

Uso de megadosis de vitamina C en la cicatrización y desinflamación de heridas quirúrgicas

(Use of megadoses of vitamin C in the healing and disinflammation of surgical wounds)

Iván Naranjo Logroño⁽¹⁾⁽²⁾, Andrés Fernando Vinueza Veloz^{(1)*}, Donna Estefanía Rodríguez Lara⁽¹⁾, Katherin Carmita Vallejo Andrade⁽¹⁾, Kevin Revelo Hidalgo⁽¹⁾

(1)Escuela de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador, EC060155, www.esPOCH.edu.ec

(2) Clínica Metropolitana, Riobamba, Ecuador

*Correspondencia: Andrés Fernando Vinueza Veloz, Escuela de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur 1 ½, Riobamba, Ecuador, EC060155, teléfono: +593 998 96 35 63, correo electrónico: andresvinueza1992@gmail.com

RESUMEN

Fundamento: En el campo hospitalario, aún es tema de controversia sobre cuándo recomendar el uso de altas dosis de Vitamina C. **Objetivo:** Determinar la utilidad clínica de la Vitamina C a grandes dosis por vía intravenosa. **Metodología:** Se revisaron artículos académicos disponibles en MedLine, EMBASE, Cochrane, ScienceDirect, Scopus, Scielo, Pubmed, Medigraphic, Elsevier y Biblioteca Virtual en Salud. **Resultados:** El uso de megadosis de vitamina C después de un procedimiento quirúrgico presenta efectos favorables en la resolución del proceso inflamatorio a dosis de 3 gramos al día administrados parenteralmente, a su vez, al ser usado como coadyuvante en la cicatrización de heridas a dosis de 4 gramos al día ejerce un efecto beneficioso contra la dehiscencia de heridas. Estas propiedades se explican por la capacidad del ácido ascórbico para disminuir la actividad de las citocinas proinflamatorias, además de su participación en la síntesis del colágeno tipo I, elemento indispensable para una adecuada formación cicatricial. **Conclusiones:** Varios estudios comprobaron los beneficios del uso de megadosis de la vitamina C después de un procedimiento quirúrgico.

Palabras clave: Ácido ascórbico, antioxidantes, cicatrización

ABSTRACT

Background: There is still controversy over how to recommend the use of high doses of Vitamin C in treatment of patients in hospitals. **Objective:** To determine the clinical usefulness of Vitamin C at high doses intravenously. **Methodology:** Review of academic articles available in MedLine, EMBASE, Cochrane, ScienceDirect, Scopus, Scielo, Pubmed, Medigraphic, Elsevier and Virtual Health. **Results:** The use of megadoses of vitamin C after a surgical procedure has favorable effects in the resolution of the inflammatory process at doses of 3 grams per day administered parenterally. Sometimes it is used as a coadjuvant in the wound healing process at doses of 4 grams per day with beneficial effects and against wound dehiscence. These properties are explained by the ability of ascorbic acid to decrease the activity of proinflammatory cytokines, and in addition to its participation in the synthesis of collagen type I, indispensable element for an adequate scar formation. **Conclusions:** Several studies have shown the benefits of using megadoses of vitamin C after a surgical procedure.

Keywords: Ascorbic acid, antioxidants, scarring

1. Introducción

En Ecuador se desarrollan alrededor de 17000 procedimientos quirúrgicos anualmente en las instituciones de salud pública, donde las complicaciones más frecuentes de estas intervenciones son la infección e inflamación de la herida

quirúrgica. La inflamación es una reacción fisiológica que se desencadena frente a la injuria tisular por la cirugía, si bien esta puede tener como objetivo el inicio de la reparación tisular (1,2) también puede entorpecer la cicatrización de heridas cuando esta se descontrola. Por ello

es necesario realizar una adecuada profilaxis contra las complicaciones mencionadas; actualmente se está investigando los efectos beneficiosos de la vitamina C para el cuidado postquirúrgico (3).

