

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Carrera de Medicina

Año 2023
Trabajo Final de Carrera

Utilización de vitamina C en prevención y tratamiento de enfermedades pulmonares.

Use of Vitamin C in the Prevention and Treatment of Lung Diseases.

Alumno:

Rodrigues Piccolo, Gabriel.
Gabriel.rodriguespiccolo@alumnos.uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

Tutor:

Lipovestky, Fernando.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-9738-9486
Fernando.lipovestky@uai.edu.ar
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Abierta Interamericana

Utilización de vitamina C en prevención y tratamiento de enfermedades pulmonares.

Use of Vitamin C in the Prevention and Treatment of Lung Diseases.

Resumen

Introducción: *El ácido ascórbico, o vitamina C, tiene un papel importante en la salud pulmonar debido a sus propiedades antioxidantes y antiinflamatórias. Varios estudios sugieren relación entre la vitamina C y las enfermedades pulmonares, como asma, pneumonia, covid, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y otras. La vitamina C es responsable por actuar contra el estrés oxidativo, asi reduciendo daños causados a los tejidos por los radicales libres. Aun es importante agente antiinflamatorio, ayudando a controlar la respuesta inmunológica en el sistema respiratorio, asi auxiliando la prevención y en el tratamiento de enfermedades pulmonares.* ***Material y métodos:*** *Se realiza un protocolo de revision sistemática, analizando los datos presentes en el PubMed, Cochrane library y Google Scholar, examinando las investigaciones hechas sobre la eficacia de la vitamina C en prevención y tratamiento de enfermedades pulmonares.* ***Resultados:*** *Se seleccionaron 14 estudios que evaluaron el uso de vitamina C en diferentes dosis y diferentes enfermedades, donde se encontró que el uso de ácido ascórbico puede ser beneficioso en algunas enfermedades, pero se necesitan más investigaciones.* ***Conclusión:*** *Las conclusiones obtenidas en este trabajo reflejan la necesidad de investigaciones más sólidas y extensas en estos campos, así como la importancia de evaluar los efectos a largo plazo y los posibles beneficios de la suplementación con antioxidantes en pacientes que padecen enfermedades como asma, neumonía, EPOC, cáncer de pulmón y COVID.*

Palabras Clave: *Vitamin C; lung disease; COVID-19; Pneumonia; Asthma.*

Abstract

Background: *Ascorbic acid, or vitamin C, plays an important role in lung health due to its antioxidant and anti-inflammatory properties. Several studies suggest a relationship between vitamin C and lung diseases such as asthma, pneumonia, COVID, chronic obstructive pulmonary disease, and others. Vitamin C is responsible for acting against oxidative stress, thus reducing tissue damage caused by free radicals. It also serves as a significant anti-inflammatory agent, helping to regulate the immune response in the respiratory system, thereby aiding in the prevention and treatment of lung diseases.* ***Material and methods:*** *A systematic review protocol is conducted, analyzing data available in PubMed, the Cochrane Library, and Google Scholar, examining research conducted on the effectiveness of vitamin C in the prevention and treatment of lung diseases.* ***Results:*** *Fourteen studies were selected that evaluated the use of vitamin C at different doses and for different diseases, and it was found that the use of ascorbic acid can be beneficial in some diseases, but further research is needed.* Conclusion: *The conclusions drawn in this work reflect the need for more robust and extensive research in these fields, as well as the importance of assessing long-term effects and potential benefits of antioxidant supplementation in patients with diseases such as asthma, pneumonia, COPD, lung cancer, and COVID.*

Keywords: *Vitamin C; lung disease; COVID-19; Pneumonia; Asthma.*

INTRODUCCIÓN

En el contexto de la pandemia de COVID-19, la importancia de las enfermedades respiratorias ha ganado mayor atención. La enfermedad pulmonar abarca una amplia gama de condiciones que afectan el sistema respiratorio, desde infecciones comunes hasta problemas debilitantes a largo plazo. En consecuencia, hay un mayor enfoque en mejorar los métodos de manejo y prevención de estas enfermedades. Para ello, estudios e investigaciones en curso buscan descubrir opciones terapéuticas que preserven y mejoren eficazmente la función pulmonar. Vinculando la vitamina C y una variedad de enfermedades pulmonares como el asma, cáncer de pulmón, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la neumonía, la investigación reciente ha destacado las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias que se encuentran en el ácido ascórbico, comúnmente conocido como vitamina C (1). La vitamina C puede desempeñar un papel vital en la protección pulmonar contra el estrés oxidativo, reduciendo el daño de los radicales libres y mejorando la función pulmonar. Además, su capacidad antiinflamatoria puede ayudar a controlar las respuestas inmunitarias en el sistema respiratorio, lo que posiblemente previene el empeoramiento de la enfermedad pulmonar crónica.

La vitamina C, también conocida como ácido ascórbico, L-ácido ascórbico o ascorbato, es un micronutriente esencial, lo que significa que no es sintetizado naturalmente por el cuerpo humano y, por lo tanto, debe ser adquirido a través de la dieta. Esta vitamina protege contra el daño oxidativo causado por el metabolismo celular natural y las toxinas presentes en el entorno (2). Desde hace mucho tiempo, se han estudiado los efectos protectores de la vitamina C en el resfriado común. Varios estudios han demostrado que la suplementación de vitamina C estimula el sistema inmunológico al aumentar la proliferación de células T, responsables de eliminar objetivos infectados, producir una cantidad considerable de citocinas y ayudar a las células B a sintetizar inmunoglobulinas para regular las reacciones inflamatorias durante la infección (2).

La neumonía es una infección del parénquima pulmonar agudo, una de las enfermedades respiratorias más comunes en todo el mundo y una de las principales causas de muerte. La desnutrición, que es uno de los principales factores de riesgo, junto con el consumo de tabaco, hace que la neumonía sea más común en las naciones subdesarrolladas. Los agentes etiológicos más comunes son Streptococcus pneumoniae, Haemophilus Influenzae, Virus de la Influenza B, Parainfluenza, Rinovirus y Coronavirus. (3). La neumonía se trata según la gravedad; las neumonías leves y moderadas se tratan con los antibióticos y oxígeno adecuados, mientras que las neumonías graves requieren hospitalización. Estudios más antiguos en subgrupos de población demuestran que la vitamina C, al limitar el daño causado por los radicales libres y promover la respuesta inmune, puede mejorar los síntomas respiratorios en pacientes ancianos hospitalizados y posiblemente acortar la estancia hospitalaria (4).

El virus respiratorio SARS-CoV-2, que es el culpable de la pandemia de COVID-19, puede provocar complicaciones como neumonía y síndrome de dificultad respiratoria aguda. Esto se debe a una intensa respuesta inflamatoria provocada por una respuesta inmunitaria innata y adaptativa, que puede dañar tanto el tejido localizado como el sistémico. El diagnóstico de la enfermedad se basa en la detección de anticuerpos específicos IgG, IgM e IgA, además del ARN viral. El tratamiento de la infección se realiza mediante soporte y el uso de antivirales e inmunomoduladores (5). Actualmente hay un gran número de búsquedas de tratamientos eficaces contra la COVID-19, siendo uno de ellos el tratamiento con vitamina C. Este tratamiento aún está siendo investigado debido a las divergencias de resultados obtenidos en investigaciones anteriores, lo que lo convierte en observaciones clínicas (6).

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una afección en la que se produce una obstrucción progresiva del flujo de aire, confirmada mediante una espirometría. Es una enfermedad prevenible y tratable, pero aún afecta a aproximadamente 400 millones de personas, siendo la tercera causa de muerte en el mundo. La causa principal de la EPOC es el consumo de tabaco a largo plazo, pero otros factores que pueden contribuir a la enfermedad incluyen condiciones genéticas que resultan en deficiencia de alfa-1 antitripsina, exposición al polvo de los combustibles y exposición prolongada a la contaminación del aire. Clínicamente, los pacientes pueden presentar una tos crónica productiva o disnea progresiva secundaria a un enfisema. (7). Uno de los productos químicos presentes en el tabaco y posiblemente desencadenante de las alteraciones enfisematosas es la para-benzoquinona (p-BQ), y la vitamina C, como antioxidante y como factor en la regulación del sistema inmunológico, puede desempeñar un papel importante en la prevención y tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC, como algunos estudios han demostrado. (8).

El asma es una enfermedad de etiología desconocida, pero con numerosos factores de riesgo debido a interacciones entre genes y el ambiente, considerados como predisponentes. Es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta el tracto respiratorio y puede provocar broncoespasmo, que se presenta clínicamente como episodios de disnea, opresión en el pecho, tos y sibilancias. Estos episodios suelen ser reversibles de forma espontánea, pero a menudo requieren tratamiento para permitir un adecuado flujo de aire en las vías respiratorias. (9). La terapia adecuada debe intentar controlar los síntomas y reducir el riesgo de exacerbaciones, aunque a veces no sea posible predecir un ataque de asma. Las

exacerbaciones pueden ser prevenidas con corticosteroides inhalados (ICS), agonistas beta de larga duración (LABA) y sus combinaciones. (10), Sin embargo, todavía se están estudiando otras formas de prevención, como la vitamina C, que podría tener un efecto en la prevención de exacerbaciones y en la calidad de vida relacionada con la salud en adultos y niños, así como en la broncoconstricción inducida por el ejercicio. (11).

