

# Efectos adversos asociados a la suplementación oral e intravenosa de vitamina C en pacientes enfermos

Laura Alejandra González Montoya<sup>1</sup>, Santiago Mora Martínez<sup>2</sup>, Jorge Eliecer Gaitán Sánchez<sup>3</sup>, Yarledy Sthefanny Ariza González<sup>2</sup>, Gregorio Enrique Mora Arbeláez<sup>1</sup>, Leydi Tatiana Pantoja Santiago<sup>2</sup>, Alejandro Barco Sánchez<sup>3</sup>, José Luis Olivera Ochoa<sup>3</sup>, María Cristina Florian Pérez<sup>3</sup>, María del Pilar Marín Giraldo<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Universidad del Quindío, Colombia; <sup>2</sup> Corporación Universitaria Alexander von Humboldt, Colombia; <sup>3</sup> Universidad de Manizales, Colombia.

---

## Resumen

**Fundamentos:** El ácido ascórbico es ampliamente reconocido por sus propiedades antioxidantes. Sin embargo, en la literatura científica, los efectos adversos derivados de dosis superiores a las terapéuticas no se informan adecuadamente. Por tanto, el propósito de esta revisión narrativa es describir los posibles riesgos asociados al alto consumo de vitamina C en personas mayores de 18 años, tanto en individuos sanos como en aquellos con comorbilidades o en estado crítico.

**Métodos:** Se buscaron revisiones sistemáticas, narrativas, metaanálisis, libros, reportes de caso y estudios clínicos en PUBMED, LILACS y Sciencedirect hasta el 30 de abril de 2023 utilizando los términos MESH "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" y/o "Ascorbic Acid". Se seleccionaron artículos con resúmenes en inglés, portugués, francés o español.

**Resultados:** El panel evaluador seleccionó 76 artículos relevantes que evalúan la seguridad del ácido ascórbico en población general, comórbidos y enfermos críticos.

**Conclusiones:** El ácido ascórbico es un nutriente hidrosoluble esencial ampliamente seguro para el hombre. Sin embargo, la evidencia actual no respalda la suplementación rutinaria de vitamina C en pacientes sanos, comórbidos o críticamente enfermos. La utilización de este micronutriente debe regirse por principios de fármaco-seguridad. Por consiguiente, sólo debe emplearse en pacientes con hipovitaminosis y manifestaciones clínicas.

**Palabras clave:** Ácido ascórbico; efectos adversos; Sistema de Registro de Reacción Adversa a Medicamentos.

## Adverse effects associated with oral and intravenous vitamin C supplementation in sick patients

### Summary

**Background:** Ascorbic acid is widely recognized for its antioxidant properties. However, in the scientific literature, adverse effects resulting from doses higher than therapeutic levels are not adequately reported. Therefore, the purpose of this narrative review is to describe the potential risks associated with vitamin C consumption in individuals over 18 years old, both in healthy individuals and those with comorbidities or in critical condition.

**Methods:** Systematic reviews, narrative reviews, meta-analyses, books, case reports, and clinical studies were searched in PUBMED, LILACS, and Sciencedirect up to April 30, 2023, using the MESH terms "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" and/or "Ascorbic Acid." Articles with abstracts in English, Portuguese, French, or Spanish were selected.

**Results:** The evaluating panel selected 76 relevant articles that assess the safety of ascorbic acid in the general population, individuals with comorbidities, and critically ill patients.

**Conclusions:** Ascorbic acid is an essential water-soluble nutrient widely regarded as safe for humans. However, the current evidence does not support the routine supplementation of vitamin C in healthy, comorbid, or critically ill patients. The use of this micronutriente should be governed by principles of drug safety. Consequently, it should only be employed in patients with hypovitaminosis and clinical manifestations.

**Key words:** Ascorbic acid; Adverse effects; Adverse Drug Reaction Registration System.

---

**Correspondencia:** Santiago Mora Martínez  
**E-mail:** smora553910@cue.edu.co

**Fecha envío:** 29/02/2024  
**Fecha aceptación:** 02/08/2024

## Introducción

El ácido ascórbico (ácido L-ascórbico, vitamina C o ascorbato en su forma ionizada) es una vitamina hidrosoluble esencial con efectos antioxidantes. Se ha propuesto su utilización en ancianos, resfriado común, sepsis, oncología, enfermos críticos, endometriosis y post-operatorios (1,2), y algunos metaanálisis han sugerido ciertos beneficios en poblaciones seleccionadas (3-5).

Desde su descubrimiento en el siglo XX, el ácido ascórbico ha sido objeto de estudio. En el plasma, se encuentra como anión ascorbato (AA<sup>-</sup>), radical ascorbilo (AA<sup>•-</sup>) y anión deshidroascorbato (DHA<sup>-</sup>). Actúa neutralizando radicales libres, incrementando la absorción intestinal de hierro y aumentando los niveles de vitamina E. Además, funciona como cofactor de enzimas  $\alpha$ -cetoglutarato dioxigenasas, fundamentales en la síntesis de neurotransmisores y la regulación génica. Se ha sugerido su participación en la síntesis de dopamina y noradrenalina. Asimismo, desempeña un papel crucial en el entrecruzamiento de fibras de colágeno. También actúa como cofactor en reacciones enzimáticas del metabolismo de aminoácidos, facilitando la conversión de prolina a hidroxiprolina y lisina a hidroxilisina. Se le atribuyen propiedades sobre la función endotelial como la oxidación del colesterol LDL. Se ha propuesto que optimiza la respuesta inmune, mejora el metabolismo del hierro y ácido fólico, regula la síntesis de cortisol, potencia la respuesta a catecolaminas y limita las lesiones por isquemia y reperfusión (6).

Sin embargo, el auge de la medicina alternativa ha llevado a la adopción de prácticas no basadas en la evidencia. Así, en

agosto de 2023, la Junta Estadounidense de Medicina Interna revocó la certificación de Paul Marik, principal promotor del ácido ascórbico en Unidades de Cuidado Intensivo (UCI), debido a la difusión de información médica fraudulenta. Este acontecimiento ha generado dudas sobre los posibles efectos nocivos de la vitamina C, que han sido escasamente estudiados en la literatura.

