

Artículo de Revisión / Review Article

Una mirada actual de la vitamina C en salud y enfermedad

Vitamin C in health and disease: a current perspective

RESUMEN

La vitamina C es uno de los antioxidantes más conocidos. Su ingesta ha sido asociada a un sinnúmero de beneficios, algunos de los cuales tienen un sustento científico débil o inexistente. En esta revisión se presentan en forma resumida aspectos biológicos que determinan la homeostasis de la vitamina C y se discute la información disponible sobre sus posibles efectos benéficos y su ingesta, en diversos países con especial énfasis en algunos grupos de riesgo. También se presentan sus efectos benéficos en inflamación, cáncer y enfermedades cardiovasculares, así como su acción de inmunomodulador y regulador epigenético. Se revisan también algunas fuentes dietarias de vitamina C y los factores que influyen en su estabilidad. Terminando con un análisis general de los trabajos relacionados con conducta de vida saludable en países latinoamericanos, que reflejan los malos hábitos alimentarios y que podrían dar cuenta de una hipovitaminosis de vitamina C aún no reportada y repercutir en el desarrollo de envejecimiento precoz y enfermedades crónicas no transmisibles. Palabras clave: Ácido ascórbico; Antioxidante; Ingesta; Vitamina C.

ABSTRACT

Vitamin C is a well-known antioxidant. Its intake has been associated with a number of benefits, some of which lack a scientific basis. This review summarizes important biological aspects that determine vitamin C homeostasis, discusses the available information on its possible beneficial effects and its intake in various countries, with special emphasis on some risk groups. The beneficial effects of this vitamin in inflammation, cancer and cardiovascular disease are also summarized, as well as its role as immuno-modulator and epigenetic regulator. Dietary sources of vitamin C and the factors that influence its stability are also presented. Finally, an overview of the research conducted on healthy lifestyles in Latin-American countries are presented. This research summarized provides evidence of poor eating habits, which could account for a vitamin C hypovitaminosis not yet reported that could be associated with unhealthy ageing and the development of non-transmissible

Marcelo Villagrán¹, Mirna Muñoz¹, Fredy Díaz¹, Claudia Troncoso^{2,3}, Carlos Celis-Morales^{4,5}, Lorena Mardones^{1*}.

1. Departamento de Ciencia Básicas. Facultad de Medicina. Universidad Católica de la Santísima Concepción, Concepción. Chile.

2. Departamento de Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad Católica de la Santísima Concepción, Concepción. Chile.

3. CIEDE-UCSC, Universidad Católica de la Santísima Concepción, Concepción. Chile

4. BHF Glasgow Cardiovascular Research Centre, Institute of Cardiovascular and Medical Sciences, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdoms.

5. Centro de Investigación en Fisiología del Ejercicio - CIFE, Universidad Mayor. Santiago, Chile

*Dirigir correspondencia a: Lorena Mardones. Facultad de Medicina. Universidad Católica de la Santísima Concepción Alonso de Rivera 2850. Concepción Chile. Fono 41-2345447, Celular: 87558328. E-mail: lmardones@ucsc.cl

Este trabajo fue recibido el 06 de agosto de 2018. Aceptado con modificaciones: 21 de noviembre de 2018. Aceptado para ser publicado: 06 de agosto de 2019.

chronic diseases.

Keywords: Antioxidant; Ascorbic acid; Intake; Vitamin C.

INTRODUCCIÓN

La vitamina C o ácido ascórbico (AA) es el principal antioxidante no enzimático hidrosoluble presente en el plasma, donde se encuentra predominantemente en la forma de anión ascorbato (AA⁻) y en menor medida, como radical ascorbilo (AA[•]) y anión deshidroascorbato (DHA⁻). Estas dos últimas moléculas se generan por dos oxidaciones consecutivas reversibles del anión ascorbato¹. La mayoría de los mamíferos sintetizan AA en el hígado a partir de la glucosa; sin embargo, los humanos, cuyes, primates y ciertos murciélagos carecen de esta capacidad,

ya que no poseen la enzima que cataliza el paso final de su biosíntesis (L-gulono-lactona oxidasa) y deben adquirirlo desde la dieta². El AA⁻ es estable a pH ácido, sin embargo, se oxida a pH básico o neutro y en presencia de oxígeno o metales pesados como hierro y cobre, generando AA⁻ al recibir un electrón, y DHA⁻ al recibir un segundo electrón². La hidrólisis del DHA⁻ genera ácido 2,3 dicetogulónico, el cual se disocia a ácido oxálico y distintos compuestos de 4 carbonos^{2,3}. El metabolismo de la vitamina C se presenta en forma resumida en la figura 1.

Las principales funciones de la vitamina C son neutralizar los radicales libres, reducir el hierro, regenerar la vitamina E y actuar como cofactor de enzimas α -cetoglutarato dioxigenasas. Estas enzimas participan en la síntesis de neurotransmisores, en la regulación de la expresión génica y en el entrecruzamiento de las fibras de colágeno^{2,4} (Figura 2). El colágeno es un componente esencial de la matriz extracelular que debe hidroxilarse en residuos de lisina y prolina para formar una estructura de triple hélice. La presencia de colágeno en la piel, las articulaciones y los vasos sanguíneos permite el correcto funcionamiento de estas estructuras, así como una adecuada cicatrización de las mismas en caso de lesión².