Actualmente, el cáncer de pulmón sigue siendo el cáncer con la mayor mortalidad entre todos, a pesar de las mejores técnicas de prevención y tratamiento. Fumar sigue siendo el principal factor de riesgo, pero existen otros factores que pueden afectar la propensión de una persona a desarrollar cáncer, incluida la exposición al medio ambiente, las infecciones pulmonares, la genética y las opciones de estilo de vida. El objetivo principal de la prevención es aumentar la conciencia pública sobre opciones de estilo de vida más saludables, como dejar de fumar, mejorar la dieta y aumentar la actividad física. (12). El pronóstico combinado del cáncer de células pequeñas y de células no pequeñas se ve afectado negativamente por la dificultad del diagnóstico y la detección frecuente del cáncer de pulmón solo en estadios avanzados, con una tasa de supervivencia de solo el 19 % a los 5 años. (13). Según estudios, la vitamina C tiene ventajas en relación con los cánceres que no son hormonodependientes. El ácido ascórbico tiene características que pueden inducir mejoras en diversos tipos de cánceres, pero investigaciones recientes indican efectos protectores significativos frente a los cánceres de pulmón. En consecuencia, se recomienda llevar una dieta rica en frutas y verduras, ya que tienen altos niveles de vitamina C y carotenoides. (14).

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del Estudio

El presente estudio es una revisión sistemática que busca artículos previamente publicados, específicamente ensayos clínicos aleatorizados, de manera metódica y exhaustiva con el propósito de evaluar la utilidad de la vitamina C en el tratamiento de enfermedades pulmonares.

Población de estudio

La población de estudio de esta revisión sistemática son los artículos previamente publicados en las bases de datos PubMed, Google Scholar y Cochrane Library.

Fueron seleccionados a través de una búsqueda de términos MESH con filtros, eligiendo así los artículos que proporcionan información sobre el tema.

Criterios de Inclusión

- *Para los estudios sobre el uso de vitamina C como forma de prevención y tratamiento de la neumonía, se reclutaron pacientes con diagnóstico de neumonía y un puntaje CURB-65 > 1.*
- *Para los estudios sobre el uso de vitamina C como forma de prevención y tratamiento de COVID-19, se incluyeron pacientes mayores de 18 años con prueba positiva de PCR para el virus SARS-CoV-2 y hallazgos de imágenes sugestivos de COVID-19.*
- *Para los estudios sobre el uso de vitamina C como forma de prevención y tratamiento del asma y broncoespasmos.*
- *Para los estudios sobre el uso de vitamina C como forma de prevención y tratamiento de la EPOC, se reclutaron pacientes diagnosticados con EPOC mayores de 18 años.*
- *Para los estudios sobre el uso de vitamina C como forma de tratamiento para el cáncer de pulmón, se incluyeron pacientes con diagnóstico histológicamente confirmado de cáncer de pulmón de células, con lesiones medibles, y que no respondieron al tratamiento con radioterapia y/o quimioterapia, o no respondieron a otras terapias convencionales.*

Criterios de Exclusión

- *Para los estudios sobre el uso de vitamina C como forma de prevención y tratamiento de la neumonía, se excluyeron pacientes con insuficiencia renal, antecedentes de uso de vitamina C en las últimas 48 horas, alergia a la vitamina C, enfermedades pulmonares en etapa terminal, deficiencia de glucosa-6-*

fosfato deshidrogenasa, cetoacidosis diabética y enfermedad activa de cálculos renales.

- *Para los estudios sobre el uso de vitamina C como forma de prevención y tratamiento de COVID-19, se excluyeron pacientes que habían tomado antirretrovirales o medicamentos estimulantes del sistema inmunológico en los últimos 3 meses, aquellos sin confirmación de COVID-19, pacientes con enfermedad renal en etapa terminal, mujeres embarazadas y pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) o alergia a la vitamina C.*

- *Para los estudios sobre el uso de vitamina C como forma de prevención y tratamiento de la EPOC, se incluyeron pacientes con otras comorbilidades como diabetes e hipertensión arterial, cáncer de pulmón y otras complicaciones además de la EPOC.*

- *Para los estudios sobre el uso de vitamina C como forma de prevención y tratamiento del asma, se excluyeron pacientes embarazadas o en período de lactancia, pacientes incapaces de abstenerse de antiinflamatorios no esteroides, antihistamínicos o anticoagulantes durante el período del estudio, pacientes con anemia, respuesta vagal conocida a la punción venosa, pacientes con enfermedades cardiovasculares significativas, diabetes, enfermedad renal crónica, enfermedad tiroidea crónica, enfermedad renal o trastorno de la coagulación.*

- *Para los estudios sobre el uso de vitamina C como forma de tratamiento para el cáncer de pulmón, se excluyeron pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o antecedentes de oxalosis identificados en análisis de orina, pacientes con condiciones concomitantes que podrían afectar la supervivencia, angina inestable o infarto, y aquellos que utilizan implantes o dispositivos electrónicos implantados en cualquier parte del cuerpo*

Descripción operacional de las variables

Variables	***Definición***	***Tipo***	***Escala***
Edad	*Medida cronológica que indica el tiempo transcurrido.*	*Cuantitativo*	*Intervalo*
Vitamina C	*Compuesto orgánico hidrosoluble.*	*Cualitativo*	*De razón*
Enf. pulmonares	*Son un grupo de condiciones que afectan el pulmón y vías respiratorias.*	*Cuantitativo*	*Ordinal*

Intervención propuesta e Instrumento/s para recolección de los datos

Para esta revisión sistemática, se utilizarán artículos seleccionados de PubMed, Google Scholar y la Biblioteca Cochrane. A través de los artículos recopilados, se aplicaron criterios de inclusión y exclusión para determinar qué artículos eran relevantes para la investigación.

Plan de Análisis de los Datos

Recopilar la información utilizando como base las variables como el tipo de artículo, sin filtro de tiempo, utilizando los criterios de inclusión y exclusión que serán examinados a través del resumen, introducción y conclusión de cada artículo, con el propósito de seleccionar únicamente aquellos que contengan datos de mayor importancia y utilidad para optimizar el tiempo y ampliar la cantidad de información necesaria para llegar a la conclusión de la investigación.

Recursos necesarios

- *Computadora*
- *Zotero*
- *Word*
- *Planillas en Excel*
- *Acceso a internet*

RESULTADOS

ASMA: *La vitamina C, como tratamiento en pacientes con broncoconstricción inducida por el ejercicio (EIB), se observaron varios parámetros de función pulmonar, como FVC, FEV1, PEFR, MEF40% y MEF40%(P) después del ejercicio. Los resultados mostraron una respuesta típica en pacientes con EIB, con una leve broncodilatación inmediatamente después del ejercicio, seguida de broncoconstricción en cinco minutos y posterior broncodilatación después de inhalar metaproterenol sulfato. Se observó una broncoconstricción significativa después del ejercicio. Tras la administración de metaproterenol, todos los parámetros aumentaron significativamente en comparación con el valor de referencia, con la excepción de FVC.*

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la respuesta al ejercicio en el día del placebo y el día de evaluación, lo que sugiere la ausencia de un efecto placebo.

En resumen, el estudio muestra que la vitamina C tuvo un efecto positivo en la función pulmonar de los pacientes, reduciendo la broncoconstricción después del ejercicio, pero este efecto no parece estar relacionado con la respuesta al broncodilatador, metaproterenol. También se observaron pequeñas diferencias en la función pulmonar de base entre los días de placebo y vitamina C. (15)

En otro otro estudio se investiga los efectos de la ingesta de ácido ascórbico (vitamina C) en pacientes que sufren de broncoconstricción inducida por el ejercicio (EIB) en comparación con un placebo y una dieta habitual. A continuación, se resumen los hallazgos clave:

Durante la suplementación y el período de placebo, la ingesta de ácido ascórbico varió de 16.4 a 86.8 mg y de 3.41 a 170.29 mg, respectivamente. Esto indicó que los participantes cumplieron con la restricción de la instrucción dietética, y no se observaron diferencias significativas en la ingesta de ácido ascórbico entre los grupos de suplementación y placebo. La ingesta de carbohidratos, proteínas y grasas fue similar entre los períodos, lo que sugiere que los patrones dietéticos se mantuvieron constantes. No hubo presencia de efectos de arrastre significativos en las pruebas realizadas entre los diferentes regímenes dietéticos. Tampoco hubo diferencias significativas en la función pulmonar basal (pre-ejercicio) entre las dietas.

