno (pro-vitamina A) neutralizando y protegiendo al organismo de los radicales libres (7), ya que posee la capacidad de regenerar vitamina E, y de esta manera la mantiene en un estado activo contribuyendo a la acción antioxidante (5), además puede regenerar otros antioxidantes como el alfa-tocoferoxilo y el betacaroteno a partir de sus especies radicales (8). Al Regenerar la vitamina E, actúa también como cofactor de enzimas  $\alpha$ -cetoglutarato dioxigenasas. Estas enzimas participan en la síntesis de neurotransmisores, en la regulación de la expresión génica y en el entrecruzamiento de las fibras de colágeno. El colágeno es un componente esencial de la matriz extracelular que debe hidroxilarse en residuos de lisina y prolina para formar una estructura de triple hélice requerida para su funcionamiento. La presencia de colágeno en la matriz extracelular, en la piel, las articulaciones y los vasos sanguíneos permite el correcto funcionamiento de estas estructuras, así como una adecuada cicatrización de estas en caso de lesión (2).

Ejerce también un importante papel en la absorción intestinal del hierro no hémico presente en los alimentos, por su acción reductora y quelante, facilitando su movilización y su absorción. Participa en la conversión de ácido fólico en folínico e inhibe la formación de nitrosaminas (7). La vitamina C favorece reacciones de oxidación como la de Fenton, que ocurre entre la forma libre de metales como hierro o cobre y el ascorbato. Estos metales al unirse al peróxido de hidrogeno, formarán radicales hidroxilos altamente reactivos, y por ello, estos metales no se encuentran en su forma libre porque son captados por la transferrina o ferritina para el hierro, o la ceruloplasmina para el cobre (2).

El anión ascorbato comprende las principales especies de ascorbato y puede donar fácilmente un electrón a radicales libres como el radical hidroxilo ( $\text{HO}^\cdot$ ), el radical alcoxilo ( $\text{RO}^\cdot$ ), el radical peroxilo ( $\text{LOO}^\cdot$ ), y radical tiol ( $\text{GS}^\cdot$ ). La oxidación de Ascorbato produce un radical ascorbato, que es relativamente no reactivo y se reduce de nuevo a ascorbato por las reductasas NADH / NADPH. En presencia de iones metálicos catalíticos, el ascorbato puede funcionar como prooxidante e inducir estrés oxidativo como profármaco para la liberación de peróxido de hidrógeno. El ascorbato reduce el hierro férrico a hierro ferroso, que luego es libre de reaccionar con el oxígeno, produciendo superóxido ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ). El superóxido luego se dismuta en peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), que a su vez reacciona con el hierro ferroso a través de la reacción de Fenton, dando como resultado la generación de especies reactivas de oxígeno. Este proceso también puede ocurrir a un ritmo más lento en ausencia de metales catalíticos a través de la autooxidación del ascorbato (5).

La vitamina C protege de la oxidación a las lipoproteínas de baja densidad (LDL), conjugándose con compuestos hidrofóbicos (palmitato de ascorbilo, ácido acetal ascórbico) e incorporándose a las LDL para cumplir su rol antioxidante (5). Participa en la síntesis de catecolaminas (paso de dopamina a noradrenalina) y síntesis de carnitina interviniendo en el transporte de ácidos grasos hacia el interior de la mitocondria, fundamental para la producción de energía. Colabora en el metabolismo de la tirosina y la regula junto al cortisol el proceso de neoglucogénesis y la conversión del colesterol en ácidos biliares (9)

En el sistema nervioso al actuar como cofactor de la enzima dopamina β-hidroxilasa, que funciona en la síntesis de norepinefrina desde dopamina, facilita la síntesis de dopamina mediante el reciclaje de tetrahidrobiopterina, cofactor necesario para la acción de la enzima tirosina hidroxilasa. Actúa además en el proceso de maduración neuronal durante el desarrollo embrionario, en la neurotransmisión e inmunomodulación. Tiene también un efecto antioxidante neuronal actuando como supresor de la formación del péptido beta-amiloide y de la excitotoxicidad mediada por glutamato (2). Cabe mencionar que el AA está disponible en altas dosis en las células del sistema inmune y es rápidamente consumido en el cuerpo ante un proceso infeccioso, permitiendo un adecuado funcionamiento del sistema inmunológico (10), disminuye la formación de histamina, reduciendo así la severidad y duración de los síntomas alérgicos, tiene acción antiinflamatoria asociada a la reducción en la secreción de citoquinas pro-inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral (FNT), la interleuquina-23 y la proteína C reactiva (2).

Además de sus efectos antioxidantes posee capacidad para absorber RUV y debido a que está altamente concentrado en córnea, humor acuoso y cristalino, protege a diferentes tejidos oculares de dichas radiaciones (5). Como se mencionó anteriormente, el ácido ascórbico también regula la expresión génica por al menos tres mecanismos distintos que involucran enzimas con actividad dioxigenasa: la hidroxilación del factor inducido por hipoxia (hipoxia-inducible factor, HIFα), que regula la expresión de genes relacionados con supervivencia celular y remodelación tisular; la hidroxilación de la 5-metil-citosina, facilita la remoción de ésta marca epigenética, provocando la descompactación de la cromatina; y la activación de desmetilasas de las histonas que, bajo un complejo código epigenético, activa o reprime genes. Estas acciones de la vitamina C pueden ser importantes en las primeras etapas del desarrollo y están desreguladas en el escorbuto y en las enfermedades neurodegenerativas. Esta vitamina está asociada a efectos benéficos como anti-inflamatorios y anti-cancerígeno (2).

Existe relación entre la vitamina C y el cáncer. Hay evidencia científica del efecto del estrés oxidativo en el origen del cáncer, al contribuir con el desarrollo de mutaciones. La Vitamina C junto con otros antioxidantes juegan un rol importante en la prevención de tumores. Los individuos con cáncer suelen tener bajos niveles plasmáticos de vitamina C y menor respuesta a la suplementación posiblemente como efecto secundario de las terapias anticancerígenas o debido a la mayor captación de vitamina C por parte de las células tumorales. Por lo anterior se ha reportado el efecto benéfico de la administración endovenosa de altas dosis de vitamina C en pacientes con cáncer, induciendo una acción pro-oxidante

provocando apoptosis en las células cancerígenas de la periferia del tumor, impidiendo el desarrollo de angiogénesis y metástasis. (11)

**Tabla 1.** Acciones de la vitamina C.

| <b>Acciones de la vitamina C</b>  |
|---|
| Neutraliza radicales libres (Antioxidante)  |
| Regenera vitamina E   |
| Reducción de hierro.  |
| Actúa en el proceso de maduración neuronal durante el desarrollo embrionario  |
| Actúa como cofactor de enzimas que participan en la síntesis de neurotransmisores, en la regulación de la expresión genética, y en el entrecruzamiento de las fibras de colágeno. |
| Previene oxidación de LDL   |
| Participa en producción de catecolaminas (Dopamina y noradrenalina.   |
| Participa en la síntesis de carnitina (transporte de ácidos grasos hacia el interior de la mitocondria).  |
| Absorción intestinal del hierro.  |
| Interviene en la conversión de del ácido fólico a folínico.   |
| Participa en el metabolismo de la tirosina.   |
| Regula el proceso de la neoglucogénesis.  |
| Participa en la conversión de colesterol a ácidos biliares.   |
| Reducción de la secreción de citoquinas pro-inflamatorias.  |
| Esencial para el buen funcionamiento del sistema inmunológico.  |