La vitamina C o ácido ascórbico es un micronutriente no sintetizado por el ser humano debido a la carencia de la enzima L-gluconolactona oxidasa, por ello es necesaria su incorporación a través de la ingesta de frutos cítricos y verduras. La vitamina C es un antioxidante que cumple con una importante función en la elaboración del colágeno (4,5). Además en estas investigaciones se demostró que la vitamina C es necesaria para la síntesis de hidroxiprolina el cual es un elemento indispensable para la formación principalmente de colágeno tipo I (6,7), proteína de suma importancia para la cicatrización de heridas. Tal es la importancia del ácido ascórbico en la síntesis del colágeno tipo 1 que su disminución sérica por debajo de 300 mg/L causa un déficit de tejido conjuntivo y una deficiente cicatrización de heridas hechos relacionados con el establecimiento de escorbuto (8). En cuanto a su acción antiinflamatoria se sabe que la vitamina C inhibe los efectos de las citoquinas proinflamatorias (9) como el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF) y el factor de necrosis tumoral alfa (α -TNF) y a sus efectos antioxidantes (10).

Al ser la vitamina C un nutriente esencial, la cual se encuentra en suplementos alimentarios o en alimentos como naranjas, papayas, col y pimientos en concentraciones fisiológicas normales va a presentar funciones de óxido-reducción (4).

Una dosis estándar consiste en administrar la cantidad de dosis adecuada para cada persona, lo cual puede provocar el efecto deseado en algunos casos, mientras que la megadosis consiste en administrar una dosis de vitamina elevada de su cantidad recomienda ayudando a enfermedades que no pudieron ser resueltas con una dosis estándar es por eso que, varias investigaciones afirman que la megadosis de la vitamina C puede ayudar a prevenir la formación de radicales libres en las células (11).

El ácido ascórbico puede ser administrado tanto por vía parenteral y oral pero esta última pre-

senta efectos adversos como náusea, diarrea y vómito por ello es que se prefiere su administración parenteral mejorando también su concentración sérica que supera en 30 a 70 veces la concentración alcanzada por vía oral aumentando su efecto terapéutico (12,13).

2. Metodología

Se realizó una revisión sistemática consultando MedLine, EMBASE, Cochrane, ScienceDirect, Scopus, Scielo, Pubmed, Medigraphic, Elsevier y Biblioteca Virtual en Salud. Los términos de búsqueda fueron las siguientes: especies reactivas de oxígeno, estrés oxidativo, antioxidantes, vitamina C en cicatrización e inflamación. Se realizó una síntesis narrativa de los datos y contenidos obtenidos.

3. Resultados y Discusión

Se incluyeron 30 trabajos investigativos tras la revisión bibliográfica especificada en la sección de metodología (1-30). Son varios los estudios que determinan los beneficios de la administración de vitamina C (15-20), estos beneficios se pueden agrupar en beneficios antiinflamatorios y cicatriciales.

La cuantificación de los niveles séricos de proteína C reactiva (PCR) determina el estatus inflamatorio de un individuo, de tal manera que la elevación del PCR es indicativo de inflamación y estos valores pueden ser reducidos con el empleo de megadosis de ácido ascórbico (14,15).

Estas propiedades antiinflamatorias se demostraron en el meta-análisis realizado por Bosquet et al. quien en el año 2011 evaluó 13 ensayos controlados en los cuales se administró vitamina C y se determinó su relación con los niveles de PCR en donde se reveló que la administración de vitamina C reduce en un 15% las concentraciones séricas de PCR (16). Esta conclusión se relaciona con los hallazgos de la Encuesta de Evaluación de Nutrición Nacional de Salud realizada en Estados Unidos por Ford et al (17) donde se señala que las concentraciones de PCR fueron inversamente proporcional a la concentración de retinol y vitamina C sustentando así los efectos antiinflamatorios de la vitamina C (18).