La respuesta broncoconstrictora posterior al ejercicio, medida por la disminución máxima porcentual en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), fue significativamente menor en el grupo que recibió ácido ascórbico (6.4%) en comparación con el grupo placebo (12.9%) y la dieta habitual (14.3%). Además, la respuesta broncoconstrictora, evaluada por el área bajo la curva (AUC0-30), también fue significativamente menor en el grupo del ácido ascórbico. La concentración de óxido nítrico fraccional exhalado (FENO) también fue menor en el grupo de ácido ascórbico en comparación con las otras dietas. Aun, se observó una mejora significativa en las puntuaciones de los síntomas del asma en el grupo de ácido ascórbico en comparación con el grupo placebo y la dieta habitual.

En resumen, la suplementación con ácido ascórbico parece tener un efecto beneficioso en la prevención de la broncoconstricción inducida por el ejercicio en pacientes con asma, lo que se refleja en una menor disminución del FEV1, menores niveles de FENO y síntomas reducidos de asma. (16)

Durante un estudio hecho en 2006 que contó con la participación de 300 personas, de las cuales 95 recibieron vitamina C, 99 magnesio y 106 recibieron un placebo. De estos participantes, 234 completaron 16 semanas de suplementación y, de ellos, 92 (29 en el grupo de vitamina C, 31 en el grupo de magnesio y 32 en el grupo de placebo) aceptaron continuar tomando los suplementos recetados y participar en el proceso para reducir la dosis de corticosteroides inhalados.

Cuando se compararon los grupos al inicio del estudio, hubo similitudes en sus características iniciales, excepto que la dosis inicial de corticosteroides inhalados tendía a ser mayor en aquellos que recibieron suplementos de vitamina C. La razón principal para no participar en el estudio de reducción gradual controlada de corticosteroides fue que no hubo tiempo suficiente para completar las visitas. Los participantes que no ingresaron en este estudio tenían una mayor necesidad de corticosteroides inhalados que los que participaron.

Un total de 10 participantes se retiraron del estudio de reducción de dosis de corticosteroides, principalmente por motivos de tiempo. Suponiendo que no se observó ninguna reducción en el uso de corticosteroides inhalados en estos participantes, la reducción media geométrica en el uso de corticosteroides lograda en los tres grupos fue equivalente a 49 mg/día de beclometasona con vitamina C, 13 mg/día con magnesio y 11 mg/día con placebo.

Se observó que la reducción geométrica no ajustada en el grupo de vitamina C fue mayor que en el grupo de placebo, con un valor de 4.37. Después de ajustar esta diferencia por la dosis basal de corticosteroides inhalados, el efecto siguió siendo estadísticamente significativo.

La investigación sugiere que la vitamina C puede tener un efecto beneficioso en la reducción de corticosteroides inhalados en pacientes con asma, especialmente en comparación con el grupo de placebo, pero es necesario confirmar los resultados con más investigaciones. (17)

En el artículo de 1986 se evaluaron los efectos de un tratamiento activo y un placebo en la función pulmonar de pacientes con asma, utilizando mediciones de la concentración de histamina y los cambios en el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) para evaluar la

respuesta de los pacientes en el día 1, así como en el día 4. Los resultados de las mediciones de PC50 en el día 1 fueron satisfactorios, con ocho sujetos que presentaron un FEV1 <80% del valor predicho, y ocho mostraron una relación FEV1/FVC <70%. Los valores de PC20 evaluados en la primera prueba del día 1 variaron de 0.03 a 15 mg/ml y se distribuyeron de manera uniforme en la escala asmática habitual de 0.03 a 20 mg/ml. La reproducibilidad de las mediciones de PC20 en el día 1 también fue satisfactoria, con valores de coeficiente de correlación de 0.96, 0.96 y 0.97 para los resultados de PC20 entre la primera y segunda, primera y tercera, y primera y cuarta pruebas, respectivamente. En 3 pacientes, los cambios en PC20 para cualquiera de las pruebas después de la primera prueba fueron mayores que una diferencia de concentración doble, que es el límite superior para la reproducibilidad de PC20 según otros estudios.

No hubo diferencias significativas en los valores de FEV1 o FVC en cada día del estudio. Con los datos obtenidos, se estima que cualquier diferencia en el efecto del tratamiento activo podría detectarse con una potencia del 95% con cambios mínimos de 2,62 %, 2,2 % y 0,97 para una diferencia de concentración doble en el caso del FEV1, FVC y PC20 respectivamente. Estos valores son semejantes a los coeficientes de variación diarios medios de FEV1 y FVC en sujetos sanos y al límite superior de variación interdiaria de PC20 en sujetos con asma informados en otros estudios.

Se registraron cambios en el FEV1 >10% durante cuatro visitas (dos después de la administración del fármaco activo y dos después de la administración de placebo) en tres pacientes diferentes. No hubo diferencias significativas ni efectos de arrastre en el cambio del FEV1 entre el placebo y el fármaco activo. De esa manera, no se encontraron diferencias significativas ni efectos de arrastre en los cambios en la CVF entre el placebo y el fármaco activo.

Solo tres pacientes presentaron concentraciones de PC20 superiores al doble después de la administración activa en comparación con los resultados con placebo. Estos cambios demuestran una diferencia doble en la concentración en comparación con cualquiera de las cuatro pruebas realizadas el día 1 en un solo paciente. En general, los valores medios de PC20 quedaron estables después de los días 1 y 4, oscilando entre un máximo de 0,63 mg/ml y un mínimo de 0,59 mg/ml. No hubo diferencias significativas ni efectos de arrastre en las puntuaciones de PC20 entre los días 2, 3 y 4. Las puntuaciones de PC20 en los días 2, 3 y 4 se normalizaron con las puntuaciones del día 1; no se encontraron diferencias entre los valores medios geométricos de PC20. 7

El análisis evalúa el promedio de FVC, FEV1, PEF, MEF40% y también MEF40% después del ejercicio en el día de selección. Los cinco parámetros demostraron respuestas típicas en pacientes con broncoconstricción inducida por ejercicio, con una leve broncodilatación inmediatamente después del ejercicio, seguida de broncoconstricción que comenzó dentro de los cinco minutos posteriores al ejercicio y una broncodilatación después de la inhalación de sulfato de metaproterenol.

Fue comprobado que no hubo diferencias estadísticamente significativas en la respuesta al ejercicio en el día del placebo.

El cambio medido en la función pulmonar después del ejercicio en los dos días de administración de medicamentos (placebo y vitamina C) mostró un aumento consistentemente mayor en el día de vitamina C que en el día de placebo, pero se obtuvieron diferencias significativas solo para PEEF. Todos los volúmenes y tasas de flujo demostraron una disminución menor en el día de vitamina C que en el día de placebo. Se logró significación estadística para el FVC y casi se logró para el FEV1.

Los aumentos post-broncodilatadores en la función pulmonar fueron mayores en el día de uso de vitamina C que en el día de placebo. Esto fue estadísticamente significativo para todos los parámetros, excepto MEF40%(P).

Debido a que la disminución en la función pulmonar post-ejercicio fue menor en el día de la suplementación con vitamina C que en el día del placebo, fue necesario analizar si la diferencia en la respuesta broncodilatadora observada en estos dos días se debió al efecto de mejora de la vitamina C sobre la EIB o si, posiblemente, es el efecto potenciador de este agente en respuesta al metaproterenol. La mejora funcional después de la administración de metaproterenol se comparó con el nivel inmediatamente antes de la administración del broncodilatador, cinco minutos después del ejercicio. Otros análisis anteriores no mostraron un efecto potenciador del ácido ascórbico, lo que sugiere un efecto del ácido ascórbico sobre la EIB en lugar de una respuesta a los broncodilatadores. Los valores basales de la función pulmonar de los días de placebo y vitamina C medidos inmediatamente antes del ejercicio, se compararon, y se observaron diferencias pequeñas pero significativas en el flujo basal entre el día de vitamina C y el día de placebo.