#### 1.3.4 HOMEOSTASIS DE VITAMINA C:

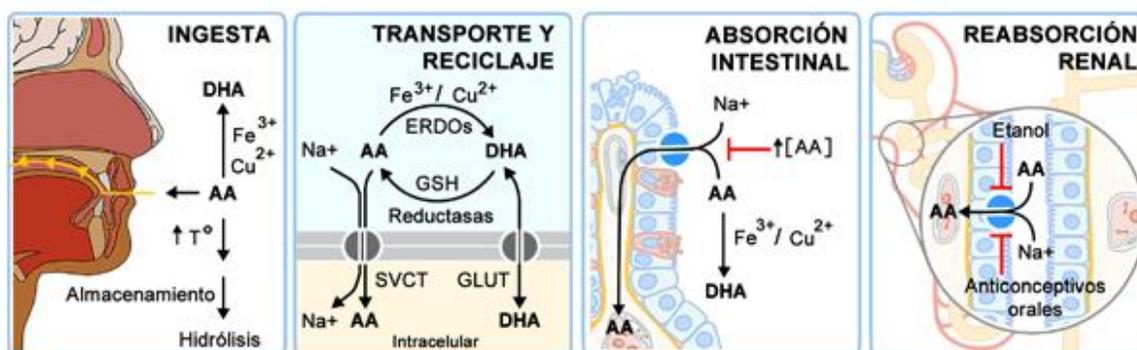
La absorción de la vitamina C varía según la dosis ingerida, Si la ingesta es menor de 100 mg diarios (2-3 frutas y/o verduras), se absorbe entre el 80 y el 90%; mientras que si es de 200 mg diarios (4-5 frutas y/o verduras), se absorbe totalmente, alcanzando una concentración plasmática de 80-90  $\mu$ M. Por otro lado, se presenta una disminución progresiva de la absorción de vitamina C con dosis mayores a 500 mg, por ejemplo, al ingerir 3 g, sólo se absorbe un 40% y además, se presenta diarrea. La reabsorción renal de vitamina C también depende de la dosis ingerida,

en este caso, con dosis mayores a 80 mg/día se comienza a saturar su reabsorción, apareciendo en la orina como AA, DHA o productos hidrolizados (9).

La homeostasis de la vitamina C está controlada principalmente por cuatro sistemas reguladores: (i) absorción intestinal (biodisponibilidad); (ii) acumulación y distribución en tejidos; (iii) tasa de utilización y reciclaje; (iv) excreción y reabsorción renal (**Figura 2**). En cada uno de ellos participan transportadores y cotransportadores sodio-ascorbato (sodium-vitamin C transporters, SVCTs) y transportadores facilitativos de glucosa (glucose facilitative transporters, GLUTs) que se expresan en algunos tejidos específicos (2).

Cualquier alteración en alguno de estos sistemas puede desencadenar una deficiencia moderada de AA. Es importante recordar que algunos metales con dos estados de oxidación (cobre, hierro, mercurio, manganeso) catalizan la oxidación del AA a DHA, afectando su absorción, lo que podría presentarse en localidades con agua de mayor dureza. Por otro lado, la aspirina, los anticonceptivos orales, el alcohol y el estrés aumentan la excreción de AA y serían otros factores a considerar para definir la ingesta diaria individual de vitamina C (2).

El mantenimiento de una concentración intracelular óptima de vitamina C es de vital importancia para que actúe como antioxidante y cofactor enzimático y para que no actúe como pro-oxidante o interfiera con otros procesos celulares (2).



**Figura 2.** Factores relacionados con la homeostasis de la vitamina C.

En la figura 2, se presentan los cuatro factores que determinan los niveles plasmáticos de vitamina C: ingesta, absorción intestinal, reabsorción renal y transporte y reciclaje. El umbral que alcanza la vitamina C en plasma es 250  $\mu$ M (2).

La ingesta de vitamina C es el principal factor que determina sus niveles plasmáticos en humanos, pues condiciona su absorción intestinal y su reabsorción renal. La concentración máxima de ácido ascórbico que se puede alcanzar en sangre varía dependiendo de la vía de administración. La administración oral controla estrechamente el nivel de sangre y permite alcanzar una concentración máxima de

300  $\mu$ M, pero al administrarse de manera intravenosa alcanza concentraciones en sangre por encima de los 20 milimoles (mM). En base a esto, estudios sugieren que la vitamina C intravenosa debe su efecto a la concentración en sangre conseguida al administrarla de manera intravenosa, lo cual no es logrado al utilizar la vía oral como vía de administración (2).

La deficiencia de vitamina C ocurre con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad crónica, depresión, pacientes hospitalizados, pacientes posquirúrgicos y fumadores. La hipovitaminosis C se describe como agotamiento a menos de 0.5 mg/dL y como deficiencia a menos de 0.2 mg/dL. El diagnóstico de hipovitaminosis C se establece mediante hallazgos clínicos y niveles bajos de ácido ascórbico en suero (12).

### 1.3.5 SINTOMATOLOGÍA DE HIPOVITAMINOSIS C

Los síntomas de deficiencia de vitamina C incluyen fatiga, mialgia, debilidad, mala cicatrización de heridas, hiperqueratosis folicular, hemorragias perifoliculares, equimosis, xerosis, dolor en la espalda y las articulaciones, edema de las extremidades inferiores, hinchazón gingival, hemorragia oral, tejidos blandos y articulaciones, síncope y la muerte súbita también pueden ocurrir con deficiencia persistente. (13)

Los factores asociados con la deficiencia de vitamina C incluyen el estado metabólico de la neoplasia maligna y sus efectos sobre el metabolismo del huésped, los efectos catabólicos de la terapia antineoplásica y el estrés fisiológico de los procesos de la enfermedad. Los estudios que combinan vitamina C oral e IV muestran seguridad, disminución de la inflamación y reposición de los niveles de vitamina C. Por lo tanto, los médicos lo pueden encontrar como un tratamiento útil, pero dependen de factores individuales (14,15).

### 1.3.6 BIOQUÍMICA DEL CÁNCER:

Neoplasia se refiere a cualquier crecimiento nuevo y anormal de tejido. Puede ser de naturaleza benigna o maligna. El término cáncer por lo general se refiere a tumores malignos. (9)

Las células cancerosas se caracterizan por ciertas propiedades (Figura 3):

- Proliferan con rapidez y muestran disminución del control del crecimiento.
- Muestran pérdida de la inhibición por contacto in vitro.
- Invaden tejidos locales y se diseminan hacia otras partes del cuerpo.
- Son autosuficientes en cuanto a señales de crecimiento.

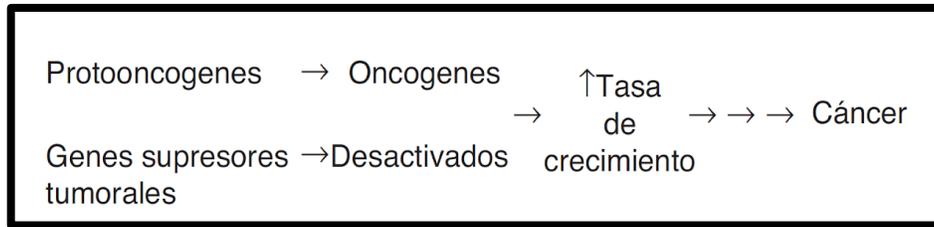
- Son insensibles a señales de anticrecimiento.
- Estimulan la angiogénesis local.
- Pueden evadir la apoptosis.

