

## PARA PUBLICACIÓN INMEDIATA

Servicio de Noticias de Medicina Ortomolecular, 15 de Abril, 2020

### Vitaminas y minerales para reducir el riesgo de enfermedad: Se suman a la evidencia.

Por Robert G. Smith, PhD, Associate Editor

(OMNS 15 de abril de 2021) Todavía existe una enorme supresión de información sobre el protocolo de vitamina C, D, magnesio, zinc y selenio para reducir el riesgo de Covid-19. [1] Por ejemplo, esta supresión ha sido perpetuada por médicos que no estudiaron nutrición en la escuela de medicina y agencias gubernamentales que han promovido suplementos de nutrientes solo para prevenir deficiencias manifiestas como el escorbuto. La gente dice que este protocolo no es eficaz porque no hay estudios aleatorios doble ciego que demuestren su eficacia. Ese tipo de estudio no se ha realizado por muchas razones, incluido el método científico predominante que solo estudia un nutriente a la vez, la escasez de fondos disponibles para probar los protocolos de nutrientes, ya que la mayoría de los fondos para tratamientos médicos provienen de compañías farmacéuticas y el política del establecimiento médico. [1] Sería útil organizar un estudio bien realizado que pruebe la eficacia de un protocolo de suplementación para prevenir infecciones, hospitalizaciones y mortalidad. Si las dosis que sabemos que son seguras pueden demostrar ser efectivas en un estudio aleatorizado doble ciego, las autoridades podrían respaldar la administración de suplementos profilácticos. ¿Cómo puede el campo de la Medicina Ortomolecular organizar tal estudio? Con el coronavirus evolucionando hacia nuevas variantes, tal estudio seguiría siendo útil para salvar vidas. Y un estudio debidamente organizado centrado en niveles adecuados de nutrientes esenciales también puede evaluar la reducción del riesgo de una amplia variedad de otras enfermedades.

### Eficacia

Los estudios clínicos, las historias de casos y la experiencia directa durante muchas décadas han demostrado la importancia de las dosis adecuadas de nutrientes esenciales para prevenir y revertir la enfermedad. Esto debe ser el centro de atención del público en la actual pandemia de COVID-19. La terapia nutricional se basa firmemente en principios biológicos sólidos y conocimientos bioquímicos establecidos acumulados durante el último siglo. Por ejemplo, se sabe que las dosis adecuadas de vitamina C, más altas que la dosis diaria recomendada, pueden prevenir la infección viral y mejorar aún más la recuperación de la infección y proporcionar muchos otros beneficios para la salud. [1-56] En la neumonía grave causada por la infección por COVID-19, los niveles de vitamina C pueden descender vertiginosamente, provocando de hecho escorbuto local. [1-4] La vitamina D es esencial para una amplia variedad de señales hormonales en el cuerpo, y más allá de su función de apoyar la salud ósea, es necesaria para un sistema inmunológico fuerte. La vitamina D es

conocida por una variedad de estudios para reducir el riesgo de infecciones virales como la gripe y el resfriado común, así como COVID-19, y se sabe que los niveles bajos de vitamina D son un riesgo de peores resultados hospitalarios. [54-68] El magnesio es esencial para el funcionamiento adecuado de cientos de vías bioquímicas en el cuerpo, incluidas muchas de las relacionadas con la función de la vitamina D en el sistema inmunológico y la recuperación de enfermedades. [69-73] Se sabe que el zinc y el selenio son importantes en la recuperación de la inflamación, la infección y la sepsis. [55, 74, 75] Y es probable que un protocolo que incluya todos estos nutrientes esenciales y otros que se sabe que son importantes para la salud proporcione beneficios sinérgicos aún mayores para respaldar la salud y reducir el riesgo de enfermedades. [7-9, 23-25, 58, 76]

## **Seguridad**

Aunque las dosis clínicamente efectivas de vitaminas y minerales son más altas que la dosis diaria recomendada, se sabe que son seguras para la inmensa mayoría de la población adulta. La vitamina C tomada en dosis de 1000-3000 mg por día en dosis divididas es segura y bien tolerada por la mayoría de las personas. [6,20] La vitamina D tomada en una dosis de 5.000 a 10.000 UI por día es segura. [58] El magnesio en una dosis de 400 a 600 mg por día en una forma fácilmente absorbible es seguro para las personas, excepto para las personas con insuficiencia renal grave, bloqueo cardíaco, obstrucción intestinal y miastenia gravis. [73] El zinc es seguro en una dosis de 20 a 50 mg por día en la mayoría de las personas. El selenio es seguro en una dosis de 200 mcg por día en la mayoría de las personas. Un protocolo que comprenda al menos estas dosis de nutrientes esenciales puede ayudar a prevenir y revertir las infecciones virales.

