

## **PARA PUBLICACIÓN INMEDIATA**

**Servicio de Noticias de Medicina Ortomolecular, 26 de Agosto, 2020**

### **IMPACTO DE LA VITAMINA C MEGADOSE INTRAVENOSA EN LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON CÁNCER**

**Por Hugo Galindo Salom, Carlos Carrillo y Gladys Galvis**

(OMNS 26 de agosto de 2020) Este estudio observacional se realizó para evaluar el impacto de la megadosis de vitamina C intravenosa en la calidad de vida (CdV) de pacientes ambulatorios con cáncer terminal que experimentan efectos secundarios de las terapias contra el cáncer (radioterapia, quimioterapia, cirugía y / o hormonoterapia).

#### ***Métodos***

Le pedimos a los médicos de dos centros médicos en Bogotá, Colombia, que identificaran a los pacientes con cáncer que experimentan efectos secundarios de los tratamientos convencionales y a los que se les ha recetado vitamina C intravenosa en dosis altas (HDIVC) como parte de su tratamiento. El protocolo HDIVC utilizado con pacientes con cáncer terminal en los centros médicos de Bogotá utiliza 140 gramos de HDIVC durante 7 días.

Los médicos del centro médico explicaron el estudio a los pacientes identificados, solicitaron su consentimiento y les pidieron que completaran el cuestionario de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer EORTC-QLQ C30 versión 3 (QLQ-30) antes de su tratamiento con HDIVC. 22 pacientes ingresaron al estudio, 19 completaron. Nuestro estudio observacional comparó los datos pre y post HDIVC QLQ-30 para estos 19 pacientes.

Los datos sin procesar de QLQ-30 recopilados se puntuaron de acuerdo con las directrices de la EORTC y también se organizaron en 5 categorías; Actividad doméstica, actividad diaria (rutinaria), actividad emocional y calidad de vida general (puntaje del paciente). Se presentan los resultados sumados de los datos brutos para cada una de estas categorías y un cambio porcentual de los resultados de la calidad de vida después del tratamiento con HDIVC.

#### ***Resultados***

Para las puntuaciones de la escala QLQ-30, se observaron mejoras significativas en la calidad de vida ( $p < 0,01$ ) para: estado de salud global / calidad de vida, funcionamiento físico, funcionamiento de roles, funcionamiento emocional, funcionamiento social, fatiga, dolor, insomnio y mejoras significativas en la calidad

de vida ( $p < 0,05$ ) se observaron para: náuseas y vómitos, disnea, pérdida de apetito. Para los datos brutos, las mejoras de cambio porcentual media  $\pm$  DE en la calidad de vida observadas fueron: actividad doméstica (20,99%  $\pm$  33,53%), actividad rutinaria (30,98%  $\pm$  22,40%), actividad emocional (33,22%  $\pm$  21,18%), suma de doméstica + Rutina + Emocional (31,49%  $\pm$  18,21%), CV general (100,21%  $\pm$  140,86%).

## **Conclusiones**

**En general, la aplicación de altas dosis de vitamina C intravenosa tuvo un efecto positivo significativo en la calidad de vida de los pacientes en todas las categorías.** No se informaron efectos secundarios significativos de la administración de dosis altas de vitamina C por vía intravenosa.

## **Antecedentes**

Una literatura significativa apoya la relación entre el consumo farmacológico de vitamina C y la salud de animales y humanos (1). Ahora está bien establecido que las megadosis de vitamina C tienen funciones mucho más allá de su uso clásico temprano en el tratamiento del escorbuto. Tiene funciones bien establecidas en la formación de colágeno (2), colesterol (3) algunas hormonas (4), y la conmutación epigenética de la citoquina metilada en la región promotora de los genes (5). El ácido ascórbico también actúa como un potente antioxidante y eliminador de radicales libres que reducen la inflamación en numerosos procesos de enfermedades, como la sepsis (6), quemaduras (7) and cáncer (8). También aumenta la absorción de hierro inorgánico mediante la reducción del ión férrico a ferroso. (9).

Una dosis típica de HDIVC utilizada en el tratamiento y la investigación durante más de dos décadas ha sido de 60 gramos (10). Más recientemente se ha utilizado una amplia variedad de dosis y esquemas de dosis. Una reseña reciente (11) detalla varios estudios que examinan múltiples dosis y esquemas de dosis que muestran que la vitamina C tiene efectos significativos sobre la inflamación en el cáncer, y que la vitamina C suele estar muy agotada en pacientes con cáncer que se someten a tratamientos estándar. El uso de HDIVC junto con tratamientos médicos contra el cáncer en la investigación y el tratamiento clínicos se está generalizando ahora. Una revisión reciente (12) analiza la deficiencia de vitamina C en el cáncer, los beneficios en la calidad de vida y el manejo de los efectos secundarios con HDIVC en pacientes con cáncer, la reducción de la inflamación en pacientes con cáncer y revisa los rangos de dosis y algunos de los mecanismos entendidos para HDIVC en el cáncer.

Desde la propuesta del dos veces ganador del Premio Nobel Linus Pauling sobre la eficacia y la necesidad de administrar megadosis de vitamina C por vía intravenosa (aproximadamente 10 gramos por dosis), en lugar de solo por vía oral, para mejorar el resultado de los pacientes con cáncer, los investigadores que estudian la vitamina C en el cáncer han continuado buscando encontrar las dosis

adecuadas de vitamina C, cuando se administra por vía intravenosa en esta patología (13). La cohorte de pacientes incluida en el estudio de cáncer de Pauling y Cameron no había recibido ninguna terapia citotóxica ni radioterapia significativa que pudiera haber resultado en una estimulación inmunológica más significativa después de la megadosis de vitamina C intravenosa. (14). La farmacocinética de concentraciones más altas de vitamina C que se pueden alcanzar en el torrente sanguíneo mediante la administración intravenosa en comparación con la administración oral está bien establecida. (15).

El concepto de Calidad de vida (QoL) apareció por primera vez en 1948, cuando la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió la "salud" como un completo bienestar físico, mental y social; reemplazando un concepto más antiguo de salud como la ausencia de enfermedad o dolencia. La definición actual, aunque criticada por la dificultad de definir y medir el bienestar, sigue siendo ideal. Posteriormente, el término calidad de vida (CV) evolucionó de una definición puramente conceptual a una serie de escalas. Esta nueva definición mide la percepción general del individuo. Una herramienta de uso común para medir la calidad de vida en pacientes con cáncer es el cuestionario de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer EORTC-QLQ C30 versión 3 (QLQ-30) (16). El QLQ-30 se puntúa en escalas que miden la funcionalidad, el dolor y la discapacidad y escalas emocionales que están influenciadas por las experiencias personales y las expectativas de una persona. (17).