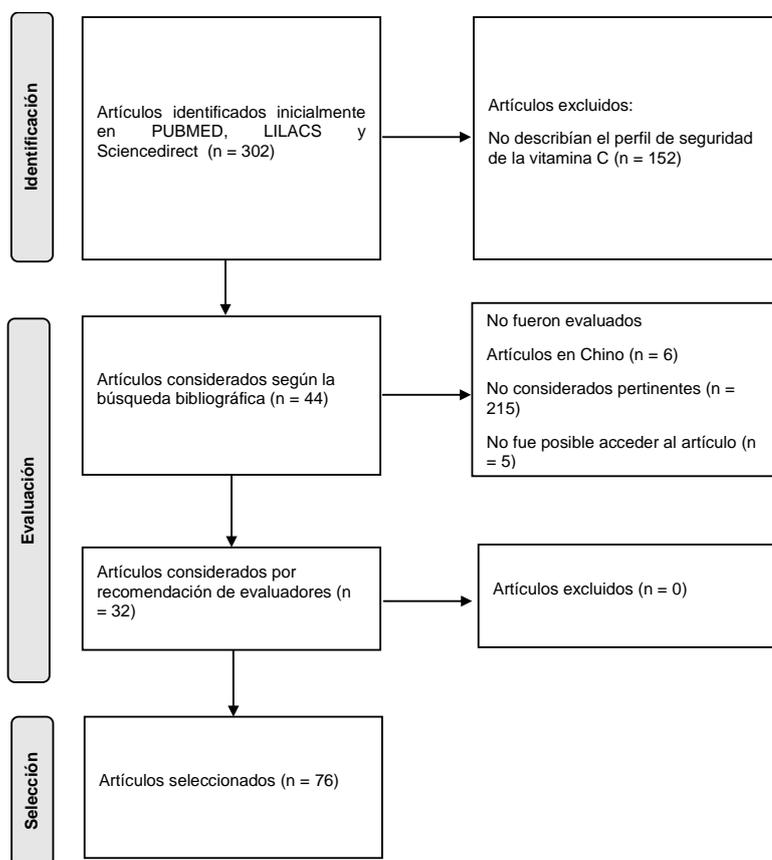
Dado que es fundamental ser consciente de los riesgos y beneficios de las terapias farmacológicas, esta revisión narrativa pretende describir desde la evidencia el perfil de seguridad del ácido ascórbico y sus potenciales usos (1, 3).

## Material y métodos

Se realizó una búsqueda de la literatura en PUBMED, LILACS y Science Direct, desde 1964 hasta abril del 2023. También se incluyeron artículos por fuera de estas que fueron sugeridos por los autores. Se emplearon los términos MESH "adverse drug effects" y/o "ascorbic acid". Los criterios de inclusión abarcaron revisiones sistemáticas, revisiones narrativas, metaanálisis, libros, reportes de caso y estudios clínicos. Se seleccionaron artículos con resúmenes en inglés, portugués, francés o español.

Los artículos seleccionados fueron revisados por un comité de evaluadores y se consideraron relevantes si eran aprobados por dos o más autores. De los 302 artículos encontrados, se eligieron aquellos que describían la farmacoseguridad del micronutriente y los efectos adversos asociados a la suplementación oral e intravenosa de vitamina C en pacientes mayores de 18 años, sanos, comórbidos y críticamente enfermos. Se evaluaron 150 artículos en función de su relevancia y se

seleccionaron 76 para la redacción de esta revisión (Figura 1).



**Figura 1.** Flujograma de selección de artículos para la realización de la revisión narrativa.

## Resultados y discusión

### Aspectos bioquímicos de la vitamina C

El ácido ascórbico es una lactona derivada del ácido glucónico (ácido glicogénico o ácido dextrónico). Se sintetiza a partir de la glucosa mediante reacciones enzimáticas, siendo la enzima L-gulono-g-lactona oxidasa (GLO o L-Gulonolactona Oxidasa) la última involucrada en su producción. Tiene un peso molecular de 176,13 Daltons y se almacena principalmente a nivel tisular. El ácido ascórbico surgió al final del período paleozoico como un mecanismo antioxidante para sobrevivir al aumento en

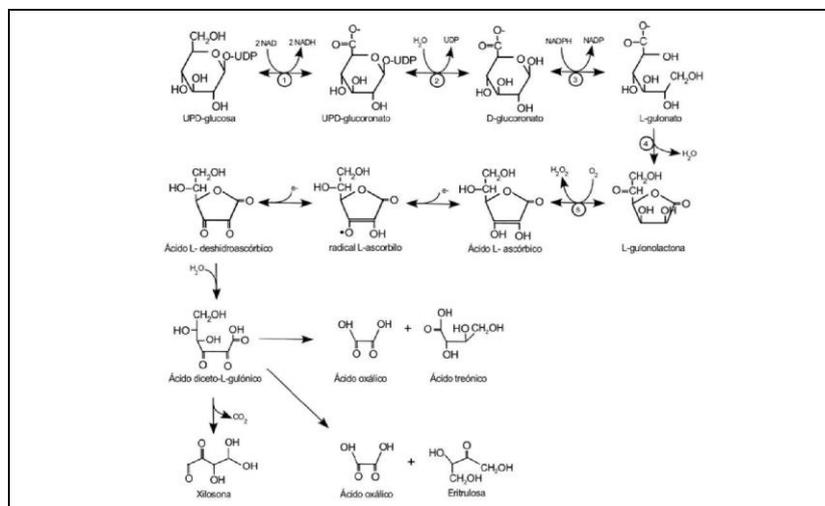
los niveles de oxígeno atmosférico que contribuyó a la extinción masiva de durante el período pérmico. La capacidad de sintetizar vitamina C se encuentra en animales domésticos, peces, reptiles primitivos y la mayoría de las plantas (7,8). Sin embargo, los humanos, cuyes y primates carecen de L-gulono oxidasa debido a cambios evolutivos ocurridos hace millones de años, lo que hace obligatoria la adquisición de vitamina C mediante la ingesta (9,10).