Ingesta diaria recomendada de Vitamina C

Actualmente, la ingesta diaria recomendada (IDR) de vitamina C varía ligeramente entre países, definiéndose distintas recomendaciones según grupo etario, sexo y pertenencia a un grupo de riesgo (consumidor de tabaco y/o alcohol, adulto mayor institucionalizado, etc.). En Estado Unidos, por ejemplo, la IDR es de 90 mg/día en hombres y 75 mg/día en mujeres, con un suplemento de 35 mg/día para fumadores, 85 mg/día para embarazadas y 120 mg/día para mujeres que amamantan⁵, mientras que en Chile, es de 60 mg/día para mayores de 4 años⁶. La IDR debe permitir alcanzar una concentración plasmática cercana a 50 μ M (0,6 mg/dL) y una concentración en leucocitos de 1 a 2 mM^{5,7}. La mantención de las funciones mínimas de la vitamina C puede lograrse con una concentración plasmática de 30 μ M, la cual se puede conseguir con una dosis diaria de 30 mg. La baja dosis mínima de vitamina C requerida revela que la pérdida irreversible diaria es menos del 5% del contenido corporal total (1,5 g), lo cual es posible gracias a la existencia de un sistema muy eficiente de reciclaje⁸. En contraste, cuando en ratones se bloquea la síntesis de vitamina C, eliminando el gen de la L-gulonolactona oxidasa (ratones GLO knock-out), ellos alcanzan requerimientos de

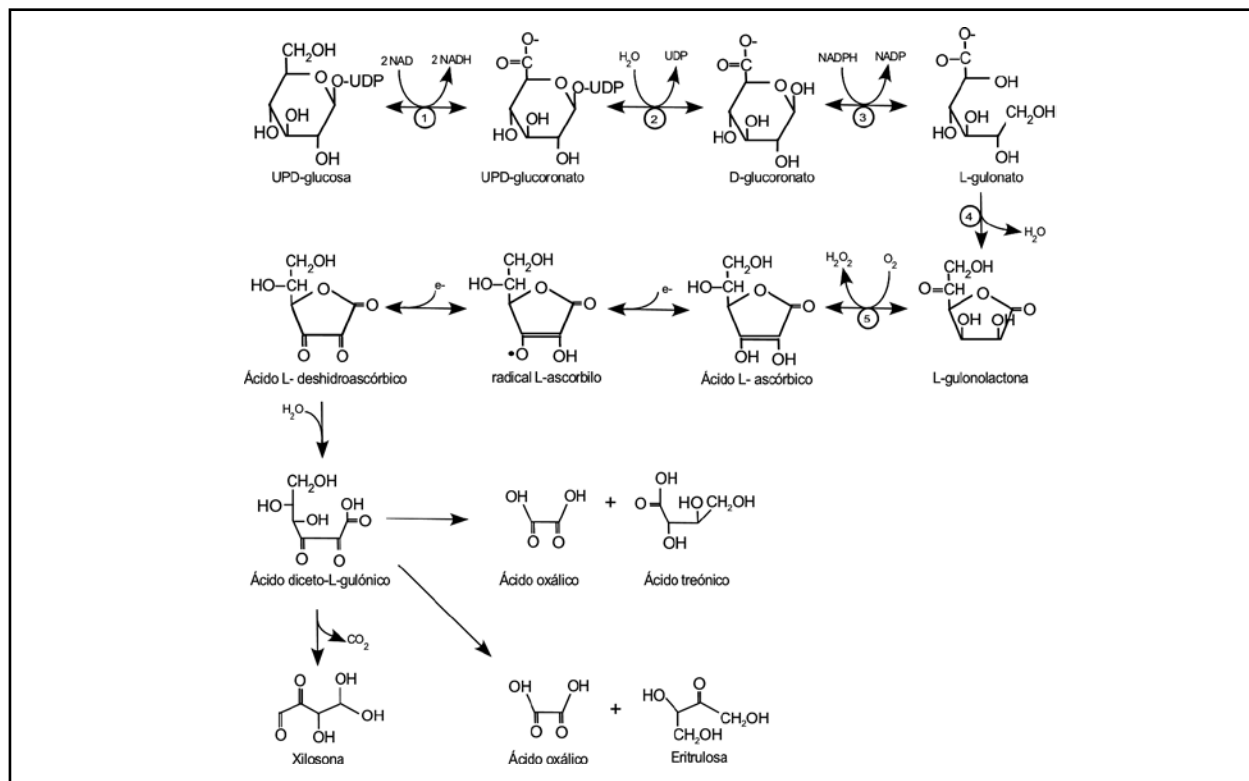


Figura 1: Metabolismo de la vitamina C. Se presenta la síntesis vitamina C a partir de UDP-glucosa y su degradación hasta productos de 4 y 5 carbonos. Los humanos carecen de la enzima que cataliza la última etapa en la síntesis de ácido ascórbico, etapa 5. 1: UDP-glucosa deshidrogenasa, 2: Ácido glucurónico UDP hidrolasa, 3: Glucoronato reductasa, 4: Aldonolactonasa, 5: L-gulonolactona oxidasa. UDP: Uridina difosfato, NAD: Nicotinamida dinucleótido, NADP: Nicotinamida dinucleótido fosfato.