De varios estudios previos es evidente que la vitamina C en dosis altas mejora la calidad de vida en pacientes con cáncer. Cameron y Pauling en 1976 (14) demostraron que la megadosis de vitamina C intravenosa (dosis típica de 10 g) junto con la vitamina C oral no solo mejoraba la calidad de vida de los pacientes con cáncer sino que en promedio aumentaba la duración de la supervivencia. Vollbracht y col. en 2011 (18) estudiaron el efecto de 7,5 g de vitamina C por vía intravenosa semanalmente sobre la calidad de vida de los pacientes con cáncer que reciben terapia tumoral estándar y cuidados posteriores. La puntuación de intensidad de los síntomas fue casi el doble en el grupo de placebo en comparación con el grupo de VCI. Ou et al en 2017 (19) realizaron un estudio farmacocinético y de calidad de vida en China en pacientes que recibieron electrohipertermia junto con dosis altas de vitamina C intravenosa para el cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado. Observaron mejoras significativas en las puntuaciones de función física de EORTC QLQ-30 y las puntuaciones de síntomas para todos los rangos de dosis altas de vitamina C intravenosa probados; 1.0 g / kg, 1.2 g / kg y 1.5 g / kg - 60 a 90 gramos de vitamina C para una persona de 60 kg. Takahashi y col. (20) en 2012 observaron el uso de un protocolo de dosis alta de Riordan: dosis ajustada después del tercer día de tratamiento con VCI para que cada paciente alcanzara una concentración plasmática de vitamina C de 350 mg%, por lo general aprox. 140 g IVC por semana. El estudio se llevó a cabo en varios centros de Japón y observó aumentos drásticos en las puntuaciones generales de calidad de vida de la EORTC QLQ-30 en un grupo de 60 pacientes después de 2 y 4 semanas de tratamiento con HDIVC. Yeom y col. en 2007 (21) utilizaron 10 g de IVC en 2 dosis

con 3 días de diferencia en pacientes con cáncer y midieron el cambio en la calidad de vida con el cuestionario QLQ-30. Encontraron una mejora significativa en la calidad de vida en múltiples funciones y escalas de síntomas. Carr y col. (11) revisaron varios ensayos y estudios de casos que informaron efectos positivos de HDIVC sobre la calidad de vida en pacientes con cáncer con o sin quimioterapia. Señalan que las limitaciones típicas en los estudios de calidad de vida de HDIVC en cáncer son: los estudios no utilizan un control de placebo, los estudios no examinan los efectos de rango de dosis y los estudios no miden la duración de la eficacia de una dosis. Bazzan y col. en 2018 (22) examinó retrospectivamente los efectos de HDIVC en 86 pacientes del Hospital de la Universidad Thomas Jefferson durante un período de 7 años. Descubrieron que la HDIVC en general era segura, bien tolerada y eficaz para mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

La terapia con megadosis de vitamina C se ha utilizado con seguridad durante más de 50 años en países desarrollados como tratamiento médico complementario para el cáncer. Observamos prospectivamente los efectos de la terapia con vitamina C intravenosa sobre la calidad de vida en un grupo de pacientes colombianos con cáncer avanzado, para quienes los tratamientos oncológicos convencionales estaban produciendo efectos secundarios. Nuestro objetivo era observar los efectos de la vitamina C en dosis altas en nuestra población y ver cómo se compara con otros resultados de todo el mundo.

## **MÉTODOS**

Se trata de un estudio observacional, analítico, prospectivo y comparativo (los pacientes rellenan un cuestionario tanto antes como después del tratamiento). El cuestionario es la organización europea para la investigación y el tratamiento de la calidad de vida del cáncer EORTC QLQ-C30 versión 3 (16).

## **Declaraciones de Derechos Humanos y Consentimiento Informado**

Todos los procedimientos seguidos estaban de acuerdo con las normas éticas de la Declaración de Helsinki de 1964 y sus modificaciones posteriores. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes para ser incluidos en el estudio.

## **COLLECTION OF BASIC INFORMATION (Patient Questionnaire)**

El método más validado que se utiliza hoy en día en todo el mundo para medir la calidad de vida ha sido desarrollado por la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer y se llama EORTC QLQ-C30 versión 3 (16).

La EORTC es una organización internacional en la que investigadores de diferentes países participan en la investigación del cáncer; en este caso con especial énfasis en QoL pacientes que padecen cáncer (17).

Nuestra población de referencia son los pacientes adultos ambulatorios de la ciudad de Bogotá (Colombia) con algún diagnóstico de cáncer maligno que reciben tratamientos convencionales que incluyen quimioterapia, radioterapia y / o hormonoterapia.

### **Idoneidad para el tratamiento y consentimiento**

A todos los pacientes que reciben HDIVC en los centros médicos de Bogotá se les prueba que son médicamente aptos para recibir HDIVC antes del tratamiento. Esto incluye verificar las contraindicaciones y completar las pruebas para a) Perfil químico sérico con electrolitos, b) Conteo sanguíneo completo (CBC) con diferencial y c) G6PD de glóbulos rojos (debe ser normal). Todos los pacientes que reciben HDIVC han firmado formularios de consentimiento.

Solicitamos a los médicos del centro médico que identificaran a los pacientes ambulatorios adecuados según los criterios de inclusión y exclusión:

### **Criterios de Inclusión**

Adulto (18 años o más)

Paciente ambulatorio externo (ambulatorio) con un diagnóstico de cáncer maligno activo de 5 años (o menos) en tratamiento con quimioterapia, radio, terapia hormonal o cirugía.

Persona que puede leer, comprender y responder el cuestionario EORTC QLQ-C30 versión 3.

No hay evidencia de deficiencia de G6PD o función renal anormal.

### **Criterios de Exclusión**

Menores de 18 Años de Edad.

Estar hospitalizado (internado)

No recibir tratamiento con quimioterapia, radioterapia y / o terapia hormonal.

No puede leer, comprender y responder el cuestionario EORTC QLQ-C30 versión 3.

Los pacientes con los siguientes cánceres fueron reclutados en nuestro estudio; Cáncer de mama, carcinoma mioepitelial, cáncer de ovario, carcinoma de riñón, linfoma no Hodgkin, mesotelioma pleural, sarcoma pleomórfico, carcinoma gástrico, adenocarcinoma de estómago, macroadenoma cerebral, cáncer de

pulmón, astrocitoma del lóbulo frontal, cáncer de intestino transverso, adenocarcinoma ductal, carcinoma de vejiga cáncer.