De igual manera Basset y sus colaboradores en el año 2014 realizan un estudio para examinar si los niveles fisiológicos de Vitamina C modulan la resolución de la inflamación, por lo cual realizaron un estudio en ratones transgénicos con incapacidad para sintetizar vitamina C a los cuales se les sometió a la estimulación inflamatoria in vitro con lipopolisacáridos (LPS). En el grupo de ratones a los cuales se les suministró megadosis de vitamina C parenteral por 3 a 5 días mostraron una temprana resolución del proceso inflamatorio en comparación con el grupo de ratones a los cuales no se les administró el ácido ascórbico (9,19,20).

Los efectos antiinflamatorios además demostraron tener utilidades terapéuticas oncológicas debido a sus propiedades antioxidantes (21). Linus Pauling en 1970 estableció que la concentración sérica alcanzada a dosis de 10 gramos/día intravenosos resulta tóxica para las células cancerígenas in vitro (22). Su efecto antiinflamatorio también se reflejó en estudios realizados por Hoffer et al. en el año del 2015 donde se evidenció una mejor respuesta al tratamiento con quimioterapia con la administración previa de 1,5 g/kg de peso, de 2 a 3 veces por semana (1).

Con respecto a la cicatrización, se ha comprobado por varios estudios que el ácido ascórbico contribuye al aumento de fibroblastos dérmicos células que desempeñan un papel esencial en la integridad del tejido conectivo mediante la síntesis del colágeno tipo I, el cual interviene en la cicatrización de heridas(23). Además el ácido ascórbico estimula el desarrollo de la membrana basal y reduce la contracción cicatricial (24). Se ha demostrado que la administración de ácido ascórbico tras una cirugía menor reduce el tiempo de cicatrización en aproximadamente 24 horas. Además la disminución de las concentraciones séricas de ácido ascórbico se asocia con un aumento de las complicaciones postoperatorias aunque se desconoce el motivo de esta reducción (25,26). La administración de vitamina c también es importante después de haber culminado el proceso de cicatrización ya que el tejido fibroso cicatricial puede romperse con facilidad hecho que puede evitarse con la administración de ácido ascórbico (25).

Para lograr efectos beneficiosos se puede usar

tanto la vía enteral o parenteral pero su pico sérico es mayor tras la administración parenteral (1760 $\mu\text{mol/L}$) al compararla con el pico obtenido tras la vía enteral (220 $\mu\text{mol/L}$) (1).

El beneficio de usar megadosis de vitamina C por vía parenteral fue además demostrado en un estudio realizado por Padayatty SJ. et al. en el cual se estableció que la dosis máxima tolerable de 3 gramos por vía intravenosa en una sola dosis; tuvo un pico plasmático de 1760 $\mu\text{mol/L}$ en comparación con la administración de la misma dosis por vía oral que obtuvo un pico plasmático de 220 $\mu\text{mol/L}$. Por ello la elección de la vía parenteral resulta en concentraciones séricas más altas de ácido ascórbico lo cual potencia su efecto antioxidante debido a que la vitamina C es un antioxidante cuya capacidad para captar radicales libres depende de su concentración.

Existen interacciones farmacológicas que presenta el ácido ascórbico con fármacos como los anticonceptivos a base de estrógeno o ácido acetil salicílico, cuales disminuyen los niveles séricos (10). Al interactuar con warfarina esta última disminuye su accionar, por ello es que se recomienda que la administración de vitamina c se reduzca a 1 g/día (1) para evitar así trastornos de la coagulación. En cuanto a su eliminación se sabe que cuando se administra más de 3 gramos por vía intravenosa el riñón elimina su exceso a través de la orina lo cual se relaciona con una mayor incidencia de cálculos renales (27).

La importancia de este artículo de revisión radica en aportar datos científicos que sustenten la utilización del ácido ascórbico en el tratamiento antiinflamatorio y cicatricial, el uso de vitamina C no se recomienda con la suficiente fuerza en ninguna de las guías de práctica clínica del Ecuador, ello indica una falta de conocimiento sobre los beneficios del ácido ascórbico, todos ellos apoyados con su respectivo sustento científico. Por ello a continuación se citará la evidencia que sustenta el uso clínico de megadosis de vitamina C Intravenosa.