La vitamina C es un polvo cristalino, blanco, inodoro y soluble en agua, con propiedades reductoras. Su forma natural, el isómero L,

posee propiedades nutricionales. Biológicamente se encuentra en dos formas importantes: ácido ascórbico (reducido) y ácido dehidroascórbico / DHA (oxidado), siendo el anión ascorbato estable en los transportadores de vitamina C dependientes del sodio (SVCTs), mientras que el DHA se moviliza a través de los transportadores de glucosa (GLUT). Una vez en el espacio intracelular, el DHA se convierte en ácido ascórbico gracias a la glutatión. Esta respuesta antioxidante a nivel mitocondrial ayuda a mitigar los

medios ácidos pero susceptible a la oxidación en ambientes básicos o neutros, y en presencia de oxígeno o metales pesados como hierro y cobre. El ácido ascórbico se transporta intracelularmente mediante

efectos adversos asociados con la fosforilación oxidativa mitocondrial. Cuando el DHA no se convierte en ácido ascórbico, se generan compuestos inactivos como el ácido 2,3-dicetogulónico, el oxalato y varios compuestos de cuatro carbonos (11,12) (Figura 2).



**Figura 2.** Metabolismo de la vitamina C. La vitamina C se sintetiza a partir de UDP-glucosa y se degrada hasta productos de 4 y 5 carbonos. Los humanos carecen de la enzima que cataliza la última etapa en la síntesis de ácido ascórbico. 1: UDP-glucosa deshidrogenasa, 2: Ácido glucorónico UDP hidrolasa, 3: Glucoronato reductasa, 4: Aldonolactolasa, 5: L-gulonolactona oxidasa. UDP: Uridina difosfato, NAD: Nicotinamida dinucleótido, NADP: Nicotinamida dinucleótido fosfato. Reproducido de: Villagrán M, Muñoz M, Díaz F, Troncoso C, Celis-Morales C, Mardones L, et al. Una mirada actual de la vitamina C en salud y enfermedad. Revista chilena de nutrición. 2019 Dec 1;46(6):800–8 (13).

Los antioxidantes transfieren electrones a los radicales libres, que son inestables, para prevenir la oxidación de otros compuestos. Cuando un antioxidante cede sus electrones, se convierte en un radical libre con menor reactividad. La vitamina C dona electrones a ocho tipos diferentes de enzimas. Después de ceder un electrón, el ácido ascórbico se transforma en el radical

ascorbilo (ácido semidehidroascórbico/SDA). Al perder un segundo electrón, se forma el DHA. Esta vitamina reduce varios compuestos, incluidos derivados de especies reactivas de oxígeno como el superóxido, y especies reactivas de nitrógeno como el peroxinitrito y el óxido nítrico. También reduce el radical alfa-tocoferoxilo a alfa-tocoferol, permitiendo

su reutilización como antioxidante. Reduce el hierro férrico a ferroso, facilitando su absorción intestinal, y también compuestos reactivos que no son radicales libres, como el ozono, el ácido hipocloroso y las nitrosaminas. El ácido ascórbico puede promover la reacción de Fenton en metales como el hierro o el cobre. Normalmente, estos metales no están libres y son captados por proteínas como la transferrina, ferritina y ceruloplasmina. Sin embargo, estos compuestos pueden unirse al peróxido de hidrógeno y formar radicales hidroxilos altamente reactivos (11-13).

### **Uso de vitamina C en pacientes sanos y enfermos no críticos:**

La vitamina C ha sido estudiada desde las teorías de Pauling hasta el presente. Se ha utilizado de forma segura en dosis altas en población general, atletas, militares, hipovitaminosis, inmunosupresión, anemia, obesidad, diabetes, entre otras condiciones. También se ha empleado como medida preventiva para el resfriado común, aunque esta práctica carece de evidencia científica sólida (14-17). Los impactos adversos de la suplementación con vitamina C son motivo de controversia. Por ejemplo, un estudio prospectivo en 30 pacientes en terapia de reemplazo renal con déficit de ascorbato encontró que la suplementación endovenosa de vitamina C resultó en niveles elevados de oxalato de calcio (forma ionizada del ácido oxálico). Se sabe que el ácido ascórbico se convierte en ácido oxálico lo que incrementa el riesgo de urolitiasis. Por esta razón, en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), gota y antecedentes litiasis renal, se desaconseja la administración de dosis superiores a un gramo diario. Sin embargo, datos proporcionados por un metaanálisis con 326 pacientes no pudieron confirmar la

aparición de oxalosis al recibir ácido ascórbico (17,18).

El ácido ascórbico puede provocar náuseas, pirosis, diarrea, poliuria y disuria cuando se administran dosis superiores a 500 mg diarios (Figura 3). En estas dosis, la acidificación de la orina puede afectar la excreción de ácidos y bases débiles, lo que puede resultar en la precipitación de depósitos de cistinato y urato en el tracto urinario. Además, la acidificación de la orina puede ocasionar la cristalización del ácido p-aminosalicílico y sulfonamidas. En 1998, se informó de un paciente que consumió ocho gramos diarios de vitamina C durante ocho días consecutivos y presentó un aumento del 350% en la excreción de oxalato, acompañado de hematuria y una disminución de los niveles de potasio y fosfato. Además, está documentado que el ascorbato puede incrementar las concentraciones séricas de sodio (19,20).

En 1973, se reportó en un paciente 21 años que consumió una dosis diaria de cuatro gramos de vitamina C, un incremento de once veces el valor de referencia en los niveles de oxalato urinario (21). En 2013 se informó de tres pacientes con injertos renales que desarrollaron disfunción renal por microcristales de oxalato tras la suplementación de ácido ascórbico, en el contexto de síntomas gastrointestinales agudos, con una duración que varió entre diez y noventa días. Dos de ellos necesitaron terapia de reemplazo renal a largo plazo. Aunque no se puede establecer un vínculo causal claro, ya que todos los pacientes experimentaron distintos grados de hipovolemia (22). Tampoco se han constatado un acortamiento en la duración de los síntomas en pacientes ambulatorios con la COVID-19 tras la suplementación con este ácido (23,24).