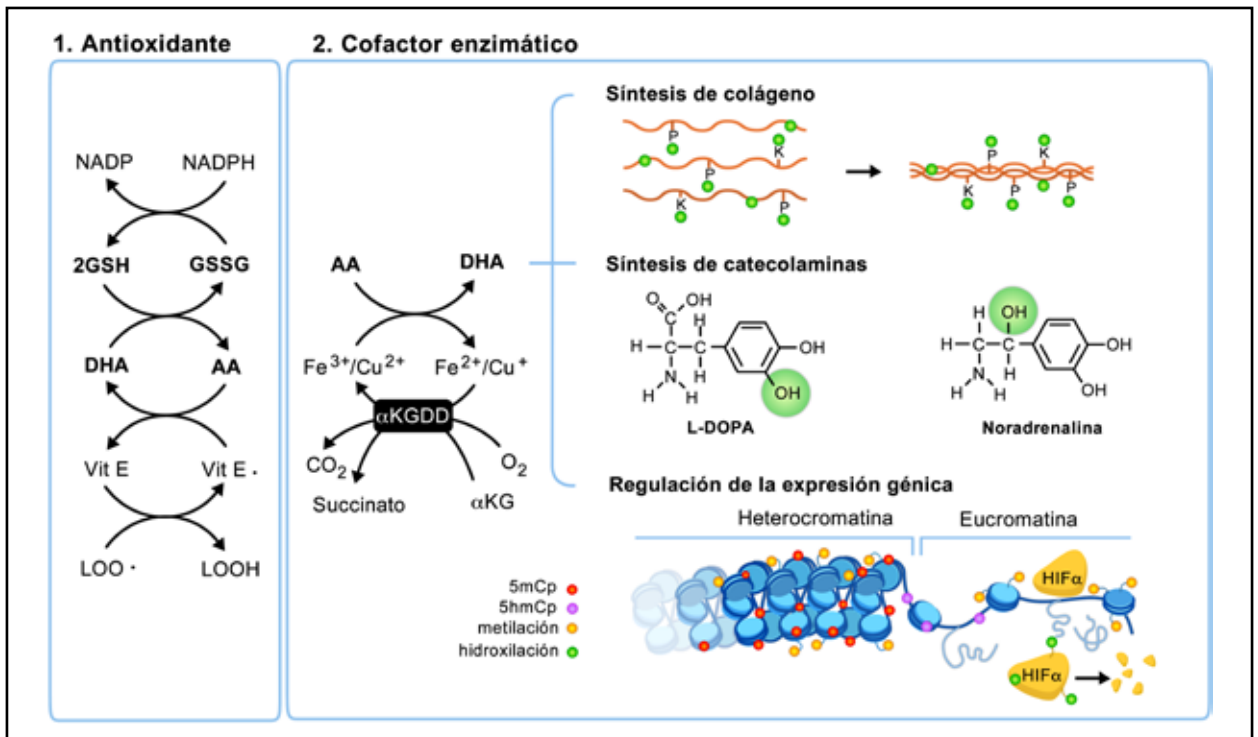


Figura 2: Funciones de la vitamina C. 1. Antioxidante. El ácido ascórbico regenera la vitamina E, la cual reduce peróxidos lipídicos y se regenera gracias al glutatión (GSH) 2. Cofactor enzimático. El ácido ascórbico es cofactor de enzimas oxigenasas dicetoglutarato dependiente (α KGDD) que hidroxilan el colágeno, la L-DOPA, la noradrenalina, el HIF α , la 5-metilcitosina (5mCp) y las histonas demetiladas.

300 mg/Kg diarios^{9,10}. Este valor es 300 veces superior a la IDR en humanos y revela la eficiencia y relevancia de los sistemas de reciclaje de vitamina C en especies incapaces de sintetizarla.

La vitamina C se concentra en tejidos glandulares (principalmente glándulas adrenales) y cerebro, y presenta los menores niveles en músculo y tejido adiposo⁷. Su deficiencia se denomina escorbuto y sólo se presenta cuando ha sido eliminada de la dieta por un periodo de uno a tres meses y la reserva corporal baja a menos de 350 mg, alcanzándose concentraciones menores a 17 μ M en plasma⁸. El escorbuto se caracteriza por presentar síntomas como fatiga, dolor articular, lesiones cutáneas en forma de petequias, sangrado de encías, facilidad para desarrollar hematomas y retraso en la curación de las heridas¹¹. Los primeros registros de esta enfermedad se remontan a la Edad Antigua en Egipto y Grecia². Posteriormente, se han hecho clásicos los relatos de los marinos del siglo XVI, que se embarcaban desde Inglaterra hacia el Este, en busca de las Indias, apodados limeys, ya que consumían jugo de lima (o limón) para prevenir el escorbuto¹². En Chile, los reportes históricos indican que los Chonos, aborígenes del extremo sur de Sudamérica, presentaban enfermedades periodontales asociadas a deficiencia de esta vitamina¹³. A pesar de la

existencia de distintos reportes de escorbuto a través de la historia, recién en 1930, Szent-Györgyi y Zilva aislaron e identificaron el principio activo que prevenía el escorbuto, denominándolo inicialmente como ácido hexurónico, para luego tomar el nombre de ácido ascórbico¹⁴.

Ingesta de Vitamina C, situación en el mundo y en Chile

La incidencia mundial de escorbuto en la actualidad es desconocida. La información recopilada entre los años 1960 y 2011 evidencia que el 20% de la población mundial ingiere menos vitamina C que lo recomendado, con mayor prevalencia en la población del sur y sureste asiático y con menor prevalencia en los países desarrollados con altos ingresos¹⁵. Por lo general, una deficiencia en este y otros micronutrientes se asocia a un estado de malnutrición general, presentándose principalmente en ancianos, indigentes, alcohólicos y desnutridos^{16,17}. En países desarrollados, como Canadá, la deficiencia de vitamina C es de 12% en la población general, y de 15% en adultos mayores, mientras que en Francia es de 12% en hombres, y 6% en mujeres^{16,18}. Por otro lado, en Estados Unidos, la deficiencia de vitamina C es de un 7% en la población general, con mayor presencia en hombres entre 20 y 39 y mayores de 60 años, y en la población caucásica no-hispanica¹⁹. Otros

estudios reportan ingesta de vitamina C superior a 60 y 80 mg/día en España y en Chile, respectivamente, con un valor ligeramente superior en mujeres sobre hombres en el estudio chileno. Sin embargo, la última Encuesta Nacional de Salud reporta una ingesta diaria promedio de 52,5 mg/día, valor ligeramente inferior a la IDR^{11,20,21}. Otra población susceptible de sufrir deficiencia de vitamina C son los niños entre 6 y 12 meses de edad, debido a una alimentación baja en frutas y vegetales y al consumo de leche de baja calidad²². Un estudio en población tailandés evidenció deficiencia de vitamina C en niños entre 6 meses y 9 años de edad que estuvieron hospitalizados por largo tiempo y fueron alimentados con leche UHT (ultra-high temperature), debido a que la vitamina C es inactivada por el calor²³. Por último, un estudio en población australiana evidenció que los diabéticos son otra población de riesgo para la deficiencia de vitamina C, los que, presentan niveles plasmáticos de AA menores de 20 μM . Este escorbuto sub-clínico incrementa los problemas asociados a mala cicatrización en esta población²⁴. En el caso de individuos que están bajo alimentación parenteral/enteral, la IDR de vitamina C a administrar depende principalmente del grupo etario al que corresponda. En adultos se debiera administrar entre 100 y 200 mg diarios, pero podría ser necesario administrar una mayor dosis si se encuentran en UCI o UTI^{25,26}. Por otro lado, en el caso de pacientes sometidos a cirugía bariátrica, se recomienda incluir en su dieta suplementos multivitamínicos estándares que aseguren el cumplimiento de la IDR²⁷.