## **Cómo está hecho**

Aunque se requieren estudios intervencionistas aleatorios doble ciego para probar la seguridad y eficacia de un nuevo fármaco potencial para reducir el riesgo de infección, [77] un estudio de un protocolo nutricional que comprende nutrientes esenciales difiere en varios aspectos. Primero, dado que todos necesitamos todos los nutrientes esenciales, nuestro cuerpo ya contiene parte de cada nutriente. Por lo tanto, es necesario tener en cuenta los niveles existentes y ajustar las dosis en consecuencia para cada individuo en el estudio. Los individuos que tienen niveles adecuados probablemente no mejorarán mucho, porque las dosis de intervención no disminuirán su riesgo tanto como lo harán para otros que tienen deficiencia. Además, los protocolos más efectivos incluyen varios nutrientes esenciales porque son simbióticos, por lo que los estudios de un nutriente (como se realizan para los medicamentos) perderán una gran parte de la eficacia total. Por lo tanto, las dosis de todos los nutrientes en un estudio deben variarse para probar sus combinaciones. Además, la absorción de nutrientes de la dieta o un protocolo específico de suplementos puede diferir entre los individuos por una variedad de razones, incluido el estilo de vida, la edad, la dieta normal y factores genéticos. Por lo tanto, el estudio debe determinar los niveles de nutrientes existentes en

cada individuo antes y como resultado de tomar el protocolo de vitaminas y minerales. [\[78,79\]](#)

En segundo lugar, muchos estudios de nutrientes esenciales que no se realizan de acuerdo con un protocolo aleatorio doble ciego (RCT), por ejemplo, estudios ambientales o epidemiológicos, a menudo son de observación. Estos no comprenden un tratamiento intervencionista, pero estudian cuidadosamente el efecto de un nutriente esencial en la dieta, teniendo en cuenta otros factores que pueden afectar un riesgo. Un estudio observacional puede determinar la asociación de la reducción del riesgo con vivir en un ambiente específico donde está presente un nutriente, por ejemplo, el beneficio de vivir en una latitud ecuatorial soleada donde los niveles de vitamina D son generalmente más altos. Aunque los estudios observacionales suelen ser más amplios y diversos, y abarcan más personas y diferentes entornos o países, se considera que no son una prueba válida de la eficacia de un tratamiento, porque no se administra ningún tratamiento y aparentemente no se puede determinar la causalidad.

Sin embargo, los estudios observacionales pueden basarse en conocimientos bioquímicos conocidos para proporcionar una causa probable de un efecto observado. Por ejemplo, dado que se sabe que tanto la vitamina C como la vitamina D son esenciales para el sistema inmunológico, esto respalda los hallazgos de estudios observacionales de que estas vitaminas en dosis adecuadas pueden reducir el riesgo de infección y mejorar la recuperación. Este conocimiento también respalda estudios que muestran deficiencias de vitamina C y D, magnesio, zinc y selenio en pacientes con neumonía grave y / o sepsis. [\[1-75\]](#) Además, los estudios observacionales pueden ampliar el conocimiento científico relevante para un estudio aleatorio doble ciego. Por ejemplo, los grupos incluidos en un RCT se pueden determinar de acuerdo con el conocimiento previo obtenido de los estudios observacionales, en esencia, probando si la asociación probada por los estudios observacionales más amplios es incidental o causal..

## Ética

Otra diferencia importante entre los estudios de los nutrientes esenciales y los medicamentos es que, dado que se sabe que los nutrientes son esenciales, no es ético permitir que las personas en un estudio sucumban al agotamiento de los nutrientes. Por lo tanto, se debe tener en cuenta cualquier beneficio de los nutrientes esenciales demostrado por estudios previos. Por ejemplo, el grupo de control en un RCT que estudia el efecto de los nutrientes esenciales debe recibir al menos las ingestas diarias mínimas, de su dieta normal y / o de suplementos, que se sabe que son esenciales. Sin embargo, después de analizar los niveles de nutrientes, cada individuo podría, en principio, dar permiso para ser asignado a ciegas a un grupo de control que no reciba las dosis más altas. Pero aquellos que han leído sobre los niveles óptimos de nutrientes probablemente no elegirían ser incluidos en un estudio de este tipo que podría asignar niveles de nutrientes más bajos. Por lo tanto, un estudio observacional que no asigna dosis, sino que simplemente mide sus niveles, puede considerarse el más ético. Los métodos

exactos utilizados para configurar los diferentes grupos de control y tratados, y las dosis proporcionadas, requerirán una consideración cuidadosa.