Los efectos profiláctico de la vitamina C en población general han mostrado resultados desalentadores. Una revisión sistemática de Cochrane que incluyó 12 estudios con aproximadamente 15000 pacientes concluyó que la vitamina C no tuvo efectos en la incidencia de cáncer de pulmón, ni en la mortalidad asociado. Por el contrario, en las mujeres, se observó un aumento significativo en el riesgo de patología oncológica pulmonar (25). Otra revisión con 2335 participantes encontró un ligero efecto preventivo para la neumonía adquirida en la comunidad; no obstante, este efecto no pudo ser documentado en neumonía nosocomial (26).

Otro metaanálisis publicado por Cochrane evaluó el efecto del ácido ascórbico como medida preventiva para el resfriado común en población general, abarcando 29 estudios con 11306 participantes, sin encontrar ningún efecto significativo. En pacientes enfermos con resfriado común se ha informado una reducción en la duración del 8,0% en adultos, pero la evidencia actual sugiere que el ácido ascórbico es ineficaz para reducir la incidencia de catarro en población general (27). Una revisión sistemática con 296707 participantes, procedentes de 78 estudios clínicos, evaluó la suplementación de antioxidantes (betacaroteno, vitamina A, vitamina C, vitamina E y selenio), como medida preventiva de mortalidad en la población no críticamente enferma, y observó un aumento significativo en la mortalidad en un modelo de efectos fijos. Por lo tanto, los expertos recomiendan no utilizar antioxidantes como medidas de prevención primaria o secundaria (28).

#### **Uso de vitamina C en pacientes críticamente enfermos**

En pacientes críticamente enfermos, la deficiencia de vitamina C es común. Esto se debe a fenómenos multifactoriales. Condiciones como la sepsis, COVID-19, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), pancreatitis, neutropenia febril,

quemaduras, trauma y cirugía cardíaca pueden llevar a una rápida disminución de los niveles de vitamina C debido al estallido oxidativo propio de estas condiciones. Un estudio con 44 pacientes críticos mostró que el 68,0% tenía hipovitaminosis C (<23  $\mu\text{mol/L}$ ) y el 32,0% tenía deficiencia de vitamina C (<11  $\mu\text{mol/L}$ ), a pesar de recibir un adecuado soporte nutricional (29).

En pacientes con fallo multiorgánico, el consumo de ácido ascórbico se incrementa debido al aumento en las demandas metabólicas. Este fenómeno es especialmente notable durante la fase Flow del modelo de Cuthbertson (30,31). Durante la inflamación, la recirculación y redistribución de la vitamina C a otros compartimentos/órganos pueden contribuir a la disminución de los niveles plasmáticos medibles. Por lo tanto, los bajos niveles séricos no necesariamente indican un déficit real de vitamina C. En pacientes críticos, la medición de los niveles plasmáticos debe complementarse con la cuantificación de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR). Se ha observado que una PCR >10 mg/L puede estar asociada con una mayor depleción de ácido ascórbico (32). Asimismo, niveles de vitamina C pueden disminuir debido al aumento de pérdidas ocasionadas por intervenciones quirúrgicas, drenajes, terapia de reemplazo renal, privación nutricional y oxigenación por membrana extracorpórea (33). Estas condiciones podrían exacerbar el fallo multiorgánico e influir en la mortalidad.

No obstante, la suplementación con ácido ascórbico no ha mostrado efectos benéficos en ensayos clínicos y algunos datos apuntan que podría ser una intervención arriesgada. La evidencia disponible sobre el uso de vitamina C en enfermos críticos es escasa y se basa en datos extrapolados de grupos

estrictamente seleccionados. Hoy en día, no se aconseja el uso habitual de vitamina C en pacientes críticamente enfermos. El estudio LOVIT, que involucró a 872 pacientes de 35 UCIs médico-quirúrgicas en Canadá, Francia y Nueva Zelanda, encontró que la combinación de muerte, disfunción orgánica persistente, necesidad de vasopresores, ventilación mecánica invasiva o terapia de reemplazo renal al día 28, fue significativamente mayor en el grupo tratado con vitamina C en comparación con el placebo (44,5% vs. 38,5%;  $p = 0,01$ ) (34-36). Además, la suplementación enteral de vitamina C no podía restablecer los niveles séricos normales debido a la saturación del receptor SVCT1 en el intestino y la alteración de los mecanismos de acumulación tisular y reabsorción renal (37).

La campaña de Sobreviviendo a la Sepsis de 2021, las pautas DGEM y las guías ESPEN de 2023 desaconsejan el uso de este micronutriente en monoterapia o acompañado de selenio, vitamina D y tiamina (38-40). Fowler et al. publicaron un estudio que incluyó a 26 pacientes en choque séptico, en el que se usó una dosis de 200 mg/kg/día de vitamina C intravenosa, mostrando una mayor disminución del Sistema de evaluación de la aparición y evolución del Fallo Multiorgánico (SOFA, del inglés Sepsis related Organ Failure Assessment) y los niveles de PCR, sin reportar eventos adversos (41). En 2017, Paul Marik publicó un estudio retrospectivo unicéntrico en el que recomendó el uso de 50 mg de hidrocortisona cada seis horas durante siete días, seguido de una reducción gradual durante tres días, junto con 1,5 gramos vitamina C cada seis horas y tiamina 200 mg cada 12 horas durante hasta cuatro días, dentro de las primeras 24 horas de ingreso

a la UCI (grupo de intervención). Este estudio reportó una reducción de la mortalidad del 31,9% en el grupo que recibió hidrocortisona, vitamina C y tiamina (Terapia HAT) vs hidrocortisona a discreción del médico tratante. Este trabajo tiene serias limitaciones, incluyendo una naturaleza retrospectiva y unicéntrica, un tamaño reducido de pacientes, falta de aleatorización y la presencia de un grupo de control histórico, lo que limita la generalización de los resultados (42).

