

VITAMINA C (ÁCIDO ASCÓRBICO)

MCyP Rita Xóchitl Hernández Alarcón, Médico especialista en Acupuntura Humana, M. en C. Biomedicina Molecular.

Generalidades de la Vitamina C

El ácido L-ascórbico ($C_6H_8O_6$) o, mejor conocido como Vitamina C, es una molécula orgánica tipo ceto-lactona de 6 carbonos; está ampliamente distribuida en el reino vegetal, presente en las frutas cítricas, en los frutos rojos y en las frutas hídricas; también se encuentra en las hojas verdes de las coles como el repollo, la lechuga, la espinaca y la acelga. Es un nutriente de bajas concentraciones en comidas de origen animal; también forma parte de la leche materna en mamíferos. En los alimentos verdes procesados, la vitamina C, junto con la tiamina y el ácido fólico, quizás son los más sensibles a los métodos de procesamiento como temperatura y tiempos de cocción, es fotosensible y el pH de estabilidad de ésta se encuentra entre 4-5 (GARCÍA MORÁN, y otros, 2006).

Funciones de la vitamina c en el cuerpo:

- Es esencial para el buen funcionamiento del sistema inmunológico, dada su participación en la actividad de los linfocitos, neutrófilos, fagocitos y anticuerpos y en la producción de interferón. También actúa en las reacciones inflamatorias, interfiriendo en la síntesis de inmunoglobulinas para controlarlas; disminuye la formación de histamina, reduciendo la severidad y duración de los síntomas alérgicos.
- Favorece la absorción intestinal de hierro no hémico presente en los alimentos e inhibe la formación de nitrosaminas.
- Trabaja conjuntamente con la Vitamina E, coenzima Q y betacaroteno (pro-vitamina A) protegiendo al organismo de los radicales libres. Al neutralizar los radicales libres, disminuye el proceso de envejecimiento y degeneración de células.
- Participa en el metabolismo de las grasas y mantiene los niveles adecuados de "lipoproteínas de baja densidad" y de "lipoproteínas de alta densidad".
- Actúa como coenzima en la síntesis de colágeno, el cual es el constituyente de los tendones, piel, huesos, dientes, ligamentos, cartílagos y vasos sanguíneos.
- Indispensable para el correcto funcionamiento de las hormonas producidas por las glándulas suprarrenales.
- Participa en la coagulación y en consecuencia en la cicatrización de heridas.
- Esencial en la biosíntesis de neurotransmisores y de carnitina (XAMMAR ORO & DONMARÍA, 2006).

Vitamina C como antioxidante

Es un antioxidante muy importante soluble en agua y que está presente en fluidos biológicos. Esta sustancia elimina eficazmente las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno como los radicales de superóxido e hidroxilo y otros. También actúa como co-antioxidante regenerando el α -tocoferol (Vitamina E), el urato, glutatión y β -caroteno (CARR & FREI, 1999). La vitamina C ha sido reconocida por la FDA (Food and Drug Administration) como uno de los 4 antioxidantes provenientes de la dieta, los otros son la vitamina E, vitamina A y el selenio.

Farmarmacocinética

- Absorción: se absorbe en el intestino delgado por un proceso activo dependiente de sodio por medio de la SVTC-1 (sodium-dependent vitamin C transporter 1), el cual tiene selectividad para el isómero L del ácido ascórbico (AA) y el ácido L-dehidroascórbico (ADA) pero no para la glucosa. Este transportador tiene mucha similitud funcional y estructural con el SVTC-2; sin embargo, se encuentra distribuido específicamente en intestino, pulmón e hígado, mientras que el segundo se encuentra en ojo y cerebro.

El AA también puede ser incorporado a otras células como neutrófilos y del sistema nervioso a través de transporte facilitado no específico mediado por el transportador de la glucosa GLUT 1, pero solo transporta a su forma oxidada y al ADA y su mecanismo es dependiente de las concentraciones de glucosa plasmática.

Los niveles plasmáticos se mantienen bajos, se ha demostrado que los niveles plasmáticos

en adultos sanos, permanecen a menos de 100 μM (Levine, 1996).

- Degradación: dada su estructura química es muy sensible a su degradación, por varios

factores como el pH, concentración de oxígeno, las enzimas, los catalizadores metálicos, la concentración inicial del ácido y la relación AA – ADA.

Existen 3 vías de degradación del AA, la vía oxidativa catalizada, vía oxidativa no catalizada y la vía bajo condiciones anaeróbicas. La vía oxidativa catalizada está influenciada por la presencia de oxígeno e iones metálicos como hierro (Fe^{3+}) y cobre (Cu^{2+}) los cuales actúan como aceleradores de la reacción. Si la presión parcial de oxígeno disminuye, la reacción se estabiliza y posiblemente exista una oxidación directa por radicales de hidropéroxidos (HO_2) o peróxido de hidrógeno (H_2O_2).