En el estudio realizado por Berger MM, et. al (26) en Suiza en el año 2008, se realizó a 200 pacientes que se encontraban en la unidad de cuidados intensivos, a los cuales se les administró megadosis de vitamina C endovenosa durante 5 días a una media de 2,15 gramos. Los pacientes

intervenidos bajo este esquema mostraron una significativa reducción de la inflamación, objetivada por valores bajos de PCR y estancia de 13 días menor a la del grupo placebo, estos resultados alentadores se ven reforzados por el estudio realizado por Kahn, S.A, R.J. Beers (28) en el año 2011 en la universidad de Nuevo México que fue orientado a pacientes con quemaduras severas, a los cuales se les administró una megadosis de vitamina C endovenosa de 66 mg/kg de peso, en donde al igual que el estudio previamente citado mostró una menor estancia hospitalaria y una mayor recuperación de los pacientes a consecuencia de la disminución de los niveles de PCR (29), demostrando así la eficacia terapéutica de la megadosis de la vitamina C para disminuir la inflamación, por lo que, estos datos nos revelan que existe una mejoría del bienestar del paciente post quirúrgico, demostrado que una respuesta inflamatoria excesiva después de un proceso quirúrgico es producto del establecimiento del estrés oxidativo ya que los procedimientos quirúrgicos promueven un alto gasto metabólico y a consecuencia del mismo (16), una mayor utilización de las reservas del organismo de vitamina C para contrarrestar estas lesiones. Los resultados obtenidos en estos dos estudios se centran en el mecanismo de acción de la megadosis de vitamina C mostrando así una reducción significativa de la actividad de las citocinas proinflamatorias y al efecto antioxidante del ácido ascórbico. Otra vía para explicar el efecto antiinflamatorio de la vitamina C fue dilucidado en el estudio realizado por Albiez G.A. et al. en el año 2013 en Alemania en donde se obtuvo como conclusión que la megadosis de vitamina C administrada por vía endovenosa de 3 gramos en 24 horas induce cambios epigenéticos como las modificaciones de las histonas y la metilación del ADN, los cuales son favorables para la regulación de la expresión genética durante la inflamación (15). En cuanto a la cicatrización, su importancia data de 1942, año en el cual Bartlett et al. demuestra que pacientes con valores bajos de vitamina C en el plasma, las heridas quirúrgicas cicatrizan lentamente (27). Se sabe que tras la administración endovenosa de ácido ascórbico este se acumula en la herida lo cual contribuye a su temprana reparación, por ello una adecuada administración preoperatoria de vitamina C determina que su concentración aumente en la herida quirúrgica ayudando a una cicatrización más temprana (30).

Dentro de las ventajas de la administración de altas dosis de vitamina C, éstas causaron muy pocos efectos secundarios en los ensayos clínicos citados anteriormente, sin embargo, como desventaja puede perjudicar a personas que se encuentren con antecedentes de riesgo como pacientes con insuficiencia renal, deficiencia de G6PD o en aquellos que presentan hemocromatosis (31).

4. Conclusiones

Diversos estudios demuestran la eficacia terapéutica de la megadosis endovenosa de la Vitamina C en lo que respecta a la disminución de la respuesta inflamatoria y en el aumento de la capacidad cicatricial ante una herida, principalmente postquirúrgica. Hechos explicados por la reducción de la actividad de citocinas proinflamatorias como la IL-6 y el TNF- α y por la capacidad de sintetizar colágeno tipo I, respectivamente.

Esta revisión nos ayuda a esclarecer que las propiedades de la vitamina C son de gran importancia en la eficacia de los cuidados postquirúrgicos de los pacientes que han sido sometidos a una cirugía, así como la importancia de los niveles séricos adecuados preoperatorios que determinarán una cicatrización más temprana.

Agradecimiento

Agradecemos a la Escuela de Medicina de la ESPOCH por la colaboración que presentó para la elaboración de esta revisión bibliográfica al igual que al Dr. med. Aymaru Yaulema Riss quien nos guió en la etapa final de la presente revisión.