En Estados Unidos, el último National Health and Nutrition Examination Survey, que incluye 16.000 individuos, reporta valores plasmáticos de AA de 38,6 μM en varones y de 58,0 μM en mujeres¹⁹. En Chile, por otro lado, se encontraron niveles de 54,5 μM en mujeres de estratos socio-económicos bajo y medio-bajo y de 85,4 μM en las estratos alto y medio-alto, revelando que se presenta una ingesta adecuada de vitamina C en nuestro país y que hay una asociación directa entre los niveles plasmáticos de esta vitamina y el nivel socio-económico²⁸.

Acción benéfica de la Vitamina C

El efecto protector de la vitamina C sobre el resfrío común es una creencia popular muy arraigada en la población mundial, que tiene su origen en los postulados del premio Nobel de Química, Dr. Linus Pauling²⁹. Sin embargo, un meta-análisis concluyó que la suplementación con AA sólo reduce la incidencia de resfrío común en personas que desarrollan actividad física intensa, no en la población general³⁰. Por otro lado, se ha reportado que la vitamina C posee una acción anti-inflamatoria, asociada a la reducción en la secreción de citoquinas pro-inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral, la interleuquina-23 y la proteína C reactiva³¹.

La relación entre vitamina C y cáncer resulta ser bastante más compleja. El efecto del estrés oxidativo en el origen y propagación del cáncer está altamente documentado,

siendo uno de los factores que contribuyen al desarrollo de mutaciones, por lo que el consumo de vitamina C, así como el de otros antioxidantes tiene efectos benéficos en su prevención³². Por otro lado, los individuos con cáncer suelen tener bajos niveles plasmáticos de vitamina C y menor respuesta a la suplementación³³. Es posible que esta hipovitaminosis sea un efecto secundario de algunas terapias anti-cancerígenas o que se produzca debido a la mayor captación de vitamina C por parte de las células tumorales^{34,35}. A pesar de lo anterior, últimamente se ha reportado un efecto benéfico de la administración endovenosa de altas dosis de vitamina C en pacientes con cáncer, mediado por una posible acción pro-oxidante de esta vitamina que llevaría a la muerte apoptótica de las células cancerígenas de la periferia del tumor, impidiendo el desarrollo de angiogénesis y metástasis³⁶. Además, un meta-análisis que incluyó 10 estudios prospectivos observacionales, concluyó que la suplementación con 100 mg diarios de vitamina C disminuía en un 20% la mortalidad asociada al desarrollo de cáncer de mama³⁷.

A nivel de sistema nervioso, la vitamina C es cofactor de la enzima dopamina β -hidroxilasa, necesaria en la síntesis de norepinefrina desde dopamina y facilita la síntesis de dopamina mediante el reciclaje de tetrahidropterina, cofactor necesario para la acción de la enzima tirosina hidroxilasa¹ (Figura 2). También participa en los procesos de maduración neuronal durante el desarrollo embrionario, en la neurotransmisión y en la inmunomodulación, actúa como antioxidante neuronal y como supresor de la formación del péptido beta-amiloide y de la excitotoxicidad mediada por glutamato³¹. Estudios *in vitro* y en modelos animales han evidenciado efectos protectores del AA en enfermedades neurodegenerativas, principalmente en Alzheimer y Parkinson, mientras que en personas con déficit cognitivo leve se han encontrado bajos niveles de vitamina C^{38,39}.

Numerosos estudios epidemiológicos han observado que los individuos con los niveles más altos de AA plasmático presentan un menor riesgo de enfermedades cardiovasculares, aunque existe una alta variabilidad en los niveles plasmáticos reportados y controversia en los resultados^{40,41}. Por ejemplo, un estudio realizado en Dinamarca pudo determinar que un aumento de 20 μM en los niveles de AA plasmático provoca un 20% de reducción del riesgo de mortalidad por todas las causas y una reducción relativa del 9% en el riesgo de insuficiencia cardíaca⁴².

El AA también regula la expresión génica por al menos tres mecanismos distintos que involucran enzimas con actividad dioxigenasa: la hidroxilación del factor inducido por hipoxia (hipoxia-inducible factor, HIF α), que regula la expresión de genes relacionados con supervivencia celular y remodelación tisular; la hidroxilación de la 5-metil-citosina, que facilita la remoción de ésta marca epigenética, provocando la descompactación de la cromatina; y la activación de desmetilasas de las histonas que, bajo un complejo código epigenético, activa o reprime genes^{4,43} (Figura 2). Estas acciones de la vitamina C pueden ser importante en las

primeras etapas del desarrollo y estar desreguladas en el escorbuto y en las enfermedades neurodegenerativas. También podrían estar asociadas a los efectos benéficos de esta vitamina como anti-inflamatorio y anti-cancerígeno^{4,31}.

Factores que influyen en la homeostasis de Vitamina C

La absorción de la vitamina C depende directamente de la dosis ingerida, si la ingesta es menor de 100 mg diarios (2-3 frutas y/o verduras), se absorbe entre el 80 y el 90%; mientras que si es de 200 mg diarios (4-5 frutas y/o verduras), se absorbe totalmente, alcanzando una concentración plasmática de 80-90 μM ^{44,45}. Por otro lado, se presenta una disminución progresiva de la absorción de vitamina C con dosis mayores a 500 mg, por ejemplo, al ingerir 3 g, sólo se absorbe un 40% y además, se presenta diarrea¹⁹. La reabsorción renal de vitamina C también depende de la dosis ingerida, en este caso, con dosis mayores a 80 mg/día se comienza a saturar su reabsorción, apareciendo en la orina como AA, DHA o productos hidrolizados³ (Figura 1).

