

PARA PUBLICACIÓN INMEDIATA

Servicio de Noticias de Medicina Ortomolecular, 7 de Marzo, 2021

La prueba de VICTAS: diseñada para fallar

Por Michael Passwater

(OMNS 7 de marzo de 2021) Un artículo de investigación clínica reciente concluye: "Entre los pacientes críticamente enfermos con sepsis, el tratamiento con vitamina C, tiamina e hidrocortisona, en comparación con placebo, no aumentó significativamente los días sin ventilador ni vasopresores en 30 días. Sin embargo, el ensayo se terminó antes de tiempo por razones administrativas y puede que no haya tenido el poder estadístico suficiente para detectar una diferencia clínicamente importante".^[1] Para algunos profesionales médicos, ese estudio es una prueba de que la "Terapia HAT" (hidrocortisona, ácido ascórbico, tiamina) y la vitamina C no son útiles en el tratamiento de la sepsis. Pero tal conclusión es una peligrosa generalización excesiva de los hallazgos del estudio.

En lugar de centrarse en la finalización anticipada del estudio, un aspecto más preocupante es su diseño. No se requirió que el tratamiento para los sujetos incluidos en el análisis comenzara rápidamente. Los tratamientos del estudio se administraron muchas horas (mediana 14,7) después de que los síntomas de sepsis de los sujetos empeoraran y se convirtieran en insuficiencia cardiovascular o respiratoria. La dosis de vitamina C intravenosa (IV) se limitó y se fijó en 1,5 g cada 6 horas (86 mg / kg / día; 6 g por día para un sujeto de 70 kg), y la duración del tratamiento se limitó a 4 días. El protocolo no requirió mediciones de vitamina C, tiamina o cortisol en los sujetos del estudio antes, durante o después del tratamiento, y no se informaron mediciones en el artículo. Además, no se incluyeron medidas de otros co-nutrientes. Por ejemplo, un nivel bajo de vitamina D es un biomarcador establecido de mortalidad por todas las causas en el entorno de la UCI.^[2] Los niveles bajos de zinc, magnesio y selenoproteína, así como la anemia, también se han asociado con resultados deficientes en cuidados intensivos, incluida la sepsis viral.^[3-8] El artículo no dice si los grupos de tratamiento y control estaban equilibrados al inicio del estudio con respecto a la vitamina C y otros niveles de nutrientes, ni si se administró la vitamina C adecuada para mantener los niveles plasmáticos en el rango terapéutico durante el estudio. La sección "Limitaciones" del artículo reconoce que "... una dosis más alta o una dosificación basada en las concentraciones plasmáticas de vitamina C pueden producir resultados diferentes".

En los brazos de prueba y control del estudio, la mortalidad por protocolo antes del alta de la UCI fue de 16,6% y 17,0% respectivamente ($p = 0,91$), y a los 180 días fue de 39,5% y 36,8% respectivamente ($p = 0,57$). Ni el tratamiento estándar ni la adición tardía de dosis bajas de VCI durante un período corto mejoraron la escasa supervivencia de la sepsis en este estudio. La conclusión general que se puede extraer de este ensayo de VICTAS es que la vitamina C es segura, pero que muy poca, demasiado tarde, durante un período demasiado corto es inadecuada.

Hace 50 años, el Dr. Frederick R. Klenner publicó un resumen de su experiencia y publicaciones anteriores.[\[9\]](#) Alentó una dosis intravenosa diaria de 350 a 700 mg de vitamina C por kg de peso corporal del paciente (25,000 a 50,000 mg para un sujeto de 70 kg / 154 lb), aumentando la dosis y la frecuencia según sea necesario hasta que el paciente se recupere:

" Es un principio demostrado que la producción de histamina y otros productos finales a partir de proteínas celulares desaminizadas liberadas por daño a las células es una causa de shock. El valor clínico del ácido ascórbico en la lucha contra el shock se explica cuando nos damos cuenta de que las enzimas desaminizantes de las células dañadas son inhibidas por la vitamina C. Chambers y Pollock [\[10\]](#) han demostrado que el daño mecánico a una célula provoca cambios de pH que revertir las enzimas celulares de actividad constructiva a destructiva. Los cambios de pH se propagan a otras células. Esta actividad destructiva libera histamina, una sustancia que produce un gran impacto. La presencia de vitamina C inhibe la transición de esta enzima a la fase destructiva. Clark y Rossiter [\[11\]](#) informaron que las condiciones de choque y estrés provocan el agotamiento del contenido de ácido ascórbico del plasma. Al igual que con los cuerpos del virus, el ácido ascórbico también se une al factor proteico de estas toxinas, lo que provoca una rápida destrucción. La respuesta a estas emergencias es simple. Grandes cantidades de ácido ascórbico de 350 mg a 700 mg por kg de peso corporal administradas por vía intravenosa. En pacientes pequeños, donde las venas son muy importantes, el ácido ascórbico se puede administrar fácilmente por vía intramuscular en cantidades de hasta dos gramos en un sitio. Se pueden usar varias áreas con cada dosis administrada. El hielo sujetado a los músculos de los glúteos hasta que se enrojece, casi elimina el dolor. Siempre volvemos a aplicar el hielo durante unos minutos después de la inyección. El ácido ascórbico también se administra por vía oral como tratamiento de seguimiento. Todas las salas de emergencia deben estar provistas de ampollas de vitamina C con la concentración suficiente para que el tiempo nunca se cuente, como un factor para salvar una vida. La ampolla de 4 gramos, 20 cc y la ampolla de 10 gramos y 50 cc deben estar a disposición del médico".

El estudio CITRIS-ALI utilizó 50 mg de vitamina C por kg de peso del paciente por tratamiento (200 mg / kg / día; 14 g por día para un sujeto de 70 kg), más del doble de la dosis utilizada en el ensayo VICTAS, pero menos de un tercio. del rango superior promovido por el Dr. Klenner. Además, el estudio CITRIS-ALI mostró un claro beneficio en la supervivencia (la mortalidad fue un criterio de valoración secundario en ese ensayo). [\[12\]](#) Esta dosis de 200 mg / kg / día también se utilizó en el ensayo de seguridad de Fase I anterior de la VCI en la sepsis. [\[13\]](#)

¿Por qué, años después, el ensayo VICTAS decidió usar menos de la mitad de esa dosis? ¿Qué pasaría si se hiciera un ensayo con dosis eficaces, las que se han demostrado durante más de 70 años para ayudar a personas reales a recuperarse

de una enfermedad crítica? Los médicos que utilizan este protocolo no vuelven a tratar a los pacientes sin él.

En el artículo de OMNS del 20 de enero de 2021 "El tratamiento de enfermedades infecciosas con vitamina C y otros nutrientes", Margot DesBois cubre muy bien la historia temprana del uso de IVC en enfermedades graves. [\[14\]](#) Además de los Dres. Frederick Klenner, Claus Jungeblut, Robert Cathcart y William McCormick, pioneros de la medicina clínica más recientes, incluidos los Dres. Se pueden agregar a la lista Hugh Riordan, Ron Hunningshake, AA Fowler, Paul Marik y Joseph Varon. [\[15-21\]](#)

Es de destacar que el protocolo publicado más exitoso para el tratamiento hospitalario de Covid-19 en los EE. UU. Incluye 3 g de IVC por dosis junto con un corticosteroide y tiamina cada 6 horas, y el uso de dosis de 25 g de IVC si se necesita terapia de rescate. Y los tratamientos no se detienen a las 96 horas. La idea de que administrar vitamina C más allá de las 96 horas podría ser peligroso no tiene base científica ni clínica. Consulte el plan de tratamiento completo de COVID-19, [\[22\]](#) y el protocolo Riordan Clinic IVC. [\[23\]](#)

Como recordatorio para quienes realizan y revisan investigaciones sobre nutrientes, aquí hay "reglas" publicadas por el investigador de vitaminas Robert P. Heaney. [\[24\]](#)