## **VITAMINA C INTRAVENOSA UTILIZADA POR LAS CLÍNICAS DE BOGOTÁ:**

Vitamina C como solución de ascorbato de sodio. Cada vial contiene 100 ml, con 11,2 gramos de ascorbato de sodio para inyección equivalente a 10 gramos de ácido ascórbico. Laboratorio de fabricación: Biological Therapies, Victoria Australia

Registrada en Colombia INVIMA 2016M-0012358-R1

En los centros médicos de Bogotá, los pacientes con cáncer que reciben HDIVC reciben un protocolo estándar. El protocolo se basa en el trabajo de los Dres. Riordan y Hunninghake et al. [\(23\)](#) pero está modificado para su uso en Colombia. El protocolo que observamos fue utilizado por los médicos del centro médico (H. Prieto, S. Rojas, R. Leudo) capacitados en terapias con nutrientes inyectables.

La Clínica Riordan mantiene una versión en línea del protocolo Riordan original. [\(24\)](#).

*Afirma que "La investigación y la experiencia han demostrado que un objetivo terapéutico de alcanzar una concentración plasmática máxima de ~ 20 mM (350-400 mg / dL) es más eficaz. (No hay aumento de la toxicidad para los niveles plasmáticos de vitamina C posteriores a la VCI hasta 780 mg / dL). El primer nivel en plasma post-VCI después de la VCI de 15 gramos ha demostrado ser clínicamente instructivo: los niveles por debajo de 100 mg / dL se correlacionan con niveles más altos de estrés oxidativo existente, presumiblemente debido a una mayor carga tumoral, daño por quimioterapia / radiación, infección oculta u otro daño oxidativo, como fumar."*

En Colombia, no se dispone de mediciones de los niveles plasmáticos de vitamina C posteriores a la VCI para determinar la carga oxidativa (al 15 de mayo de 2016). Desde 2013, los médicos de los centros médicos han estado utilizando la prueba europea patentada Vit C (Free Radical Analytical System 4, Evolve Italy TM); Es relevante mencionar que el Organismo Regulador en Colombia, INVIMA, solo ha aprobado una concentración de 100 mg / mL para VCI. Por las razones antes mencionadas, el Protocolo Americano de Riordan se ha ajustado a las condiciones colombianas (prueba y concentración).

### **Products**

Solución de ascorbato de sodio: vial de 11,2 g en 100 ML (equivalente a 10 gr de ácido ascórbico)  
(Biological Therapies, Australia): se utilizan varias cantidades en cada ocasión entre 15 gy 50 g de ácido ascórbico equivalente.

100 ml de agua para preparaciones inyectables.

Sulfato de magnesio: ampolla de 10 ml de Mg So<sub>4</sub> al 20% (2,5 gr x 10 ML)

(Ryan Laboratorio, Colombia)

### **Administración de IVC (dosis): 14 viales = 140 gramos en 5 dosis**

Las contraindicaciones, precauciones y posibles efectos secundarios se describen en detalle en el Protocolo de Riordan. [\(24\)](#).

Después de completar una prueba de estrés oxidativo (Free Radical Analytical System, FRAS 4) y después de que los pacientes hayan completado el cuestionario Pre-HDIVC QLQ-30, el médico que lo administra comienza con una serie de tres infusiones consecutivas de IVC a 15, 25 y 50 gramos dosis. Después de las tres primeras IVC, el paciente está programado para continuar con una dosis de IVC de 25 gramos dos veces por semana.

#### **Día 1:**

Vitamina C IV 15 g (1,5 viales de Ascorbato de sodio equivalente a 15 g de ácido ascórbico) en 150 cc de SSN (o LR). Velocidad de infusión IV de 0.5-1.0 g x min (15-30 min) + 1 CC de Sulfato de Magnesio. Volumen total = 301 cc

---

#### **Día 2:**

Vitamina C IV 25 g (2,5 viales de Ascorbato) en 250 cc de SSN (o LR). Velocidad de infusión IV de 0.5-1.0 g x min (25-50 min) + 2 CC de Sulfato de Magnesio. Volumen total = 502 cc

---

#### **Día 3:**

Vitamina C IV 50 g (5 viales de Ascorbato) en 500 cc de WFI. Velocidad de infusión IV de 0.5-1.0 g x min (50-100 min) + 4 CC de Sulfato de Magnesio. Volumen total = 1004 cc

---

#### **Día 4: (3 días después del día 3)**

Vitamina C IV 25 g (2,5 viales de Ascorbato) en 250 cc de SSN (o LR). Velocidad

de infusión IV de 0.5-1.0 g x min (25-50 min) + 2 CC de Sulfato de Magnesio.  
Volumen total = 502 cc

---

#### **Día 5: (2 días después del día 4)**

Vitamina C IV 25 g (2,5 viales de Ascorbato) en 250 cc de SSN (o LR). Velocidad de infusión IV de 0.5-1.0 g x min (25-50 min) + 2 CC de Sulfato de Magnesio.  
Volumen total = 502 cc

---

#### **Curso final de acción:**

Prueba de estrés oxidativo completada (FRAS4), cuestionario Post-HDIVC QLQ C30

Nota = Se recomienda 1 gramo de vitamina C oral cada 6 horas durante los días de descanso después del día 3.

El cuestionario post HDIVC fue respondido por 19 pacientes ambulatorios. La calidad de vida de los pacientes ambulatorios se midió mediante el cuestionario QLQ-C30, tanto tres días antes como tres días después de la aplicación de HDIVC.

#### **INTRODUCCIÓN DE LOS DATOS DE QLQ-30 EN CATEGORÍAS DE BASE DE DATOS**

El cuestionario QLQ C-30 TABLE A se convirtió en grupos de categorías específicas para ingresar en una base de datos:

*Actividad Doméstica.*  
*Actividad Diaria.*  
*Actividad Emocional.*  
*Calidad de Vida General.*

#### **DATABASE VARIABLES**

62 variables se definen de la siguiente manera:

**Inicio:** la variable 1 y la variable 2 describen al paciente como pre QLQ-30 o post QLQ-30.

**Datos generales:** Abarca las variables de identificación de los pacientes - diagnóstico - estado - valor de las pruebas de laboratorio utilizadas por

médicos externos (Pharmanex Biophotonic Scanner 3 y Free Radical Analytical System, FRAS 4). Variables 3 a 11.

**Criterios de inclusión:** cubre las variables 12 a 18 y describe cómo se cumplen los criterios de inclusión.

**Criterios de exclusión:** cubre las variables 19 a 26 y describe cómo se cumplen los criterios de exclusión.

**Fecha EORT:** la variable 27 especifica cuándo (la fecha) EORT se tomó antes y después de la aplicación del protocolo Riordan

**Actividad Doméstica:** Cubre las variables 28 a 33 que incluyen las primeras cinco preguntas de la QLQ-C30 que categorizaron como "Actividad Doméstica". La variable 33 describe la puntuación total de esta categoría.

**Actividad Diaria (de Rutina):** cubre las variables 34 a 48 que incluyen las preguntas 6 a 19 del QLQ\_C30 que están categorizadas como "Actividad de rutina". La variable 48 describe la puntuación total de esta categoría.