A pesar de los resultados informados por Marik, su figura ha generado controversias que limitan la confiabilidad de sus investigaciones. En marzo de 2021, fue reprendido por la Junta de Medicina de Virginia siendo forzado a completar educación en prácticas de prescripción de medicamentos. Asimismo, fue sancionado por el Hospital General Sentara Norfolk y anunció su renuncia a la Facultad de Medicina de Eastern Virginia. En marzo de 2022, Kyle Sheldrick informó a Chest que, tras un análisis del estudio publicado en 2017, lo más probable es que los datos del autor fueran tergiversados (4-5,35). Pese a la cuestionada credibilidad de Paul Marik, un metaanálisis realizado por Wen sugiere que el ácido ascórbico intravenoso podría mejorar la mortalidad en sepsis. Sin embargo, la alta heterogeneidad estadística reduce la certeza de este hallazgo (43). El ensayo CITRIS-ALI, que incluyó a 170 pacientes con sepsis y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) sometidos a monoterapia endovenosa con 50 mg/kg cada seis horas de ácido ascórbico durante 96 horas encontró una reducción en la mortalidad a los 28 días (29,8% frente a 46,3%), sin diferencias en el cambio del SOFA (44). Sin embargo, estudios con muestras significativamente mayores, como el VITAMINS, LOVIT, VICTAS y VICTOR,

no han documentado impactos significativos en la mortalidad, días de vasopresor, duración de ventilación mecánica y fallo multiorgánico. Es probable que los anecdóticos efectos cardiovasculares reportados en algunos ensayos clínicos se deban al rol conocido de la hidrocortisona sobre el choque (1, 5, 45-49).

No se han reportado muertes asociadas con la suplementación de vitamina C, aún con dosis de hasta 200 gramos diarios (50). Pero si se han reportado episodios de lesión renal aguda que han evolucionado a enfermedad renal crónica terminal (50). Además de casos de nefropatía por oxalato en pacientes con la COVID-19 y glomeruloesclerosis focal y segmentaria (51,52). De hecho, se tiene conocimiento de un paciente de 56 años receptor de un aloinjerto que presentó una disfunción grave del aloinjerto que requirió hemodiálisis tras recibir vitamina C en el contexto de una infección por SARS-COV2 (53).

En el entorno de cuidados intensivos, la administración de vitamina C puede interferir con los resultados de paraclínicos basados en reacciones redox, lo que puede resultar en falsos positivos en la

determinación de concentraciones de bilirrubina, glucosa y creatinina (54,55). Asimismo, los efectos adversos de esta vitamina pueden ser más frecuentes a causa de la polifarmacia en la UCI. Al aumentar la absorción de hierro, puede generar un efecto pro oxidante paradójico que puede ser perjudicial en condiciones como hemocromatosis, anemia sideroblástica, talasemia o choque séptico (56). En pacientes con deficiencia de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD), la vitamina C puede asociarse con hemólisis, coagulación intravascular diseminada y metahemoglobinemia (57). La G6PD es una enzima clave en la vía de las pentosas-fosfato, que se encarga del metabolismo oxidativo celular, pues oxidan la glucosa-6-fosfato en ácido 6-fosfogluconico y reduce el NADP a NADPH. Cuando hay una mutación que disminuye la actividad, cantidad o estabilidad de la G6PD, los eritrocitos son más susceptibles al daño oxidativo y la hemólisis. Además, la administración de grandes dosis de vitamina C puede provocar tolerancia a este micronutriente, mientras que la suspensión abrupta puede ocasionar hipovitaminosis y escorbuto paradójico; por lo tanto, debe reducirse gradualmente (55).

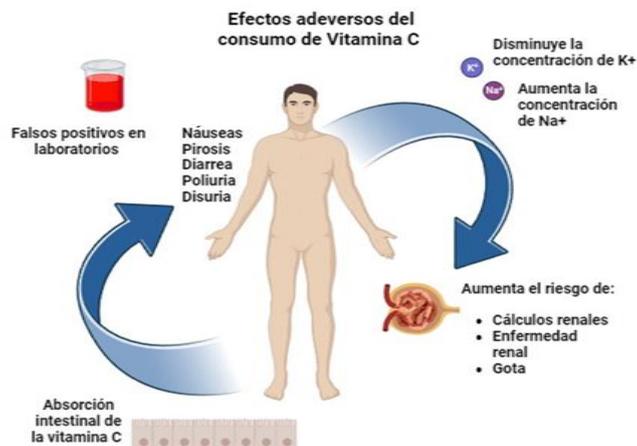


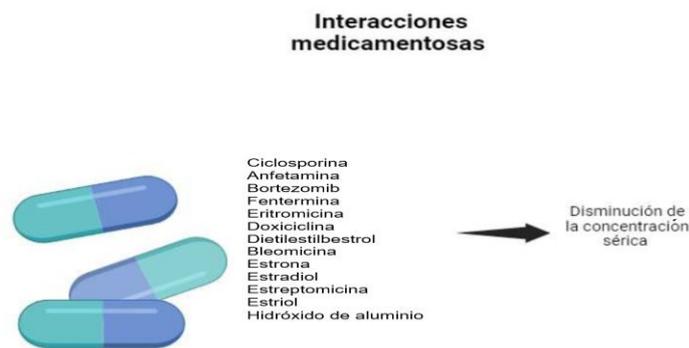
Figura 3. Efectos adversos Vitamina C. Fuente: Autores. Elaborado en: Biorender.com

El personal de la UCI debe tener en cuenta que la vitamina C puede destruir la vitamina B12 exógena, por lo que no deben administrarse juntas. Además, aumenta la eliminación de antidepresivos tricíclicos y productos derivados de las anfetaminas (Figura 4) (58,59). Debido a su naturaleza opuesta, no debe administrarse con fármacos oxidantes (60). En pacientes que utilizan warfarina, el ácido ascórbico podría acortar el tiempo de protrombina, aumentando así el riesgo de hemorragias (61,62). Se ha reportado una relación controvertida entre el uso de vitamina C e insomnio, lo cual debe ser conocido por los facultativos debido a la relación directa entre insomnio y delirio (63).