Box 1 Rules for individual clinical studies of nutrient effects.	Box 2 Rules for study inclusion in systematic reviews and meta-analyses.
1. El estado de los nutrientes basales debe medirse, utilizarse como criterio de inclusión para la entrada en el estudio y registrarse en el informe del ensayo.	1. Los estudios individuales seleccionados para revisión o metanálisis deben haber cumplido los criterios enumerados en el Cuadro 1 para ensayos de nutrientes.
2. La intervención (es decir, el cambio en la exposición o ingesta de nutrientes) debe ser lo suficientemente grande como para cambiar el estado de los nutrientes y debe cuantificarse mediante análisis adecuados..	2. Todos los estudios incluidos deben haber comenzado con los mismos o similares valores de estado de nutrientes basales. 3. Todos los estudios incluidos deben utilizar dosis iguales o muy similares.
3. El cambio en el estado de los nutrientes producido en los inscritos en los ensayos debe medirse y registrarse en el informe del ensayo.	4. Todos los estudios incluidos deben haber utilizado la misma forma química del nutriente y, si se utilizan alimentos como vehículo para el nutriente de prueba, todos los estudios deben haber empleado la misma matriz alimentaria.
4. La hipótesis a probar debe ser que un cambio en el estado de los nutrientes (no	5. Todos los estudios incluidos deben tener el

<p>solo un cambio en la dieta) produce el efecto buscado.</p> <p>5. El estado de los co-nutrientes debe optimizarse para garantizar que el nutriente de prueba sea el único factor limitante relacionado con la nutrición en la respuesta.</p>	<p>mismo estado de co-nutrientes.</p> <p>6. Todos los estudios incluidos deben haber tenido períodos de exposición aproximadamente iguales a la ingesta alterada.</p>
--	---

The VICTAS Trial [\[1\]](#) satisfied none of these 5 rules for conducting nutrient research.

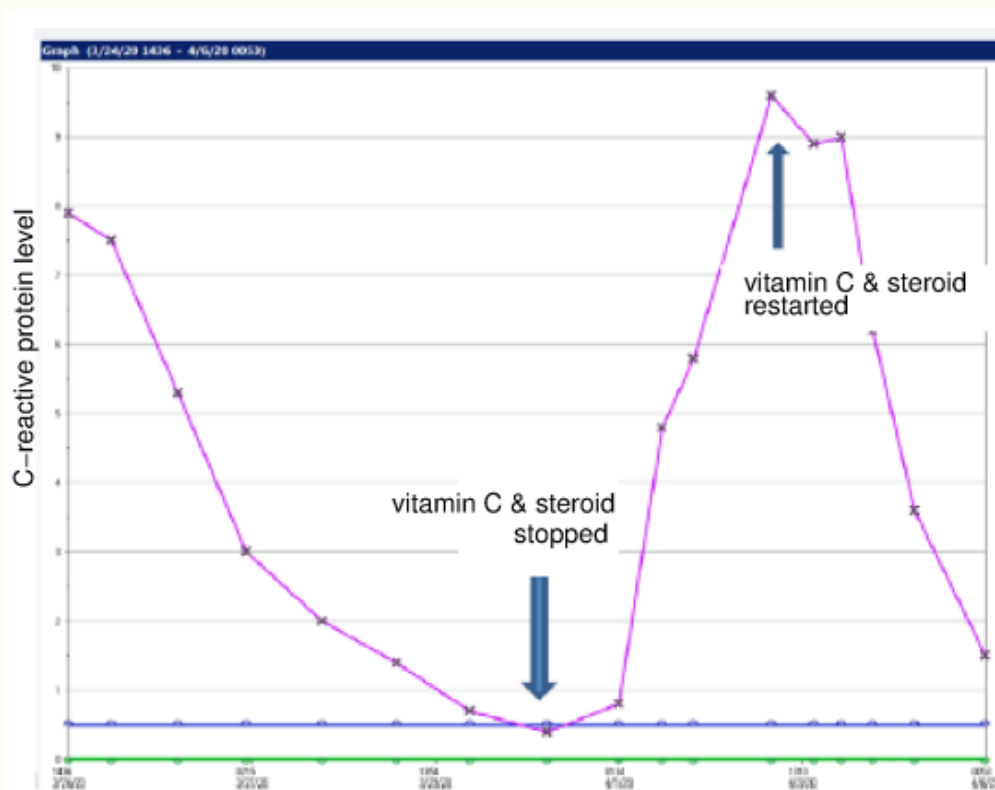
Investigaciones recientes han demostrado la importancia de la vitamina C en la sepsis y otras enfermedades agudas potencialmente mortales. La vitamina C tiene una multitud de efectos esenciales para la vida dentro del cuerpo humano y, debido a su corta vida media, a menudo es el factor limitante en estos procesos bioquímicos. Es el principal antioxidante extracelular y es importante para eliminar los radicales de electrones dañinos. A niveles muy altos, participa en la regulación redox, es un prooxidante y puede causar daños en el ADN y / o proteínas. Esto es útil en el tratamiento del cáncer. Es un cofactor esencial en la síntesis de catecolaminas, vasopresina, esteroides, neuropéptidos y algunos neurotransmisores. También es esencial en la síntesis de colágeno y elastina, que son moléculas importantes en todo el cuerpo, incluidas las arterias y las articulaciones. La vitamina C también es importante para la regulación epigenómica de los genes y es necesaria para muchos tipos de células del sistema inmunológico adaptativo. Estas funciones bioquímicas son esenciales para mejorar la función de las células inmunitarias, la función de las células endoteliales, la hemodinámica (función circulatoria) y la cicatrización de heridas.