El AA es incorporado a las células a través de los

co-transportadores sodio-ascorbato (*sodium-vitamin C transporters, SVCTs*), de los cuales existen dos isoformas, SVCT1 y SVCT2. El SVCT1 es responsable del transporte activo secundario de L-ascorbato desde la superficie luminal de la mucosa gastrointestinal (íleon) y de su reabsorción en el túbulo proximal renal y determina los niveles plasmáticos de la vitamina; mientras que el SVCT2 es ubicuo y es responsable de su bioacumulación^{44,46} (Figura 3). Algunos transportadores facilitativos de glucosa (*glucose facilitative transporters, GLUTs*), como GLUT1, GLUT2, GLUT3 y GLUT10 transportan la forma oxidada de la vitamina C, el DHA^{47,48}. La letalidad de ratones knock-out de SVCT1 y SVCT2 revela la importancia de ambos transportadores en la homeostasia de la vitamina C y descarta una participación suficientemente relevante de los transportadores GLUTs en este proceso, capaz de compensar la función de los SVCT^{46,49}. Sin embargo, el DHA atraviesa las barreras hemato-encefálica y hemato-testicular y es la única forma de vitamina C captada por los eritrocitos y los leucocitos (Figura 3)³¹. Otras proteínas que influyen en las concentraciones intracelulares de AA son las enzimas DHA reductasas, como

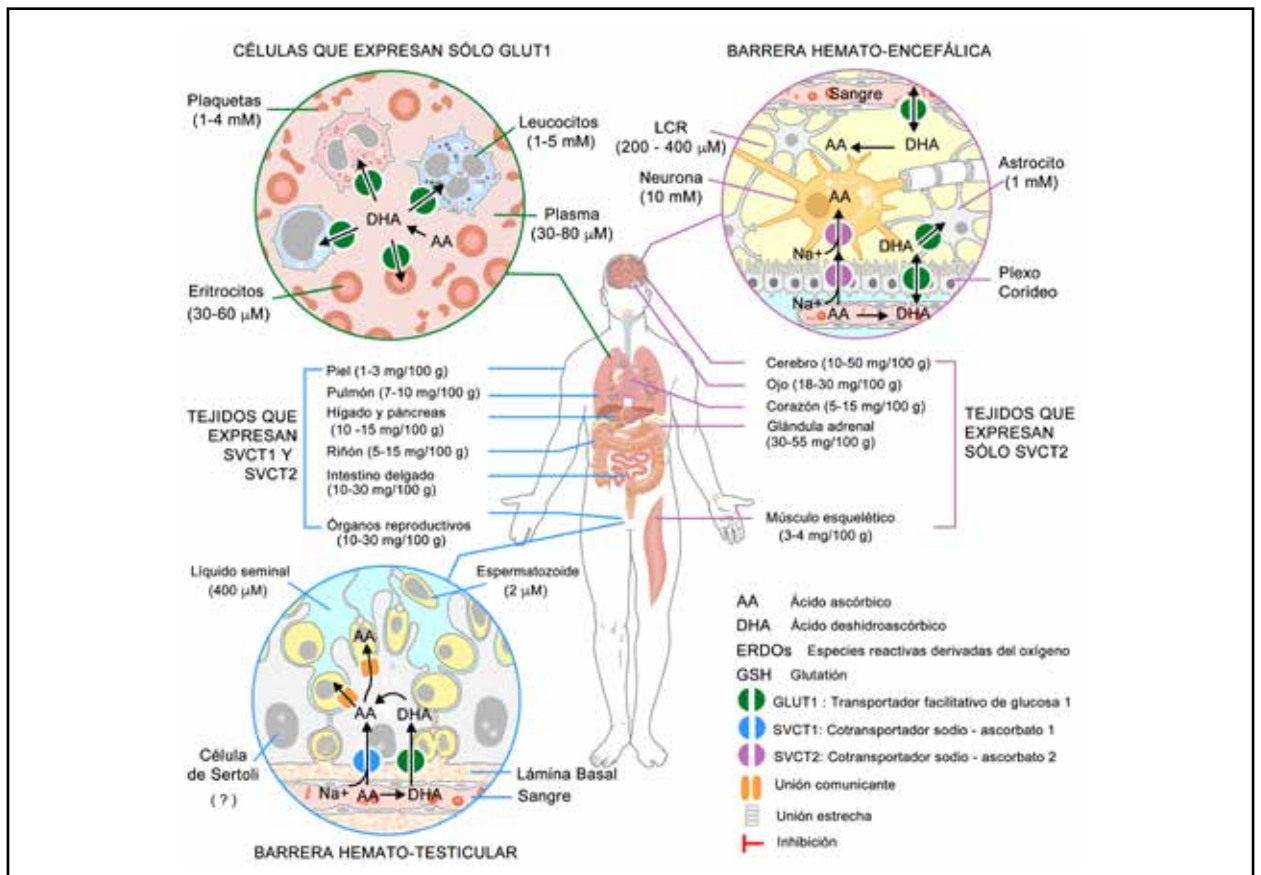


Figura 3: Niveles tisulares de vitamina C y distribución de sus transportadores. Se presentan las concentraciones de vitamina C en diversos órganos, tejidos y tipos celulares, expresadas como mg/100g de tejido húmedo, mM o μM . Se destacan los transportadores de vitamina C expresados en las barreras hemato-encefálica, hemato-testicular y la captación de ácido deshidroascórbico por las células sanguíneas mediante el transportador de glucosa GLUT1.

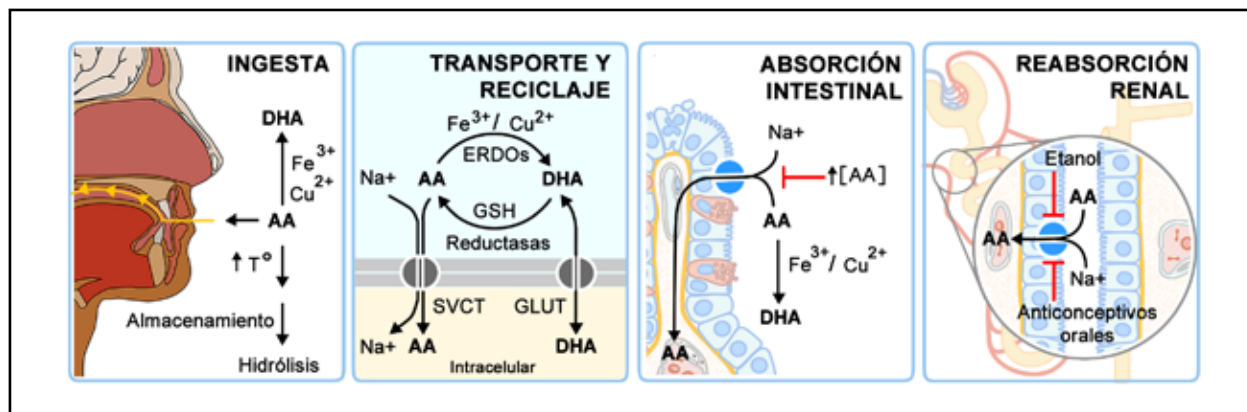


Figura 4: Factores relacionados con la homeostasis de la vitamina C. Se presentan los cuatro factores que determinan los niveles plasmáticos de vitamina C: ingestión, absorción intestinal, reabsorción renal y transporte y reciclaje. El umbral que alcanza la vitamina C en plasma es 250 μ M.