Los resultados sugieren que el ácido ascórbico protege parcialmente contra la obstrucción de las vías respiratorias inducida por el ejercicio en sujetos con asma, lo que puede confirmarse mediante una disminución absoluta menor en los parámetros de flujo-volumen después del ejercicio, así como una respuesta mejorada en comparación con el valor basal al metaproterenol después de inducir la EIB. Las diferencias en las tasas de flujo basales entre los días de vitamina C y los días de placebo pueden interpretarse de dos maneras. Se sabe que las variaciones diarias en los asmáticos causan variaciones significativas en la función basal. Esas variaciones pueden haber ocurrido de manera fortuita, resultando en una línea de base más baja para la vitamina C. Una segunda posibilidad es que la vitamina C tenga el poder de ejercer un efecto broncoconstrictor en el tono de las vías respiratorias en reposo en los asmáticos. A pesar de que los datos son consistentes con tal hipótesis, estudios anteriores con vitamina C no han demostrado dicho efecto en sujetos sanos o asmáticos. Esta diferencia en la línea de

base no altera la interpretación de las diferencias en la función pulmonar después del ejercicio, ya que se registran cambios absolutos con respecto al valor basal. De hecho, basándonos en las observaciones de otros estudios, una línea de base más baja debería estar normalmente asociada con una caída más marcada en la función ventilatoria después del ejercicio. (18)

COVID-19: *Los datos finales de este estudio provienen de 214 pacientes que participaron en la investigación. Desde el 27 de abril de 2020 hasta el 14 de octubre de 2020, se inscribieron y aleatorizaron un total de 214 pacientes. De estos pacientes, 50 quedaron en el grupo de atención habitual, 48 en el grupo de solo ácido ascórbico, 58 en el grupo de gluconato de zinc solo y 58 en ambos suplementos. Las características iniciales, como la edad media de los participantes en el estudio, fueron de 45,2 (14,6) años. Participaron en el estudio 132 mujeres, de las cuales 68 admitieron ser fumadoras actuales o exfumadoras. Al menos una cuarta parte de los participantes había consumido previamente vitaminas y minerales. La puntuación compuesta media de los síntomas (de un total de 12 posibles) al inicio del estudio fue de 4,3 (1,9) puntos y fue similar entre los grupos de tratamiento. En el subgrupo de pacientes con una puntuación de 12 síntomas (36 puntos posibles), la puntuación media fue de 11,6 (5,6) puntos.*

No hubo diferencias significativas en el tiempo necesario para lograr una reducción del 50 % en los síntomas entre los cuatro grupos de estudio. Los pacientes que recibieron atención inicial sin suplementos tardaron un promedio de 6,7 días en lograr esta reducción, mientras que a los pacientes que tomaron ácido ascórbico les tomó 5,5 días, a los pacientes que recibieron gluconato de zinc les tomó 5,9 días y a los pacientes que recibieron gluconato de zinc y ácido ascórbico les tomó 5,5 días. Por lo tanto, no presentaron diferencias significativas entre los grupos en este resultado.

El estudio no encontró diferencias significativas en los resultados secundarios, que incluyeron el tiempo transcurrido hasta el alivio de síntomas como fiebre, tos, dificultad para respirar o fatiga. Las puntuaciones medias para los cuatro síntomas en el día cinco no mostraron diferencias entre los cuatro grupos de tratamiento. De esa manera, no hubo diferencias significativas entre los grupos en términos de hospitalización y mortalidad, excepto una minoría de los pacientes necesitó medicación adicional para tratar sus síntomas de COVID-19, y menos del 10% de los pacientes experimentaron efectos secundarios relacionados con los suplementos, como náuseas, diarrea y calambres abdominales, que fueron más comunes en el grupo que solo tomó ácido ascórbico. El Comité de Monitoreo y Monitoreo de Seguridad de Datos identificó eventos adversos graves, pero no consideró que ninguno de los eventos estuviera relacionado con los tratamientos individuales utilizados en el estudio.

De esta manera, el estudio no encontró evidencia sólida de que la suplementación de ácido ascórbico y gluconato de zinc influyera en la duración de los síntomas en pacientes con SARS-CoV-2. (19)

En este estudio hecho en 2021, hubo un total de 739 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. De estos, 158 recibieron ácido ascórbico y 581 no lo recibieron. Después del emparejamiento por puntuación de propensión según los criterios seleccionados, se incluyeron en el estudio un total de 296 pacientes. Todos los pacientes asignados al grupo de ácido ascórbico recibieron una dosis enteral de 1000 mg de ácido ascórbico una vez al día durante un período de dosificación promedio de 11 días. En el 61,9% de los pacientes, el tratamiento con ácido ascórbico se inició dentro de las primeras 24 horas del ingreso en la UCI.

Los pacientes que no recibieron ácido ascórbico como terapia complementaria tuvieron puntuaciones iniciales más altas de gravedad, incluyendo APACHE II, SOFA y NUTRIC, así como lesión renal aguda, lo que requirió ventilación mecánica dentro de las primeras 24 horas de atención. Por otro lado, los sujetos que recibieron ácido ascórbico como terapia complementaria tenían más probabilidades de usar corticosteroides sistémicos durante su estadia en la UCI y tenían una tasa de filtración glomerular (TFG) y un pH estimados más altos. Después del emparejamiento por puntaje de propensión, la mayoría de las características demográficas y de referencia fueron similares entre los dos grupos.

El análisis de todos los pacientes elegibles para recibir ácido ascórbico al momento del ingreso mostró una mortalidad hospitalaria significativamente menor en comparación con el grupo que no recibió ácido ascórbico (33,6% frente a 49,3%, respectivamente). Sin embargo, después de emparejar a los pacientes por puntaje de propensión, la diferencia entre los dos grupos ya no fue estadísticamente significativa (32,4% en el grupo de ácido ascórbico frente a 41,6% en el grupo de ácido no ascórbico).

Complicaciones durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos. Se han informado complicaciones durante las estadías en la unidad de cuidados intensivos. A pesar del uso de una profilaxis similar contra el tromboembolismo venoso (TEV), los pacientes que recibieron ácido ascórbico tuvieron una incidencia significativamente menor de trombosis o infarto de miocardio en comparación con el grupo que no recibió ácido ascórbico (respectivamente, 6,1% frente a 13%). En cuanto a otras complicaciones durante la estancia en UCI, como insuficiencia respiratoria que requirió ventilación mecánica, lesión hepática e insuficiencia renal aguda, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. (20)

En otra pesquisa, todos los pacientes recibieron fórmula enteral rica en proteínas, también no se encontraron diferencias en relación a la edad, peso, estatura, ingesta diaria de fórmula, IMC, Evaluación Fisiológica Aguda y Crónica (APACHE II), género, enfermedades subyacentes y adicciones entre los grupos.

Los biomarcadores clínicos y patológicos en los grupos de suplementación con vitamina C y los electrolitos séricos fueron evaluados, donde el nivel de potasio sérico no experimentó cambios significativos en el grupo de suplementación con vitamina C (3,92 vs. 3,93 mEq/L), pero se observó un aumento significativo en los niveles de potasio sérico entre el inicio (3,75 mEq/L) y después de la intervención (4,21 mEq/L) en el grupo de control. Los niveles en ambos grupos se mantuvieron dentro del rango fisiológico normal. El sodio, calcio y potasio medidos, no hubo diferencias significativas entre los grupos de suplementación con vitamina C y el grupo de control después de la intervención, así como la suplementación con vitamina C no tuvo efecto en la función renal, incluyendo los niveles de urea, creatinina y excreción de orina estaban normales. Tampoco presentaron diferencias significativas en los niveles de los parámetros de gases en sangre arterial (ABG), como el pH arterial, HCO3, BE, PO2 y PCO2, entre los dos grupos, al igual que en el GCS.

Los biomarcadores sanguíneos, no se encontraron diferencias significativas en el hemograma completo, concentración de linfocitos, PTT, PT, Hct, neutrófilos, monocitos, Hb, VSG, índice de normalización internacional (INR) y recuento de plaquetas entre los grupos de suplementación con vitamina C y control después de la intervención. Tampoco se observaron diferencias en otros factores, como la glucosa en sangre, albúmina, MAP y saturación de O2.

La suplementación con vitamina C tuvo un impacto significativo en la supervivencia de los pacientes, como se demostró 14 días después de finalizar el estudio de intervención. Dos semanas después del final del estudio, sobrevivió una proporción mayor de pacientes en el grupo suplementado (16,1%) que en el grupo de control (2,9%). El análisis también mostró una relación positiva entre la duración de la suplementación con vitamina C y la supervivencia del paciente. Esta asociación positiva se mantuvo sin cambios incluso después de ajustar por edad e índice de masa corporal (IMC) y después de ajustar adicionalmente por la puntuación APACHE II, las condiciones médicas subyacentes, el uso de ventiladores y la terapia dietética.

La administración de una dosis alta de vitamina C intravenosa redujo la estancia hospitalaria promedio en pacientes con COVID-19 y concluyó que altas dosis de ácido ascórbico pueden proporcionar un efecto clínico protector en pacientes críticamente enfermos con COVID-19. Se informó un bajo nivel sérico de vitamina C en infecciones virales, y el uso de dosis altas de >1,000 mg para aumentar el nivel sérico se menciona en la literatura. Sin embargo, cuando se administran dosis altas de vitamina C, generalmente se utilizan durante un período corto, como menos de 5 días. En voluntarios sanos, dosis diarias de vitamina C superiores a 500 mg generalmente reducen la biodisponibilidad de la vitamina y el exceso de vitamina C se elimina del cuerpo. Debido a eso, se evaluó el uso de una dosis diaria de 500 mg de vitamina C durante 14 días en pacientes con Covid-19. Los resultados de este estudio muestran que incluso en dosis más bajas (500 mg/día), la vitamina C todavía tiene efectos beneficiosos en los pacientes infectados.