Los productos finales de la degradación del AA adquieren importancia por su participación en el pardeamiento no enzimático o Reacción de Maillard. Esta reacción ocurre entre los azúcares no reductores, compuestos dicarbonílicos, o productos de degradación del AA con proteínas. La interacción entre grupos aldehídos y aminos generan bases de Schiff inestables que se transforman en los compuestos de Amadori, los cuales sufren luego una serie de reacciones a través de los intermediarios dicarbonílicos para formar los llamados productos finales de glicación avanzada (AGEs) (SERRA & CAFARO, 2007).

Vitamina c y estrés oxidativo

McGregor y Biesalskib demostraron que mientras mayor sea la gravedad de la enfermedad y/o cronicidad de un proceso patológico, mayor es el consumo y posterior deficiencia de vitamina C (MCGREGOR & BIESALKI, 2000).

Durante la edad adulta existe mayor evidencia de la participación de radicales libres en la etiología de diversas enfermedades incluyendo cáncer, diabetes mellitus, y enfermedades cardiovasculares (Soldati L & Amuna, 2015). Estos radicales inducen reacciones oxidativas como la iniciación de la peroxidación de los lípidos de las membranas celulares conduciendo a la acumulación de peróxidos lipídicos, inhibición de las enzimas mitocondriales de la cadena respiratoria, fragmentación o unión aleatoria de moléculas como el DNA, enzimas y proteínas que llevan a la célula a activar la señalización de apoptosis (Montero J, Morales, & Basañez G, 2010). La vitamina C neutraliza radicales libres, protege las membranas celulares

del daño oxidativo y previene el daño a proteínas, enzimas y DNA (Cooke MS & Podmoore ID, 1998). Por otro lado, el glutatión, un antioxidante intracelular, es esencial para el mantenimiento de los tioles en las proteínas celulares, la vitamina C celular y la α -tocoferol de la membrana celular. Las células contienen predominantemente la forma reducida de glutatión (GSH), el cual interactúa con los agentes oxidantes exógenos y endógenos, requiriendo nicotinamida adenina dinucleótido dependiente de la vía de la oxidasa fosfato para volverse a reducir. Está bien documentado que la depleción del glutatión intracelular incrementa la formación de aniones superóxido y que a su vez desencadenan diversas enfermedades degenerativas (Marti L, Schwarzländer M, & Wirtz M, 2009), siendo necesario para el restablecimiento de Vitamina C y los demás antioxidantes en los tejidos y visceversa.

Mecanismo de acción del AA en cáncer en general

Como se ha mencionado anteriormente, la Vitamina C (AA), es un antioxidante que además, estimula la producción de colágeno extracelular, el cual es importante para el funcionamiento adecuado de las células inmunitarias (Hoffman, 1985). Como tratamiento de cáncer, la Vitamina C surgió en los años 50; el efecto que se observó sobre la estimulación de producción del colágeno llevó a postular la hipótesis de que su aplicación podría proteger a los tejidos sanos de una invasión tumoral y metástasis (McCormick, 1959); posteriormente en 1976 Cameron y Pauling observaron que el tratamiento con Vitamina C intravenosa en pacientes con cáncer terminal, más una suplementación vía oral, aumentaban el tiempo de supervivencia hasta 4 veces más que los no tratados (Cameron & Pauling, 1976). Se requiere la administración de esta vitamina vía intravenosa por diferentes razones, una de ellas es que de esa manera logramos concentraciones plasmáticas en un rango mM de manera segura y tóxica para las células cancerígenas preferentemente (in vitro); y es capaz de inhibir angiogénesis (in vitro e in vivo). Existen estudios en donde se ha observado que los pacientes con cáncer tienen una deficiencia en esta vitamina; la deficiencia ($<10 \mu\text{M}$) se correlacionó con niveles elevados de proteína C reactiva; dado que la Vitamina C desempeña un papel importante en la producción de colágeno, sistema inmune y protección antioxidante entre otras; los pacientes con un proceso cancerígeno presentan defensas bajas contra las células mutadas. Otros estudios reportan que las concentraciones de 2 mM pueden llegar a inducir apoptosis de células tumorales, inhibición de la angiogénesis y disminución de la inflamación. De acuerdo a las observaciones de la clínica Riodan, una infusión de 50 g durante 1 hora, produce un pico plasmático de aproximadamente 18 mM y un promedio integral de 2.6 mM (Riodan, 1995).

Diversos aportes literarios sugieren que el ascorbato, al aumentar la síntesis de colágeno, puede inhibir la angiogénesis; induce el factor de inducción de hipoxia y que inhibe genes implicados en la formación de nueva vasculatura tumoral (Page, 2007).

Efectos secundarios y precauciones

1. Falsos positivos en lecturas de glucosa hasta 8 horas después de la infusión.
2. Solo un caso se ha reportado con síndrome de lisis tumoral o necrosis tumoral, después de una administración elevada de Vitamina C, por lo que se recomienda iniciar con una dosis baja (Campbell, 1979).