Hasta la fecha, los cinco estudios de mayor calidad metodológica realizados con este micronutriente han informado que la monoterapia con vitamina C o terapia HAT se asocian con una mayor mortalidad a los 90 días en sépticos y un incremento del riesgo de hipoglucemia (64). Estos resultados han sido consistentes en pacientes críticos con la COVID 19, en quienes la vitamina C intravenosa no logró mejorar la mortalidad a 28 días ni los días sin ventilador. Como agravante, en 2024, el

Journal of Intensive Care Medicine se retractó del artículo titulado "Clinical and Scientific Rationale for the 'MATH+' Hospital Treatment Intensive Protocol for COVID-19" elaborado por Paul Marik debido a datos fraudulentos (65-67).

Las controversias que rodean a este micronutriente han relegado la suplementación rutinaria de vitamina C a los oscuros anaqueles de la historia. Existen algunas condiciones poco estudiadas en las que la vitamina C podría ser beneficiosa, como las lesiones de isquemia y reperfusión en postoperatorios de cirugía a corazón abierto, bypass cardiopulmonar, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, post parada cardíaca, enfermedad pulmonar obstructiva, síndrome gastrointestinal letal, traumatismos, quimioterapia y radioterapia. Lamentablemente, la certeza de los datos preliminares no es confiable, ya que provienen de modelos animales, ensayos preclínicos, metaanálisis con datos heterogéneos no extrapolables, trabajos refutados y series de casos. Además, algunos estudios proceden de editoriales que figuran en la lista de Jeffrey Beall (68-76).



**Figura 4.** Interacciones medicamentosa con vitamina C. Fuente: Autores. Elaborado en: Biorender.com.

### Conclusiones

Aunque el ácido ascórbico se considera seguro, su suplementación rutinaria en personas sanas, comórbidas y en estado

crítico ha demostrado ser fútil. Existe un consenso sólido que advierte sobre posibles efectos perjudiciales de la vitamina C en sépticos. Se recomienda restringir el uso de este micronutriente en poblaciones

específicas (deficiencia de G6P, ERC, urolitiasis, gota, post operatorios de trasplante renal o co-ingesta de antidepresivos tricíclicos, derivados de las anfetaminas, warfarina, hierro o vitamina B12). A pesar del crecimiento de la medicina alternativa y la proliferación de pseudociencias, es imperativo reconocer que los antioxidantes deben ser considerados como productos medicinales; por lo tanto, deben estar sujetos a una evaluación rigurosa antes de su utilización. La prescripción de vitamina C debe ser supervisado por un equipo multidisciplinario compuesto por nutricionistas y médicos especializados. Se necesitan más investigaciones para explorar las posibles aplicaciones de este nutriente en contextos individualizados.

## Referencias

1. Holford P, Carr AC, Jovic TH, Ali SR, Whitaker IS, Marik PE, et al. Vitamin C—An adjunctive therapy for respiratory infection, sepsis and COVID-19. Vol. 12, *Nutrients*. MDPI AG; 2020. p. 1–17.
2. Santanam N, Kavtaradze N, Murphy A, Dominguez C, Parthasarathy S. Antioxidant supplementation reduces endometriosis-related pelvic pain in humans. *Translational Research*. 2013;161(3).
3. Hemilä H. Vitamin C and infections. Vol. 9, *Nutrients*. 2017.
4. Kashiouris MG, L'heureux M, Cable CA, Fisher BJ, Leichtle SW, Fowler AA. The emerging role of vitamin C as a treatment for sepsis. Vol. 12, *Nutrients*. 2020.
5. Fujii T, Salanti G, Belletti A, Bellomo R, Carr A, Furukawa TA, et al. Effect of adjunctive vitamin C, glucocorticoids, and vitamin B1 on longer-term mortality in adults with sepsis or septic shock: a systematic review and a component network meta-analysis. Vol. 48, *Intensive Care Medicine*. 2022.
6. Doseděl M, Jirkovský E, Macáková K, Krčmová LK, Javorská L, Pourová J, Mercolini L, Remião F, Nováková L, Mladěnka P, On Behalf Of The Oeonom. Vitamin C—Sources, Physiological Role, Kinetics, Deficiency, Use, Toxicity, and Determination. *Nutrients*. 2021 Feb 13;13(2):615. doi: 10.3390/nu13020615
7. Chatterjee IB, Majumder AK, Nandi BK, Subramanian N. SYNTHESIS AND SOME MAJOR FUNCTIONS OF VITAMIN C IN ANIMALS \*.
8. Arrigoni O, De Tullio MC. Ascorbic acid: much more than just an antioxidant [Internet]. Available from: [www.bba-direct.com](http://www.bba-direct.com)
9. Sato P, Udenfriend S. Scurvy-Prone Animals, Including Man, Monkey, and Guinea Pig, Do Not Express the Gene for Gulonolactone Oxidase. Vol. 187, *ARCHIVES OF BIOCHEMISTRY AND BIOPHYSICS*. 1978.
10. Naidu KA. Vitamin C in human health and disease is still a mystery? An overview. Vol. 2, *Nutrition Journal*. 2003.
11. Valdés F. Vitamina C. *Actas Dermosifiliogr*. 2006;97: 557-68. doi: 10.1016/S0001-7310(06)73466-4.
12. Serra HM, Cafaro TA. Ácido ascórbico: desde la química hasta su crucial función protectora en ojo. *Acta bioquímica clínica latinoamericana* [Internet]. 2007 [cited 2023 Aug 31];41(4):525–32. Available from: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-29572007000400010&lng=es&nrm=iso&tln g=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572007000400010&lng=es&nrm=iso&tln g=es)
13. Villagrán M, Muñoz M, Díaz F, Troncoso C, Celis-Morales C, Mardones L, et al. Una mirada actual de la vitamina C en salud y enfermedad. *Revista chilena de nutrición*. 2019 Dec 1;46(6):800–8
14. Carr AC, Maggini S. Vitamin C and immune function. Vol. 9, *Nutrients*. 2017.
15. Villagran M, Ferreira J, Martorell M, Mardones L. The role of vitamin C in cancer

prevention and therapy: A literature review. Vol. 10, Antioxidants. 2021.