### 1.3.7 ORIGEN DE CÉLULAS CANCERÍGENAS

El cáncer se debe a mutaciones en genes que controlan la multiplicación celular, la muerte celular y las interacciones entre una célula y otra. Otros aspectos importantes del cáncer son defectos difundidos en vías de emisión de señales celulares, estimulación de la angiogénesis y aneuploidía. Sin embargo, se han identificado muchas enfermedades cancerosas hereditarias (9).

El estrés oxidativo al producir números aumentados de especies reactivas de oxígeno puede ser un factor en el aumento de la tasa de mutación de las células cancerígenas. Los radicales libres son producidos por las mitocondrias, los lisosomas, los peroxisomas, así como por la membrana nuclear, citoplásmica y del retículo endoplásmico. Los radicales libres también son generados por factores como la contaminación ambiental, la exposición a radiaciones ionizantes, el tabaco, los medicamentos, los aditivos químicos en alimentos procesados y algunos xenobióticos como pesticidas, herbicidas y fungicidas. En condiciones fisiológicas normales, el organismo neutraliza las especies reactivas del oxígeno (ERO) a través de varios mecanismos antioxidantes que involucran la producción de enzimas antioxidantes como el superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa y otras, para prevenir el daño oxidante. Cuando la capacidad de control de las sustancias oxidantes es superada, se establece una situación conocida como estrés oxidante (8).

La energía radiante y las sustancias químicas ocasionan mutaciones en el DNA y ciertos virus actúan al introducir genes nuevos en células normales, siendo las principales causas de cáncer. Existen mecanismos específicos mediante los cuales el crecimiento y la división celular podrían quedar alterados, dando lugar a un crecimiento celular anormal. En estos mecanismos están involucrados los oncogenes y protooncogenes como los principales genes involucrados en el cáncer. Los protooncogenes son genes supresores tumorales y los oncogenes se definen como un gen alterado cuyo producto actúa de una manera dominante con el propósito de acelerar el crecimiento o la división celular y estos se producen por la activación de protooncogenes celulares normales (9).



**Figura 3.** Los oncogenes y el cáncer.

En la figura 3 se muestra la pérdida de actividad de genes supresores tumorales impulsan el crecimiento de las células hacia cáncer (9)

Una vez los oncogenes son activados, algunos de estos afectan las vías de emisión de señales celulares, y pueden actuar como factor de crecimiento, receptor de factor de crecimiento, proteína G o molécula emisora de señales. Otros alteran la transcripción para desregular el ciclo regular y también pueden afectar interacciones entre una célula y otra y afectar el proceso de apoptosis. Estos mecanismos ayudan a explicar muchas de las características principales de las células cancerosas (9)

Las células cancerosas tienen muchas mutaciones. Una posible explicación de su inestabilidad genómica es que tienen un fenotipo mutador. Las células cancerosas tienen alteraciones adquiridas en genes involucrados en la replicación del DNA y la reparación de este, lo que permite que se acumulen mutaciones. Las mutaciones afectan la segregación cromosómica, la supervivencia al daño del DNA, y procesos como la apoptosis (16). Otro factor importante es el acortamiento de los telómeros cuando las células tumorales se dividen rápidamente. Esos telómeros han quedado implicados como un factor de riesgo para muchos tumores (17).

Cada vez se están reconociendo más cambios epigenéticos en el cáncer, siendo esto un factor de gran interés ya que estos pueden ser cambios reversibles. Los tumores a menudo estimulan la angiogénesis. El crecimiento de vasos sanguíneos que riegan células tumorales puede ser estimulado por hipoxia u otros factores. La hipoxia causa concentraciones altas de factor inducible por hipoxia (HIF-1) que a su vez incrementan la concentración de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) el cual es un estimulante importante de la angiogénesis (9)

Las células cancerosas evaden la apoptosis prolongando así su vida. La apoptosis es un programa regulado por mecanismos genéticos que cuando se activa causa muerte celular. Los principales participantes son enzimas proteolíticas llamadas caspasas que en circunstancias normales existen como procaspasas inactivas. El nombre caspasas refleja que son cisteína proteasas que dividen enlaces peptídicos en el extremo C terminal de residuos de aspartato. Se conocen alrededor de 15 caspasas del cuerpo humano, aunque no todas participan en la apoptosis, y que al ser activadas participan en una serie de eventos que matan a la célula por digestión de diversas proteínas y otras moléculas. En general la aparición del cáncer es un proceso de múltiples pasos que comprende cambios genéticos que confieren

ventajas selectivas sobre clones de células y algunas de las cuales adquieren la capacidad para metastatizar exitosamente (9).

### 1.3.8 MEGADOSIS INTRAVENOSA DE VITAMINA C.

Según un consenso general de médicos, la mega dosis de vitamina C se define como dosis de más de 10gr/infusión y una baja dosis, sería por debajo de 10g/infusión (36). En un estudio realizado en 1959 se propuso por primera vez, que la deficiencia de vitamina C generaba cambios en el tejido conectivo y esto a su vez tenía relación con el desarrollo de cáncer. Basado en esto se generó interés en el estudio de este tema. En 1970 el cirujano escocés Ewan Cameron comenzó a estudiar el uso de vitamina C en altas dosis en pacientes con cáncer. Más adelante los estudios de Linus Pauling aumentaron dicho interés. La megadosis de vitamina C produce concentraciones plasmáticas altas, en especial si se aplica por vía intravenosa. La diferencia de esta ruta de administración con la oral no se había identificado hasta las publicaciones de Cameron, Campbell, Klenner y Pauling en Estados Unidos (19). Se ha establecido que el uso de una dosis oral por encima de 2 gr de ácido ascórbico genera un efecto laxante, siendo así la diarrea el efecto secundario más común del uso de dosis altas de ácido ascórbico (4).

### 1.3.9 EFECTOS SECUNDARIOS POTENCIALES DE LAS DOSIS ALTAS DE VITAMINA C

Se han descrito efectos secundarios asociados al uso de dosis altas de ácido ascórbico tales como anemia hemolítica en pacientes con deficiencia G6PD; aumento del riesgo de insuficiencia renal en pacientes con patología renal; aumento de biodisponibilidad de hierro no favorable en pacientes con hemocromatosis; disminución en la absorción de vitamina B12 y de la absorción de cobre; acidificación de la orina que podría conducir a la formación de cálculos renales. Como consecuencia del metabolismo del ácido ascórbico puede desencadenarse un aumento de los niveles en sangre de ácido oxálico (hiperoxaluria), aumento de toxicidad de fármacos quimioterapéuticos al ser estos combinados con el uso de dosis altas de ácido ascórbico.

### 1.3.10 ESTUDIOS DE LABORATORIO SOBRE EL EFECTO DE LAS ALTAS DOSIS DE VITAMINA C

En estudios In Vitro se ha evidenciado una disminución de la proliferación de diferentes tipos de células cancerígenas cuyo mecanismo obedece a un efecto citotóxico sobre las células tumorales generado al utilizar dosis altas de vitamina C, a través de reacciones químicas que producen peróxido de hidrógeno (4).

Se ha demostrado que dosis farmacológicas de ácido ascórbico aumentan el efecto del trióxido arsénico en células cancerígenas de ovario (18), el de gemcitabina en células cancerígenas pancreáticas y la combinación de gemcitabina con epigallocatequina-3-galato en células de mesotelioma. Así mismo se ha descrito el aumento de la radiosensibilidad en células de glioblastoma múltiple. En contraste algunos estudios reportaron una disminución del efecto de medicamentos como doxorubicin, metotrexate y cisplatino al combinarse con ácido ascórbico (4).