El mecanismo del efecto de la vitamina C sobre el Covid-19 aún no está claro, pero se cree que ayuda a prevenir tormentas de citoquinas, mejora la función pulmonar y reduce el riesgo de SDRA. También puede neutralizar las respuestas inflamatorias y combatir las especies reactivas de oxígeno. Se necesitan más estudios con diferentes dosis y duraciones de tratamiento para comprender completamente los efectos de la vitamina C en los pacientes con Covid-19. (21)

***EPOC:** Setenta y nueve sujetos elegibles con una edad media de 64.04 ± 8.32 años participaron en el análisis, en el que se administraron dosis de vitamina C y N-acetilcisteína (NAC), con una tasa de abandono del 22.8%, que ocurrió principalmente en los primeros meses del ensayo. La adherencia se verificó mensualmente a través de citas programadas o mediante llamadas telefónicas. Entre las quejas se encontraban poliuria, entumecimiento y rigidez, disnea y enrojecimiento facial. Solamente hubo una deserción en el grupo de NAC + vitamina C debido a efectos secundarios específicos de los suplementos. Otras deserciones ocurrieron principalmente por la falta de interés en continuar el estudio y la dificultad para mantener la cita mensual programada.*

Al inicio, los grupos de intervención y control eran comparables en cuanto a edad, ingresos, número de cigarrillos fumados, índice de tabaquismo y duración de la EPOC. También eran comparables en cuanto a la antropometría, la ingesta de alimentos y el estado antioxidante.

El análisis de ANOVA de medidas repetidas mostró que el IMC medio aumentó significativamente, especialmente en el grupo de NAC en comparación con las otras intervenciones. El porcentaje de cambio en el IMC fue el más alto en el grupo de NAC (1.23%), seguido de la vitamina C (0.4%), el control (-0.09%) y el grupo de NAC + vitamina C (-2.8%). Los pacientes presentaron un cambio significativo en la composición corporal, así como en la masa grasa corporal, la masa muscular y el puntaje FFMI, así como el puntaje CNAQ. El FFMI disminuyó significativamente con el tiempo en los grupos de NAC, vitamina C y control, pero aumentó en el grupo de NAC + vitamina C después de 3 meses y luego disminuyó después de 6 meses. La puntuación media de CNAQ aumentó significativamente con el tiempo en todos los grupos del ensayo, en comparación con el grupo de control. El porcentaje de cambio en la ingesta de carbohidratos fue el más alto en el grupo de NAC + vitamina C (11.9%), seguido de NAC (7.4%), control (4.5%) y grupos de vitamina C (-9.6%). También presentó un cambio significativo en el porcentaje de ingesta de grasa, la ingesta de vitamina A y la ingesta de betacaroteno.

La concentración media de GSH en plasma aumentó en todos los grupos de intervención en comparación con el grupo de control. El aumento porcentual fue más alto en el grupo de vitamina C (516%), seguido de NAC (171%),

NAC + vitamina C (103%) y grupos de control (56%), con un cambio significativo en la vitamina A plasmática con el tiempo. El porcentaje de incremento fue más alto en el grupo de vitamina C (499%), seguido de NAC (413%), NAC + vitamina C (408%) y grupos de control (75%). (22)

En este estudio de 2023 tuvo como base una revisión de la literatura y un metaanálisis de diez ensayos clínicos aleatorizados (RCTs) que evaluaron la suplementación de vitamina C en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Estos RCTs tuvieron un total de 487 pacientes, de los cuales 248 recibieron vitamina C y 239 recibieron un placebo, presentando los siguientes resultados:

1- Función Pulmonar: La suplementación de vitamina C mejoró la función pulmonar en pacientes con EPOC, especialmente en grupos que recibieron dosis diarias de vitamina C iguales o superiores a 400 mg. En el subgrupo que recibió dosis más bajas de vitamina C, no hubo diferencias significativas.

2- Niveles de Vitamina C y Vitamina E en el Suero: La suplementación aumentó los niveles de vitamina C en sangre, lo que sugiere que la vitamina C se absorbió con éxito, teniendo una tendencia al aumento de los niveles de vitamina E, aunque no alcanzó significación estadística.

3- Niveles de Glutatión (GSH): Los niveles de GSH, un antioxidante no enzimático, aumentaron significativamente en los grupos que recibieron vitamina C.

4- Antioxidantes Enzimáticos en los Pulmones: No hubo diferencias significativas en los niveles de superóxido dismutasa (SOD), un antioxidante enzimático, entre los grupos de vitamina C y placebo.

5- Nutrición: La suplementación de vitamina C no resultó en mejoras significativas en el índice de masa corporal (IMC) o en la masa magra libre de grasa (FFMI).

De esta manera, se puede concluir que los estudios sugieren que la suplementación con vitamina C mejora la función pulmonar en pacientes con EPOC, especialmente cuando se les administra dosis diarias de 400 mg o más. Esto se refleja en un aumento significativo en la tasa de volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1%). Los pacientes que tomaban vitamina C tenían mayores concentraciones séricas de vitamina C, vitamina E y glutatión (GSH), lo que demuestra beneficios antioxidantes y protectores para los pacientes. No hubo una mejora significativa en la relación VEF1/FVC. (23)

CANCER DE PULMON: *El cáncer de pulmón de células no pequeñas es el más prevalente de los cánceres de pulmón, y la mayoría de los pacientes son diagnosticados cuando ya es muy tarde para que la cirugía sea una opción. A pesar de varios intentos y diferentes tratamientos, el pronóstico sigue siendo malo, con una tasa de supervivencia a cinco años de alrededor del 8%. A pesar de los diversos tratamientos de quimioterapia evaluados, las tasas de respuesta siguen siendo modestas, y la mediana de supervivencia es generalmente inferior a diez meses, con tasas de supervivencia a uno y dos años de alrededor del 35% y 10%, respectivamente.*

Los pacientes de los dos grupos de tratamiento del cáncer eran similares en características como edad, sexo, historial de tabaquismo, consumo de alcohol, estadio e histología del cáncer y estado general. También, todos los pacientes recibieron ayuda para dejar de fumar durante todo el estudio.

Los 72 pacientes del grupo de quimioterapia recibieron un total de 323 ciclos, con un promedio de 6 ciclos por paciente, mientras que en el grupo combinado, 64 pacientes recibieron 301 ciclos. Se observaron tasas de respuesta del 33 % en el grupo de quimioterapia y del 37 % en el grupo de terapia combinada, con respuestas parciales y completas, y la diferencia en la tasa de respuesta entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa.

En relación a la supervivencia, en el grupo de quimioterapia, la tasa de supervivencia global fue del 32,9% después de un año y del 11,1% después de dos años, y la tasa de supervivencia mediana fue de 9 meses. En el grupo combinado, las tasas de supervivencia a uno y dos años fueron del 39,1% y el 15,6%, respectivamente, y la mediana de supervivencia fue de 11 meses. La diferencia en la supervivencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa.

En relación a la toxicidad, se observaron efectos tóxicos acumulativos graves como neuropatía periférica y alopecia. Las toxicidades no acumulativas comunes incluyen problemas hematológicos y gastrointestinales. No hubo diferencias significativas en las toxicidades de grado III y IV entre ambos grupos.

De esta manera, el estudio no mostró diferencias significativas en la tasa de respuesta, la tasa de supervivencia y la toxicidad entre el grupo de quimioterapia y el grupo de terapia combinada en pacientes con cáncer de pulmón. Los resultados confirman que la adición de antioxidantes a la quimioterapia no tiene un impacto significativo en el tratamiento del cáncer de pulmón en este grupo de pacientes.

De esa manera, aunque los estudios preclínicos han demostrado que las vitaminas antioxidantes pueden reducir la toxicidad de la radiación y la quimioterapia, no se encontró tal protección al usar paclitaxel y carboplatino, lo que demuestra que el efecto protector de los antioxidantes en las células normales puede no ser efectivo contra todos los tratamientos contra el cáncer.

Es necesario que se realicen ensayos clínicos de fase III a gran escala en poblaciones de pacientes relativamente homogéneas que reciban un régimen de tratamiento convencional bien especificado, solo o en combinación con antioxidantes en dosis altas, para aclarar el verdadero potencial de los antioxidantes en el manejo de las neoplasias malignas en humanos. (24)

El análisis buscó evaluar la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética del ácido ascórbico intravenoso en altas dosis combinado con hipertermia electromagnética modulada (mEHT) en personas que padecen cáncer de

pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en estadio III-IV. Durante las investigaciones se alcanzó de forma segura la concentración máxima de ácido ascórbico, donde los pacientes que hicieron el tratamiento, además de la toxicidad, presentaron algunos efectos adversos leves como sed, que fue leve en la mayoría de los casos y se alivió al final del tratamiento. También hubo un caso de diarrea grave, lo cual llevó a que el paciente fuera retirado del estudio después de ingerir una dosis de 1,5 g/kg/día. En general, la combinación de ácido ascórbico con mEHT fue segura y bien tolerada.