**Actividad Emocional:** Cubre las variables 49 a 59 del QLQ-C30 que están categorizadas como "Actividad emocional". La variable 58 describe el puntaje total de esta categoría, la variable 59 es el puntaje total de las 3 categorías.

**Evaluación general:** variables 60 a 62 "Evaluación general". La variable 62 describe la puntuación total de esta categoría.

Todas las pacientes cumplieron los criterios de inclusión.

### **Puntuación del QLQ-30**

La Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer ha publicado procedimientos para calificar el QLQ-30 [\(25\)](#).

Hemos presentado los datos puntuados (las escalas QLQ-30) para antes y después de HDIVC y también presentamos una estadística de cambio porcentual calculada sobre los datos brutos para antes y después de HDIVC.

### **QLQ-30 escalas**

El procedimiento consiste en combinar los datos de QLQ-30 en 15 escalas, calcular una puntuación bruta para cada escala (el promedio de todos los elementos de la escala) y luego calcular una puntuación ajustada que va de 0 a 100 para cada escala (la "Puntuación").

En las puntuaciones de QLQ-30 se aplica lo siguiente:

Para la escala general QoL una puntuación más alta = una calidad de vida más alta QoL

Para la escala funcional QoL una puntuación más alta = una QoL más alta

Para la escala de síntomas QoL puntuación más alta = una calidad de vida más baja, es decir, ej.: peores síntomas QoL.

## Datos Brutos

Una escala con una puntuación de 0 a 100 no es adecuada para nuestra estadística descriptiva de cambio porcentual. La puntuación ajustada para cada paciente producirá en varias ocasiones un valor de cero que produce un error de "división por cero" en los cálculos de cambio porcentual. En lugar de ajustar esto más, optamos por utilizar los datos brutos solo para nuestros cálculos de cambio porcentual. Los datos brutos nunca contendrán un cero. Datos presentados en nuestras 5 categorías; Actividad doméstica, Actividad rutinaria, Actividad emocional, Suma de estas tres y General QoL son todas sumas de datos brutos.

Questions 1 - 28 in the QLQ-30 all have 4 possible responses:

Nada	Un Poco	Bastante	Mucho
1	2	3	4

Para las preguntas 1 a 28, un número *bajo* en los datos *brutos* representa una mayor calidad de vida QoL.

Las preguntas 29 a 30 del QLQ-30 tienen 7 posibles respuestas:

1	2	3	4	5	6	7
<b>Muy Pobre</b>						<b>Excelente</b>

Para estas dos preguntas, un número *alto* en los datos *brutos* representa una mayor QoL.

## RESULTADOS

No se observaron efectos secundarios significativos a la administración de HDIVC.

## Puntuaciones QLQ-30

Los datos de QLQ-30 se midieron de acuerdo con el manual de la EORTC [\(25\)](#).

Se utilizaron pruebas de rango con signo de Wilcoxon para determinar la significancia estadística.

**Tabla 1: Resultados.** QLQ-30 puntuaciones

**HDIVC 140 g en 1 semana**

**Puntuación EORTC QLQ-30 ± SD**

	Pre	Post	P value
<b>Global scale</b>			
Global health status/ <u>QoL</u>	41 ± 25	70 ± 16	**
<b>Functional scales</b>			
Physical functioning	66 ± 25	87 ± 11	**
Role functioning	48 ± 28	79 ± 21	**
Emotional functioning	43 ± 35	80 ± 18	**
Cognitive functioning	74 ± 26	85 ± 18	
Social functioning	46 ± 31	82 ± 25	**
<b>Symptom scales</b>			
Fatigue	63 ± 23	24 ± 18	**
Nausea and vomiting	28 ± 33	9 ± 17	*
Pain	55 ± 33	25 ± 20	**
Dyspnoea	40 ± 36	14 ± 20	*
Insomnia	61 ± 39	18 ± 30	**
Appetite loss	42 ± 40	16 ± 23	*
Constipation	32 ± 36	19 ± 30	
Diarrhoea	9 ± 19	14 ± 17	
Financial difficulties	56 ± 42	23 ± 33	

Significación: \* P < 0.05 \*\* p < 0.01

**ESTADÍSTICAS DESCRIPTIVAS (Cambio Porcentual)**

**Actividad doméstica (4 posibles respuestas para cada pregunta):**

Nuestra categoría Actividad doméstica cubre las primeras 5 preguntas (1 a 5) del cuestionario QLQ-C30. Cada una de estas preguntas tiene un rango de 1 a 4, por lo que la suma posible de los datos brutos varía de 5 a 20, donde 5 es la calidad de vida más alta (calidad de vida excelente) y 20 es la calidad de vida más baja (calidad de vida muy pobre).

En nuestra categoría de Actividad Doméstica, observamos que 4 de 19 pacientes respondieron que su CdV estaba deteriorada (20,99%), 3 pacientes respondieron que su CdV no cambió en absoluto (15,78%) y 12 pacientes respondieron que su CdV mejoró (63,15%) .

La mayor mejora en la calidad de vida fue del 66,67%; y la mayor disminución de la CV fue del 57,14%; con un promedio general de (positivo = mejora en la calidad de vida) 21%.

#### **Actividad de rutina (4 posibles respuestas para cada pregunta):**

Nuestra categoría Actividad de rutina cubre las preguntas 6 a 19 del cuestionario QLQ-C30. Cada una de estas preguntas tiene un rango de 1 a 4, por lo que la suma posible de los datos brutos varía de 14 a 56, donde 14 es la calidad de vida más alta (calidad de vida excelente) y 56 es la calidad de vida más baja (calidad de vida muy pobre).

En nuestra categoría de actividad de rutina, observamos que 2 de 19 pacientes respondieron que su calidad de vida estaba deteriorada (10,5%) y 17 pacientes respondieron que su calidad de vida mejoró (89,5%).

La mayor mejora en la calidad de vida fue del 63,83%; y la mayor disminución de la CV fue del 25,00%; con un promedio general de (positivo = mejora en la calidad de vida) 30,98%.

#### **Emotional Activity (4 possible responses for each question):**

Nuestra categoría Actividad emocional cubre las preguntas 16 a 28 del cuestionario QLQ-C30. Cada una de estas preguntas tiene un rango de 1 a 4, por lo que la suma posible de los datos brutos varía de 13 a 52, donde 13 es la calidad de vida más alta (calidad de vida excelente) y 52 es la calidad de vida más baja (calidad de vida muy pobre).

En nuestra categoría Actividad emocional, observamos que 1 de cada 19 pacientes respondió que su CdV estaba deteriorada (5,2%) y 18 pacientes respondieron que su CdV sí mejoró (94,8%).

La mayor mejora en la calidad de vida fue del 66,67%; y la mayor disminución de la CV fue del 6,25%; con un promedio general de (positivo = mejora en la calidad de vida) 33,22%.