las glutatión S-transferasas y las tioredoxinas, que reducen el DHA a AA usando glutatión como cofactor, cumpliendo un rol en el reciclaje y al acumulación de vitamina C⁵⁰. En resumen, la homeostasis de la vitamina C está controlada principalmente por cuatro sistemas reguladores: (i) absorción intestinal (biodisponibilidad); (ii) acumulación y distribución en tejidos; (iii) tasa de utilización y reciclaje; (iv) excreción y reabsorción renal. En cada uno de ellos participan transportadores SVCT y GLUT de expresión tejido-específicos (Figura 4)^{7,49}. Cualquier alteración en alguno de estos sistemas puede desencadenar una deficiencia moderada de AA. El sistema resulta aún más complejo, ya que se ha encontrado que altas dosis de AA producen una disminución en la expresión de SVCT1 en células de carcinoma de colon *in vitro*⁴⁶, lo que también podría observarse *in vivo*. Además, algunos metales con dos estados de oxidación (cobre, hierro, mercurio, manganeso) catalizan la oxidación del AA a DHA, afectando su absorción, lo que podría presentarse en localidades con agua de mayor dureza². Por otro lado, la aspirina, los anticonceptivos orales, el alcohol y el estrés aumentan la excreción de AA, y serían otros factores a considerar para definir la ingestión diaria individual de vitamina C (Figura 4)².

La variación genética en los SVCT también influye en los niveles de vitamina C. El gen de SVCT1, codificado en el cromosoma 5 (5q31.2) posee 1797 pb, 16 exones y más de 1.500 SNP (*single nucleotide polymorphism*, polimorfismos de un sólo nucleótido)⁷. Los cuatro SNPs más prevalentes, ubicados en los exones 4 y 8 corresponden a las sustituciones C180T (I60I), A652G (I218V), A772G (M258V) y G790A (V264M) y se asocian con una disminución en el transporte de AA entre 50 y 75%⁷. Por otro lado, otros dos SNPs ubicados en regiones intrónicas, se asocian a menores niveles de AA en plasma y humor acuoso, mientras que uno ubicado en la región 5' no traducida (5'UTR), se asocia a mayores niveles de AA plasmático^{7,45}. El gen de SVCT2, por su parte, está situado en el cromosoma 20 (20p12.2),

presenta 17 exones y supera en 10 veces el tamaño del gen de SVCT1 y el número de SNPs que presenta⁷. Algunos SNPs encontrados en los exones 8 y 11 y en los intrones 2 y 3 de SVCT2 se han asociado con susceptibilidad a parto prematuro, cáncer de cuello y del tracto digestivo^{45,51}. Se postula que las variantes genéticas de SVCT2 podrían influir en los niveles de AA intracelular, en la síntesis de colágeno y/o en la defensa antioxidante^{51,52}. Por otro lado, los SNPs en proteínas relacionadas con el reciclaje del AA también se asocian con niveles reducidos de vitamina C, como el homocigoto para el alelo Hp2 de la haptoglobina y el genotipo GSTM1-nulo de la glutatión-S-transferasa⁵³.

Fuentes dietarias de vitamina C

La vitamina C está presente en diversas frutas y vegetales, siendo más conocida su presencia en las frutas cítricas, que aportan el 44% de su ingestión. El resto del aporte diario de vitamina C está dado por el consumo de verduras, como el tomate y la coliflor (32,8%), y por el consumo de bebidas, salsas, lácteos y huevos (12,5 %)¹¹. En las frutas y verduras, la fibra y compuestos como flavonas y taninos son capaces de quelar metales e impedir la oxidación del AA, favoreciendo la absorción de esta vitamina². Otras consideraciones importantes sobre el consumo de vitamina C son: su solubilidad en agua, su inestabilidad a altas temperaturas, su descomposición al almacenarse en condiciones aeróbicas y anaeróbicas, y que sus niveles son máximos en frutas y vegetales maduros².

Entre los frutos con mayor contenido de vitamina C, está la ciruela kakadu, el Camu camu y la rosa mosqueta, que superan los 2 g de vitamina C por cada 100 g de fruto⁵⁴. Sin embargo, estos alimentos no son comúnmente consumidos en Chile, porque no se producen o no forman parte de nuestra cultura culinaria. Las frutas que presentan mayores concentraciones de vitamina C y que son de uso común en nuestro país se presentan en la tabla 1^{54,39}. Existen

frutas y vegetales que presentan niveles de vitamina C sobre los 40 mg/100 g de alimento, pero son consumidos cocidos, como la papaya, el brócoli, los repollos bruselas y las espinacas, perdiendo hasta un 90% de su contenido de vitamina C, según método de cocción⁵⁵.

Si bien resulta fácil cumplir con la IDR de vitamina C consumiendo de 3 a 5 porciones de frutas y/o verduras frescas^{8,9}, existen varios trabajos en poblaciones estudiantiles de países de Latinoamérica, incluyendo Chile, que demuestran la existencia de una mal nutrición generalizada, asociada a malos hábitos alimentarios y bajo consumo de alimentos saludables^{56,57}. Por ejemplo, un estudio que incluyó jóvenes de 54 instituciones de educación superior de 11 regiones de Chile, reveló que sólo el 9,3% tiene una dieta saludable⁵⁷, mientras que nuestros datos preliminares, de un estudio realizado sobre 350 estudiantes universitarios de Concepción, revelan que un 25% tiene una alimentación saludable (datos no publicados). Una deficiencia de vitamina C produciría alteraciones del balance redox que aceleraría el envejecimiento y el desarrollo de enfermedades como aterosclerosis, diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia, enfermedades neurodegenerativas e infertilidad femenina, debido principalmente al deterioro progresivo de los vasos sanguíneos a nivel cardíaco y cerebral⁵⁷. Resulta fundamental continuar educando a la población, concientizándolos a seguir un estilo de vida saludable, priorizando el consumo de productos naturales y frescos sobre los productos procesados o envasados, evitando problemas nutricionales carenciales, como la hipovitaminosis de vitamina C.