El estrés, incluidas las bajas temperaturas, las toxinas, las infecciones y los traumatismos, aumentan en gran medida la demanda celular de vitamina C e interrumpen la capacidad del cuerpo para reciclar la vitamina C oxidada (ácido deshidroascórbico o DHAA) de nuevo a la forma reducida de vitamina C (ácido ascórbico). La vitamina C tiene una vida media corta en el cuerpo (de minutos a horas). En 2008, la prestigiosa revista Cell publicó el descubrimiento de que los glóbulos rojos de los humanos (y otros mamíferos incapaces de producir vitamina C) expresan una gran cantidad de transportadores GLUT1, más GLUT1 que cualquier otro tipo de célula humana. [\[25\]](#) El resultado es 20-30 billones de glóbulos rojos en humanos sanos que circulan a través de kilómetros de vasos sanguíneos "absorbiendo" DHAA y, si los niveles adecuados de selenoproteína glutatión peroxidasa están presentes en los glóbulos rojos, reducen el DHAA a AA y enviándolo de nuevo a la sangre. Un sistema de reciclaje similar está presente en el cerebro entre astrocitos y tanicitos. [\[25\]](#) El resultado son 20-30 billones de glóbulos rojos en humanos sanos que circulan a través de kilómetros de vasos sanguíneos "absorbiendo" DHAA y, si hay niveles adecuados de selenoproteína glutatión

peroxidasa en los glóbulos rojos, reduciendo el DHAA de nuevo a AA y enviando volver a la sangre. Un sistema de reciclaje similar está presente en el cerebro entre astrocitos y tanicitos.. [26] Esto apoya el concepto de que es importante mantener la sangre, la vasculatura y el cerebro bañados en ácido ascórbico adecuado.

Los seres humanos con un sufrimiento agudo por toxinas, virus y bacterias han sido tratados con éxito con inyecciones de vitamina C en dosis altas durante más de 70 años. Estudios recientes han demostrado un beneficio sinérgico para las células endoteliales cuando se inyectan simultáneamente vitamina C y cortisol en los vasos sanguíneos. Décadas de experiencia han subrayado la importancia de la intervención temprana y el aumento de la dosis y la duración según sea necesario para neutralizar la acidosis y / o las toxinas. [27-53]

A continuación se muestra un gráfico cortesía del Dr. Paul E Marik del nivel de proteína c reactiva de un paciente de la UCI (biomarcador de inflamación) durante 3 g de IVC y una coadministración de corticosteroides cada 6 horas durante 96 horas, interrumpiendo el tratamiento y luego reanudando el tratamiento. . Es importante continuar el tratamiento con vitamina C hasta la recuperación completa, disminuyendo de la administración intravenosa a la oral a medida que el paciente se recupera. Se necesita la administración continua de vitamina C para lograr y mantener los niveles de saturación tisular necesarios para tratar la sepsis y el shock séptico.