#### **General (Sum of Domestic, Routine & Emotional):**

Una combinación de las 3 categorías Doméstico, Rutinario y Emocional cubre las preguntas 1 a 28 del QLQ-C30. Los datos brutos sumados van de 28 a 112, donde 28 es la calidad de vida más alta (calidad de vida excelente) y 112 es la calidad de vida más baja (calidad de vida muy pobre).

Observamos que 1 de cada 19 pacientes en el estudio respondió que su CdV estaba deteriorada (5,26%), ninguno respondió que su CdV no cambió en absoluto y 18 pacientes respondieron que su CdV sí mejoró (94,8%).

La mayor mejora en la calidad de vida fue del 65,26%; y la mayor disminución de la QoL fue del 2,08%; con un promedio general de (positivo = mejora en la calidad de vida) 31,49%.

### Final QoL (Patient Score - 7 possible responses for each question):

Para las preguntas 29 a 30 del cuestionario EORTC QLQ-C30, la puntuación posible varía de 2 a 14, donde 14 es la calidad de vida más alta (calidad de vida excelente) y 2 es la calidad de vida más baja (calidad de vida muy pobre)

La mayor mejora en la calidad de vida fue del 500%; y la mayor disminución de la CV fue del 20,00%; con un promedio general de (positivo = mejora en la calidad de vida) 100,21%

**Tabla 2: Resultados.** Sumas de datos brutos para cada paciente en cada categoría

Category	Domestic			Routine			Emotional			General (Sum)			Patient Score			
	Patient	Pre	Post	%Δ												
CA003		11	5	54.55	35	22	37.14	25	9	64.00	71	36	49.30	10	10	0
CA004		9	7	22.22	31	16	48.39	28	14	50.00	68	37	45.59	7	12	71
CA005		5	6	-20.00	22	16	27.27	15	12	20.00	42	34	19.05	8	11	38
CA006		5	5	0.00	21	18	14.29	11	9	18.18	37	32	13.51	8	12	50
CA007		17	8	52.94	49	28	42.86	36	18	50.00	102	54	47.06	2	10	400
CA008		11	6	45.45	28	21	25.00	13	12	7.69	52	39	25.00	6	10	67
CA009		7	8	-14.29	46	17	63.04	29	15	48.28	82	40	51.22	2	12	500
CA010		18	6	66.67	47	17	63.83	30	10	66.67	95	33	65.26	6	12	100
CA011		13	5	61.54	41	22	46.34	28	14	50.00	82	41	50.00	4	12	200
CA012		13	6	53.85	39	25	35.90	30	16	46.67	82	47	42.68	4	11	175
CA013		5	5	0.00	30	14	53.33	12	9	25.00	47	28	40.43	11	14	27
CA014		12	9	25.00	37	30	18.92	22	21	4.55	71	60	15.49	3	8	166
CA015		11	10	9.09	31	32	-3.23	24	15	37.50	66	57	13.64	10	8	-20
CA016		7	7	0.00	32	26	18.75	26	25	3.85	65	58	10.77	10	8	-20
CA018		12	7	41.67	31	18	41.94	27	21	22.22	70	46	34.29	6	10	67
CA019		10	7	30.00	33	18	45.45	15	9	40.00	58	34	41.38	6	12	100
CA020		12	7	41.67	32	25	21.88	16	17	-6.25	60	49	18.33	6	6	0
CA021		7	11	-57.14	24	21	12.50	21	11	47.62	52	43	17.31	12	10	-17
CA022		7	8	-14.29	24	30	-25.00	17	11	35.29	48	49	-2.08	10	10	0
<b>Average</b>				<b>20.99</b>			<b>30.98</b>			<b>33.22</b>			<b>31.49</b>			<b>100.21</b>
<b>SD</b>				<b>±33.53</b>			<b>±22.40</b>			<b>±21.18</b>			<b>±18.21</b>			<b>±140.86</b>
<b>Highest value</b>				<b>66.67</b>			<b>63.83</b>			<b>66.67</b>			<b>65.26</b>			<b>500</b>
<b>Lowest value</b>				<b>-57.14</b>			<b>-25.00</b>			<b>-6.25</b>			<b>-2.08</b>			<b>-20</b>

Pre = Pre HDIVC, Post = Post HDIVC, %? = cambio porcentual. ¿Un número positivo para %? valores en todas las categorías significa una mejora en la calidad de vida.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS DATOS SIN PROCESAR**

22 pacientes que cumplieron con los requisitos de los criterios de inclusión fueron reclutados para el presente estudio. Completaron 19 pacientes. El cuestionario QLQ-C30 se completó antes y después de que los médicos administraran HDIVC a los 19 pacientes.

Se utilizó una línea de partida (base) para comparar el resultado del cuestionario QLQ-C30 antes y después de la administración de HDIVC por parte del médico externo (datos no publicados). Se utilizó una prueba de Chi cuadrado para el análisis, y para las frecuencias esperadas menores de 5, se utilizó una prueba exacta de Fisher para comparar las variables cualitativas.

Para nuestro análisis, seleccionamos como grupo Pre-HDIVC: Pacientes en terapias alopáticas oncológicas que sufren efectos secundarios y seleccionamos como grupo Post-HDIVC: los mismos Pacientes después de la administración de HDIVC.

Para las pruebas de asociación de Chi cuadrado y Fischer exactas:

### **HIPÓTESIS**

La vitamina C intravenosa megadosis mejora significativamente la calidad de vida en pacientes con cualquier diagnóstico de cáncer maligno que están recibiendo tratamientos médicos convencionales que incluyen quimioterapia, radioterapia y / o terapia hormonal; donde estos pacientes tienen efectos secundarios que pueden afectar su calidad de vida; y son evaluados por el cuestionario QLQ-C30.

### **HIPÓTESIS NULA**

La vitamina C intravenosa megadosis no afecta la calidad de vida de los pacientes con diagnóstico de cáncer maligno que reciben tratamientos médicos convencionales que incluyen quimioterapia, radioterapia y / o terapia hormonal; y son evaluados por el cuestionario QLQ-C30.

Se utilizó estadística descriptiva para ajustar los resultados del cuestionario QLQ-C30 para cada una de las categorías que miden cambios en la calidad de vida (si los hubiera). Los resultados se registraron como un cambio porcentual, comparando las puntuaciones brutas pre y post HDIVC para cada paciente en cada categoría.

El error alfa fue de 0,05 en todos los análisis.

Para todos los análisis se utilizó el paquete estadístico EPIDAT 4.1. Cuando los ceros causan problemas con el cálculo, Epidat agrega el error estándar 0.5 a todas las celdas. Esto sucede porque todas nuestras tablas 2x2 tienen un grupo

"Pre-HDIVC" que contiene 19 pacientes con efectos secundarios y 0 pacientes con ausencia de efectos secundarios.