En resumen, la ingesta de vitamina C es el principal factor que determina sus niveles plasmáticos en humanos, pues condiciona su absorción intestinal y su reabsorción renal. Debido a lo anterior y a la existencia de sistemas de reciclaje muy eficientes, no se justifica consumir dosis de vitamina C mayores a la IDR. Por otro lado, la mantención

de una concentración intracelular óptima de vitamina C es de vital importancia para que actúe como antioxidante y cofactor enzimático y para que no actúe como pro-oxidante o interfiera con otros procesos celulares.

Contribuciones: MV, MM y LM redactaron el manuscrito. CT, FD y CCM revisaron críticamente el manuscrito. LM diseñó las figuras y FD las elaboró. LM es el responsable final del manuscrito.

Declaración: Todos los autores revisaron y aprobaron el documento. Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tóth SZ, Lőrincz T, Szarka A. Concentration does matter: the beneficial and potentially harmful effects of ascorbate in humans and plants. *Antioxid Redox Signal* 2018; 29(15): 1516-1533.
2. Clemetson CAB. *Vitamin C. United States: CRC Press. 1989.*
3. Nemet I and Monnier VM. Vitamin C degradation products and pathways in the human lens. *J Biol Chem* 2011; 286(43): 37128-37136.
4. Cimmino L, Neel, BG, aifantis I. Vitamin C in stem cell reprogramming and cancer. *Trends Cell Biol* 2018; 28(9): 698-708.
5. Monsen ER. Dietary reference intakes for the antioxidant nutrients: Vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids. *J Am Diet Assoc* 2000; 100(6) :637-640.
6. Resolución Excenta 393/02. Fija directrices nutricionales sobre uso de vitaminas, minerales y fibras dietéticas en alimentos. MINSAL Chile 2002.
7. Michels AJ, Hagen TM, Frei B. Human genetic variation influences vitamin C homeostasis by altering vitamin C transport and antioxidant enzyme function. *Annu Rev Nutr* 2013; 33: 45-70.
8. Levine M, Wang J, Padayatty SJ, Morrow J et al et al. A new recommended dietary allowance of vitamin C for healthy young women. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(17): 9842-9846.
9. Levine M, Wang Y, Katz A, Eck P et al. Ideal vitamin C intake. *Biofactors* 2001; 15(2-4): 71-74.
10. Corpe CP, Tu H, Eck P, Wang J et al. Vitamin C transporter Slc23a1 links renal reabsorption, vitamin C tissue accumulation, and perinatal survival in mice. *J Clin Invest* 2010; 120(4): 1069-1083.
11. Valdes F. [Vitamin C]. *Actas Dermosifiliogr* 2006; 97(9): 557-568.
12. Pimentel L. Scurvy: Historical review and current diagnostic approach. *Am J Emerg Med* 2003; 21(4): 328-332.
13. Aspíllaga EA, Castro MM, Ocampo CG. Paleopathology and life-style - The Chonoan and Fuegian examples. *Am J Phys Anthropol* 1990; 81(2): 190.
14. Svírbely JL and Szent-Györgyi A. The chemical nature of vitamin C. *Biochem J* 1933; 27(1): 279-285.
15. Beal T, Massiot E, Arsenault JE, et al. Global trends in dietary micronutrient supplies and estimated prevalence of inadequate intakes. *PLoS One* 2017; 12(4): E0175554.
16. Gan RY, Eintracht S, Hoffer LJ. Vitamin C deficiency in a university teaching hospital. *J Am Coll Nutr* 2008; 27(3): 428-433.

Tabla 1. Contenido de Vitamina C de frutas y vegetales de consumo en Chile.

Nombre	Vitamina C (mg/100 g)
Pimiento Morrón Rojo	140
Kiwi	90
Pimiento Morrón Verde	80
Fresa	60
Cebollín	58
Repollo Morado	57
Naranja	50
Limón	40
Melón	40