El análisis tuvo 35 participantes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), de los cuales 30 habían recibido previamente tratamiento anticancerígeno convencional y 18 reportaron efectos secundarios graves que llevaron a la interrupción de este tratamiento. Quince pacientes con NSCLC en estadio III-IV que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión para las fases de tratamiento del estudio tuvieron sus niveles de ácido ascórbico en sangre en ayunas medidos, presentando correlaciones significativas entre las concentraciones plasmáticas de ácido ascórbico en ayunas y la progresión de la enfermedad.

Las concentraciones plasmáticas de vitamina C en ayunas en estos pacientes eran significativamente más bajas que en sujetos sanos. Las características hematológicas y las pruebas bioquímicas quedaron iguales antes y después del ciclo de dosificación. A lo largo del estudio, los síntomas disminuyeron gradualmente.

Los resultados indican que la vitamina C puede ser utilizada de manera segura en combinación con otros tratamientos y tiene la capacidad de mejorar la calidad de vida de los pacientes. Además, es necesario realizar más investigaciones para comprender completamente su efectividad en el tratamiento del CPCNP. (25)

***NEUMONIA:** El análisis tuvo 344 posibles participantes evaluados, de los cuales 93 personas cumplieron con los criterios de inclusión. Durante las 55 semanas de reclutamiento activo, el estudio inscribió aproximadamente 1.4 pacientes elegibles por semana.*

Durante las investigaciones, se utilizaron dosis de vitamina C por vía intravenosa, con una media de 3 dosis en el grupo de vitamina C y 6 dosis en el grupo de placebo. Todos los participantes recibieron tratamiento intravenoso y algunos completaron el tratamiento oral en el hospital. En el grupo de vitamina C se observó una clara mejoría en la estancia hospitalaria y el tiempo de estabilización clínica. La mayoría de los participantes informaron síntomas de neumonía adquirida en la comunidad (NAC) que persistieron después de 30 días.

La mayoría de los pacientes lograron completar el tratamiento sin problemas y solo una pequeña proporción informó eventos adversos relacionados con el tratamiento. Se encontraron concentraciones plasmáticas más altas en el grupo de vitamina C después de la suplementación, lo que indica que el uso concomitante de ácido ascórbico con terapia antibacteriana puede proporcionar beneficios adicionales.

Al final del análisis, los ensayos clínicos no mostraron diferencias significativas entre el grupo de vitamina C y el grupo de placebo en medidas primarias o secundarias, pero hubo una posible tendencia hacia mejores resultados con el uso de vitamina C en términos de mortalidad, estabilidad clínica y duración de la estancia hospitalaria, lo que indica la necesidad de realizar ensayos clínicos más amplios. (26)

En esta otra análisis, 80 pacientes críticamente enfermos con neumonía grave fueron divididos en dos grupos de 40 pacientes, con una edad promedio de 57,95 ± 12,9 años, siendo 46 hombres y 34 mujeres. Los distintos tipos de neumonía representan el 34% de los casos adquiridos en el hospital, el 21% de los casos adquiridos en la comunidad y el 25% de los casos asociados con el uso de ventiladores. Los principales agentes etiológicos de las neumonías bacterianas en el estudio fueron Streptococcus pneumoniae (21%), infecciones mixtas (15%), Haemophilus influenzae (1,6%), Staphylococcus aureus (4%), Enterobacteriaceae (35%), Moraxella cataralis (0,4%) y casos de origen desconocido (23%).

El estudio observó una disminución en las puntuaciones SOFA en ambos grupos, con una disminución mayor en el grupo de intervención que en el grupo de control, principalmente después de 72 y 96 horas de estudio. En relación a la mortalidad, se demostró que era menor en el grupo de intervención, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a los niveles de procalcitonina, proteína C-reactiva y la relación PaO2/FiO2 después de 24 horas.

A pesar de que los niveles iniciales de vitamina C no presentaron diferencias significativas entre ambos grupos, se observó un aumento en el grupo de intervención y una disminución en el grupo de control a lo largo del estudio.

Tres pacientes presentaron hipotensión y taquicardia durante la administración de vitamina C y, por este motivo, se resolvió al reducir la dosis de vitamina C. La frecuencia de lesión renal aguda en ambos grupos no mostró diferencias significativas.

El estudio concluyó que altas dosis de vitamina C intravenosa son seguras para pacientes críticamente enfermos con neumonía grave, logrando reducir la duración de la ventilación mecánica y el uso de vasopresores, mejora la oxigenación y reduce la gravedad de la neumonía. No hubo ningún efecto significativo sobre la estadía en la unidad de cuidados intensivos o la mortalidad. La vitamina C ha demostrado propiedades antiinflamatorias y antioxidantes beneficiosas en estos pacientes, aunque se necesita más investigación para aplicar estos resultados a otros grupos de pacientes. (27)

Durante el estudio hecho en 2020, participaron 50 pacientes seleccionados, de los cuales 44 pertenecían a la

Unidad de Evaluación Médica Aguda y 6 a la Unidad de Cuidados Intensivos. Los pacientes, en su mayoría hombres, tenían una edad promedio de 68 ± 17 años y presentaban enfermedades más comunes como las enfermedades cardiovasculares, asma e insuficiencia cardíaca crónica. La puntuación media de CURB-65 fue de 1,9, y tuvieron una duración promedio en la estancia hospitalaria de 3 días, aunque en la UCI tuvieron una estancia media más larga de 24 días. Durante la investigación, se registraron dos fallecimientos en la Unidad de Evaluación Médica Aguda debido a complicaciones cardíacas.

En los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), se observaron parámetros hematológicos más graves, incluidos niveles medios de proteína C reactiva significativamente más altos. El patógeno más común identificado en pacientes en el servicio de urgencias fue el Streptococcus pneumoniae, seguido de Legionella y Haemophilus influenzae. También hubo pacientes que presentaban patógenos de enfermedades virales (adenovirus, influenza A, parainfluenza y rinovirus). Aunque el patógeno más común identificado en pacientes de unidades de cuidados intensivos es Pseudomonas aeruginosa, su papel en la etiología inicial de la neumonía aún no está claro.

Los niveles de vitamina C en pacientes hospitalizados con neumonía adquirida en la comunidad fueron significativamente más bajos que en sujetos sanos. Además, los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) tuvieron concentraciones de vitamina C significativamente más bajas que los pacientes ingresados en la sala de urgencias (AMAU). Se observó un aumento significativo en los niveles de carbonilo de proteína, que es un marcador relacionado con el estrés oxidativo, en pacientes con neumonía en comparación con sujetos sanos. La mayoría de los pacientes en la cohorte de neumonía tenían deficiencia de vitamina C, pero solo el 8% de las personas sanas tienen deficiencia de vitamina C y ninguna de ellas la padece.

Los pacientes con neumonía adquirida en la comunidad analizados en el estudio presentaban niveles de vitamina C significativamente más bajos, con una media de 23 µmol/L. Aquellos que padecían neumonía más grave en la UCI tenían niveles de vitamina C significativamente más bajos en comparación con los pacientes hospitalizados en otros lugares. Se encontraron correlaciones significativas entre los niveles de proteína carbonilo y las puntuaciones CURB-65, así como los niveles de urea y creatinina, indicando un mayor estrés oxidativo.

De esta manera, estos datos han demostrado la importancia de evaluar y corregir los niveles de vitamina C en pacientes con neumonía para mejorar su tratamiento y pronóstico, lo que, consecuentemente, podría generar una disminución de la mortalidad. La administración de ácido ascórbico también puede beneficiar la prevención y el tratamiento de otras enfermedades infecciosas graves, pero se necesitan más estudios que corroboren el papel real del ácido ascórbico en la mejora de los resultados clínicos de estas enfermedades. (28)

***SDRA:** Durante el estudio, 595 pacientes fueron elegidos aleatoriamente al ingreso en la UCI, de los cuales 301 fueron asignados al grupo de suplementación con antioxidantes y 294 al grupo de atención básica. De estos, 40 pacientes del grupo de tratamiento no permanecieron el tiempo suficiente en la UCI para recibir suplementación, pero se incluyeron en el análisis de intención de tratar.*

Las características de la población de estudio eran principalmente hombres jóvenes con el diagnóstico de trauma. En general, los pacientes no presentaban comorbilidades documentadas. No hubo diferencias en ninguna de las características basales entre los dos grupos de pacientes, y el tiempo promedio hasta el inicio de la suplementación con antioxidantes fue de 11,3 ± 6 horas.

Luego de 28 días de la inscripción, 36 pacientes que recibieron suplementación con antioxidantes desarrollaron neumonía, y 44 pacientes que recibieron atención normal también presentaron la enfermedad. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el análisis de tiempo hasta el evento. Durante el mismo período de tiempo, 47 pacientes en el grupo de tratamiento desarrollaron SDRA, y 53 pacientes asignados al cuidado normal progresaron con la misma enfermedad. Al igual que con la neumonía, el análisis de tiempo hasta el evento no demostró un beneficio estadísticamente significativo.

