

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

### Vitamina C y su acción en células cancerígenas

#### Vitamin C and its action in cancer cells

#### Vitamina C e sua ação nas células cancerígenas

Santiago Andrés Vintimilla-Pesántez<sup>I\*</sup> , María Antonieta Flores-Salinas<sup>II</sup> 

<sup>I</sup> Hospital Básico Misereor. Ecuador.

<sup>II</sup> Corporación Municipal Ancud. Centro de Salud Familiar. Chile.

\*Autor para la correspondencia: [santiagovintimillap@gmail.com](mailto:santiagovintimillap@gmail.com)

Recibido: 12 de julio de 2021

Aprobado: 4 de abril de 2022

## RESUMEN

**Introducción:** la vitamina C es una sustancia que desde hace ya varios años ha suscitado debate debido a la cantidad de usos que se han demostrado. En algunos casos, las utilidades han ido desde profilaxis y acortamiento de la duración de resfriados, hasta estudios de acción en enfermedades, tales como el cáncer; los mecanismos de acción de esta han sido evaluados en forma de monoterapia o en combinación con quimioterapia para demostrar o descartar su utilidad en el cáncer. **Objetivo:** demostrar si los efectos de la vitamina C fueron efectivos y si su uso, solo o en combinación con quimioterapia, es de utilidad. **Método:** se realizó una investigación de tipo descriptiva documental, realizada con artículos científicos en el periodo comprendido desde 2016 hasta 2021, con un análisis detallado de los resultados del uso de la vitamina C y su posible efecto sobre los diferentes tipos de cáncer. Fueron buscados

en las bases de datos de SciELO, Scopus y Medline. **Resultados:** la información hallada fue organizada según concentraciones plasmáticas de vitamina C y su acción en células cancerosas, dosis evaluadas de la vitamina C, mecanismos de acción en relación a células cancerígenas, desequilibrio redox, efecto específico en cánceres, vitamina C y cáncer de mama. **Conclusiones:** en la revisión realizada se evidencia que la vitamina C tiene un efecto benéfico en los cánceres hematopoyéticos, como: leucemia, melanoma, cáncer de mama o ciertos tipos de cáncer colorrectal y que disminuyen los efectos adversos producidos por medicamentos quimioterapéuticos.

**Palabras clave:** vitamina C; oxidación, ADN; apoptosis celular; células cancerígenas



**ABSTRACT**

**Introduction:** vitamin C is a water-soluble substance that has been in debate since a long time ago due to its wide demonstrated use. In some cases, its usage have ranged from prophylaxis and shortening the duration of colds, to studies of its action in diseases, such as cancer; Its mechanisms of action have been evaluated in the form of monotherapy or in combination with the chemotherapy to demonstrate or rule out its usefulness in cancer.

**Objective:** to demonstrate whether the effects of vitamin C were effective and whether its use, alone or in combination with chemotherapy, is useful. **Method:** a documentary descriptive research was carried out, supported with scientific articles (period 2016 to 2021) which analyze in detail the results of the use of vitamin C and its possible effect on different types of cancer. **Results:** the information found was organized according to plasma concentrations of vitamin C, its action on cancer cells, evaluated doses of vitamin C, mechanisms of action in relation to cancer cells, redox imbalance, specific effect on cancers, vitamin C and breast cancer. **Conclusions:** the review shows that the use of vitamin C has a beneficial effect on hematopoietic cancers, such as leukemia, melanoma, breast cancer or certain types of colorectal cancer, and also reduces the adverse effects produced by chemotherapeutic drugs.

**Keywords:** vitamin C; oxidation, DNA; apoptotic cells; cancer cells

**RESUMO**

**Introdução:** a vitamina C é uma substância que há vários anos desperta o debate devido ao número de usos que foram demonstrados. Em alguns casos, os benefícios vão desde a profilaxia e redução da duração dos resfriados, até estudos de ação em doenças, como o câncer; os mecanismos de ação deste foram avaliados como monoterapia ou em combinação com quimioterapia para provar ou descartar sua utilidade no câncer. **Objetivo:** demonstrar se os efeitos da vitamina C foram eficazes e se seu uso, isoladamente ou em combinação com a quimioterapia, é útil. **Método:** foi realizada uma pesquisa documental descritiva, realizada com artigos científicos no período de 2016 a 2021, com análise detalhada dos resultados do uso da vitamina C e seu possível efeito nos diferentes tipos de câncer. Eles foram pesquisados nas bases de dados SciELO, Scopus e Medline. **Resultados:** as informações encontradas foram organizadas de acordo com as concentrações plasmáticas de vitamina C e sua ação nas células cancerígenas, doses avaliadas de vitamina C, mecanismos de ação em relação às células cancerígenas, desequilíbrio redox, efeito específico sobre cânceres, vitamina C e câncer de mama. **Conclusões:** na revisão realizada, fica evidente que a vitamina C tem efeito benéfico sobre os cânceres hematopoiéticos, como: leucemia, melanoma, câncer de mama ou certos tipos de câncer colorretal e que reduz os efeitos adversos produzidos pelos quimioterápicos.