**Tabla 3:** Análisis de asociación entre la administración de HDIVC y la mejora en QoL

Category	QoL Improved?			OR	IC 95.0%			Chi <sup>2</sup>		
	No	Yes	Total					Result	p=	
<b>Domestic</b>										
Pre-HDIVC	19	0	19	65.000000	3.403853	1241.240294	(Woolf)	Pearson	16.4103	0.0001
Post-HDIVC	7	12	19		5.467030	-	(Cornfield)			
Total	26	12	38	Fisher Exact:	One tailed: p=0.0000		Two tailed: p=0.0000			
<b>Routine</b>										
Pre-HDIVC	19	0	19	273.000000	12.246978	6085.501072	(Woolf)	Pearson	29.1919	0.0000
Post-HDIVC	2	17	19		18,373506	-	(Cornfield)			
Total	21	17	38	Fisher Exact:	One tailed: p=0.0000		Two tailed: p=0.0000			
<b>Emotional</b>										
Pre-HDIVC	19	0	19	481.000000	18.405655	12570.103971	(Woolf)	Pearson	32.4812	0.0000
Post-HDIVC	1	18	19		26.796892	-	(Cornfield)			
Total	20	18	38	Fisher Exact:	One tailed: p=0.0000		Two tailed: p=0.0000			
<b>General (Sum)</b>										
Pre-HDIVC	19	0	19	481.000000	18.405655	12570.103971	(Woolf)	Pearson	32.4812	0.0000
Post-HDIVC	1	18	19		26.796892	-	(Cornfield)			
Total	20	18	38	Fisher Exact:	One tailed: p=0.0000		Two tailed: p=0.0000			
<b>Patient Score</b>										
Pre-HDIVC	19	0	19	81.000000	4.201687	1561.515591	(Woolf)	Pearson	18.5714	0.0000
Post-HDIVC	6	13	19		6.700994	-	(Cornfield)			
Total	25	13	38	Fisher Exact:	One tailed: p=0.0000		Two tailed: p=0.0000			

Los resultados de Chi cuadrado de asociación para todas las categorías están por encima del valor crítico (para un grado de libertad) y todos los valores de p son <0.05, por lo tanto, rechazamos la hipótesis nula.

Los resultados de la prueba exacta de Fisher para todas las categorías tienen un valor de p <0,05, por lo que rechazamos la hipótesis nula.

En todas las categorías, la administración de HDIVC mostró una asociación estadísticamente significativa entre el tratamiento con HDIVC y la mejora en las puntuaciones de calidad de vida. Domestic activity:

$X^2 = 16,41$ ; Corrección de Yates = 13,78, IC 95% {3,40 - 1241,24};  $p = 0,0002$  & Fischer Test  $p = 0,0000$ .

Actividad de rutina:

$X^2 = 29,19$ ; Corrección de Yates = 25,85, IC95% {12,24 - 6085,50};  $p = 0,0000$  & Fischer Test  $p = 0,0000$ .

Actividad emocional:

$X^2 = 32,48$ ; Corrección de Yates = 28,97, IC 95% {18,40 - 12570,10};  $p = 0,0000$  & Fischer Test  $p = 0,0000$ .

Actividades combinadas domésticas + rutinarias + emocionales:

$X^2 = 32,48$ ; Corrección de Yates = 28,97, IC 95% {18,40 - 12570,10};  $p = 0,0000$  & Fischer Test  $p = 0,0000$ .

Puntuación general del paciente:

$X^2 = 18,57$ ; Corrección de Yates = 15,82, IC 95% {4,20 - 1561,51};  $p = 0,0001$  & Fischer Test  $p = 0,0000$ .

Nuestros datos sugieren una fuerte asociación entre la intervención HDIVC y la mejora de la calidad de vida en todas las categorías.

## **DISCUSIÓN**

El nuestro es un estudio observacional que analiza el efecto de HDIVC en la calidad de vida de los pacientes ambulatorios con cáncer que reciben tratamiento en dos centros de medicina integral en Bogotá. La HDIVC se usa comúnmente en estos centros con pacientes con cáncer que también están recibiendo terapias estándar. Las dosis de HDIVC utilizadas son más típicas de las dosis altas que se utilizan en los ensayos clínicos actuales y tienen como objetivo alcanzar niveles elevados de vitamina C.

Muchos estudios han informado de una mejor calidad de vida en pacientes con cáncer con HDIVC. Klimant y col. [\(12\)](#) en 2018 revisaron el uso de HDIVC en tratamientos contra el cáncer y dieron recomendaciones para un uso efectivo pero conservador de HDIVC en combinación con quimioterapia.

Los estudios que investigan el efecto de HDIVC, incluidos los estudios de calidad de vida, han utilizado una amplia gama de dosis desde tan solo 7,5 g hasta 150 g de IVC con una variedad de esquemas de dosificación empleados.

Sin embargo, muy pocos estudios han sido estudios formales de calidad de vida que miden la calidad de vida utilizando una variedad de cuestionarios validados. Algunos otros estudios previos de calidad de vida han examinado la VCI de dosis más baja; dosis de 7.5 gramos semanales y 10 gramos (2 dosis con 3 días de

diferencia) (21), dosis que son mucho más bajas que la dosis típica que se utiliza en los ensayos clínicos actuales y los centros médicos de Bogotá. Otros tres estudios de calidad de vida han examinado un esquema de dosificación más alto. Ou y col. en 2017 (19) usaron 1.0, 1.2 o 1.5 gramos / kg, Takahashi et al en 2011 observaron el protocolo Riordan, aprox. 140 gramos / semana y Bazzan et al. (22) en 2018 observaron una amplia gama de dosis y horarios en un hospital, que van desde 50 a 150 gramos por dosis). Tres estudios previos (Ou et al. (19) dosis alta, Takahashi et al (20) dosis alta y Yeom et al (21) dosis más baja) han utilizado el QLQ-30 para medir pre y post HDIVC en pacientes con cáncer.

Nuestros resultados se comparan favorablemente con los resultados de estudios previos de QLQ-30.

**Tabla 4:** EORTC QLQ-30, comparación del estado de salud global

HDIVC EORTC Score ± SD	Current study		Yeom 2007 (21)		Takahashi 2012 (20) (after 4 weeks)	
Study	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Global health status/QoL	41 ± 25	70 ± 16	36 ± 18	55 ± 16	45 ± 28	61 ± 24

Nuestros resultados también se comparan favorablemente con estudios que han utilizado diferentes métodos para comparar la calidad de vida (Vollbracht et al 2011(18), Bazzan et al (22) 2018)

El nuestro no es un estudio de rango de dosis. No hemos pedido a los centros médicos que modifiquen sus tratamientos, la calidad de vida no es su único motivo de tratamiento. No hemos recopilado datos sobre los efectos de diferentes dosis o protocolos HDIVC sobre la calidad de vida QoL.