El punto final primario compuesto, SDRA y/o neumonía, se identificó en 60 pacientes que recibieron suplementación con antioxidantes y en 72 pacientes que recibieron atención normal. La función de riesgo acumulativo en el análisis de tiempo hasta el evento no demostró diferencias estadísticamente significativas entre las dos intervenciones.

La falla de múltiples órganos ocurrió en solo 26 pacientes, pero fue significativamente menos probable que ocurriera en los pacientes que recibieron antioxidantes que en los pacientes que recibieron atención estándar. Este efecto se destacó por una reducción significativa del puntaje de Disfunción de Múltiples Órganos en el grupo de tratamiento. También hubo beneficios significativos en relación a la utilización de recursos. Los pacientes asignados a la suplementación con antioxidantes requirieron casi 1 día menos de soporte ventilatorio mecánico que los pacientes que recibieron atención normal y tuvieron 0.7 días más sin ventilador durante el período de análisis de 28 días. Aun así, los pacientes que recibieron antioxidantes tuvieron una reducción de 1.2 días en la UCI y una reducción de 0.4 días en el hospital.

Del total, solo 11 pacientes fallecieron durante los 28 días. La mortalidad tendió a ser menor en los pacientes suplementados con antioxidantes: 4 pacientes fallecieron en el grupo con aporte de vitamina C y 7 pacientes fallecieron en el grupo de atención normal.

Los niveles de vitamina C en plasma eran similares en ambos grupos al inicio y se acercaron al límite inferior de

lo normal. Las concentraciones de ascorbato se mantuvieron por debajo de este nivel hasta 3 semanas en el grupo de atención normal, mientras que las concentraciones de ascorbato en plasma se normalizaron dentro de 1 día de admisión y se cumplieron o superaron el límite superior de lo normal en el grupo suplementado. De esa manera, las concentraciones de α-tocoferol en plasma fueron comparables en ambos grupos al inicio y tuvieron diferencias a los 3 días de tratamiento, alcanzando niveles altos a los 5 días.

La respuesta inflamatoria alveolar pudo ser analizada por los niveles de F2-isoprostanos en el líquido de lavado broncoalveolar (BAL) que se mostraron más bajos en los pacientes que recibieron suplementación con antioxidantes. Junto con niveles más bajos de estrés oxidativo en el grupo de antioxidantes, hubo una tendencia hacia una respuesta inflamatoria alveolar incrementada, debido a una concentración de glóbulos blancos y proteínas en el BAL alveolar más baja, así como concentraciones reducidas de TNF-alfa, IL-1 e IL-6.

Tres pacientes en el grupo de tratamiento y cuatro pacientes del grupo control desarrollaron insuficiencia renal aguda, lo que indica que no hay diferencias significativas en las complicaciones entre los dos grupos.

De esta manera, es posible concluir que la administración temprana de suplementos antioxidantes utilizando α-tocoferol y ácido ascórbico reduce la incidencia de la falla orgánica y disminuye la estadía en la UCI en este grupo de pacientes quirúrgicos críticamente enfermos. (29)

.

DISCUSIÓN

***Asma:** La suplementación con vitamina C en pacientes asmáticos es, en la mayoría de los casos, ineficaz, ni en el asma estable ni en la prevención del broncoespasmo inducido por el ejercicio. Los estudios existentes tienen un tamaño y una duración limitados y a menudo carecen de criterios de valoración clínicamente importantes, como la tasa de exacerbaciones o la calidad de vida. Los autores coinciden en que se necesitan estudios más amplios y sólidos con un diseño apropiado y tamaños de muestra suficientes para llenar estos vacíos de conocimiento.*
En el caso del ácido ascórbico (vitamina C), se ha observado que su efecto sobre el broncoespasmo agudo es limitado y que se necesita un estudio más amplio para evaluar los posibles beneficios a largo plazo. Terapia estándar para el asma.
Los resultados de las investigaciones indican la importancia de continuar las búsquedas y el esclarecimiento del papel de los antioxidantes en el asma. La falta de consenso en los estudios actuales enfatiza la necesidad de realizar pesquisas más exhaustivas y detalladas, incluidos estudios controlados con placebo para que puedan evaluar criterios de valoración clínicamente relevantes, para determinar la real función de la vitamina C y cómo puede ser útil como parte de un enfoque de tratamiento más amplio del asma.

***COVID:** Las análisis de los estudios indican que las dosis altas de vitamina C y zinc no reducen los síntomas del SARS-CoV-2 y no son efectivas en comparación con los tratamientos estándar. Esto es importante porque la mayoría de los consumidores toman estos suplementos en dosis insignificantes, así que no proporcionan ningún beneficio. Conjuntamente, los suplementos utilizados de manera incorrecta pueden causar efectos secundarios como sabor metálico, sequedad de boca e intolerancia gastrointestinal al zinc, así como náuseas, diarrea y calambres estomacales causados por el ácido ascórbico.*
Fue evaluado el uso de ácido ascórbico en dosis bajas como terapia complementaria en pacientes críticos con Covid-19, relatando tasas de trombosis, en este contexto, más bajas. Estos resultados resaltan la importancia de realizar investigaciones sólidas y basadas en evidencia para evaluar los efectos de la suplementación vitamínica en el contexto de COVID-19. La falta de eficacia y los posibles efectos secundarios de la ingesta de altas dosis de vitamina C y zinc demuestra la importancia de tener precaución al considerar el uso de estos suplementos. Por otro lado, los estudios que utilizan dosis bajas de vitamina C como terapia complementaria pueden tener implicaciones para el tratamiento de la enfermedad. Sin embargo, se necesita más investigación para confirmar todos los resultados.

***EPOC:** La suplementación con vitamina C en pacientes con EPOC, ya que ha demostrado importancia clínica al mejorar la función pulmonar y los niveles séricos de antioxidantes al reducir el daño oxidativo en los pulmones. Aunque la vitamina C tiene un efecto positivo sobre el estado antioxidante, no tiene ningún efecto significativo sobre el estado nutricional de los pacientes con EPOC. Por otro lado, la suplementación con antioxidantes, especialmente NAC, mostró una mejora del estado nutricional, mientras que la vitamina C fue eficaz para mejorar el estado antioxidante. Sin embargo, se necesitan períodos más prolongados de suplementación para comprender completamente los efectos a largo plazo. Se necesitan más estudios para evaluar la relación entre la EPOC y otras enfermedades respiratorias, teniendo en cuenta períodos de estudio más prolongados, rastreando la disminución de la función pulmonar a lo largo del tiempo y explorando antioxidantes alternativos.*

***Cancer de pulmon:** La suplementación con antioxidantes durante la quimioterapia con paclitaxel/carboplatino en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) parece ser segura, y los resultados no respaldan la hipótesis de que los antioxidantes vitamínicos puedan reducir la eficacia de la quimioterapia estándar. Es posible que estos agentes sean útiles en el tratamiento del NSCLC. Se evaluó la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de las sinergias a altas dosis de ácido ascórbico intravenoso en pacientes con NSCLC en estadio III-IV y se determinó el*

efecto sinérgico de mEHT en el estudio II, así como se monitoreó el mantenimiento o la mejora de la calidad de vida utilizando QLQ-C30. Las concentraciones de ácido ascórbico alcanzaron concentraciones máximas de forma segura, y en este estudio solo se observaron efectos adversos leves; solamente un paciente desarrolló diarrea grave después de tomar una dosis de 1,5 g/kg/día, demostrando así que la combinación de ácido ascórbico con mEHT fue segura y bien tolerada. La puntuación promedio en la escala funcional aumentó de manera constante, y la puntuación promedio de los síntomas disminuyó gradualmente, lo que indica una mejora en la calidad de vida de los pacientes que recibieron el tratamiento.

Un hallazgo importante fue que se observó un efecto mensurable en los datos farmacocinéticos solo cuando se coadministraba mEHT con vitamina C intravenosa.

De esta manera, el estudio confirma la seguridad del uso de suplementos antioxidantes en pacientes con NSCLC y muestra que puede tener un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, se necesitan estudios más amplios para confirmar estos hallazgos.

***Neumonia:** Se analizaron pacientes con neumonía aguda de la comunidad, incluyendo casos menos graves, lo que sugiere que el uso temprano de vitamina C puede ser beneficioso cuando la fisiopatología es más reversible. De esta manera, aún se deben destacar varias limitaciones, como la inclusión de casos graves que son limitadas, la exclusión de pacientes que no pueden dar su consentimiento y el tiempo necesario para administrar la primera dosis de vitamina C intravenosa. Además, los datos de seguimiento se basaron en el autoinforme sobre el uso de los fármacos del estudio.*

Los resultados del análisis indican que dosis altas de vitamina C intravenosa administradas a pacientes con neumonía grave son seguras y pueden reducir la inflamación, así como la duración de la ventilación mecánica y la necesidad de vasopresores, con el beneficio de no afectar significativamente la mortalidad. Se necesitan más ensayos controlados aleatorios en gran escala para evaluar la mejor dosis, la duración del tratamiento y los posibles efectos adversos de la vitamina C en pacientes críticamente enfermos con neumonía grave.