**Palavras-chave:** vitamina C; oxidação, DNA; apoptose celular; células cancerígenas

**Cómo citar este artículo:**

Vintimilla-Pesántez SA, Flores-Salinas MA. Vitamina C y su acción en células cancerígenas. Rev Inf Cient [Internet]. 2022 [citado día mes año]; 101(2):e3604. Disponible en: <http://www.revinfcientifica.sld.cu/index.php/ric/article/view/3604>



## INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que en 2018 alrededor de 9,6 millones de personas murieron a causa de cáncer. Los tipos de cáncer que prevalecen en las mujeres son: mama, pulmón, cervical y tiroideo, mientras que en los hombres incluyen: próstata, colorrectal, estómago, pulmón e hígado. Considerando este factor, se han realizado diversos estudios acerca de mitigar o inclusive tratar los distintos tipos de cáncer con varios medicamentos. Algunos estudios realizados recientemente, confirman que la administración de vitamina C por vía intravenosa, a dosis farmacológicas mata selectivamente las células tumorales.<sup>(1)</sup> En estudios realizados se ha evidenciado que la acción del ascorbato es actuar como cofactor de las hidrolasas, que regula la transcripción de genes y las vías de señalización celular.<sup>(2)</sup>

La vitamina C o también conocido como ácido ascórbico, es una sustancia derivada de fuentes dietéticas o del hígado. Esta sustancia ingresa a las células por transportadores de vitamina C dependientes de sodio tipo 1 y 2 (SVCT). Este transportador es el principal responsable para la absorción y reabsorción del ascorbato en las células intestinales y renales. Sin embargo, el SVCT-2 se encarga de distribuirlo a todos los tejidos. El ácido ascórbico se oxida a ácido dehidroascórbico (DHA) por donación de un solo electrón a varios oxidantes, como los radicales libres de oxígeno, peróxidos y superóxidos.

El DHA ingresa a la célula por medio de transportadores de glucosa (GLUT); dentro de la célula se reduce a ascorbato.<sup>(3)</sup> La vitamina C se presenta de manera aniónica, lo que la hace soluble en agua y posibilita que se difunda a través de la membrana plasmática de manera lenta. En el medio estomacal (pH 1) o intestinal (pH 5), la proporción de ácido ascórbico aumenta a 99 % y 15 %, respectivamente, por lo que la difusión pasiva podría desempeñar un papel más significativo. Al momento de la ingesta de vitamina C se ha evidenciado la liberación celular de vitamina C al torrente sanguíneo debido a la rápida absorción de vitamina C a nivel estomacal e intestinal, a través de canales aniónicos presentes en las células epiteliales (tiempo máximo en plasma de aproximadamente 3 horas).

El DHA tiene una vida media de pocos minutos, sin embargo, se reduce nuevamente a ascorbato por medios enzimáticos. A pesar de esto, se tiene que considerar que el proceso de reciclaje puede ser inadecuado durante la enfermedad, como fumadores, por lo que se necesita una ingesta mayor de vitamina C para mantener una homeostasis en estos individuos.<sup>(4)</sup>

## DESARROLLO

### Concentraciones plasmáticas de vitamina C y su acción en células cancerosas

Dentro de la acción fisiológica se ha determinado que la concentración plasmática de ascorbato necesaria para provocar citotoxicidad en las células cancerosas solo se consigue con la administración intravenosa de vitamina C. En un estudio realizado por Hoffer, *et al.*<sup>(5)</sup>, se determinó que concentraciones de vitamina C pueden alcanzar cifras de 25 mmol - 30 mmol con la infusión intravenosa de 100 g de vitamina C, manteniéndose en la sangre alrededor de 10 mmol durante al menos 4 horas. Con ello, concluyen que dicha concentración y tiempo es suficiente para lentificar el crecimiento de células



cancerosas. Esto ha sido de vital importancia por la seguridad y la eficacia del ácido ascórbico en dosis altas como tratamiento para varios tipos de cáncer como: ovario, cerebro, próstata y pulmón, ya sea usado como monoterapia como en combinación con quimioterápicos.<sup>(5)</sup>

Sin embargo, en otro estudio realizado por Padayatty y Levine<sup>(6)</sup>, se demostró que las concentraciones plasmáticas de vitamina C en una ingesta de 100 mg/día, los valores plasmáticos en hombres fueron de 56 uM y en la ingesta de 400 mg/día fue de 70 uM. En relación a mujeres, el consumo de 100 mg/día, equivale a 62 uM y en 400 mg/día, equivale a 73 uM.