16. Cerullo G, Negro M, Parimbelli M, Pecoraro M, Perna S, Liguori G, et al. The Long History of Vitamin C: From Prevention of the Common Cold to Potential Aid in the Treatment of COVID-19. Vol. 11, *Frontiers in Immunology*. 2020.

17. Deved V, Poyah P, James MT, Tonelli M, Manns BJ, Walsh M, et al. Ascorbic Acid for Anemia Management in Hemodialysis Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009;54(6).

18. Canavese C, Petrarulo M, Massarenti P, Berutti S, Fenoglio R, Pauletto D, et al. Long-term, low-dose, intravenous vitamin C leads to plasma calcium oxalate supersaturation in hemodialysis patients. *American Journal of Kidney Diseases*. 2005;45(3).

19. Auer BL, Auer D, Rodgers AL. Relative hyperoxaluria, crystalluria and haematuria after megadose ingestion of vitamin C. *Eur J Clin Invest*. 1998;28(9).

20. Halliwell B. Establishing the significance and optimal intake of dietary antioxidants: The biomarker concept. Vol. 57, *Nutrition Reviews*. 1999.

21. Briggs MH, Garcia-Webb P, Davies P. URINARY OXALATE AND VITAMIN-C SUPPLEMENTS. Vol. 302, *The Lancet*. 1973.

22. Suneja M, Kumar AB. Secondary oxalosis induced acute kidney injury in allograft kidneys. *Clin Kidney J*. 2013;6(1).

23. Thomas S, Patel D, Bittel B, 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*. 2021; 4(2):e210369

24. Ao G, Li J, Yuan Y, et al. Intravenous vitamin C use and risk of severity and mortality in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Clin Pract*. 2022; 37(2): 274-281

25. Cortés-Jofré M, Rueda JR, Asenjo-Lobos C, Madrid E, Bonfill Cosp X. Drugs for preventing lung cancer in healthy people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Mar 4;3(3):CD002141. doi: 10.1002/14651858.CD002141.pub3

26. Hemilä H, Louhiala P. Vitamin C for preventing and treating pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 8;(8):CD005532. doi: 10.1002/14651858.CD005532.pub3

27. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31;2013(1):CD000980. doi: 10.1002/14651858.CD000980.

28. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;2012(3):CD007176. doi: 10.1002/14651858.CD007176.pub2)

29. Carr AC, Rosengrave PC, Bayer S, Chambers S, Mehrtens J, Shaw GM. Hypovitaminosis C and vitamin C deficiency in critically ill patients despite recommended enteral and parenteral intakes. *Crit Care*. 2017; 21(1): 300

30. Cuthbertson DP. Post-shock metabolic response. *Lancet* 1942;239:433–437),

31. Borrelli E, Roux-Lombard P, Grau GE, et al. Plasma concentrations of cytokines, their soluble receptors, and antioxidant vitamins can predict the development of multiple organ failure in patients at risk. *Crit Care Med*. 1996; 24(3): 392-397

32. Berger MM, Shenkin A. Trace element requirements in critically ill burned patients. *J Trace Elem Med Biol*. 2007; 21(suppl 1): 44-48

33. Koekkoek WACK, van Zanten ARH. Antioxidant vitamins and trace elements in critical illness. *Nutr Clin Pract*. 2016; 31(4): 457-474

30. L Langlois P, Lamontagne F. Vitamin C for the critically ill: Is the evidence strong enough? *Nutrition*. 2019 Apr;60:185-190
35. Sidebotham D. Fooled by Significance Testing: An Analysis of the LOVIT Vitamin C Trial. *J Extra Corpor Technol*. 2022 Dec;54(4):324-329. doi: 10.1182/ject-2200030
36. Dresen E, Lee ZY, Hill A, Notz Q, Patel JJ, Stoppe C. History of scurvy and use of vitamin C in critical illness: A narrative review. *Nutr Clin Pract*. 2023 Feb;38(1):46-54. doi: 10.1002/ncp.10914
37. Levine M, Conry-Cantilena C, Wang Y, et al. Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: evidence for a recommended dietary allowance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996; 93(8): 3704-3709
38. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Calder PC, Casaer M, Hiesmayr M, Mayer K, Montejo-Gonzalez JC, Pichard C, Preiser JC, Szczeklik W, van Zanten ARH, Bischoff SC. ESPEN practical and partially revised guideline: Clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2023 Sep;42(9):1671-1689. doi: 10.1016/j.clnu.2023.07.011
39. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021; 47(11): 1181-1247
40. Elke G, Hartl WH, Kreymann KG, et al. Clinical nutrition in critical care medicine—guideline of the German Society for Nutritional Medicine (DGEM). *Aktuel Ernährungsmed*. 2019; 43(5): 341-408
41. Fowler AA, Syed AA, Knowlson S, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis. *J Transl Med*. 2014; 12: 32
42. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest*. 2017 Jun;151(6):1229-1238
43. Wen C, Li Y, Hu Q, Liu H, Xu X, Lü M. IV Vitamin C in Sepsis: A Latest Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Clin Pract*. 2023;2023.
44. Fowler AA, Truwit JD, Hite RD, et al. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: the CITRIS-ALI randomized clinical trial. *JAMA*. 2019; 322(13): 1261-1270
45. Mohamed ZU *et al*. Vitamin C Therapy for Routine Care in Septic Shock (ViCTOR) Trial: Effect of Intravenous Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone Administration on Inpatient Mortality among Patients with Septic Shock. *Indian J Crit Care Med*. 2020 Aug;24(8):653-661. doi: 10.5005/jp-journals-10071-23517
46. Sevransky JE *et al*; VICTAS Investigators. Effect of Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone on Ventilator- and Vasopressor-Free Days in Patients With Sepsis: The VICTAS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Feb 23;325(8):742-750. doi: 10.1001/jama.2020.24505
47. Fujii T *et al*; VITAMINS Trial Investigators. Effect of Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine vs Hydrocortisone Alone on Time Alive and Free of Vasopressor Support Among Patients With Septic Shock: The VITAMINS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Feb 4;323(5):423-431. doi: 10.1001/jama.2019.22176
48. Lamontagne F *et al*; LOVIT Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. Intravenous Vitamin C in Adults with Sepsis in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med*. 2022 Jun 23;386(25):2387-2398