El protocolo de Riordan utilizado en EE. UU. (24) se titula para que cada paciente alcance un nivel de vitamina C en sangre de 350 mg% alrededor del día 3 del protocolo. Algunos pacientes requieren considerablemente más IVC que el promedio para alcanzar estos niveles, algunos requieren considerablemente menos. Por lo tanto, la cantidad total de vitamina C administrada durante el período del protocolo puede variar bastante de un paciente a otro. En la experiencia clínica en Colombia, la cantidad de HDIVC requerida para alcanzar niveles altos en sangre es en promedio más baja que en los EE. UU. Además, los centros médicos de Bogotá realizan pruebas de rutina para detectar la deficiencia de G6PD y la función renal adecuada en todos los pacientes antes del tratamiento con VCI, como se describe en el protocolo de Riordan La deficiencia de G6PD es poco común en nuestra población colombiana y parece ser más común en los EE. UU. Y algunos otros países. Somos conscientes entonces de algunas diferencias en nuestra población en comparación con los niveles de G6PD en los EE. UU.

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Este es un estudio observacional. Se han medido las asociaciones entre la administración de altas dosis de vitamina C y los cambios en la calidad de vida. Hemos tratado de obtener datos preliminares sobre la eficacia de la administración de vitamina C en nuestra población, con el fin de dimensionar adecuadamente un ensayo clínico futuro sobre vitamina C y calidad de vida en pacientes con cáncer. Este estudio no ha respondido a las preguntas abiertas que quedan sobre el uso de dosis altas de vitamina C en la calidad de vida, no hemos observado ni medido: el efecto del rango de dosis en diferentes cohortes, la duración de la efectividad de una dosis, el uso de un control con placebo.

## **CONCLUSION**

Hemos obtenido resultados alentadores de nuestro estudio observacional. Tanto en las puntuaciones EORTC QLQ-30 como en una estadística descriptiva de cambio porcentual, observamos que la HDIVC se asoció con una mejora significativa en la CdV informada.

Para las puntuaciones de la escala QLQ-30 se observaron mejoras significativas en la calidad de vida ( $p < 0,01$ ); Se observaron el estado de salud global / CdV, el funcionamiento físico, el funcionamiento de roles, el funcionamiento emocional, el funcionamiento social, la fatiga, el dolor, el insomnio y mejoras significativas en la CdV ( $p < 0,05$ ) para: náuseas y vómitos, disnea, pérdida de apetito.

De los 19 pacientes evaluados en las categorías de Actividad Doméstica, Actividad de Rutina y Actividad Emocional, solo uno no reportó mejoría en su calidad de vida y 18 pacientes reportaron mejoría (94,73%). Todas las pruebas estadísticas en estas categorías mostraron una fuerte asociación entre el tratamiento con HDIVC y la mejora de la calidad de vida en nuestra población de estudio.

En general, la administración de HDIVC tuvo un efecto positivo significativo en la calidad de vida de los pacientes. Se justifican más ensayos en HDIVC sobre la calidad de vida en cohortes de cáncer.

## **List of Abbreviations**

EORTC: Organización europea para la investigación y el tratamiento del cáncer

QLQ-30: Cuestionario EORTC QLQ-c30 versión 3

HDIVC: Vitamina C intravenosa en dosis altas

QoL: Calidad de vida

WHO: Organización Mundial de la Salud

SSN (or LR) : Salina normal o lactato de

X<sup>2</sup>: Prueba de chi cuadrado

IV: Intravenosa

FRAS4: Sistema analítico de radicales libres

## **Consent for publication**

Este artículo se presenta en el Servicio de Noticias de Medicina Ortomolecular con el amable permiso del Australasian College of Nutritional and Environmental Medicine (ACNEM) <https://www.acnem.org/> , quien lo publicó por primera vez en *ACNEM Journal* 2109, 38:4, p 28-37.

Todos los datos han sido des-identificados. Los pacientes individuales son referidos por un número de identificación o código de paciente. Los pacientes han firmado un formulario de consentimiento para su publicación. No se incluyen datos identificables del paciente en la publicación ni en las tablas asociadas.

## **Conflicto de intereses**

HG ha recibido subvenciones de investigación de Biological Therapies que comprenden viales de IVC suministrados sin cargo para este estudio. HG posee acciones de la farmacéutica Grupo Gales SAS que importa vitamina C de Biological Therapies a Colombia.

CC declara que no tiene intereses en competencia. GG declara que no tiene intereses en competencia.

## **Fondos**

Terapias biológicas, AUSTRALIA, una división de Orthomolecular Medisearch Laboratories Pty Ltd. A.C.N. 006897856 Suite 5, 20-30 Malcolm Road (PO Box 702) Braeside VIC 3195 Australia

Terapias Biológicas proporcionaron gratuitamente la Vitamina C utilizada en este estudio, registrada en Colombia INVIMA 2016M-0012358-R1

## **Contribuciones del autor**

HG, CC y GG diseñaron el estudio. CC preparó las tablas de datos para el estudio y realizó los análisis una vez que se completaron los datos en el paciente no. 22. CC preparó las interpretaciones de los datos en español. HG preparó el manuscrito original y tradujo todos los materiales del español al inglés. Este estudio no ha sido publicado en español.

## **Agradecimientos**

### **ASISTENTES LOCALES**

Mr. Jhon Cantor, Statistical Analysis Assistant, Grupo Gales  
Ms. Astrid Llorente, Head of Nursing, Grupo Gales

Ms. Mónica Padilla Pinzón, Nurse Assistant, Grupo Gales.  
Ms. Sandra Villagrán, Pharmacist, Grupo Gales.

JC, AL, MPP and SV provided logistics and support for the study.

### **MÉDICOS EXTERNOS**

Dr. Helber Prieto Epidemiologist, Specialist in Occupational Health/Medicine, SCMPO (The Colombian Society of Preventive Medicine).