### **Dosis evaluadas de la vitamina C**

Se ha determinado que las concentraciones plasmáticas de vitamina C administradas vía venosa pueden llegar hasta 21 000 uM/L a dosis de 60 g/día, en contraste, las concentraciones plasmáticas después de la administración vía oral de 3 g/día, alcanza un máximo de 220 uM/L causado por el límite de absorción intestinal. Igualmente, se determinó que el efecto prooxidante debido a la generación de peróxido de hidrógeno, afecta a las células tumorales en concentraciones entre 1 000 a 5 000 uM/L. En estudios de fase I relacionado con cáncer gástrico o colorrectal metastásico, se encontró que dosis utilizadas de 1,5 g/día sin encontrar toxicidad ni efectos adversos y sin interacción con la quimioterapia. En otro estudio similar, se determinó la mejoría sintomática, sobre todo en el incremento de la capacidad funcional.<sup>(7)</sup>

Dentro de varias investigaciones, se ha reportado que existe un efecto benéfico de la administración venosa de vitamina C en altas dosis en paciente con cáncer, esto debido al efecto prooxidante que esta vitamina provoca, al causar muerte apoptótica de células cancerígenas de la periferia del tumor, evitando el desarrollo de la angiogénesis y metástasis. En un metaanálisis de 2019, se concluyó inclusive que la administración de 100 mg diarios de vitamina C disminuye en un 20 % la mortalidad asociada al desarrollo del cáncer de mama.<sup>(8)</sup>

### **Mecanismos de acción en relación a células cancerígenas**

Una de las propiedades de la vitamina C es la oxidación reversible, que provoca una actividad catalítica. Uno de los ejemplos es la reducción del ion férrico a ion ferroso. Este cambio es de vital importancia, ya que presenta un rol especial en la síntesis del ADN. Otro efecto que produce la vitamina C es la regulación de los niveles de los factores de transcripción HIF1 (factor inductor de hipoxia-1) por medio de las enzimas del grupo de las hidrolasas, dependientes de la acción del ácido ascórbico (Fe<sub>2+</sub>/2-oxoglutarato-dioxigenasa dependiente). Si existe deficiencia de cofactores, la actividad de las hidrolasas se encuentra alterada, generando un aumento de la estabilización y activación del HIF-1.

El HIF regula la inmortalidad celular, angiogénesis o la resistencia de las células en la quimioterapia o radiación por medio de la regulación de la transcripción de cientos de genes. Por tanto, la elevación de la proliferación genera un acceso sin control de las células cancerígenas a los nutrientes, incluyendo glucosa y oxígeno, lo que causa un metabolismo anaerobio en las células.

El nivel de HIF1 en las células depende de la cantidad de oxígeno que puede aumentar por la activación de los oncogenes. La vitamina C es considerada uno de los moduladores epigenéticos, porque está



relacionado a la reprogramación de las células hidrolasas, como la 2OG-dioxigenasa o la proteína TET, en la que la vitamina C induce a una demetilación en TET1/TET2. Debido a esto, se ha evidenciado que la vitamina C induce a una adecuada transcripción coordinado por el TET1. La deficiencia de vitamina C reduce el número de células germinales y llevan a una expresión inadecuada del gen TET1-dependiente. La importancia del gen TET es por su propiedad supresora, que es observado en varios genes donde este se encuentra mutado, y en donde su expresión se encuentra reducida. Se ha demostrado que la expresión del TET puede ser inhibida por el K-Ras, llevando a la reducción del 5-hidroximetilcitosina (5hmC). Como resultado, esto lleva a la disminución en la expresión de los genes proapoptóticos.<sup>(9)</sup>

Varios estudios<sup>(9,10)</sup> demuestran la toxicidad del ácido ascórbico a las células cancerígenas, aunque el mecanismo exacto no ha sido claro. Se presume que el efecto es por medio de la actividad pro-oxidativa del ácido ascórbico, que lleva a la formación de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y de estrés oxidativo. La actividad pro-oxidativa del ácido ascórbico depende de la presencia de la cantidad de hierro, e interesantemente, los radicales libres de oxígeno promueven el incremento de los niveles de hierro lábil. Con todo esto en mente, los niveles elevados de hierro reconocidos en las células cancerígenas activas dependientes de hierro, inducen a la adaptación a la hipoxia y estimula la proliferación.

En altas dosis de vitamina C en el tratamiento del cáncer, con estudios *in vitro*, se ha demostrado que varias líneas tumorales, ya sea carcinoma epidermoide, pancreático, cuello uterino, colónico y de mama, son sensibles a las dosis elevadas de vitamina C. Un estudio de Kaźmierczak-Barańska, *et al.*<sup>(9)</sup> en 2021, mostró que cinco de seis exámenes de varias líneas de cáncer de próstata son sensibles a niveles milimolares de ácido ascórbico. El efecto de las altas dosis de ácido ascórbico en las células cancerígenas es por la formación de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en el espacio extracelular. Debido a esto, se genera una autofagia oxidativa inducida por el estrés en las células cancerígenas. En breves palabras, se ha demostrado que la vitamina C actúa como antioxidante y como prooxidante.

Otra característica de los cánceres es la presencia de una marcada deficiencia de vitamina C, por lo que si se restaura o se llega a recuperar los niveles fisiológicos de esta vitamina, se consigue ralentizar el crecimiento de las células malignas. Como bien se sabe, las concentraciones bajas de vitamina C son administradas por vía venosa, su acción es primordialmente antioxidante y mantiene los niveles suficientes de hierro en estado ferroso, lo que promueve la actividad de las dioxigenasas.