### 1.3.11 ESTUDIOS CLÍNICOS SOBRE EL EFECTO DE DOSIS ALTAS DE VITAMINA EN CÁNCER

Los primeros estudios clínicos sobre los efectos de la vitamina C en dosis altas fueron realizados en la década de 1970, por Linus Pauling y Ewan Cameron, quienes afirmaron que la administración intravenosa de vitamina C en dosis altas prolonga significativamente la supervivencia de los pacientes con cáncer en estadio avanzado, basados en estudios que posteriormente fueron refutados metodológicamente por el instituto nacional de cáncer. Sin embargo, abrieron la puerta a sucesivos estudios acerca del manejo con dosis altas de vitamina C (4).

Más adelante estudios de farmacocinética realizados encontraron que la concentración máxima de vitamina C que podía alcanzarse en sangre varía según la forma de administración de tal forma que al administrarse intravenosamente se pueden alcanzar concentraciones hasta de 20 mM las cuales no se logran alcanzar a través de la administración oral del medicamento sin embargo no se observaron tales efectos al administrar dosis altas de vitamina C en pacientes con cáncer en ensayos controlados bien diseñados que se realizaron posteriormente (4).

Mikirova y col. informaron que los pacientes con cáncer avanzado que recibieron dosis de 7,5–50 g IV C mostraron reducciones en la proteína C reactiva; interleuquinas 1 $\alpha$ , 2 y 8; factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ; y eotaxina. En un estudio de 193 pacientes, los marcadores inflamatorios fueron comparativamente más altos y los niveles de vitamina C fueron más bajos en aquellos pacientes con tumores metastásicos en comparación con los tumores localizados (20). Un metaanálisis analizó 10 estudios prospectivos observacionales y concluyó que la suplementación con 100 mg diarios de vitamina C disminuía en un 20% la mortalidad asociada al desarrollo de cáncer de mama (11).

### 1.3.12 PROTOCOLO DE APLICACIÓN IV DE VITAMINA C EN ALTAS DOSIS.

Uno de los protocolos más conocidos de administración de AA intravenoso es el propuesto por la clínica Riordan, recomiendan iniciar la administración a partir de

15g, ya que se ha visto que se puede presentar el síndrome de lisis o necrosis tumorales, después de recibir una dosis elevada de vitamina C (21).

La tasa de administración de VCI debe ser de aproximadamente 0.5 g/min. (Tasas de hasta 1 g/min son generalmente bien toleradas, tasas de administración más elevadas pueden generar flebitis. El paciente debe permanecer en observación durante la administración por la posible aparición de efectos adversos como náuseas, temblores y escalofríos). Aplicar la vitamina C a velocidad elevada puede causar esclerosis de venas periféricas dada su osmolaridad. El protocolo Riordan recomienda que una osmolaridad menor de 1200 mOsm/kg es bien tolerada en la mayoría de los pacientes (21).

Ciertos pacientes pueden presentar temblores por lo que se recomienda la adición de 1 ml de MgCl o cloro para prevenir o mejorar estos efectos. Teniendo en cuenta estas precauciones, el protocolo Riordan propone al médico, iniciar con una serie de infusiones consecutivas de 15, 25 y 50gr de vitamina C, con una determinación de los niveles plasmáticos de VC y la carga oxidativa postterapia, para determinar las dosis optimas.

El protocolo Riordan recomienda que los niveles séricos post tratamiento deben alcanzar niveles entre 350 a 400 mg/dL, para observar mayor eficacia. Se considera importante la primera medición de los niveles plasmáticos post la primera administración de 15 g de VC IV, ya que niveles por debajo de 100 mg/dl hablan de altos niveles de estrés oxidativo. Luego de estas primeras 3 infusiones, el paciente puede continuar con dosis de 25 a 50g 2 veces a la semana hasta obtener estos niveles plasmáticos (21).

Luego de estas 3 administraciones, si el paciente alcanza los niveles plasmáticos, debe continuar con 50 g dos veces por semana. Si, por el contrario, no alcanza el rango plasmático, debe administrarse 4 infusiones de 75 g y medir los niveles posteriormente, si no alcanza los niveles, se puede aumentar hasta 100 g la dosis. Si a pesar de esto, el paciente permanece en rangos inferiores, se debe valorar la presencia de infecciones secundarias, progresión tumoral o tabaco. Al descartar estas opciones, el médico puede definir si administrar dosis de 100g 3 veces por semana, sin superar esta dosis. Según este protocolo de la clínica Riordan, la mayoría de los pacientes de cáncer requieren de 50 g IVC 2- 3 veces por semana infusiones para mantener los niveles plasmáticos terapéuticos IVC. Recomiendan, además, la administración de VC oral a dosis de 4g diarios para prevenir el efecto rebote. (21).

**Tabla 2.** Diluciones recomendadas - protocolo clínica Riordan

| <b>DILUCIONES RECOMENDADAS Y OSMOLARIDAD</b>  |       |              |         |
|---|-------|--------------|---------|
| ASCORBATO Masa (g) Volumen (ml)<br>(500mg/ml) |       | Diluyente    | mOsm /L |
| 15g   | 30 ml | 250ml Ringer | 909     |

|      |       |               |      |
|------|-------|---------------|------|
| 25g  | 50 ml | 250ml<br>H2O  | 600  |
| 50g  | 100ml | 500 ml<br>H2O | 1097 |
| 75g  | 150ml | 750ml<br>H2O  | 1088 |
| 100g | 200ml | 1000ml<br>H2O | 1085 |

## 1.4 MATERIALES Y MÉTODOS

### 1.4.1 MATERIALES

Para responder al objetivo de esta revisión se realizó una búsqueda en revistas científicas en inglés y español provenientes de las bases de datos Medline, Pubmed, Embase, Chrocane, Ebsco. Se diseñó el presente protocolo resumir y analizar los resultados de la búsqueda de literatura realizada en las bases de datos enunciadas.

### 1.4.2 METODOLOGÍA

Nuestro estudio es un estudio de revisión de literatura descriptiva, realizando consultas en bases de datos: PubMed, ScienceDirect, EBSCO; Medline, cochrane.

Se realizó inicialmente definición de términos MESH a través de la página PUBMED. Se realizó búsqueda de artículos de revisión, ensayos clínicos y metanálisis publicados en los últimos 5 años (2015-2020).

Las palabras clave utilizadas fueron: neoplasm, "ascorbic acid", "vitamin C", megadose, "high dose", humans, "intravenous therapy", y antioxidant, utilizando operadores lógicos AND y OR.

Criterios de inclusión:

- Megadosis de vitamina C.
- Administración intravenosa en humanos y efecto terapéutico (preventivo y coadyuvante) de la vitamina C.
- Publicado entre el año 2015 y 2020
- Estudios experimentales, de caso y observacionales
- Revisiones sistemáticas y clínicas

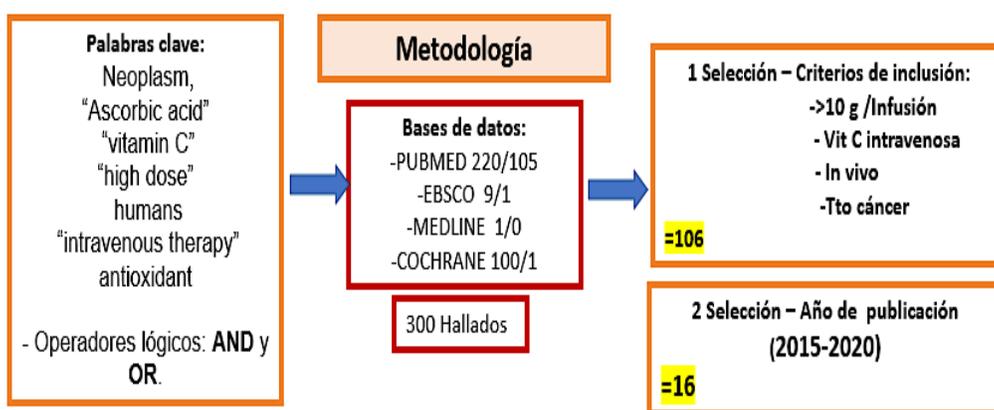
Criterios de exclusión:

- Uso de Vitamina C como suplemento oral.
- Dosis de vitamina C menores a 10 gr.
- Otro medio de administración diferente a IV
- Estudios en animales

Búsqueda y selección:

En la búsqueda inicial se hallaron 300 artículos a los cuales se les realizó un primer filtro según el cumplimiento de los criterios de inclusión predeterminados dando como resultado 106 artículos.