### **Otras condiciones**

Además, dado que se sabe que una nutrición excelente mejora la salud, un estudio que evalúe el efecto de un protocolo nutricional en la prevención de infecciones podría extenderse más allá de su intención original. Por ejemplo, si se realiza durante un período superior a 12 meses, podría verificar las dosis necesarias para reducir el riesgo de una variedad de enfermedades progresivas asociadas con el envejecimiento, el índice de masa corporal o la dieta. Aunque se sabe que pequeñas dosis de nutrientes esenciales son beneficiosas, un estudio de intervención que pruebe diferentes dosis podría extenderse para probar qué reducción en el riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes o cáncer se puede obtener con dosis más altas, seguras y adecuadas.

### **El estudio debe:**

1. Probar la eficacia del protocolo utilizando un paradigma de dosificación (es decir, intervencionista) para reducir el riesgo de infección, la necesidad de hospitalización y la mortalidad. Esto es compatible con otras formas de protección, p. Ej. vacunación, distanciamiento social y uso de máscaras.
2. Ser un estudio de ensayo controlado aleatorio (RCT) doble ciego con varias combinaciones de dosis diferentes, junto con controles de placebo.
3. Medir y tener en cuenta los niveles de vitaminas y minerales existentes en los grupos de estudio entrantes.
4. Tener una duración suficiente, preferiblemente de 6 a 12 meses o más, para que se pueda aliviar cualquier deficiencia entrante de vitaminas y minerales. En particular, se sabe que tanto la vitamina D como el magnesio requieren en algunos casos varios meses de suplementación para alcanzar niveles adecuados cuando una persona tiene deficiencia.
5. Ejecutar con un número suficiente de individuos para mostrar significación estadística.
6. Incluya grupos que difieran en su estado con respecto a la condición de la enfermedad. Algunos grupos deben gozar de excelente salud y no presentar síntomas, pero otros grupos deben incluir personas con una variedad de factores de riesgo conocidos. Por ejemplo, grupos que comprenden personas mayores u obesas, o grupos que presentan síntomas o que han sido hospitalizados.
7. Pruebas en grupos de varias poblaciones diferentes, incluidos diferentes grupos étnicos, en diferentes países, diferentes regiones geográficas y climas.
8. Incluya grupos que no hayan sido vacunados contra Covid-19.
9. Verifique las tasas de infección para diferentes variantes del coronavirus.

### **Cómo organizar**

Dado que los estudios clínicos grandes son generalmente muy costosos, el estudio podría comenzar con varios grupos pequeños que comprendan, por ejemplo, varios cientos de personas. Podría ser financiado por una campaña de financiación pública en línea que es creada y publicitada por un consorcio de organizaciones médicas integradoras y ortomoleculares. [e.g. 25, 80-83] Su metodología puede ser verificada y verificada por un grupo independiente de investigadores médicos conscientes de la nutrición que tienen experiencia en la participación en estudios previos. El estado de salud de los participantes deberá ser verificado al ingresar por un equipo de profesionales médicos, para evaluar los niveles de nutrientes existentes e identificar los factores de riesgo y las posibles enfermedades. Un sitio web en línea y líneas directas de teléfono y correo electrónico pueden brindar el apoyo necesario para responder preguntas sobre dosis y complicaciones. Un subcomité de científicos y médicos de medicina integrativa y ortomolecular puede implementar un programa de divulgación para publicitar el estudio para la inscripción y la recaudación de fondos. Incluso podría ser posible permitir que las personas se inscriban en el estudio (como una categoría de los grupos incluidos) después de que hayan apoyado el estudio mediante la donación de fondos en un sitio web en línea.

## **Conclusión**

El uso generalizado de un protocolo de vitaminas y minerales puede reducir el riesgo de infección por virus y neumonía, y puede ayudar a detener la pandemia. Esto puede proporcionar un tremendo impulso a la salud en todo el mundo. El protocolo es seguro. No requiere el tipo de ensayo clínico que establece la eficacia y seguridad de un nuevo fármaco. Sin embargo, un ensayo clínico controlado aleatorio doble ciego parece esencial, aunque solo sea para silenciar la duda que existe actualmente sobre la terapia nutricional. Con un plan sólido para organizar y financiar un ensayo de este tipo de terapia nutricional, podemos proceder a probar su eficacia en la lucha contra una variedad de enfermedades, incluidas las infecciones virales.