En dosis más altas, tiene acciones prooxidantes, que ocasionan estrés oxidativo y agotamiento de la glutatión reducida, lo que conlleva la acumulación de especies reactivas de oxígeno. Asimismo, se ha descubierto que la vitamina C en dosis altas, aumenta la sensibilidad de múltiples neoplasias hematopoyéticas al uso del trióxido de arsénico, además de aumentar la quimiosensibilidad y radiosensibilidad de varias células cancerosas, como las células del glioblastoma de ovario, pancreático y carcinoma de pulmón de células no pequeñas. Como dato curioso, el aumento del hierro lábil y la depleción del glutatión son causantes de la ferroptosis, que es una forma de muerte celular no apoptótica provocada por la peroxidación lipídica letal. Con este apunte, siguiente argumento de la vitamina C tendrá sentido.

La vitamina C en dosis altas promueve una mayor movilización del hierro junto con la actividad redox y la depleción del glutatión; no obstante, esta puede inclusive inducir ferroptosis como mecanismo



adicional para su efecto anticanceroso. Por lo cual, la oxidación del ADN mediado por el TET inducido por la vitamina C, imita una respuesta al daño del ADN de las células de la leucemia mieloide aguda, haciéndole hipersensible a la inhibición de poli ADP ribosa polimerasa (PARP), lo que le hace más sensible al tumor por el daño del ADN provocado por la quimioterapia y, por ende, a la letalidad de la célula.<sup>(11)</sup>

Uno de los efectos de la vitamina C es la inhibición de adenilato-ciclasa, lo cual detiene la expresión de varios genes que se encuentran bajo el control de la vía del AMP cíclico. En un estudio realizado en 2009, se determinó que la vitamina C disminuye la expresión de varias subunidades del factor de inicio de la traducción, ARN transferencia y genes que regulan la progresión del ciclo celular y detiene, a su vez, la fase S de las células proliferativas. En estudios *in vivo*, la vitamina C inhibió el crecimiento de células progenitoras leucémicas en pacientes con leucemia mieloide aguda.

Las concentraciones usadas *in vitro* para generar toxicidad en las células cancerosas pueden alcanzarse por administración intravenosa. Al igual que la oxidación del glutatión, se produce una formación y acumulación de peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), provocando apoptosis. Este papel de inducción a apoptosis por H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en la leucemia mieloide aguda, se ha confirmado usando catalasa para anular la apoptosis inducida por vitamina C.<sup>(12)</sup>

En un metaanálisis realizado por Camarena y Wang<sup>(3)</sup> en 2016, se evidenció el beneficio de la administración de vitamina C para reducir la mortalidad provocada por el cáncer de mama en 17 000 pacientes. Asimismo, se ha demostrado la sobreexpresión del TET1 en el cáncer de mama y del TET2 en el melanoma, lo cual lleva a restablecer el perfil de 5hmC normal en las células cancerosas y disminuir su malignidad e invasividad. La vitamina C actúa como cofactor del TET, lo que mejora y maximiza la actividad catalítica de las TET existentes en células cancerosas.

En un estudio realizado en 2018 por Shenoy, Creagan, Witzig y Levine<sup>(13)</sup> en ratones, determinaron que el ascorbato consumido por vía oral puede ser eficaz como agente para prevenir o posponer el desarrollo de ciertos tipos de malignidad en individuos genéticamente propensos. Un ejemplo son individuos con células hematopoyéticas con mutación TET2, individuos haplodeficientes de VHL, que predisponen a carcinoma de células renales.

Lykkesfeldt y Tveden-Nyborg<sup>(4)</sup>, midieron las concentraciones de altas dosis de vitamina C en los tejidos tumorales en ratones, donde se evidencia que la administración diaria fue necesaria para retrasar el crecimiento tumoral y suprimir la transcripción del factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1). Del mismo modo, se demostró que la administración en infusión permitió que exista una eliminación retardada por parte del tejido tumoral. En tejidos tumorales pobremente vascularizados se propuso que la vitamina C en dosis elevadas, combinada con el entorno tumoral hipóxico, induce a la formación de niveles citotóxicos de, por ejemplo: peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), brindando un papel fundamental de ácido ascórbico en el tratamiento del cáncer. Por lo tanto, se sugiere que las concentraciones milimolares plasmáticas administradas por vía venosa se normalizan a niveles fisiológicos en 16 horas aproximadamente. Curiosamente, estos valores se pueden mantener elevados por aproximadamente 48 horas en el tejido tumoral.<sup>(4)</sup>



## Desequilibrio redox, vía inesperada y necesaria

En las células cancerosas la presencia del estrés oxidativo es mayor debido a que existe un aumento de mitocondrias defectuosas y una tasa metabólica aumentada. Debido al incremento de radicales libres de oxígeno se incrementa el desequilibrio en la composición genética que motiva el crecimiento tumoral y, a su vez, la proliferación celular. Los niveles elevados de estos es un peligro para las mismas células cancerosas, ya que no presentan vías de señalización adecuadas. Por lo que, ya que los radicales libres de oxígeno inducen al desarrollo del cáncer, los tratamientos antioxidantes deben ser estudiados y considerarlos como anticancerígenos. Se debe recordar que, a medida que las células cancerígenas producen más peróxido de hidrógeno y OH, se vuelve más susceptible al efecto de la vitamina C.<sup>(1)</sup>