A los 106 artículos seleccionados se les realizó un primer filtro eligiendo los artículos que cumplieran con el año de publicación dejando seleccionados un total de 16 artículos sobre los cuales se realizó el análisis para este trabajo.



**Figura 4.** Flujograma metodológico para la búsqueda y selección de documentos.  
Fuente: Elaboración propia.

## 1.5 DESARROLLO DEL PROYECTO

### 1.5.1 ESTUDIOS SELECCIONADOS

La metodología establecida en este trabajo permitió analizar los resultados de 16 estudios que evaluaron la eficacia de la IVC como apoyo en el tratamiento de cáncer en humanos, en los últimos cinco años. Cuatro fueron estudios experimentales, dos estudios de caso y revisiones sistemáticas, y siete revisiones clínicas (Tabla 3).

**Tabla 3.** Descripción de los estudios incluidos en la revisión.

| TIPO                            | DESCRIPCIÓN   | RESULTADOS   |
|---------------------------------|---|--|
| <b>Estudios experimentales</b>  |   |  |
| 1) Mikirova et al. 2016 (22)    | Evaluó el efecto de la vitamina C, con protocolo clínica Riordan IV C, sobre 174 citocinas, 54 proteínas y marcadores tumorales en 12 pacientes con cáncer. El estudio conto con un grupo control de 8 pacientes sanos y no hubo disponibilidad de tratamiento control no tratado. El periodo de evaluación fue de 2 semanas. | Describe el efecto positivo de la IVC sobre para varias citocinas inflamatorias y promotores de angiogénesis, además, de la reducción de marcadores tumorales y proteínas cMyc y R, proteínas implicadas en la regulación del cáncer. Atribuyen el efecto positivo a la vitamina C y no a la progresión de la enfermedad por ser un estudio experimental desarrollado en un periodo corto. |
| 2) Günes-Bayir et al. 2015 (23) | Mediante un estudio retrospectivo (2010-2013) se determinó el efecto de la aplicación de ácido ascórbico sobre el dolor, estado funcional y tiempos de supervivencia de pacientes con cáncer. Utilizaron tres grupos: Vitamina C (n=15), Quimioterapia (n=15), control sin quimioterapia y vitamina C (n=9)                   | El estado funcional mejoró en 4 pacientes del grupo vitamina C, 1 de quimioterapia y disminuyo en el tratamiento control. Se estimo una reducción media del dolor del 50% en vitamina C y la mediana fue superior en 8 puntos, con respecto al grupo control y quimioterapia.  |
| 3) Bánvölgyi et al. 2020 (24)   | Examinaron la eficacia y la tolerancia de dosis altas de IV C como tratamiento del carcinoma de células basales (BBC) en pacientes sin quimioterapia, tratamientos quirúrgicos o locales. IV C a posología entre 1 y 1,8 g/kg, con intervalo de aplicación de 1 a 3 veces/semana por un periodo medio de 42 ± 23.6 semanas.   | El tratamiento fue bien tolerado, en 3 pacientes se logró estabilizar la enfermedad. El tratamiento se debería utilizar como coadyuvante del tratamiento con inhibidor de Smo. Pero se debe hacer otros estudios para verificar la interacción de los tratamientos.  |
| 4) Polireddy et al 2017 (25)    | Evaluaron la seguridad de la combinación de ascorbato intravenoso (VCI) en dosis altas con quimioterapia con gemcitabina en el tratamiento del cáncer de páncreas localmente avanzado o metastásico que no reúne los requisitos para la resección   | La IV C fue segura en los pacientes y mostro la posibilidad de prolongar la supervivencia. De igual forma, no hubo interferencia de IV C en el tratamiento con gemcitabina.  |

|                                |  |   |
|--------------------------------|--|---|
|                                | quirúrgica. Además, determinaron si había interacción fármaco-fármaco en términos de farmacocinética. utilizaron dosis de gemcitabina y ascorbato de 1000 mg / m <sup>2</sup> y 100 g, respectivamente. Se trabajó en 12 pacientes.  |   |
| <b>Estudios de caso</b>        |  |   |
| 5) Yuen et al. 2016 (26)       | Evaluó la terapia de apoyo IV C en pacientes con cáncer (n=9), en diferentes estadios. Utilizaron dosis entre 25 y 100/d, para alcanzar concentraciones plasmáticas aproximadamente de 350 a 450 mg / dL.  | Los resultados evidencian una posible acción antitumoral de IV C.   |
| 6) Baillie et al. 2018 (27)    | Mujer con glioblastoma , se sometió a una craneotomía citorreductora inicial, radioterapia y quimioterapia, además de recibir infusiones intravenosas de vitamina C, 2 a 3 veces por semana durante los cuatro años desde el diagnóstico (2011-2015). Recibió hasta 85 g de IV C/infusión, dos veces por semana durante los primeros seis meses. Posteriormente, dos veces por semana. | El tratamiento IV C fue bien tolerado por la paciente y no se revelaron efectos adversos o interacciones negativas entre IVC y la quimioterapia   |
| <b>Estudio observacional</b>   |  |   |
| 7) Bazzan et al. 2018 (28)     | Estudio retrospectivo (2007-2014) que evaluó cambios adversos y sintomáticos (fatiga, náuseas, dolor, apetito y estado de ánimo) de pacientes con cáncer, tratados con IV C, dosis entre 50 y 200 g. grupo1: IV C (n=32) y 2: quimioterapia + IVC (n=54)   | Los principales eventos relacionados con el tratamiento IVC fueron náuseas temporales y malestar en el lugar de aplicación del fármaco, y los eventos se asociaron con menos del 3% del total de infusiones. Por el contrario, reportan mejora en la fatiga, el dolor y estado de ánimo mientras recibían el tratamiento. |
| <b>Revisiones sistemáticas</b> |  |   |