¿Son 70 años de tratamientos exitosos para miles de pacientes evidencia insuficiente? Si se necesitan más estudios, ¿quién pondrá a prueba la dosis de VCI de 350-700 mg / kg / día sin la peligrosa y artificial limitación de 96 horas?

Agradecimientos:

Me gustaría agradecer a Benjamin Rakotoambinina, MD, PhD, profesor de fisiología en la Universidad de Antananarivo, Madagascar en colaboración con Laurent Hiffler, MD del Cellular Nutrition Research Group por su revisión crítica y comentarios; y los Dres. Robert G. Smith y Andrew Saul por su revisión crítica y apoyo editorial.

(Michael E. Passwater, hijo del autor y columnista Dr. Richard Passwater, está certificado por la Sociedad Estadounidense de Patología Clínica como tecnólogo médico, especialista en inmunohematología y diplomado en administración de laboratorios. Ha trabajado en laboratorios clínicos para 28 años, y anteriormente ha escrito "Do the Math:" MATH" + "Saves Lives" publicado por el Orthomolecular Medicine News Service <http://orthomolecular.org/resources/omns/v16n55.shtml>).

Referencias:

1. Sevransky JE, Rothman RE, Hager DN, et al. (2021) Effect of Vitamin C, Thiamine, and Hydrocortisone on Ventilator-and Vasopressor-Free Days in Patients With Sepsis: The VICTAS Randomized Clinical Trial. JAMA 325:742-751. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2776688>
2. Moraes RB, Friedman G, Wawrzeniak IC, et al. (2015) Vitamin D deficiency is independently associated with mortality among critically ill patients. Clinics. 70:326-332. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26039948>
3. Alker W, Haase H. (2018) Zinc and Sepsis Nutrients 10:976. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30060473>
4. Noormandi A, Khalili H, Mohammadi M, et al. (2020) Effect of magnesium supplementation on lactate clearance in critically ill patients with severe sepsis: a randomized clinical trial. Eur J Clin Pharmacol 76:175-184. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31814044>
5. Velissaris D, Karamouzou V, Pierrakos C, et al. (2015) Hypomagnesemia in critically ill sepsis patients. J Clin Med Res 2015;7:911-918. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26566403>

6. Guerin C, Cousin C, Mignot F, et al. (1996) Serum and erythrocyte magnesium in critically ill patients. *Intensive Care Med* 22:724-727. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8880238>
7. Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T, et al. (2007) "Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock." *Crit Care Med*. 35:118-26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17095947>
8. Belsky JB, Wira CR, Jacob V, et al. (2018) A review of micronutrients in sepsis: the role of thiamine, l-carnitine, vitamin C, selenium and vitamin D. *Nutr Res Rev*. 31:281-290. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29984680>
9. Klenner FR. (1971) Observations On the Dose and Administration of Ascorbic Acid When Employed Beyond the Range of A Vitamin In Human Pathology. *J Applied Nutr*. 23:61-87. https://seanet.com/~alexs/ascorbate/197x/klenner-fr-j_appl_nutr-1971-v23-n3&4-p61.htm
10. Chambers R, Pollock H. (1927) Micrurgical studies in cell physiology: IV. Colorimetric determination of the nuclear and cytoplasmic pH in th e starfish egg. *J Gen. Physiol* 10:739-755. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19872358/>
11. Clark EJ, Rossiter RJ. (1944) Carbohydrate metabolism after burning. *Q J Exp Physiol Cog Med Sci* 32:279-300. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.1944.sp000890>
12. Fowler AA, Truwit JD, Hite RD, et al. (2019) Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA* 322:1261-1270. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31573637>
13. Fowler AA, Syed AA, Knowlson S, et al. (2014) "Phase I Safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis." *J Transl Med* 12:32. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24484547>
14. DesBois M (2021) The Treatment of Infectious Disease Using Vitamin C and other Nutrients. *Orthomolecular Medicine News Service*. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v17n04.shtml>
15. Klenner FR (1949) The Treatment of Poliomyelitis and other Virus Diseases with Vitamin C. *South Med Surg*. 111:209-214. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18147027> <https://vitaminfoundation.org/www.orthomed.com/polio.htm> https://www.seanet.com/~alexs/ascorbate/194x/klenner-fr-southern_med_surg-1948-v110-n2-p36.htm