## Efecto específico en cánceres

En estudios recientes en células cancerígenas colorrectales, los genes mutados KRAS y BRAF, mostraron ser vulnerables a una dosis alta de vitamina C. El efecto se produjo debido a que la glucosa (y la glucólisis inducida y necesaria para las células cancerígenas) y el ácido ascórbico tienen una estructura similar de DHA, lo que le permite ser absorbidos por el KRAS y el BRAF. Dentro de estas células, la vitamina C se transforma en glutatión y fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH), produciendo radicales libres de oxígeno dentro de las células cancerígenas. Esta NADPH se reduce posteriormente a dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD<sup>+</sup>), que inhibe la acción del glicerato 3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) (enzima glucolítica necesaria para el uso de la glucosa y la glucólisis), desactivado por los mismo radicales libres de oxígeno generados dentro de las células por la transformación de la vitamina C en los cofactores mencionados. Finalmente, la inhibición de la GAPDH en este tipo de células KRAS y BRAF, muy dependientes de la glucosa y la glucólisis, presentan una falta de energía, lo que generará la muerte celular de dichas células cancerígenas.

En relación al efecto de la vitamina C en el melanoma, se propuso que la vitamina C actúa como cofactor enzimático que se une directamente al dominio del TET, lo que provoca un aumento en la actividad enzimática. Las concentraciones plasmáticas entre 100 y 200 uM, inducen apoptosis en ciertas células de melanoma por regulación negativa de la clusterina, con posterior activación de BAX y el secuestro de Bcl-XL en las mitocondrias, ocasionando apoptosis de estas células.<sup>(1)</sup>

Un estudio realizado y publicado en Albany en 2019 para el tratamiento del cáncer, utilizó doxiciclina, ya que este actúa como un inhibidor del ribosoma mitocondrial (28S), cuyo efecto se traduce en la inhibición de la traducción de proteínas mitocondriales. Evidencias *in vitro* e *in vivo* han respaldado los efectos inhibidores de la doxiciclina en el crecimiento del cáncer por la inhibición de la propagación de las células madre cancerígenas, demostrando una disminución del 40 % de la expresión de marcadores de estas células madre en muestras de tumores de cáncer de mama. Ahora, se añadieron dos agentes adicionales: azitromicina y vitamina C. La acción de la azitromicina inhibe el ribosoma mitocondrial grande (39S), además de ser un inductor establecido de la autofagia, y cuyo efecto podría llevar a la mitofagia, que es la eliminación activa de mitocondrias disfuncionales, un efecto adicional es la implicación para el envejecimiento. En cambio, la vitamina C actúa como prooxidante suave, que puede producir radicales libres e inducir la biogénesis mitocondrial. Esta terapia combinada procuró estimular la biogénesis mitocondrial, mientras se inhibe la traducción de proteínas mitocondriales, que causa un



agotamiento del ATP y ocasionando, a la vez, un bloqueo eficaz de la producción de proteínas codificadas por el ADN mitocondrial, necesarios para la fosforilación oxidativa.

Con la terapia basada en la combinación de doxiciclina y azitromicina, la tasa de metabolismo mitocondrial y oxidativo y glucólisis se redujo considerablemente. En esta misma investigación, se estudió el perfil metabólico de la doxiciclina, azitromicina y vitamina C, en concentraciones plasmáticas de 1  $\mu$ M, 1  $\mu$ M y 250  $\mu$ M respectivamente, durante tres días. En este tiempo, se redujo el metabolismo mitocondrial oxidativo en un 50 %, la glucólisis aumentó y la reserva glucolítica disminuyó en las células cancerosas. Por tanto, las observaciones a nivel de la acción de la vitamina C se traducen en prooxidante suave y estimula la biogénesis mitocondrial, impulsando un mayor metabolismo mitocondrial y una producción elevada de ATP.<sup>(14)</sup>

Entre varios estudios<sup>(14)</sup>, se ha planteado que la vitamina C disminuye los efectos producidos por la quimioterapia, gracias a las propiedades antioxidantes. Otros estudios<sup>(15)</sup> han demostrado que la combinación de vitamina C con las terapias contra el cáncer, ayudan a inhibir el crecimiento tumoral en páncreas, hígado, próstata, cáncer de ovario, sarcoma y mesotelioma maligno; junto con esto, se ha revelado el aumento de la calidad de vida, funciones físicas, mentales y emocionales en pacientes que son administrados vitamina C vía intravenosa; conjuntamente de la disminución de efectos adversos como: fatiga, náusea, vómitos, dolor y pérdida de apetito. Las dosis intravenosas de vitamina C tuvo buena tolerancia, incluido a dosis de 1,5 g/kg.