|   |  |  |
|---|--|--|
| <p>8) Gwendolyn et al. 2019 (29)</p>    | <p>Evaluó la efectividad y la seguridad de la vitamina C en el tratamiento del cáncer. Incluyeron estudios con todos los diseños, excepto estudios de fase I y de caso, resultando 19 ensayos en total.</p>        | <p>Los resultados no prueban concretamente la existencia de un efecto positivo del tratamiento con vitamina C sobre la supervivencia general, estado clínico, calidad de vida y estado funcional de pacientes con cáncer, atribuyen un limitante el rigor científico y la diversidad de pacientes de los ensayos evaluados. Sin embargo, reportan alta seguridad de IV C y proponen la importancia de trabajos futuros sobre pacientes específicos en un entorno controlado aleatorio.</p> |
| <p>9) Nauman et al. 2018 (30)</p>       | <p>Evaluó la seguridad y efectividad clínica de IV C en el tratamiento de varios tipos de cáncer. Incluyo ensayos de un solo brazo y de fase I/II aleatorizados. Se trabajo con 23 ensayos, con 385 pacientes.</p> | <p>Demuestra un alto nivel de seguridad del tratamiento IVC en el cáncer, sola y en combinación con quimioterapia. Sin embargo, los resultados se muestran prometedores, pero respaldan la necesidad de ensayos aleatorios controlados con placebo.</p>  |
| <p><b>Revisiones clínicas</b></p>       |  |  |
| <p>10) Klimant et al. 2018 (31)</p>     | <p>Aborda el valor potencial de la vitamina C en la atención de apoyo del tratamiento del cáncer</p>   | <p>Los resultados dejan en evidencia la importancia de la vitamina C como tratamiento de apoyo contra el cáncer, sin embargo, describen falta de rigor científico.</p>   |
| <p>11) Mastrangelo et al. 2018 (32)</p> | <p>Describe literatura científica que proporciona información sobre la función del ácido ascórbico en los tratamientos de cáncer</p>   | <p>El Acido ascórbico actúa en el tratamiento del cáncer por su función antioxidante y posiblemente por actuar como modulador epigenético. Inicialmente los estudios proporcionaron resultados alentadores, pero no confirmados posteriormente. El tratamiento con IV C, en altas dosis, renovó el interés de su aplicación en el campo.</p>   |
| <p>12) Shenoy et al.</p>                | <p>Evaluaron el ascorbato en el tratamiento del cáncer</p>   | <p>Describen la evidencia clínica y preclínica como prometedora en el tratamiento IV C, pero se debe tener</p>   |

|                               |   |   |
|-------------------------------|---|---|
| 2018<br>(33)                  |   | una dirección futura en las investigaciones   |
| 13)Halabi et al. 2018<br>(34) | Determinaron beneficios potenciales de IV C en el cáncer colorrectal y el efecto sobre la glucólisis en <i>RAS</i> mutantes y de tipo salvaje   | Se encontró que IV C es beneficioso para el tratamiento del cáncer en estudios pequeños en dosis altas y frecuentes. La evidencia clínica sigue siendo limitada y crea la necesidad de realizar más estudios a mayor escala.  |
| 14)Ahmed et al. 2016<br>(4)   | Detalle la eficacia y la seguridad del tratamiento IV C en el cáncer  | Concluyeron que no pudieron demostrar un efecto beneficioso del IV C en el cáncer y consideraron que se pueden presentar muchos efectos secundarios.  |
| 15)Carr et al. 2018(35)       | Plantearon identificar el estado de vitamina C en pacientes con cáncer, la seguridad de IV C, interacción de IV C con otros quimioterapia o radioterapia, dosis-frecuencia-duración optimas de la terapia con IV C. | Los pacientes con cáncer presentan concentraciones medias más bajas que pacientes sanos. La aplicación endovenosa de vitamina C es la indicada por alcanzar por alcanzar las concentraciones máximas para ejercer los efectos anticancerígenos que se le atribuyen. Es un tratamiento seguro inclusive con dosis superiores a 75 g. |
| 16)Curr et al. 2015<br>(3)    | Revisaron el mecanismo de citotoxicidad inducida por ascorbato, el uso de ascorbato farmacológico en el tratamiento, los datos actuales que apoyan su potencial como adyuvante en el cáncer de páncreas.            | Inicialmente se plantearon efectos positivos del tratamiento IV C en el cáncer, sin embargo, estudios posteriores no lograron esclarecer estos efectos y se perdió el interés por este tratamiento. Información actual es prometedora y fomenta la investigación en este tema.  |

### 1.5.2 RESPUESTAS BIOLÓGICAS Y EFECTOS FAVORABLES DEL TRATAMIENTO CON MEGADOSIS IV C COMO COADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO DE CÁNCER

Aunque la eficacia del IVC en dosis altas como apoyo en el tratamiento no está dilucidada, el 100 % de los estudios revisados muestran efectos prometedores. Se ha propuesto una dosis de 10 a 100 g/infusión, suministrada 30 minutos antes o entre 12 y 72 horas después de la quimioterapia sería la dosis y aplicación adecuada, con alto nivel de seguridad. Esta metodología busca al momento de la quimioterapia niveles sanguíneos de ácido ascórbico adecuados, ya que, se desconoce las posibles interacciones entre la quimioterapia y IV C. Los beneficios

se atribuyen al efecto prooxidativo por generación de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y radicales ascorbilo extracelular, reducción de proteína C reactiva, de IL1 $\alpha$ , 2 y 8, de FNT  $\alpha$  y eotaxina, disminución de inflamación y reposición de la vitamina C. (31).

El trabajo desarrollado por Mikiroba et al. (22) evaluó durante dos semanas el efecto de IV C protocolo clínica Roldan sobre 172 citocinas en 14 pacientes con diferentes tipos de cáncer y localización, en estadio avanzado, tratados con terapia convencional. En general el tratamiento muestra reducción de los niveles de citocinas, incluyendo mitógenos (EGF, ligando Fit-3, HGF, IGF-1, IL-21R) y quimio-atrayentes (CTAC, Eotaxina, E-selectina, Linfotactina, MIP-1, MCP-1, TARC, SDF-1), así como factores de inflamación y angiogénesis (FGF-6, IL-1, TGF-1). Otro trabajo describió un incremento en la supervivencia libre de progresión (SLP) de 8.75 meses y tendencia mejorar la supervivencia general (SG) (30). De igual forma, un estudio retrospectivo desarrollado entre el año 2007 y 2014 con información de 186 pacientes tratados con IV C (50 y 150 g/infusión) encontraron que el tratamiento era seguro, con pocas reacciones adversas (nauseas temporales y malestar en el lugar de la inyección) y solo entre el 3 y 5% de infusiones se relacionaron con efectos adversos. Además, observaron mejoras subjetivas en síntomas de la enfermedad como mejoría de la calidad de vida (mejoro apetito, fatiga, depresión y tiempo de sueño, función cognitiva, mejoría física y social) (28).

La revisión sobre el cáncer de colon desarrollada por Halabbi et al. (34) publicada en el año 2018, demuestra que el ácido ascórbico IV C reduce la disponibilidad de energía por glucolisis aerobia en las células cancerígenas. Así mismo, disminuye los niveles en sangre del marcador inflamatorio CRP, mejora la eficiencia de la quimioterapia, e incrementa el tiempo de supervivencia de pacientes con esta enfermedad. En Singapur, un estudio de caso reveló que dosis de IV C entre 25 y 110 g/infusión, aplicado durante 21 días, seguido de infusiones 2 a 3 días por semana, más suplementación nutricional, como tratamiento en pacientes con cáncer activo nasofaríngeo, pulmón, ovario, hígado y mama, observaron regresión tumoral y mejora en la calidad de vida, en algunos casos (26).