Según el análisis, los pacientes que padecen neumonía presentan niveles bajos de vitamina C e hipovitaminosis en comparación con individuos sanos. Esto indica que estos pacientes pueden beneficiarse de la suplementación con ácido ascórbico para restaurar los niveles óptimos de vitamina en la sangre y los tejidos, así como reducir el exceso de estrés oxidativo, facilitando la recuperación.

En la práctica, aún no es posible confirmar con seguridad el papel de la suplementación con vitamina C en la prevención y el tratamiento de la neumonía, ya que las evidencias disponibles son limitadas y de baja calidad. La variabilidad de las poblaciones de estudio, las condiciones y las dosis de vitamina C dificultan la generalización de los resultados.

Para obtener resultados más concretos, se necesitan evidencias de alta calidad, además de que los estudios deben probar los efectos de la suplementación con vitamina C en diferentes dosis y duraciones, y evaluar los efectos secundarios que pueden ocurrir.

***SDRA:** El estudio prospectivo aleatorizado en una cohorte de pacientes quirúrgicos críticamente enfermos sugiere un beneficio de la administración profiláctica temprana y rutinaria de alfa-tocoferol y ácido ascórbico. Potencialmente, es posible lograr beneficios aún mayores si se dispusiera de una forma intravenosa de alfa-tocoferol y se lograran concentraciones sanguíneas más altas de alfa-tocoferol en las primeras etapas del curso de la enfermedad, pero actualmente no existen agentes aprobados para su uso en humanos. La ausencia de efectos secundarios a un costo mínimo hace que esta combinación sea una intervención terapéutica razonable para pacientes quirúrgicos críticamente enfermos. El uso temprano de suplementos antioxidantes con alfa-tocoferol y ácido ascórbico reduce la incidencia de insuficiencia orgánica y acorta la estancia en la unidad de cuidados intensivos en este grupo de pacientes quirúrgicos críticamente enfermos.*

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no haber conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jesus MND, Rocha ACFF, Campos SB, Santana TFV, Plácido GR. Vitamina C e a relação com a imunidade e como Agente Preventivo da COVID- 19 (Sars -Cov2). Res Soc Dev. 26 de abril de 2021;10(5):e3010514511.
2. Laurindo ADA, Reis JDS, Giorgetti L. Hábitos de consumo de suplemento de vitamina C durante a pandemia do COVID-19: benefícios, riscos e o papel da assistência farmacêutica no uso racional. Rev Bras Ciênc Bioméd. 13 de outubro de 2021;2(1):e0422021.
3. Reynolds JH, Mcdonald G, Alton H, Gordon SB. Pneumonia in the immunocompetent patient. Br J Radiol. dezembro de 2010;83(996):998–1009.
4. Das JK, Bilal H, Salam RA, Bhutta ZA. Vitamin C supplementation for prevention and treatment of pneumonia. Cochrane Acute Respiratory Infections Group, organizador. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 20 de setembro de 2018 [citado 25 de julho de 2023]; Disponível em: https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013134
5. Anka AU, Tahir MI, Abubakar SD, Alsabbagh M, Zian Z, Hamedifar H, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): An overview of the immunopathology, serological diagnosis and management. Scand J Immunol [Internet]. abril de 2021 [citado 25 de julho de 2023];93(4). Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/sji.12998

6. Milani GP, Macchi M, Guz-Mark A. Vitamin C in the Treatment of COVID-19. Nutrients. 1º de abril de 2021;13(4):1172.
7. Labaki WW, Rosenberg SR. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Ann Intern Med. 4 de agosto de 2020;173(3):ITC17–32.
8. Dey D, Sengupta S, Bhattacharyya P. Long-term use of Vitamin-C in chronic obstructive pulmonary disease: Early pilot observation. Lung India. 2021;38(5):500.
9. Mims JW. Asthma: definitions and pathophysiology: Asthma: definitions and pathophysiology. Int Forum Allergy Rhinol. setembro de 2015;5(S1):S2–6.
10. Castillo JR, Peters SP, Busse WW. Asthma Exacerbations: Pathogenesis, Prevention, and Treatment. J Allergy Clin Immunol Pract. julho de 2017;5(4):918–27.
11. Milan SJ, Hart A, Wilkinson M. Vitamin C for asthma and exercise-induced bronchoconstriction. Cochrane Airways Group, organizador. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 23 de outubro de 2013 [citado 25 de julho de 2023];2018(6). Disponível em: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010391.pub2
12. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020. Clin Chest Med. março de 2020;41(1):1–24.
13. Schabath MB, Cote ML. Cancer Progress and Priorities: Lung Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1º de outubro de 2019;28(10):1563–79.
14. Block G. Vitamin C and cancer prevention: the epidemiologic evidence. Am J Clin Nutr. janeiro de 1991;53(1):270S-282S.
15. Romieu I, Sienra-Monge JJ, Ramírez-Aguilar M, Téllez-Rojo MM, Moreno-Macías H, Reyes-Ruiz NI, et al. Antioxidant Supplementation and Lung Functions among Children with Asthma Exposed to High Levels of Air Pollutants. Am J Respir Crit Care Med. setembro de 2002;166(5):703–9.
16. Tecklenburg SL, Mickleborough TD, Fly AD, Bai Y, Stager JM. Ascorbic acid supplementation attenuates exercise-induced bronchoconstriction in patients with asthma. Respir Med. agosto de 2007;101(8):1770–8.
17. Fogarty A, Lewis SA, Scrivener SL, Antoniak M, Pacey S, Pringle M, et al. Corticosteroid sparing effects of vitamin C and magnesium in asthma: a randomised trial. Respir Med. janeiro de 2006;100(1):174–9.
18. Schachter EN. THE ATTENUATION OF EXERCISE-INDUCED BRONCHOSPASM BY ASCORBIC ACID1,2. Vitam C. 1982;49.
19. Thomas S, Patel D, Bittel B, Wolski K, Wang Q, Kumar A, et al. Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction Among Ambulatory Patients With SARS-CoV-2 Infection: The COVID A to Z Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 12 de fevereiro de 2021;4(2):e210369.
20. Al Sulaiman K, Aljuhani O, Saleh KB, Badreldin HA, Al Harthi A, Alenazi M, et al. Ascorbic acid as an adjunctive therapy in critically ill patients with COVID-19: a propensity score matched study. Sci Rep. 3 de setembro de 2021;11(1):17648.
21. Liu F, Zhu Y, Zhang J, Li Y, Peng Z. Intravenous high-dose vitamin C for the treatment of severe COVID-19: study protocol for a multicentre randomised controlled trial. BMJ Open. julho de 2020;10(7):e039519.
22. Pirabbasi E, Shahar S, Manaf ZA, Rajab NF, Manap RA. Efficacy of Ascorbic Acid (Vitamin C) and/N-Acetylcysteine (NAC) Supplementation on Nutritional and Antioxidant Status of Male Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Patients. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2016;62(1):54–61.
23. Lei T, Lu T, Yu H, Su X, Zhang C, Zhu L, et al. Efficacy of Vitamin C Supplementation on Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. setembro de 2022;Volume 17:2201–16.
24. Pathak AK, Bhutani M, Guleria R, Bal S, Mohan A, Mohanti BK, et al. Chemotherapy Alone *vs.* Chemotherapy Plus High Dose Multiple Antioxidants in Patients with Advanced Non Small Cell Lung Cancer. J Am Coll Nutr. fevereiro de 2005;24(1):16–21.
25. Ou J, Zhu X, Lu Y, Zhao C, Zhang H, Wang X, et al. The safety and pharmacokinetics of high dose intravenous ascorbic acid synergy with modulated electrohyperthermia in Chinese patients with stage III-IV non-small cell lung cancer. Eur J Pharm Sci. novembro de 2017;109:412–8.
26. Chambers ST, Storer M, Scott-Thomas A, Slow S, Williman J, Epton M, et al. Adjunctive intravenous then oral vitamin C for moderate and severe community-acquired pneumonia in hospitalized adults: feasibility of randomized controlled trial. Sci Rep. 23 de julho de 2023;13(1):11879.
27. Mahmoodpoor A, Shadvar K, Sanaie S, Hadipoor MR, Pourmoghaddam MA, Saghaleini SH. Effect of Vitamin C on mortality of critically ill patients with severe pneumonia in intensive care unit: a preliminary study. BMC Infect Dis. dezembro de 2021;21(1):616.
28. Carr AC, Spencer E, Dixon L, Chambers ST. Patients with Community Acquired Pneumonia Exhibit Depleted Vitamin C Status and Elevated Oxidative Stress. Nutrients. 6 de maio de 2020;12(5):1318.
29. Nathens AB, Neff MJ, Jurkovich GJ, Klotz P, Farver K, Ruzinski JT, et al. Randomized, Prospective Trial of Antioxidant Supplementation in Critically Ill Surgical Patients. Ann Surg. 2002;236(6).