- Los pacientes con cáncer de mama y con cáncer de páncreas metastásico experimentaron menos efectos secundarios debidos a la quimioterapia después de ser administrados vitamina C vía venosa.
- En algunos estudios se demostró que la administración simultánea de vitamina C y oxaliplatino o Irinotecán, inhibió el crecimiento tumoral in vivo y el efecto fue mayor en combinación.
- La vitamina C es un quimiosensibilizador con terapia combinada con Gefitinib en el cáncer de pulmón de células no pequeñas.
- Otro estudio demostró que dosis altas administradas de vitamina C en el cáncer de ovario, indujo a un daño en el ADN de las células cancerígenas, un agotamiento del ATP celular y activación de las quinasas de señalización de estrés, ATM (ataxia telangiectasia mutada), y la proteína activada por AMP quinasa.
- La combinación de vitamina C a la administración de los agentes quimioterapéuticos carboplatino y paclitaxel redujeron la toxicidad asociada a estos quimioterapéuticos en el cáncer de ovario.<sup>(15)</sup>

La vitamina C en dosis farmacológicas tiene un efecto, en este caso pro-oxidativo, muy diferente a la vitamina C en condiciones fisiológicas. El efecto pro-oxidativo de la vitamina C en dosis altas y en ciertas condiciones, lleva a la producción de radicales libres de oxígeno, la glicación de las proteínas y daño del ADN.

En concentraciones milimolares, se ha demostrado que la vitamina C provoca la destrucción de varios tipos de células cancerosas, tanto en estudios *in vivo* como *in vitro* por la producción de estos radicales. Otro de los efectos de la vitamina C es aumentar la sensibilidad de las células cancerosas a la radiación ionizante combinada con quimioterapia, todo esto causado por causar el aumento de radicales libres de





oxígeno y de hierro lábil con actividad redox, lo cual ocasiona una sensibilidad selectiva y una toxicidad pro-oxidativa del ascorbato en dosis altas.<sup>(16)</sup>

En estudios controlados aleatorizados realizados por van Gorkom, *et al.*<sup>(17)</sup> en 2019, se revela que en siete de diez estudios, hubo un efecto positivo en la supervivencia por la administración de vitamina C. Uno de esos estudios se realizó en leucemia mieloide aguda en pacientes tratados con decitabina, cuyo efecto *in vitro* se relaciona con la expresión del TET2, apoptosis y proliferación de células tumorales. Estos pacientes recibieron dosis relativamente bajas de vitamina C vía venosa y su supervivencia media aumentó a los seis meses.

En otro análisis del estudio, la supervivencia global mejoró al añadir vitamina C a la quimioterapia para el cáncer de ovario, sin embargo, el limitante resultó en que el grupo de pacientes fue muy pequeño, por lo que, el aumento de la supervivencia global en ellos no fue significativo. Se observó que la administración vía venosa de la vitamina C causaba un efecto positivo en la supervivencia, mientras que la administración vía oral no se obtuvo ningún efecto en la supervivencia. En nueve estudios analizados para evaluar la respuesta clínica, seis mostraron mejoría. En el primer estudio realizado, se determinó que el 10 % tuvo regresión tumoral, aunque esta regresión se midió en función de hallazgos clínicos y no de imágenes, y la progresión temprana del tumor o la metástasis no siempre se evaluó por histología.

Desafortunadamente, en 14 pacientes evaluados por la administración de vitamina C vía venosa no se obtuvo regresión tumoral. En 15 pacientes evaluados con metástasis ósea, en un 53 %, causó un alivio del dolor al administrar vitamina C vía venosa, versus un 13 % tratados con quimioterapia, adicionalmente de una disminución del uso de estupefacientes. En otro grupo de 20 pacientes con cáncer de próstata, el 75 % tuvo una disminución del PSA después de administrar vitamina C vía venosa, sin embargo, el efecto no se confirmó ya, que en otro ensayo realizado en 23 pacientes, no se obtuvo dicha disminución. Finalmente, la mejora objetiva obtenida fue en pacientes con leucemia aguda, donde tuvieron tasas de respuesta significativamente mejores después del uso de quimioterapia que sin el uso del mismo.<sup>(17)</sup>

En un estudio observacional retrospectivo realizado por Klimant, *et al.*<sup>(18)</sup> en 2018, se reveló que en 53 pacientes tratados con 7,5 g de vitamina C intravenoso por cuatro semanas, más la terapia propia para cáncer (quimioterapia, radiación, tratamiento hormonal), se evidenció que trastornos depresivos: fatiga, apetito, alteraciones del sueño, mejoraron significativamente en este grupo de pacientes. Aunque, se debe mencionar que la limitación al estudio fue la falta de aleatorización, el sesgo potencial y la ausencia de resultados de supervivencia.

En otro estudio analizado en base a la calidad de vida en pacientes con cáncer avanzado, se evidenció que los pacientes que recibieron 12,5 g a 100 g de vitamina C dos veces por semana durante cuatro semanas, además de dosis orales de 2 a 4 g/día, demostró que existió una disminución significativa de insomnio, estreñimiento y fatiga después de 2 semanas y una reducción del dolor y una mejoría de la función cognitiva después de 4 semanas.

