

## Vitamina C: Enfrentándose al estrés oxidativo

*Iván Astola Hidalgo*

*Facultativo Especialista de Área de Medicina Intensiva*

*Servicio de Medicina Intensiva*

*Xerencia de Xestión Integrada A Coruña. A Coruña. España*

*e-mail: [iastolahidalgo@gmail.com](mailto:iastolahidalgo@gmail.com)*

El daño tisular sea de origen traumático o infeccioso perturba el metabolismo sistémico y los sistemas de regulación de la homeostasis. Estas alteraciones son consecuencia directa de la activación inicial y mantenimiento del sistema inmune innato. Este evoca al estrés oxidativo que estimula el proceso inflamatorio produciendo lo que denominamos respuesta inflamatoria sistémica y como consecuencia el fracaso multiorgánico.

El estrés oxidativo se trata de la generación de radicales libres como especies reactivas de oxígeno y especies reactivas de nitrógeno (propias de la respiración oxidativa que da lugar en la mitocondria) en cantidades superiores a la capacidad protectora antioxidante del

organismo. El estrés oxidativo no se considera un epifenómeno en el paciente crítico, sino un factor fisiopatológico central que conduce a la respuesta inflamatoria sistémica y en consecuencia al fracaso multiorgánico.

El sistema antioxidante del organismo proporciona protección frente a las especies reactivas de oxígeno. Las enzimas antioxidantes catabolizan los radicales libres, mientras, varias moléculas pequeñas captan estas especies reactivas conformando la primera línea de la defensa antioxidante. Muchas de estas moléculas pequeñas son derivados de la dieta. Una de las moléculas antioxidante más estudiada que es obtenida de la dieta es la vitamina C.

La cuestión en este punto es saber si verdade-

ramente aumentar el aporte de antioxidantes nutricionales como la vitamina C es suficiente para frenar la progresión de la respuesta inflamatoria sistémica.

### Descubriendo la vitamina C

El ácido ascórbico o vitamina C, se trata de una vitamina hidrosoluble con una capacidad antioxidante versátil, dado que es capaz de interaccionar con las especies reactivas tanto en el espacio intra como extracelular. Posee la capacidad de regenerar las moléculas de  $\alpha$ -tocoferol (Vitamina E: antioxidante) en las membranas biológicas. Puede además proteger el ADN, las proteínas y los lípidos frente a la oxidación.

Su absorción se produce en el intestino delgado activamente mediante el transportador sodio dependiente específico. De esta manera, la absorción intestinal de ácido ascórbico se ve limitada por la cantidad de transportador presente. En individuos adultos sanos la máxima absorción se obtiene con una única dosis diaria de 200mg, teniendo en cuenta que la biodisponibilidad de la vitamina C disminuye con el aumento de la dosis.

Levine *et al.* propusieron que las concentra-

ciones tisulares de vitamina C están estrechamente controladas con niveles plasmáticos de 70-80 $\mu$ mol/l que corresponde a un equilibrio entre la absorción intestinal y el aclaramiento renal. Un trabajo reciente de este mismo grupo demostró que es posible mantener niveles plasmáticos de vitamina C vía enteral, a expensas de altas dosis (10g/24h).

Dado que se trata de una vitamina hidrosoluble se encuentra tanto en el espacio intracelular como extracelular, debido al transportador sodio dependiente específico, activamente se mantiene el ácido ascórbico en mayor cantidad en el espacio intracelular. De esta manera, los leucocitos presentan concentraciones intracelulares de 1mmol/l (diez veces la concentración plasmática), mientras que en la neurona encontramos concentraciones mucho mayores, aproximadamente 10mmol/l. Estos niveles elevados de vitamina C probablemente reflejen la capacidad potencial de formar radicales libres por parte de estas células. Las células inmunes están expuestas a grandes cantidades de especies reactivas de oxígeno durante el proceso inflamatorio, mientras que las neuronas son las células con mayor actividad oxidativa del organismo y por tanto preci-

san concentraciones mayores de ácido ascórbico.

Otra vía para la captación celular de vitamina C es la vía facilitada mediante los transportadores de glucosa GLUT-1 y GLUT-3. Solamente las formas oxidadas del ácido ascórbico son transportadas por esta vía (Dehidroascórbico). A nivel intracelular mediante el glutatión el ácido dehidroascórbico se transforma en ascórbico y posteriormente, a través de una ruta metabólica desconocida se libera el ascórbico al intersticio. Presumiblemente la absorción celular del ácido dehidroascórbico se produce durante el proceso inflamatorio, de esta forma al aumentar la concentración de ascórbico intracelular ejerce una función protectora. Esto explica que en los tejidos inflamados encontramos aumentada la concentración de vitamina C y un descenso en los niveles sistémicos. La farmacocinética de la vitamina C probablemente difiera entre los individuos sanos y los enfermos. Sin embargo, no está bien estudiada en los estados patológicos.