## **References:**

1. Doctor Y, Saul AW, Smith RG (2021) Nutrition to Treat and Prevent COVID-19. Orthomolecular Medicine News Service, <http://orthomolecular.org/resources/omns/v17n03.shtml>
2. Abobaker A, Alzwi A, Alraied AHA (2020) Overview of the possible role of vitamin C in management of COVID-19. Pharmacol Rep. 72:1517-1528. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33113146>
3. Holford P, Carr AC, Jovic TH, et al. (2020) Vitamin C--An Adjunctive Therapy for Respiratory Infection, Sepsis and COVID-19. Nutrients, 12:3760. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33297491>

4. Xing Y, Zhao B, Yin L, et al. (2021) Vitamin C supplementation is necessary for patients with coronavirus disease: An ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry finding. J Pharm Biomed Anal. 196:113927. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33549875>
5. Player G, Saul AW, Downing D, Schuitemaker G. (2020) Published Research and Articles on Vitamin C as a Consideration for Pneumonia, Lung Infections, and the Novel Coronavirus (SARS-CoV-2/COVID-19). Orthomolecular Medicine News Service. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v16n20.shtml>
6. Rasmussen MPF (2020) Vitamin C Evidence for Treating Complications of COVID-19 and other Viral Infections. Orthomolecular Medicine News Service. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v16n25.shtml>
7. Gonzalez MJ, Miranda-Massari JR, Rodriguez JR (2020) Antiviral Mechanisms of Vitamin C: A Short Communication Consensus Report. J Orthomol Med 35(2). <https://isom.ca/article/antiviral-mechanisms-of-vitamin-c-a-short-communication-consensus-report>
8. Riordan H, Riordan N, Casciari J, et al. (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](https://riordanclinic.org/wp-content/uploads/2015/11/RiordanIVCprotocol_en.pdf)
9. Saul AW (2020) Nutritional Treatment of Coronavirus. Orthomolecular Medicine News Service. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v16n06.shtml>
10. Cerullo G, Negro M, Parimbelli M, et al. (2020) The Long History of Vitamin C: From Prevention of the Common Cold to Potential Aid in the Treatment of COVID-19. Front Immunol. 11:574029. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33193359>
11. 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](https://seanet.com/~alexs/ascorbate/197x/klenner-fr-j_appl_nutr-1971-v23-n3&4-p61.htm)
12. Klenner FR. (1948) Virus pneumonia and its treatment with vitamin C. J South Med Surg 110:36- [https://www.seanet.com/~alexs/ascorbate/194x/klenner-fr-southern\\_med\\_surg-1948-v110-n2-p36.htm](https://www.seanet.com/~alexs/ascorbate/194x/klenner-fr-southern_med_surg-1948-v110-n2-p36.htm)
13. Klenner, FR. (1951) Massive doses of vitamin C and the virus diseases. J South Med and Surg, 113:101-107. [https://www.seanet.com/~alexs/ascorbate/195x/klenner-fr-southern\\_med\\_surg-1951-v103-n4-p101.htm](https://www.seanet.com/~alexs/ascorbate/195x/klenner-fr-southern_med_surg-1951-v103-n4-p101.htm)

14. 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](https://www.seanet.com/~alexs/ascorbate/194x/klenner-fr-southern_med_surg-1948-v110-n2-p36.htm)
15. Hunt C, Chakravorty NK, Annan G, et al. (1994) The clinical effects of Vitamin C supplementation in elderly hospitalized patients with acute respiratory infections. Int J Vitam Nutr Res 64:212-219. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7814237>
16. 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>
17. 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>
18. 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>
19. 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>
20. 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>
21. 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](https://www.seanet.com/~alexs/ascorbate/195x/mccormick-wj-arch_pediatrics-1951-v68-n1-p1.htm)
22. 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>
23. 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>

24. 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>
25. Front Line COVID-19 Critical Care Alliance (2021) EVMS COVID-19 Management Protocol: An overview of the MATH+ and I-MASK+ Protocols. <https://covid19criticalcare.com> [https://www.evms.edu/media/evms\\_public/departments/internal\\_medicine/EVMS Critical Care COVID-19 Protocol.pdf](https://www.evms.edu/media/evms_public/departments/internal_medicine/EVMS_Critical_Care_COVID-19_Protocol.pdf)
26. 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>
27. Nualart F, Mack L, Garcia 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>
28. 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>
29. Nabzdyk CS, Bittner EA. (2018) Vitamin C in the critically ill - indications and controversies. *World J Crit Care Med* 7:52-61. <https://www.wjnet.com/2220-3141/full/v7/i5/52.htm>
30. 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>
31. 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>
32. 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>
33. 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>
34. 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>