16. Jungeblut CW (1935) Inactivation of Poliomyelitis virus in vitro by crystalline vitamin C (ascorbic acid) J Exp Med. 62:517-521. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19870431>
17. Cathcart RF (1981) Vitamin C, titrating to bowel tolerance, anascorbemia, and acute induced scurvy. Med Hypotheses 7:1359-1376. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7321921>
18. McCormick WJ (1951) Vitamin C in the Prophylaxis and Therapy of Infectious Diseases. Arch Pediatr. 68:1-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14800557> https://www.seanet.com/~alexs/ascorbate/195x/mccormick-wj-arch_pediatrics-1951-v68-n1-p1.htm
19. Hugh D Riordan HD, Hunninghake RB, Riordan NH, et al. (2003) Intravenous ascorbic acid: protocol for its application and use. P R Health Sci J, 22:287-90. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14619456>
20. Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. (2017) Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. Chest 151:1229-1238. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27940189>
21. Kory P, Meduri GU, Iglesias J, et al. (2021) Clinical and Scientific Rationale for the "MATH+" Hospital Treatment Protocol for COVID-19. J Intensive Care Med. 36:135-156. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33317385>
22. Front Line COVID-19 Critical Care Alliance (2021) EVMS COVID-19 Management Protocol: An overview of the MATH+ and I-MASK+ Protocols. <http://www.flccc.net>
23. Riordan H, Riordan, N, Casciari J (2021) The Riordan intravenous vitamin C (IVC) protocol for adjunctive cancer care: IVC as a chemotherapeutic and biologic response modifying agent. Riordan Clinic. https://riordanclinic.org/wp-content/uploads/2015/11/RiordanIVCprotocol_en.pdf
24. Heaney RP. (2014) Guidelines for optimizing design and analysis of clinical studies of nutrient effects. Nutr Rev 72:48-54. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24330136>
25. Montel-Hagen A, Kinet S, Manel N, et al. (2008) Erythrocyte Glut1 triggers dehydroascorbic acid uptake in mammals unable to synthesize vitamin C. Cell, 132:1039-1048. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18358815>
26. Nualart F, Mack L, García A, et al. (2014) Vitamin C Transporters, Recycling and the Bystander Effect in the Nervous System: SVCT2 versus Gluts. J Stem Cell Res Ther 4:209. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25110615>

27. May JM, Harrison FE. (2013) Role of Vitamin C in the Function of the Vascular Endothelium. *Antioxidants & Redox Signaling* 19:2068-2083. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23581713>
28. Nabzdyk CS, Bittner EA. (2018) Vitamin C in the critically ill - indications and controversies. *World J Crit Care Med* 7:52-61. <https://www.wjgnet.com/2220-3141/full/v7/i5/52.htm>
29. Lee RE. (1961) Ascorbic Acid and the Peripheral Vascular System. *Ann NY Acad Sci.* 92:295-301. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1961.tb46129.x>
30. Lee RE, Holze EA. (1951) Nutritional factors in hemodynamics: dissociation of pressor response and hemorrhage resistance in avitaminosis C. *Proc. Soc. Expt. Biol Med.* 76:325-329. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14827915>
31. Barabutis N, Khangoora V, Marik PE, Catravas JD. (2017) Hydrocortisone and Ascorbic Acid Synergistically Prevent and Repair Lipopolysaccharide-Induced Pulmonary Endothelial Barrier Dysfunction. *Chest* 152:954-962. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28739448>
32. Parker WH, Rhea EM, Qu ZC. (2016) Intracellular ascorbate tightens the endothelial permeability barrier through Epac1 and the tubulin cytoskeleton. *Am J Physiol Cell Physiol.* 311:C652-C662. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27605450>
33. Gu W, Cheng A, Barnes H, et al. (2014) Vitamin C Deficiency Leading to Hemodynamically Significant Bleeding. *JSM Clinical Case Reports* 2:1046. <https://www.jsimedcentral.com/CaseReports/casereports-2-1046.pdf>
34. Zhao B, Fei J, Chen Y, et al. (2014) Vitamin C treatment attenuates hemorrhagic shock related multi-organ injuries through the induction of heme oxygenase-1. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 14:442-454. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25387896>
35. Ladumer A, Schmitt CA, Schachner D, et al. (2012) Ascorbate stimulates endothelial nitric oxide synthase enzyme activity by rapid modulation of its phosphorylation status. *Free Radic Biol Med.* 52:2082-2090. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22542797>
36. Heller R, Munscher-Paulig F, Grabner R, Till V. (1999) L-Ascorbic Acid Potentiates Nitric Oxide Synthesis in Endothelial Cells. *J Biol Chem* 274:8254-8260. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10075731>
37. Dingchao H, Zhduan Q, Xiaodong F. (1994) The Protective Effects of High-Dose Ascorbic Acid on Myocardium against Reperfusion Injury During and After Cardiopulmonary Bypass. *Thorac Cardiovasc Surg* 42:276-278. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7863489>