### Vitamina C y el enfermo crítico

Varios estudios indican que los pacientes sépticos o con traumas severos presentan una

drástica reducción de los niveles plasmáticos de vitamina C. Esto se debe al estrés oxidativo intrínseco de la respuesta inflamatoria y es un factor causante de la disfunción microvascular endotelial, que es donde subyace el shock y el fracaso multiorgánico.

En los pacientes críticos, tanto ensayos farmacológicos como clínicos, demostraron que eran precisas altas dosis de vitamina C para restablecer niveles normales de esta e incluso para conseguir un efecto terapéutico debían ser alcanzados niveles suprafisiológicos.

Nathens *et al.* observaron que con dosis de 3g/día de vitamina C + 2000UI de vitamina E, reducían las complicaciones pulmonares, el fracaso multiorgánico, el tiempo de ventilación mecánica y la estancia en UCI. Parece que este ensayo publicado en el año 2002 abre las puertas al tratamiento antioxidante en los enfermos críticos, aunque no aclara el papel de la vitamina C. En modelos de shock séptico en animales, se ha visto que altas dosis de vitamina C disminuyen la disfunción microvascular endotelial, mejorando el shock y las necesidades de una fluidoterapia agresiva.

Más recientemente Heyland *et al.* en un estudio aleatorizado, multicéntrico del norte de

América, compararon 3 ramas de la inmunonutrición en 1223 pacientes en ventilación mecánica y fracaso multiorgánico. Las ramas del ensayo eran administración de glutamina, antioxidantes y glutamina + antioxidantes frente al placebo. Tanto en este trabajo como un análisis *post hoc* no encontraron diferencias significativas en la mortalidad con la administración de antioxidantes.

### Vitamina C y los grandes quemados

Los grandes quemados presentan una forma de traumatismo mayor, donde además hay evidencia clínica del beneficio de altas dosis de vitamina C en el tratamiento del daño microvascular.

El ensayo clínico que demostró este beneficio data del año 2000 y lo llevaron a cabo Tanaka *et al.* Incluyeron 37 pacientes con >30% de superficie corporal quemada. Al grupo estudio se les administró 66mg/kg/h de vitamina C en infusión continua durante las primeras 24h y el grupo control no recibió ácido ascórbico. En los resultados se objetivó que los enfermos que recibieron altas dosis de vitamina C precisaron menor volumen de fluidoterapia, menor aumento de peso y edema de la quemadura.

También se objetivó menor empeoramiento respiratorio en estos enfermos con menos días de ventilación mecánica.

### Vitamina C: Efectos adversos

Dado que estamos hablando del beneficio de altas dosis de vitamina C frente al estrés oxidativo, debemos considerar la toxicidad de ésta. Se trata de una vitamina hidrosoluble que se absorbe vía intestinal y su eliminación es vía renal. Por lo tanto sus efectos adversos estarán localizados a estos 2 niveles.

Debido a su biodisponibilidad oral limitada, el 90% de la dosis ingerida permanece en el intestino delgado, produciendo efectos adversos a nivel intestinal. Una única dosis de 5-10g de vitamina C produce diarrea osmótica y por consecuencia disconfort.

Por otro lado, hay trabajos que demuestran que una dosis única de vitamina C de 100mg no se absorbe completamente en el intestino delgado, por lo tanto el resto es metabolizado por la microflora del colon en oxalato. El oxalato es uno de los componentes de la litiasis renal, por lo tanto en enfermos con antecedentes de litiasis renal no estaría indicada la vitamina C a altas dosis. Un trabajo que comparó los efectos

adversos de la vitamina C por vía oral frente a la intravenosa no objetivó diferencias en los niveles de oxalato entre los dos grupos, pero sí había una tendencia de mayor litiasis renal en el grupo que tomaba vitamina C vía oral.

*“Fisiopatológicamente parece importante su papel en el enfermo crítico, pero aún no se le ha encontrado su lugar”*

#### Más información en:

Biesalski HK, McGregor GP. Antioxidant therapy in critical care – Is the microcirculation the primary target?. Crit Care Med 2007; 35: 577-83.

Tanaka H, Matsuda T, Miyagantani Y, et al. Reduction of resuscitation fluid volumes in severely burned patients using ascorbic acid administration: A randomized, prospective study. Arch Surg 2000; 135:326-31.