3. Nefropatía aguda por formación de oxalato en un paciente quien recibió 60 g de Vitamina C intravenosa; por lo que es de mucha importancia evaluar la función renal e hidratación del paciente (Riodan H. e., 2005).
4. Hemodialisis en pacientes con deficiencia de G6PD con infusiones mayores a 25 g de Vitamina C intravenosa (Campbell, 1979).
5. Irritación en el sitio de la aplicación, cuando se administra en infusión mayor a 1g/min.
6. Por su efecto quelante se puede observar temblores. La adición de MgCl puede disminuir este problema, en casos severos se puede agregar Gluconato de Calcio.
7. Se recomienda la ingesta de alimentos antes del tratamiento para evitar fluctuaciones de glucosa sanguínea.
8. Aumento de las evacuaciones y/o disminución de su consistencia, es el efecto adverso más comúnmente observado.

Bibliografía

Cameron, E., & Pauling, L. (1976). Ascorbic acid in the supportive treatment of cancer: prolongation of survival times in terminal human cancer. PNAS, 3685-3689.

Campbell, A. y. (1979). Acute reactions to mega ascorbic acid therapy in malignant disease. Scott Med, 151.

CARR, A., & FREI, B. (4 de JANUARY de 1999). TOWARD A NEW RECOMMENDED DIETARY ALLOWANCE FOR VITAMIN C BASED ON ANTIOXIDANT AND HEALTH EFFECTS IN HUMANS. AM J CLIN NUTR, OREGON, USA. Recuperado el 14 de 01 de 2019, de <https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/69/6/1086/4714888>

Cooke MS, E. M., & Podmoore ID, H. K. (1998). Novel repair action of vitamin C upon in vivo oxidative DNA damage. FEBS Lett, 363-367.

GARCÍA MORÁN, G. A., GARCÍA CARDONA, A., RAMÓN MEJÍA, O., CLAVIJO GRIMALDI, D., HERNÁNDEZ VELA, S., BÁEZ BIOL, S. A., & COBOS, C. (2006). Bioclinic and Pathobiologic features of the Vitamin C (Ascorbic Acid) in the Human Species. Rev CES Med., 20(2), 53- 72.

Hoffman, F. (1985). Micronutrient requirements of cancer patients. Cancer, 145-150.
Levine, M. e. (1996). Vitamin C pharmacokinetics in healthy vounteers: evidence for a recomendet dietary allowance. PNAS, 3704-3709.

Marti L, S. W., Schwarzländer M, F. M., & Wirtz M, S. L. (2009). The NADPH-dependent <thioredoxin system constitutes a functional backup for cytosolic glutathione reductasa in Arabidopsis. Proc Natl Acad Sci , 9109-9114.

SUPERVIT-C

Sodium Ascorbate

McCormick, W. (1959). Cancer: a collagen disease, secondary to nutrition deficiency. Arch. Pediatr., 166-171.

MCGREGOR, G., & BIESALKI, H. (2000). RATIONALE AND IMPACT OF VITAMIN C IN CLINICAL NUTRITIONAL. CURR OPIN CLIN NUTR METAB CARE, 697-703.

Montero J, M. M., Morales, C. A., & Basañez G, G.-R. C. (2010). Cholesterol and peroxized cardiolipin in mitochondrial membrane proprieties, permeabilization and cell death. Biochim Biophys Acta, 1217-1224.

Page, E. e. (2007). Hypoxia inducible factor-1 (alpha) stabilization in nonhypoxic conditions: role of oxidation and intracellular ascorbate depletion. Mol Biol Cell, 86-94.

Riodan, H. e. (2005). A pilot clinical study of continuous intravenous ascorbate in terminal cancer patients. PR Health Sci. J., 72-73.

Riodan, N. R. (1995). Intravenous ascorbate as a tumor cytotoxic chemotherapeutic agent. Med Hypotheses, 207-213.

SERRA, H. M., & CAFARO, T. A. (2007). ÁCIDO ASCÓRBICO: DESDE LA QUÍMICA HASTA SU CRUCIAL FUNCIÓN PROTECTIVA EN OJO. ACTA BIOQUÍMICA CLÍNICA LATINOAMERICANA, 41(4), 525-32. Recuperado el 17 de 01 de 20019, de <https://www.redalyc.org/pdf/535/53541410.pdf>

Soldati L, K. A., & Amuna, T. A. (2015). State of art and science advances on nutrition and nutrigenetics in nutrition-related non communicable diseases in Middle East. J Transl Med, 13-40.

XAMMAR ORO, J., & DONMARÍA, C. (2006). ACCIÓN FARMACOLÓGICA, BIOFISICOQUÍMICA Y ESTRUCTURA DINÁMICA DE LA VITAMINA C. ACTA FARM. BONAERENSE, 25(1), 145-54.