El estudio de seis pacientes con cáncer de células basales, tratados con IVC, posología entre 1.0 y 1.8 g/kg, entre una y tres veces por semana, con una duración media de 42  $\pm$  23.6 semanas, encontró que, de cuatro pacientes con 165 lesiones cutáneas, tres lograron enfermedad estable y en solo uno fue progresiva. Consideran que IVC puede ser una terapia de apoyo en el tratamiento del cáncer de células basales con inhibidores del receptor suavizado (Smo) (24). De igual forma, Polireddy et al. (25) en el 2017, evidenciaron que la IV C en dosis altas inhibe el crecimiento y metástasis del cáncer de páncreas, por agotamiento del NAD<sup>+</sup>, con reducción de ATP y acetilación de la  $\alpha$ -tubulina en las células cancerosas. Una mujer con glioblastoma multiforme cerebral, tratada con craneotomía citorreductora inicial, radioterapia y quimioterapia, además de recibir IV C, 2-3 veces por semana durante los cuatro años desde el diagnóstico, mostro buena calidad de vida y aumento en la supervivencia general y libre de progresión de la enfermedad, beneficios que fueron atribuidos a la inclusión de IV C como terapia de apoyo (27). En general, todos los documentos mencionan el alto nivel de seguridad que tiene la

vitamina C endovenosa, inclusive con dosis que pueden variar entre 10 y 200 g/infusión.

### 1.5.3 ANÁLISIS DEL DESARROLLO DEL PROYECTO

#### DISCUSIÓN

Puntos críticos para definir la eficacia de la megadosis de IV C en pacientes con cáncer.

Este trabajo pudo establecer que actualmente sigue existiendo un vacío grande en la valoración de la eficacia de IV C como terapia de apoyo en el cáncer. Aunque la mayoría de los trabajos describen bondades en su aplicación, también revelan la preocupación y la necesidad del desarrollo de trabajos con mayor rigor científico, que permita determinar claramente la farmacodinámica, efectividad, efectos secundarios y las posibles interacciones con los tratamientos anticancerígenos (quimio y radioterapia) (29,31). El 75% de los estudios descritos en este trabajo coinciden en la orientación que debe tomar la investigación sobre IV C en el tratamiento de cáncer, al no estar del todo claro su efectividad.

Se evidencio que la mayoría de los trabajos revelan un tamaño de muestra no representativo estadísticamente (22,24), desarrollados en periodos de tiempo muy cortos (22) y carecen de grupo control (31). Estos factores limitan establecer en detalle la función biológica de IV C en estas terapias. Además, existe diversidad en los pacientes tratados (29), el tipo de cáncer y estadio de la enfermedad (31), dosis y periodos de aplicación utilizados, edad, sexo, nutrición, entre otras cosas. Al parecer la aplicación de IV C se muestra muy empírica, las dosis frecuentemente utilizadas se basan en uno de los pocos protocolos sugeridos por Roldan y colegas. Además, la frecuencia de aplicación 2 o tres veces por semana, fue establecida empíricamente. Sin embargo, son muchos los beneficios que se han descrito hasta hora.

## 1.6 CRONOGRAMA

| ACTIVIDAD                 | feb-19 | mar-19 | abr-19 | may-19 | jun-19 | jul-19 | ago-19 | sep-19 | oct-19 | nov-19 | dic-19 | ene-20 | feb-20 | mar-20 | abr-20 | may-20 | jun-20 | jul-20 | ago-20 | sep-20 | oct-20 | nov-20 |  |
|---------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--|
| Elaboración de propuesta  | X      | X      | X      |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |  |
| Búsqueda de documentos    |        |        |        | X      | X      | X      | X      | X      | X      |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |  |
| 1 Selección de documentos |        |        |        |        |        |        |        |        |        | X      | X      | X      | X      |        |        |        |        |        |        |        |        |        |  |
| 2 Selección de documentos |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        | X      | X      | X      |        |        |        |        |        |        |  |
| Análisis de información   |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        | X      | X      | X      | X      |        |        |  |
| Entrega de resultados     |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        |        | X      | X      |  |

## 1.7 CONCLUSIONES

Los estudios realizados en los últimos años han renovado el interés por el uso de la vitamina C endovenosa a dosis altas como fármaco contra el cáncer. La evidencia del efecto anticanceroso de la vitamina C endovenosa en conjunto con la terapia convencional ha mostrado tener, en algunos casos, un desarrollo favorable en la evolución del cáncer en general. Los estudios actuales indican que la vitamina C endovenosa es generalmente bien tolerada, con pocos efectos adversos y contraindicaciones. La potencial sinergia de la IVC con la quimioterapia o con la radiación y su efecto sobre resultados generales, como supervivencia, mejora de calidad de vida y disminución de efectos adversos del manejo convencional contra el cáncer, justifican y hacen necesario el desarrollo de futuros estudios adicionales.

Puesto que los estudios ya realizados sobre los efectos de la vitamina C IV como manejo adyuvante, tienen fallas de diseño, tales como tamaños de muestras muy pequeños y falta de grupos de control. Es necesario profundizar en el tiempo de tratamiento, la dosis respectiva para cada tipo de cáncer y su estadio, el tiempo de infusión y el momento indicado para la aplicación de la terapia adyuvante (antes o después de la terapia anticancerígena convencional).

Hasta que no se investigue a más profundidad la farmacocinética y farmacodinamia de la vitamina C endovenosa en el manejo adyuvante del cáncer, recomendamos a los profesionales de la salud, informar a los pacientes sobre el estado de investigación de esta terapia. Pero, según la evidencia encontrada hasta el momento, consideramos que la vitamina C endovenosa es una terapia segura y de bajo costo lo que podría justificar su uso en el manejo integral del paciente con cáncer.

## 1.8 RECOMENDACIONES

- Se requieren mayor cantidad de estudios que generen una fuerte evidencia a cerca de los efectos de la vitamina C como coadyuvante en el tratamiento de los pacientes con cáncer.
- Los estudios deberían utilizar un muestreo significativo que permita traducir sus resultados en indicaciones terapéuticas.
- No deben despreciarse los múltiples efectos que tiene la vitamina C sobre las diferentes estructuras moleculares y reacciones químicas del cuerpo humano.
- Se deben continuar los estudios que utilicen comparativamente dosis diferentes de ácido ascórbico para generar evidencia de las dosis que muestran mayor beneficio en los diferentes tipos de canceres.
- Se requiere generar un protocolo de manejo estandarizado para el manejo de vitamina C en megadosis como tratamiento complementario en pacientes con cáncer.
- Se debe realizar estudios que cumplan con criterios de rigor científico generando así un nivel de confianza mayor en los resultados presentados.
- Hasta tanto no exista mayor evidencia de efectividad y seguridad no debe realizarse tratamiento con megadosis de vitamina C en pacientes con deficiencia de G6PD, insuficiencia renal, enfermedades por almacenamiento de hierro y cobre, oxaluria, pacientes con descompensación hemodinámica, antecedentes de cálculos renales, embarazo o lactancia.
- Debe entenderse que la vitamina C en megadosis es un tratamiento complementario y no reemplaza el tratamiento estándar para el manejo de pacientes con cáncer.
- Se debe considerar el uso de vitamina C tempranamente en pacientes que iniciarán tratamiento estándar para el cáncer.
- Deben realizarse estudios que permitan la comparación de los efectos de la vitamina C en pacientes que no desean someterse al tratamiento estándar del cáncer.
- Se requieren más estudios que permitan identificar el tiempo terapéutico y la permanencia a nivel plasmático.