17. Durán SA, Ulloa AA, Reyes SG. [Nutrient intake of Chilean older people according to body mass index]. *Rev Med Chil* 2014; 142(12): 1594-1602.
18. Mosdol A, Erens B, Brunner EJ. Estimated prevalence and predictors of vitamin C deficiency within UK's low-income population. *J Public Health* 2008; 30(4): 456-460.
19. Schleicher RL, Carroll MD, Ford ES, Lacher DA. Serum vitamin C and the prevalence of vitamin C deficiency in the United States: 2003-2004 national health and nutrition examination survey (NHANES). *Am J Clin Nutr* 2009; 90(5): 1252-1263.
20. Agüero SD, García SR, Gaete MC. Vitamin and minerals consumed food group by Chilean university students. *Nutr Hosp* 2013; 28(3): 830-838.
21. MINSAL; Chile. National Survey of Health 2010-2011. Ministerio de Salud. 2010.
22. Marinho LM, Capelli J de C, Rocha CM, Bouskela A, do Carmo CN et al. Situation of the supplementary diet of children between 6 and 24 months attended in the primary care network of Macae, RJ, Brazil. *Cien Saude Colet* 2016; 21(3): 977-986.
23. Ratanachu-Ek S, Sukswai P, Jeerathanyasakun Y, Wongtapradit L. Scurvy in pediatric patients: a review of 28 cases. *J Med Assoc Thai* 2003; 86(3): S734-740.
24. Christie-David DJ, Gunton JE. Vitamin c deficiency and diabetes mellitus - easily missed?. *Diabet Med* 2017; 34(2): 294-296.
25. Berger, MM. Vitamin c requirements in parenteral nutrition. *Gastroenterol* 2009; 137(Suppl 5): S70-S78.
26. Kuwabara H, Goseki N, Nakamura H, Tamai S, Baba H, Nakajima K. Patients with gastrointestinal tract disorders receiving parenteral nutrition need a higher dose of vitamin C. *Hepatogastroenterol* 2011; 58(105): 31-35.
27. Amaya García MJ, Vilchez López FJ, Campos Martín C, Sánchez Vera P, Pereira Cunill JL. [Micronutrients in bariatric surgery]. *Nutr Hosp* 2012; 27(2): 349-361.
28. Rozowski J, Cuevas A, Castillo O, Marin PP, Strobel P, Perez DD, et al. Differences in plasma antioxidants according to socioeconomic level in Chilean women. *Rev Med Chil* 2001; 129(1): 43-50.
29. Pauling L. Vitamin C and common cold. *JAMA* 1971; 216(2): 332.
30. Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:d000980.
31. Monacelli F, Acquarone E, Giannotti C, Borghi R et al. Vitamin C, aging and Alzheimer's disease. *Nutrients* 2017; 9(7): 670.
32. Halliwell B, Gutteridge J. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 3rd. USA: 1999.
33. Mikirova N, Casciari J, Riordan N, Hunninghake R. Clinical experience with intravenous administration of ascorbic acid: achievable levels in blood for different states of inflammation and disease in cancer patients. *J Transl Med* 2013; 11: 191.
34. Oliveira Ferreira da Mata AM, Oliveira Barros de Alencar MV, de Carvalho Melo Cavalcante AA, Borges da Silva B. Ascorbic acid in the prevention and treatment of cancer. *Rev Assoc Med Bas* 2016; 62(7): 680-686
35. Cabanillas, F. Vitamin C and cancer: What can we conclude-1,609 patients and 33 years later? *P R Health Sci J*, 2010; 29(4): 410-411; Author Reply 411-412.
36. Gonzalez MJ, Miranda-Massari JR, Duconge J. Vitamin C and cancer: What can we conclude-1,609 patients and 33 years later: comment on the article by Cabanillas. *P R Health Sci J* 2010; 29(4): 410-411; Author Reply 411-412.
37. Harris HR, Orsini N, Wolk A. Vitamin C and survival among women with breast cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2014; 50(7): 1223-1231.
38. Kocot J, Luchowska-Kocot D, Kietczkowska M, Musik I et al. Does vitamin C influence neurodegenerative diseases and psychiatric disorders? *Nutrients* 2017; 9(7): 659.
39. Pearson JF, Pullar JM, Wilson R, Spittlehouse JK et al. Vitamin C status correlates with markers of metabolic and cognitive health in 50-year-olds: findings of the CHALICE cohort study. *Nutrients* 2017; 9(8): pii: E831.
40. Al-Khudairy L, Flowers N, Wheelhouse R, Ghannam O et al. Vitamin C supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 3: Cd011114.
41. Moser MA and Chun OK. Vitamin C and heart health: a review based on findings from epidemiologic studies. *Int J Mol Sci* 2016; 12; 17(8): pii: E1328.
42. Kobylecki CJ, Afzal S, Davey Smith G, Nordestgaard BG et al. Genetically high plasma vitamin C, intake of fruit and vegetables, and risk of ischemic heart disease and all-cause mortality: a mendelian randomization study. *Am J Clin Nutr* 2015; 101(6): 1135-1143.
43. Pullar JM, Carr AC, Vissers MCM. The roles of vitamin C in skin health. *Nutrients* 2017; 12; 9(8). pii: E866
44. Figueroa-Méndez R and Rivas-Arancibia S. Vitamin C in health and disease: its role in the metabolism of cells and redox state in the brain. *Front Physiol* 2015; 6: 397.
45. May, JM. The Slc23 family of ascorbate transporters: ensuring that you get and keep your daily dose of vitamin C. *Br J Pharmacol* 2011; 164(7): 1793-801.
46. Rivas CI, Zuñiga FA, Salas-Burgos A, Mardones L et al. Vitamin C transporters. *J Physiol Biochem* 2008; 64(4): 357-75.
47. Rumsey SC, Kwon O, Xu GW, Burant CF, Simpson I, Levine M. Glucose transporter isoforms GLUT1 and GLUT3 transport dehydroascorbic acid. *J Biol Chem* 1997; 272(30): 18982-18989.
48. Corpe CP, Eck P, Wang J, Al-Hasani H, Levine M. Intestinal dehydroascorbic acid (DHA) transport mediated by the facilitative sugar transporters, GLUT2 and GLUT8. *J Biol Chem* 2013; 288(13): 9092-9101.
49. Lindblad M, Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J. Regulation of vitamin C homeostasis during deficiency. *Nutrients* 2013;5(8):2860-2879.
50. Kim SK, Kang SW, Chung JH, Park HJ et al. Genetic polymorphisms of glutathione-related enzymes (GSTM1, GSTT1, and GSTP1) and schizophrenia risk: a meta-analysis. *Int J Mol Sci* 2015; 16(8): 19602-19611.
51. Shaghghi MA, Kloss O, Eck P. Genetic variation in human vitamin C transporter genes in common complex diseases. *Adv Nutr* 2016; 7(2): 287-298.
52. Zanon-Moreno V, Asensio-Marquez EM, Ciancotti-Oliver L, Garcia-Medina JJ, Sanz P, Ortega-Azorin C, et al. Effects of polymorphisms in vitamin E, vitamin C, and glutathione peroxidase-related genes on serum biomarkers and associations with glaucoma. *Mol Vis* 2103, 19: 231-242.
53. Cho MR, Han JH, Lee HJ, Park YK, Kang MH. Purple grape juice supplementation in smokers and antioxidant status according to different types of GST polymorphisms. *J Clin Biochem Nutr* 2015; 56(1): 49-56.

54. Yang W, Xu H. Fermentation of vitamin C. In: Vandamme E. ARJ (ed.). *Industrial biotechnology of vitamins, biopigments and antioxidant*. Germany: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co., 2016; 7: 167-192.
55. Lee S, Choi Y, Jeong HS, Lee J, Sung J. Effect of different cooking methods on the content of vitamins and true retention in selected vegetables. *Food Sci Biotechnol* 2018; 27(2): 333-342.
56. Pi RA, Vidal PD, Brassesco BR, Viola L, Aballay LR. Nutritional status in university students: its relation to the number of daily intakes and macronutrients consumption. *Nutr Hosp* 2015, 31(4): 1748-1756.
57. Ratner RC, Hernández PJ, Martel JA, Atalah ES. [Food quality and nutritional status in university students of eleven Chilean regions]. *Rev Med Chil* 2012; 140(12): 1571-1579.