Conflictos de interés

Los autores de la investigación mencionan no tener ningún conflicto de interés.

Limitaciones de responsabilidad

Los autores declaramos que todos los puntos de vista expresados en el presente documento son de nuestra entera responsabilidad y no de la institución en la que laboramos.

Fuentes de apoyo

La financiación del presente documento provie-

ne de los mismos autores.

Referencias bibliográficas

1. Anderson N, Fergus RR, Nm C. Vitamin C: A Concentration-Function Approach Yields Pharmacology and Therapeutic Discoveries. *Adv Nutr*. 2001;2(Xii):78–88.
2. Nuñez Selles A. Terapia antioxidante, estrés oxidativo y productos antioxidante: retos y oportunidades. *Rev Cuba Salud Pública*. 2011;37(Ldl):644–60.
3. Valdés F. Vitamina C. *Actas Dermosifiliogr*. 2006;97(9):557–68.
4. No IC, Particulars D, Corporation ESI. Page 1 of 85. 1948;(1):1–85.
5. Ulker E, Parker WH, Raj A, Qu Z, May JM. Ascorbic acid prevents VEGF-induced increases in endothelial barrier permeability. *Mol Cell Biochem [Internet]*. 2016;412(1–2):73–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11010-015-2609-6>
6. Tuero B. Funciones de la vitamina C en el metabolismo del colágeno. *Rev Cuba Aliment Nutr [Internet]*. 2000;14(1):46–54. Available from: http://www.bvs.sld.cu/revistas/ali/vol14_1_00/ali07100.htm
7. Reyes YC, González RS, Capdesuñe AS. Importancia del consumo de hierro y vitamina C para la prevención de anemia ferropénica Importance of the iron and vitamin C consumption for the prevention of iron-deficiency anemia. *Medisan [Internet]*. 2009;13(6):1–13. Available from: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v13n6/san14609.pdf>
8. Agriello MF, Buonsante ME, Franco C, Abeldaño A, Neglia V, Zylberman M, et al. Escorbuto: Una entidad que aún existe en la medicina moderna. *Med Cutan Ibero Lat Am*. 2010;38(2):76–80.
9. Wilson JX. Regulation of Vitamin C Transport. *Annu Rev Nutr [Internet]*. 2005;25(1):105–25. Available from: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.nutr.25.050304.092647>
10. Hoffer LJ, Robitaille L, Zakarian R, Melnychuk D, Kavan P, Agulnik J, et al. High-dose intravenous vitamin C combined with cytotoxic chemotherapy in patients with advanced cancer: A phase I-II clinical trial. *PLoS One*. 2015;10(4):1–19.
11. Schencke C, Salvo J, Veuthey C, Hidalgo A, del Sol M. Cicatrización en Quemaduras Tipo AB-B en Conejillo de Indias (*Cavia porcellus*) Utilizando Miel de Ulmo Asociada a Vitamina C Oral. *Int J Morphol*. 2011;29(1):69–75.
12. Berger MM, Soguel L, Shenkin A, Revelly J-P, Pinget C, Baines M, et al. Influence of early antioxidant supplements on clinical evolution and organ function in critically ill cardiac surgery, major trauma, and subarachnoid hemorrhage patients. *Crit Care [Internet]*. 2008;12(4):R101. Available from: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc6981>
13. Omori K, Hanayama Y, Naruishi K, Akiyama K, Maeda H, Otsuka F, et al. Gingival overgrowth caused by vitamin C deficiency associated with metabolic syndrome and severe periodontal infection: a case report. *Clin Case Reports [Internet]*. 2014;2(6):286–95. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ccr3.114>
14. Pearce A, Thornton L, Sutton PA, Walsh CJ. Post-operative C-reactive protein profile following abdominal wall reconstruction with transversus abdominis posterior components separation. *Int J Surg Case Rep [Internet]*. 2017;40:17–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2017.08.027>
15. Harrison FE, May JM. Vitamin C function in the brain: vital role of the ascorbate transporter SVCT2. *Free Radic Biol Med [Internet]*. 2009;46(6):719–30. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.12.018>
16. Aguirre R, May JM. Inflammation in the vascular bed: Importance of vitamin C. *Pharmacol Ther*. 2008;119(1):96–103.