Dr. Santiago Rojas, Palliative Care, Colombia

Dr. Rocio Leudo, Dentist, Colombian Odontological College, Colombia

Se observaron HP, SR y RL en la práctica clínica. HP brindó soporte para el análisis de estadísticas

### **Autores:**

**Dr. Hugo Galindo Salom**, Epidemiologist Specialist, Master's in education SCMPO (Sociedad Colombiana de Medicina Preventiva y Ortomolecular - The Colombian Society of Preventive Medicine). <https://www.sociedadcolombianamedicinapreventiva.com/>

Via Cajica Km 1.5 Avenida Los Zipas Tres Esquinas Sector Bomberos Edificio Conex, Consultorio 610 Tel: (571) 795 4215 Chía Colombia [hgalindo@grupogales.com](mailto:hgalindo@grupogales.com)

**Dr. Carlos Carrillo**, Epidemiologist Specialist, SCMPO (Sociedad Colombiana de Medicina Preventiva y Ortomolecular - The Colombian Society of Preventive Medicine). <https://www.sociedadcolombianamedicinapreventiva.com/> Via Cajica Km 1.5 Avenida Los Zipas Tres Esquinas Sector Bomberos Edificio Conex, Consultorio 610 Tel: (571) 795 4215 Chía Colombia [bravoscarlos04@gmail.com](mailto:bravoscarlos04@gmail.com)

**Prof. Gladys Galvis**, Alternative Therapies Co-ordinator, Rosario University, Colombia. [glagalvis@gmail.com](mailto:glagalvis@gmail.com)

### **Referencias**

1. Weber P, Bendich A, Schalch W. (1996) Vitamin C and human health--a review of recent data relevant to human requirements. Int J Vitam Nutr Res Int Z Vitam-Ernahrungsforschung J Int Vitaminol Nutr. 66:19-30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8698541>

2. Peterkofsky B. (1991) Ascorbate requirement for hydroxylation and secretion of procollagen: relationship to inhibition of collagen synthesis in scurvy. *Am J Clin Nutr.* 54(6 Suppl):1135S-1140S. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1720597>
3. McRae MP. (2008) Vitamin C supplementation lowers serum low-density lipoprotein cholesterol and triglycerides: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials. *J Chiropr Med.* 7:48-58. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19674720>
4. Padayatty SJ, Levine M. (2016) Vitamin C physiology: the known and the unknown and Goldilocks. *Oral Dis.* 22:463-493. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/odi.12446>
5. Camarena V, Wang G. (2016) The epigenetic role of vitamin C in health and disease. *Cell Mol Life Sci.* 73:1645-58. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26846695>
6. Marik PE. (2018) Hydrocortisone, Ascorbic Acid and Thiamine (HAT Therapy) for the Treatment of Sepsis. *Focus on Ascorbic Acid. Nutrients.* 10(11). <https://www.mdpi.com/2072-6643/10/11/1762>
7. Kahn SA, Beers RJ, Lentz CW. (2011) Resuscitation After Severe Burn Injury Using High-Dose Ascorbic Acid: A Retrospective Review: *J Burn Care Res.* 32:110117. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21131846>
8. Ichim TE, Minev B, Braciak T, Luna B, Hunninghake R, Mikirova NA, et al. (2011) Intravenous ascorbic acid to prevent and treat cancer-associated sepsis? *J Transl Med.* 9:25. <https://translational-medicine.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1479-5876-9-25>
9. Lane DJR, Richardson DR. (2014) The active role of vitamin C in mammalian iron metabolism: Much more than just enhanced iron absorption! *Free Radic Biol Med.* 75:69-83. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25048971>
10. Casciari JJ, Riordan NH, Schmidt TL, Meng XL, Jackson JA, Riordan HD. (2001) Cytotoxicity of ascorbate, lipoic acid, and other antioxidants in hollow fibre in vitro tumours. *Br J Cancer.* 84:1544-1550. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11384106>
11. Carr AC, Vissers MCM, Cook JS. (2014) The Effect of Intravenous Vitamin C on Cancer- and Chemotherapy-Related Fatigue and Quality of Life. *Front Oncol* 4:283. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2014.00283/full>
12. Klimant E, Wright H, Rubin D, Seely D, Markman M. (2018) Intravenous vitamin C in the supportive care of cancer patients: a review and rational approach. *Curr Oncol.* 25:139-148. <https://www.current-oncology.com/index.php/oncology/article/view/3790/2697>

13. Jacob RA, Sotoudeh G. (2002) Vitamin C function and status in chronic disease. *Nutr Clin Care* 5:66-74. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12134712>
14. Cameron E, Pauling L. (1976) Supplemental ascorbate in the supportive treatment of cancer: Prolongation of survival times in terminal human cancer. *Proc Natl Acad Sci.* 73:3685-3689. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1068480>
15. Parrow NL, Leshin JA, Levine M. (2013) Parenteral Ascorbate As a Cancer Therapeutic: A Reassessment Based on Pharmacokinetics. *Antioxid Redox Signal.* 19:2141-2156. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23621620>
16. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. (1993) The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 85:365-376. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8433390>
17. Cruz Bermudez HF, Moreno Collazos JE, Angarita Fonseca A (2013). Medición de la calidad de vida por el cuestionario QLQ-C30 en sujetos con diversos tipos de cáncer de la ciudad de Bucaramanga- Colombia. *Enferm Glob* 12 (2): #30 - Abril . <http://revistas.um.es/eglobal/article/view/eglobal.12.2.160351>
18. Vollbracht C, Schneider B, Leendert V, Weiss G, Auerbach L, Beuth J. (2011) Intravenous Vitamin C Administration Improves Quality of Life in Breast Cancer Patients during Chemo-/Radiotherapy and Aftercare: Results of a Retrospective, Multicentre, Epidemiological Cohort Study in Germany. *In Vivo.* 25:983-990. <http://iv.iiarjournals.org/content/25/6/983.long>
19. Ou J, Zhu X, Lu Y, Zhao C, Zhang H, Wang X, et al. (2017) The safety and pharmacokinetics of high dose intravenous ascorbic acid synergy with modulated electrohyperthermia in Chinese patients with stage III-IV non-small cell lung cancer. *Eur J Pharm Sci.* 109:412-418. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28847527>
20. Takahashi H, Mizuno H, Yanagisawa A. (2012) High-dose intravenous vitamin C improves quality of life in cancer patients. *Pers Med Universe.* 1:49-53. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2186495012000132>
21. Yeom CH, Jung GC, Song KJ. (2007) Changes of Terminal Cancer Patients? Health-related Quality of Life after High Dose Vitamin C Administration. *J Korean Med Sci.* 22:7-11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17297243>
22. Bazzan AJ, Zabrecky G, Wintering N, Newberg AB, Monti DA. (2018) Retrospective Evaluation of Clinical Experience With Intravenous Ascorbic Acid in Patients With Cancer. *Integr Cancer Ther.* 17:912-920. <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1534735418775809>

23. Riordan HD, Hunninghake RB, Riordan NH, Jackson JJ, Meng X, Taylor P, et al. (2003) Intravenous ascorbic acid: protocol for its application and use. P R Health Sci J. 22:287-290. <https://riordanclinic.org/wp-content/uploads/2014/12/89022715.pdf>

24. Riordan Clinic (2013) The Riordan IVC Protocol for Adjunctive Cancer Care. Intravenous Ascorbate as a Chemotherapeutic and Biological Response Modifying Agent. Riordan Clinic. <https://riordanclinic.org/research-study/vitamin-c-research-ivc-protocol>