## 1.9 BIBLIOGRAFÍA

1. Berger Z, Salinas B, Pongrácz S. La vitamina C y algo más. Un premio Nobel poco conocido en Chile. *Rev Med Chile*. 2015;143:1065–9.
2. Troncoso C, Celis-morales C, Mardones L. Una mirada actual de la vitamina C en salud y enfermedad. Vol. 46, *Rev Chil Nutr* 2019; 2019. 800–808 p.
3. Cieslak JA, Cullen JJ. Treatment of Pancreatic Cancer with Pharmacological Ascorbate. *Curr Phar Biotechnol*. 2015;16(9):759–70.
4. Ahmet MD, Onder M, Mustafa M, Erdinc M. High-dose vitamin C and cancer. *J Oncol Sci*. 2016;1:10–2.
5. Serra HM, Cafaro T. Ácido ascórbico: desde la química hasta su crucial función protectora en ojo. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2007;41(4):525–32.
6. Kazmierczak-Baranska J, Boguszezwska K, Adamus-Grabick A, Karwowski B. Two Faces of Vitamin C—Antioxidative and Pro-Oxidative Agent ,. *Nutr Rev*. 2020;12:1501.
7. Xammar JR De, Donnamar MC. Acción Farmacológica, Biofísicoquímica y Estructura Dinámica de la Vitamina C. *Acta Farm Bonaer* 25. 2006;25(1):145–54.
8. Vallejo-zamudio E, Rojas-velázquez A, Torres-bugarín O. Una poderosa herramienta en la medicina preventiva del cáncer : los antioxidantes. *El Resid*. 2017;12(3):104–11.
9. Murray R, Bender DA, Bothan K, Kennelly P, Rodwell V, Weil P. HARPER BIOQUIMICA ILUSTRADA [Internet]. 2012. Available from: [https://bibliotecavirtualaserena.files.wordpress.com/2018/02/harper\\_bioquimica\\_ilustrada\\_29c2aa\\_ed\\_booksmedicos-org.pdf](https://bibliotecavirtualaserena.files.wordpress.com/2018/02/harper_bioquimica_ilustrada_29c2aa_ed_booksmedicos-org.pdf)
10. González MJ, Miranda-Massari JR, Mora EM, Jiménez IZ, Matos MI, Riordan HD, et al. Orthomolecular oncology: a mechanistic view of intravenous ascorbate's chemotherapeutic activity. Vol. 21, *Puerto Rico health sciences journal*. 2002. p. 39–41.
11. Castillo-Velarde E. Vitamin c in health and disease. *Rev Fac Med Hum*. 2019;19(4):95–100.
12. Fain O, Parie J, Moe L, Sitbon M, Letellier E. Hypovitaminosis C in hospitalized patients. *Eur J Intern Med*. 2003;14:419–25.
13. Glasziou P. Twenty year cough in a non-smoker. *BMJ*. 1998;316(7145):1660–1.
14. Carr AC, Vissers MCM, Cook JS. The effect of intravenous vitamin C on cancer- and chemotherapy-related fatigue and quality of life. *Front Oncol*. 2014;4(October).
15. Park S. The Effects of High Concentrations of Vitamin C on Cancer Cells. *Nutrients*. 2013;5:3496–505.
16. Pérez PM, López LM. Fisiopatología del carcinoma epidermoide. *Dermatol Rev Mex*. 2013;57:118–27.
17. Bukhtoyarov O V, Samarin DM. Pathogenesis of Cancer : Cancer Reparative Trap Pathogenesis of Cancer: Cancer Reparative Trap. *J Cancer Ther*. 2015;6:399–412.

18. Subbarayan PR, Lima M, Ardalan B. Arsenic trioxide / ascorbic acid therapy in patients with refractory metastatic colorectal carcinoma : A clinical experience. *Acta Oncol (Madr)*. 2007;46:557–61.
19. Cameron E, Cambell A. The orthomolecular treatment of cancer\* ii. clinical trial of high-dose ascorbic acid supplements in advanced human cancer ewan. *Chem-Biol Interact*. 1974;9:285–315.
20. Mikirova N, Casciari J, Rogers A, Taylor P. Effect of high-dose intravenous vitamin C on inflammation in cancer patients. *J Transl Med [Internet]*. 2012;10(1):1. Available from: *Journal of Translational Medicine*
21. Ghake R, Riordan H, Riordan N, Casciari J, Jackson J, Hunnin, Mikirova N. El protocolo riordan de vitamina c intravenosa (vci) para el cuidado complementario del paciente de cáncer: vci como agente quimioterapéutico y modificador de la respuesta biológica [Internet]. 2009. p. 1–18. Available from: [https://riordanclinic.org/wp-content/uploads/2015/11/RiordanIVCprotocol\\_sp.pdf](https://riordanclinic.org/wp-content/uploads/2015/11/RiordanIVCprotocol_sp.pdf)
22. Mikirova N, Riordan N, Casciari J. Modulation of cytokines in cancer patients by intravenous ascorbate therapy. *Med Sci Monit*. 2016;22:14–25.
23. Günes-Bayir A, Kiziltan HS. Palliative Vitamin C Application in Patients with Radiotherapy-Resistant Bone Metastases: A Retrospective Study. *Nutr Cancer*. 2015;67(6):921–5.
24. Bánvölgyi A, Lőrincz K, Kiss N, Avci P, Fésűs L, Szipócs R, et al. Efficiency of long-term high-dose intravenous ascorbic acid therapy in locally advanced basal cell carcinoma – a pilot study. *Adv Dermatology Allergol*. 2020;XXXVII(4):548–58.
25. Polireddy K, Dong R, Reed G, Yu J, Chen P, Violet P, et al. High Dose Parenteral Ascorbate Inhibited Pancreatic Cancer Growth and Metastasis : Mechanisms and a Phase I / IIa study. *Sci Rep [Internet]*. 2017;7:1–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-017-17568-8>
26. Yuen R, Chong G, Lim M. Effects of High Doses of Vitamin C on Cancer Patients in Singapore : Nine Cases. *Integr Cancer Ther*. 2016;15(2):197–204.
27. Baillie N, Carr AC. The Use of Intravenous Vitamin C as a Supportive Therapy for a Patient with Glioblastoma Multiforme. *Antioxidants*. 2018;7:115.
28. Bazzan AJ, Zabrecky G, Wintering N, Newberg AB, Monti DA. Retrospective Evaluation of Clinical Experience With Intravenous Ascorbic Acid in Patients With Cancer. *Integr Cancer Ther*. 2018;17(3):912–20.
29. Gwendolyn N, Lookermans E, Catharina H, Van E, Gerard M. The Effect of Vitamin C (Ascorbic Acid) in the Treatment of Patients with Cancer: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11:977.
30. Nauman G, Gray JC, Parkinson R, Levine M, Paller CJ. Systematic review of intravenous ascorbate in cancer clinical trials. *Antioxidants*. 2018;7(7):1–22.
31. 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. *Curr Oncol*. 2018;25(2):139–48.
32. Mastrangelo D, Pelosi E, Castelli G, Lo-Coco F, Testa U. Mechanisms of anti-cancer effects of ascorbate: Cytotoxic activity and epigenetic modulation. *Blood Cells, Mol Dis*. 2018;69(August):57–64.
33. Shenoy N, Creagan E, Witzig T, Levine M, Clinic M, Section CN, et al. Ascorbic acid in cancer treatment: let the phoenix fly. *Cancer Cell*. 2018;34(5):700–6.

34. Halabi I El, Bejjany R, Nasr R, Mukherji D, Temraz S, Nassar FJ, et al. Ascorbic Acid in Colon Cancer : From the Basic to the Clinical Applications. *Int J Mol Sci.* 2018;19:2752.
35. Carr AC, Cook J, Carr AC. Intravenous Vitamin C for Cancer Therapy – Identifying the Current Gaps in Our Knowledge. *Front Physiol Front.* 2018;9(August).
36. Unlu, A., Kirca, O., Ozdogan, M., & Nayır, E. (2016). High-dose vitamin C and cancer. *Journal of Oncological Science*, (2016):1, 10-12.