Se puede inhibir la degradación y remodelación de la matriz extracelular y puede prevenir la metástasis ósea de las células cancerosas al debilitar los efectos del IL-1beta sobre la MMP-3 y la MMP-9 en los



condrocitos y disminuir el nivel de ARN de MMP-9 en los condrocitos. Incluso, la vitamina C también reduce la actividad de las hialuronidasas para inhibir la metástasis del cáncer. Por lo tanto, la vitamina C no solamente promueve la proliferación y maduración de las células T y las *natural killer* (NKT), sino que también reducen los efectos de en relación al crecimiento del cáncer y metástasis disminuyendo la cantidad de trampas extracelulares de neutrófilos.

Múltiples metástasis pulmonares originadas por un hepatocarcinoma en una mujer de 74 años, tuvo una regresión completa después de diez meses de tratamiento a altas dosis de vitamina C. Otro estudio demostró que la vitamina C en dosis altas, podría detener la migración e invasión de líneas celulares de cáncer de mama por supresión de la transición epitelial-mesenquimal. Inclusive, la dosificación de altas dosis de vitamina C inhibe el crecimiento tumoral por activación de quinasas de señalización de estrés AMPK (proteína quinasa activada por AMP) y ATM (ataxia-telangiectasia mutada). Según la evidencia científica, la vitamina C es eficaz cuando se administra a dosis de 1 g/kg intravenoso por 2 horas dos 2 por semana o con más frecuencia.<sup>(19)</sup>

### Vitamina C y cáncer de mama: las puertas de la regulación

Un estudio realizado por Sant, *et al.*<sup>(20)</sup> en 2018, demostró que la vitamina C a niveles plasmáticos de 100 uM, mantiene un nivel elevado de 5hmC en células MDA-MB-231 (línea celular humana de adenocarcinoma de mama, más usado en estudios *in vitro*). Debido a que esta línea celular tiene enzimas TET, la vitamina C puede catalizar eficientemente la reacción de hidroxilación. El aumento de la 5hmC conduce a un cambio en la metilación-desmetilación del ADN, lo que conduce (teóricamente) a cambios en el transcriptoma (ARN-secuencial), todo esto generado por la administración de vitamina C. Otro de los efectos de la vitamina C es codificar y regular positivamente la expresión de TRAIL (ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF), encargado de inducir apoptosis.<sup>(20)</sup>

Como dato adicional, se determinó el efecto de las caspasas para la inducción de la apoptosis, los cuales resultaron aumentados, por lo tanto, se determinó en este estudio que la vitamina C induce la apoptosis de las células de cáncer de mama por aumento de la expresión del TRAIL, que activa las caspasas y BAX (inductor proapoptótico), reduce el Bcl-cL (regulador antiapoptótico) y libera inclusive el citocromo C que activa el apoptosoma, lo que activa a la caspasa 9 y, esta a su vez, activa la caspasa 3 y esto desencadena la apoptosis.

En el estudio por parte de Lee, *et al.*<sup>(21)</sup> en 2019, se determinó que dosis altas de vitamina C inhibió el crecimiento celular de TAM-R/MCR-7 (línea celular de cáncer de mama), donde existieron efectos antiproliferativos selectivos sobre células de cáncer de mama resistentes a quimioterapia.

### CONSIDERACIONES FINALES

Se debe tomar siempre en cuenta en las acciones de la vitamina C, el papel prooxidante que agota el glutatión, lo que produce un estrés oxidativo celular y apoptosis, incluso, su papel en la función inhibitoria sobre la glucólisis (por acción en el GAPDH) también se encuentra presente.



En ensayos *in vivo* se ha evidenciado que la vitamina C actúa en las células cancerígenas, lo que demuestra una reducción del efecto sobre la capacidad de autorrenovación, supervivencia y expresión genética de las células cancerígenas hepatocelulares. Igualmente, se evidencia que el efecto de la vitamina C en las células hepatocelulares cancerígenas provocan un daño en el ADN y en el agotamiento de ATP, lo que activa el inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina p21, detiene el ciclo celular en fase G2/M y, a su vez, activa la apoptosis dependiente de caspasa.