49. McCune TR, Toepp AJ, Sheehan BE, Sherani MSK, Petr ST, Dodani S. High dose intravenous vitamin C treatment in Sepsis: associations with acute kidney injury and mortality. *BMC Nephrol*. 2021;22(1).
50. Roy S, Chourasia P, Sangani V, Errabelli PK, Patel SS, Adapa S. Megadose Vitamin C Prescription Through Alternative Medicine Leading to End-Stage Renal Disease: Case Study and Literature Review. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2023;11.
51. Malhotra V, Magoon S, Troyer DA, McCune TR. Collapsing Focal Segmental Glomerulosclerosis and Acute Oxalate Nephropathy in a Patient With COVID-19: A Double Whammy. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2020;8.
52. Fontana F, Cazzato S, Giovanella S, Ballestri M, Leonelli M, Mori G, et al. Oxalate Nephropathy Caused by Excessive Vitamin C Administration in 2 Patients With COVID-19. *Kidney Int Rep*. 2020;5(10).
53. Anandh U, Gowrishankar S, Sharma A, Salama A, Dasgupta I. Kidney transplant dysfunction in a patient with COVID – 19 infection: role of concurrent Sars-Cov 2 nephropathy, chronic rejection and vitamin C-mediated hyperoxalosis: case report. *BMC Nephrol*. 2021;22(1).
54. Halliwell B. Vitamin C: Poison, prophylactic or panacea? Vol. 24, *Trends in Biochemical Sciences*. 1999.
55. Rutkowski M, Grzegorzczak K. Adverse effects of antioxidative vitamins. *Int J Occup Med Environ Health*. 2012;25(2).
56. Sestili MA. Possible adverse health effects of vitamin C and ascorbic acid. Vol. 10, *Seminars in Oncology*. 1983.
57. Juneja D, Jain R, Nasa P. Vitamin C-induced Hemolysis: Meta-summary and Review of Literature. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2022;26(2).
58. Rogovik AL, Vohra S, Goldman RD. Safety considerations and potential interactions of vitamins: Should vitamins be considered drugs? Vol. 44, *Annals of Pharmacotherapy*. 2010.
59. Canter P. Herb, Nutrient and Drug Interactions: Clinical Implications and Therapeutic Strategies. Focus on Alternative and Complementary Therapies. 2010;13(4).
60. Schwedhelm E, Maas R, Troost R, Böger RH. Clinical pharmacokinetics of antioxidants and their impact on systemic oxidative stress. Vol. 42, *Clinical Pharmacokinetics*. 2003.
61. Rosenthal G. Interaction of Ascorbic Acid and Warfarin. Vol. 215, *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1971.
62. Hamilton IMJ, Gilmore WS, Benzie IFF, Mulholland CW, Strain JJ. Interactions between vitamins C and E in human subjects. *British Journal of Nutrition*. 2000;84(3).
63. Otocka-Kmiecik A, Krol A. The role of vitamin C in two distinct physiological states: Physical activity and sleep. Vol. 12, *Nutrients*. 2020.
64. Agarwal A, Basmaji J, Fernando SM, et al. Parenteral vitamin C in patients with severe infection: a systematic review. *NEJM Evidence*. 2022; 1(9)
65. Spoelstra-de Man AME, Elbers PWG, Oudemans-Van Straaten HM. Vitamin C: should we supplement? *Curr Opin Crit Care*. 2018 Aug;24(4):248-255. doi: 10.1097/MCC.0000000000000510.
66. Kory P, Meduri GU, Iglesias J, Varon J, Marik PE. Clinical and Scientific Rationale for the "MATH+" Hospital Treatment Protocol for COVID-19. *J Intensive Care Med*. 2021 Feb;36(2):135-156. doi: 10.1177/0885066620973585. Epub 2020 Dec 15. Retraction in: *J Intensive Care Med*. 2021 Nov 9;:8850666211049062
67. Retraction Notice. *J Intensive Care Med*. 2024 Jun;39(6):NP1. doi: 10.1177/08850666211049062)

68. Yamamoto T, Kinoshita M, Shinomiya N, et al. Pretreatment with ascorbic acid prevents lethal gastrointestinal syndrome in mice receiving a massive amount of radiation. *J Radiat Res.* 2010; **51**(2): 145-156)
69. Ahmad A, Shah SA, Badshah H, et al. Neuroprotection by vitamin C against ethanol-induced neuroinflammation associated neurodegeneration in the developing rat brain. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2016; **15**(3): 360-370
70. Henry PT, Chandy MJ. Effect of ascorbic acid on infarct size in experimental focal cerebral ischaemia and reperfusion in a primate model. *Acta Neurochir.* 1998; **140**(9): 977-980
71. Alshami A, Romero C, Varon J. Vitamin C in respiratory diseases. *Curr Respir Med Rev.* 2018; **14**(2): 62-63)
72. Spoelstra-de Man AME, Elbers PWG, Oudemans-van Straaten HM. Making sense of early high-dose intravenous vitamin C in ischemia/reperfusion injury. *Crit Care.* 2018; **22**(1): 70
73. Long CL, Maull KI, Krishnan RS, et al. Ascorbic acid dynamics in the seriously ill and injured. *J Surg Res.* 2003; **109**(2): 144-14
74. Hill A, Clasen KC, Wendt S, et al. Correction: Hill, A; et al. Effects of vitamin C on organ function in cardiac surgery patients: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2019, **11**, 2103. *Nutrients.* 2020; **12**(12):3910
75. Hill A, Clasen KC, Wendt S, Majoros ÁG, Stoppe C, Adhikari NK, Heyland DK, Benstoem C. Correction: Hill, A.; et al. Effects of Vitamin C on Organ Function in Cardiac Surgery Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2019, **11**, 2103. *Nutrients.* 2020 Dec 21; **12**(12):3910. doi: 10.3390/nu12123910
76. Hemilä H, Suonsyrjä T. Vitamin C for preventing atrial fibrillation in high risk patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2017; **17**(1): 49.