17. Miles SL, Fischer AP, Joshi SJ, Niles RM. Ascorbic acid and ascorbate-2-phosphate decrease HIF activity and malignant properties of human melanoma cells. *BMC Cancer* [Internet]. 2015;15(1):1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-015-1878-5>
18. Lanman TH, Ingalls TH. Vitamin C Deficiency and Wound Healing: an Experimental and Clinical Study. *Ann Surg* [Internet]. 1937;105(4):616–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17856964> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1390376>
19. Ramirez P, Tylecote A. Original Articles. *Technol Anal Strateg Manag* [Internet]. 2004;16(1):97–119. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/0953732032000175535>
20. Rümelin A, Humbert T, Lühker O, Drescher A, Fauth U. Metabolic clearance of the antioxidant ascorbic acid in surgical patients. *J Surg Res*. 2005;129(1):46–51.
21. Sinha BK, van 't Erve TJ, Kumar A, Bortner CD, Motten AG, Mason RP. Synergistic enhancement of topotecan-induced cell death by ascorbic acid in human breast MCF-7 tumor cells. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2017;113:406–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.10.377>
22. Mohammed BM, Mohammed BM, Fisher BJ, Fisher BJ, Huynh QK, Huynh QK, et al. Resolution of Sterile Inflammation: Role for Vitamin C. *Mediators Inflamm* [Internet]. 2014;2014(11):1–15. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/mi/2014/173403/> <http://dx.doi.org/10.1172/JCI116738>
23. Yussif NM, Abdul Aziz MA, Abdel Rahman AR. Evaluation of the anti-inflammatory effect of locally delivered Vitamin C in the treatment of persistent gingival inflammation: Clinical and Histopathological Study. *J Nutr Metab*. 2016;2016(Figure 1).
24. Hunt AH, Of R, Healing W. the Role of Vitamin C in Wound Healing. *Br J Surg*. 1941;28(111):436–61.
25. Shibuya N, Humphers JM, Agarwal MR, Jupiter DC. Efficacy and Safety of High-dose Vitamin C on Complex Regional Pain Syndrome in Extremity Trauma and Surgery-Systematic Review and Meta-Analysis. *J Foot Ankle Surg* [Internet]. 2013;52(1):62–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.jfas.2012.08.003>
26. Silverstein RJ, Landsman AS. The effects of a moderate and high dose of vitamin C on wound healing in a controlled guinea pig model. *J Foot Ankle Surg* [Internet]. 1999;38(5):333–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1067-2516\(99\)80004-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1067-2516(99)80004-0)
27. May JM, Qu ZC. Ascorbic acid prevents oxidant-induced increases in endothelial permeability. *BioFactors*. 2011;37(1):46–50.
28. Song J, Kwon O, Chen S, Daruwala R, Eck P, Park JB, et al. Flavonoid inhibition of sodium-dependent vitamin C transporter 1 (SVCT1) and glucose transporter isoform 2 (GLUT2), intestinal transporters for vitamin C and glucose. *J Biol Chem*. 2002;277(18):15252–60.
29. Use I. Brief Communication Vitamin C Pharmacokinetics : Implications for Oral and. *Ann Intern Med*. 2004;140(7):533–8.
30. Vallance BD, Hume R, Weyers E. Reassessment of changes in leucocyte and serum ascorbic acid after acute myocardial infarction. *Br Heart J*. 1978;40(0007–0769 LA–eng PT–Journal Article):64–8.
31. Kahn SA, Beers RJ, Lentz CW. Resuscitation After Severe Burn Injury Using High-Dose Ascorbic Acid: A Retrospective Review. *J Burn Care Res* [Internet]. 2011;32(1):110–7. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=01253092-201101000-00016>