35. 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>
36. 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>
37. 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>
38. 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>
39. 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>
40. 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>
41. 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>
42. 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>
43. 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>
44. 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>

45. 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>
46. 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>
47. 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>
48. 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>
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>
54. 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>
55. 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>

56. Bae M, Kim H (2020) The Role of Vitamin C, Vitamin D, and Selenium in Immune System against COVID-19. *Molecules*, 25:5346. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33207753>
57. 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>
58. Downing D. (2020) How we can fix this pandemic in a month. *Orthomolecular Medicine News Service*. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v16n49.shtml>
59. Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, Baggerly CA, French CB, Aliano JA, Bhattoa HP. (2020) Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients*, 12:988. <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/4/988>
60. Entrenas Castillo M, Entrenas Costa LM, Vaquero Barrios JM, et al. (2020) Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: A pilot randomized clinical study. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 203:105751. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32871238>
61. Ilie, P., Stefanescu, S., Smith, L. (2020) The role of Vitamin D in the prevention of Coronavirus Disease 2019 infection and mortality. *Aging Clinical and Experimental Research*, 32:1195-1198 <https://link.springer.com/article/10.1007/s40520-020-01570-8>
62. Mercola J, Grant WB, Wagner CL (2020) Evidence Regarding Vitamin D and Risk of COVID-19 and Its Severity. *Nutrients*, 12:3361. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33142828>
63. Kaufman HW, Niles JK, Kroll MH, et al. (2020) SARS-CoV-2 positivity rates associated with circulating 25-hydroxyvitamin D levels. *PLoS One*, 15(9):e0239252. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32941512>
64. Schwalfenberg, G. (2015). Vitamin D for influenza. *Canadian Family Physician*, 61: 507. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4463890>
65. Dancer, R. C. A., Parekh, D., Lax, S., et al (2015). Vitamin D deficiency contributes directly to the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Thorax*, 70(7), 617-624. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2014-206680>
66. Sulli A, Gotelli E, Casabella A, et al. (2021) Vitamin D and Lung Outcomes in Elderly COVID-19 Patients. *Nutrients*, 13:717. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33668240>

67. Ames BN, Grant WB, Willett WC (2021) Does the High Prevalence of Vitamin D Deficiency in African Americans Contribute to Health Disparities? *Nutrients* 13:499. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33546262>
68. Mariani J, Gimenez VMM, Bergam I, et al. (2020) Association Between Vitamin D Deficiency and COVID-19 Incidence, Complications, and Mortality in 46 Countries: An Ecological Study. *Health Secur.* Online ahead of print. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33325788>
69. 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>
70. 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>
71. 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>
72. Workinger JL, Doyle RP, Bortz J (2018) Challenges in the Diagnosis of Magnesium Status. *Nutrients*. 10:1202. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30200431>
73. Dean, C. (2017) *The Magnesium Miracle*. 2nd Ed., Ballantine Books, ISBN-13: 978-0399594441.
74. Alker W, Haase H. (2018) Zinc and Sepsis. *Nutrients* 10:976. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30060473>
75. 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>
76. Gonzalez MJ, Olalde J, Rodriguez JR, et al. (2018) Metabolic Correction and Physiologic Modulation as the Unifying Theory of the Healthy State: The Orthomolecular, Systemic and Functional Approach to Physiologic Optimization. *J Orthomol Med*. 33(1). <https://isom.ca/article/metabolic-correction-physiologic-modulation-unifying-theory-healthy-state>
77. Matthews JNS (2006) *Introduction to Randomized Controlled Clinical Trials*, 2nd Ed., Chapman & Hall / CRC. ISBN-13: 9781-584886242.

78. Passwater M. (2021) The VICTAS Trial: Designed to Fail. Orthomolecular Medicine News Service. <http://orthomolecular.org/resources/omns/v17n08.shtml>
79. 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>
80. International Society of Orthomolecular Medicine. <https://www.isom.ca>
81. Vitamin C for COVID. <https://www.vitaminc4covid.com>
82. Alliance for Natural Health, International. <https://www.anhinternational.org>
83. Alliance for Natural Health, USA. <https://anh-usa.org>