Debido a que solo se han descubierto mínimamente los efectos de la vitamina C, es importante seguir con las investigaciones y descubrir nuevas vías y acciones de la vitamina C, no solamente relacionado al cáncer, sino a otras enfermedades.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Satheesh NJ, Samuel SM, Büsselberg D. Combination Therapy with Vitamin C Could Eradicate Cancer Stem Cells. *Biomolecules* [Internet]. 2020 Jan [citado 4 Abr 2022]; 10(1):79. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom10010079>
2. Ang A, Pullar JM, Currie MJ, Vissers MCM. Vitamin C and immune cell function in inflammation and cancer. *Biochem Soc Trans* [Internet]. 2018 [citado 4 Abr 2022]; 46(5):1147-1159. DOI: <https://doi.org/10.1042/BST20180169>
3. Camarena V, Wang G. The epigenetic role of vitamin C in health and disease. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2016 [citado 4 Abr 2022]; 73(8):1645-1658. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s0018-016-2145-x>
4. Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. The Pharmacokinetics of Vitamin C. *Nutrients* [Internet]. 2019 Oct [citado 4 Abr 2022]; 11(10):2412. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11102412>
5. Ngo B, Van Riper JM, Cantley LC, Yun J. Targeting cancer vulnerabilities with high-dose vitamin C. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2019 [citado 4 Abr 2022]; 19(5):271-282. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41568-019-0135-7>
6. Padayatty SJ, Levine M. Vitamin C: the known and the unknown and Goldilocks. *Oral Dis* [Internet]. 2016 [citado 4 Abr 2022]; 22(6):463-493. DOI: <https://doi.org/10.1111/odi.12446>
7. Castillo-Velarde E. Vitamin C in health and disease. *Rev Fac Med Hum* [Internet]. 2019 Oct [citado 20 Mar 2022]; 19(4):95-100. DOI: <http://dx.doi.org/10.25176/RFMH.v19i4.2351>
8. Villagrán M, Muñoz M, Díaz F, Troncoso C, Celis-Morales C, Mardones L. Vitamin C in health and disease: a current perspective. *Rev Chil Nutr* [Internet]. 2019 Dec [citado 20 Mar 2022]; 46(6):800-808. DOI: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182019000600800>
9. Kaźmierczak-Barańska J, Boguszewska K, Adamus-Grabicka A, Karwowski BT. Two Faces of Vitamin C-Antioxidative and Pro-Oxidative Agent. *Nutrients* [Internet]. 2020 May [citado 4 Abr 2022]; 12(5):1501. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12051501>
10. Pawlowska E, Szczepanska J, Blasiak J. Pro- and Antioxidant Effects of Vitamin C in Cancer in correspondence to Its Dietary and Pharmacological Concentrations. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2019 Dec [citado 4 Abr 2022]; 2019:7286737. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/7286737>



11. Cimmino L, Neel BG, Aifantis I. Vitamin C in Stem Cell Reprogramming and Cancer. *Trends Cell Biol* [Internet]. 2018 [citado 4 Abr 2022]; 28(9):698-708. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2018.04.001>
12. Park S, Ahn S, Shin Y, Yang Y, Yeom CH. Vitamin C in Cancer: A Metabolomics Perspective. *Front Physiol* [Internet]. 2018 Jun [citado 4 Abr 2022]; 9:762. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00762>
13. Shenoy N, Creagan E, Witzig T, Levine M. Ascorbic Acid in Cancer Treatment: Let the Phoenix Fly. *Cancer Cell* [Internet]. 2018 [citado 4 Abr 2022]; 34(5):700-706. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.07.014>
14. Fiorillo M, Tóth F, Sotgia F, Lisanti MP. Doxycycline, Azithromycin and Vitamin C (DAV): A potent combination therapy for targeting mitochondria and eradicating cancer stem cells (CSCs). *Aging (Albany NY)* [Internet]. 2019 [citado 4 Abr 2022]; 11(8):2202-2216. DOI: <https://doi.org/10.18632/aging.101905>
15. Blaszcak W, Barczak W, Masternak J, Kopczyński P, Zhitkovich A, Rubiś B. Vitamin C as a Modulator of the Response to Cancer Therapy. *Molecules* [Internet]. 2019 Jan [citado 4 Abr 2022]; 24(3):453. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24030453>
16. Gillberg L, Ørskov AD, Liu M, Harsløf LBS, Jones PA, Grønbaek K. Vitamin C - A new player in regulation of the cancer epigenome. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2018 [citado 4 Abr 2022]; 51:59-67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.11.001>
17. van Gorkom GNY, Lookermans EL, Van Elssen CHMJ, Bos GMJ. The Effect of Vitamin C (Ascorbic Acid) in the Treatment of Patients with Cancer: A Systematic Review. *Nutrients* [Internet]. 2019 Apr [citado 4 Abr 2022]; 11(5):977. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11050977>
18. 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* [Internet]. 2018 [citado 4 Abr 2022]; 25(2):139-148. DOI: <https://doi.org/10.3747/co.25.3790>
19. Fu J, Wu Z, Liu J, Wu T. Vitamin C: A stem cell promoter in cancer metastasis and immunotherapy. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2020 [citado 4 Abr 2022]; 131:110588. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110588>
20. Sant DW, Mustafi S, Gustafson CB, Chen J, Slingerland JM, Wang G. Vitamin C promotes apoptosis in breast cancer cells by increasing TRAIL expression. *Sci Rep* [Internet]. 2018 Mar [citado 4 Abr 2022]; 8(1):5306. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-23714-7>
21. Lee SJ, Jeong JH, Lee IH, *et al.* Effect of High-dose Vitamin C Combined With Anti-cancer Treatment on Breast Cancer Cells. *Anticancer Res* [Internet]. 2019 [citado 4 Abr 2022]; 39(2):751-758. DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.13172>

#### Declaración de conflicto de intereses:

Los autores no reportan conflictos de intereses.

#### Contribución de los autores:

SAVP y MAFS: concepción y diseño de la investigación, recolección de datos, revisión bibliográfica, escritura y análisis del artículo con lectura y aprobación de la versión final.



**Financiamiento:**

Los autores no reportan financiamiento por parte de ninguna organización o empresa.