38. Ichim TE, Minev B, Braciak T, et al. (2011) Intravenous ascorbic acid to prevent and treat cancer-associated sepsis? J Transl Med 9:25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21375761>
39. Cisternas P, Silva-Alvarez C, Martinez F, et al. (2014) The oxidized form of vitamin C, dehydroascorbic acid, regulates neuronal energy metabolism. J Neurochem 129: 663-671. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24460956>
40. Wang Y, Lin H, Lin BW, et al. (2019) Effects of different ascorbic acid doses on the mortality of critically ill patients: a meta-analysis. Ann Intensive Care 9:58. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31111241>
41. Boretti A, Banik BK. (2020) Intravenous vitamin C for reduction of cytokines storm in acute respiratory distress syndrome. PharmaNutrition 12:100190. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32322486>
42. Iglesias J, Vassallo AV, Patel V et al. (2020) Outcomes of metabolic resuscitation using ascorbic acid, thiamine, and glucocorticoids in the early treatment of sepsis. Chest 158:164-173. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32194058>
43. de Melo AF, Homem-de-Mello M. (2020) High-dose intravenous vitamin C may help in cytokine storm in severe SARS-CoV-2 infection. Crit Care 24:500. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32792018>
44. Zhang J, Rao X, Li Y et al. (2021) Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. Ann Intensive Care 11:5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33420963>
45. Lankadeva YR, Peiris RM, Okazaki N, et al. (2021) Reversal of the pathophysiological responses to Gram-negative sepsis by megadose Vitamin C. Crit Care Med 49:e179-e190. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33239507>
46. Patterson G, Isales CM, Fulzele S. (2021) Low level of vitamin C and dysregulation of vitamin C transporter might be involved in the severity of COVID-19 infection. Aging and Disease 12:14-26. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33532123>
47. Tomassa-Irriguible TM, Lielsa-Berrocal L. (2020) COVID-19: Up to 87% critically ill patients had low vitamin C values. Research Square, preprint. <https://www.researchsquare.com/article/rs-89413/v1>
48. Arvinte C, Singh M, Marik PE. Serum levels of vitamin C and vitamin D in a cohort of critically ill COVID-19 patients of a North American Community Hospital Intensive Care Unit in May 2020. A pilot study. Medicine in Drug Discovery 8:100064. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32964205>

49. Wagas Khan HM, Parikh N, Megala SM, Predeteanu GS. (2020) Unusual Recovery of a Critical COVID-19 Patient After Administration of Intravenous Vitamin C. *Am J Case Rep* 21: e925521. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32709838>
50. Marik PE. (2018) Hydrocortisone, Ascorbic Acid and Thiamine (HAT therapy) for the treatment of sepsis. Focus on ascorbic acid. *Nutrients* 10:1762. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30441816>
51. May JM, Qu ZC. (2011) Ascorbic acid prevents oxidant-induced increases in endothelial permeability. *Biofactors* 37:46-50. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21328627>
52. Utoguchi N, Ikeda K, Saeki K et al. (1995) Ascorbic acid stimulates barrier function of cultured endothelial cell monolayer. *J Cell Physiol* 163:393-399. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7706381>
53. Han M, Pendem S, Teh SL, et al. (2010) Ascorbate protects endothelial barrier function during septic insult: Role of protein phosphatase type 2A. *Free Radic Biol Med* 48:128-135. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19840845>