



# **Rol de la vitamina C en la prevención y tratamiento de las infecciones agudas del tracto respiratorio inferior.**

Ciclo de Metodología Científica II – 2020. Grupo 91

Araujo Florencia

Berrutti Juan Manuel

Peña Florencia

Rodríguez Paula

Silveira Sofía

Yakes Abril

Tutores: Moreira Eduardo

Reyes Nadia

Medicina Intensiva - Clínica Médica 1

Hospital Maciel, Montevideo- Uruguay

## Índice de contenidos

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| 1. Resumen.....                                               | 3  |
| 2. Introducción y justificación .....                         | 5  |
| 3. Objetivos .....                                            | 8  |
| Objetivo general .....                                        | 8  |
| Objetivos específicos.....                                    | 8  |
| 4. Metodología de búsqueda.....                               | 9  |
| 5. Resultados y discusión .....                               | 10 |
| Vitamina C en la prevención de la Neumonía comunitaria .....  | 10 |
| Vitamina C en el tratamiento de la Neumonía comunitaria ..... | 10 |
| 6. Conclusiones .....                                         | 14 |
| 7. Referencias bibliográficas .....                           | 15 |

## **1. Resumen**

La infección de las vías respiratorias inferiores es un motivo de ingreso hospitalario frecuente y es la causa principal de muerte por enfermedades infecciosas. El ácido ascórbico (Vitamina C) es una vitamina hidrosoluble, antioxidante esencial y un cofactor enzimático para muchas reacciones fisiológicas. Desempeña una función inmunomoduladora con propiedades antiinflamatorias bien identificadas. La asociación entre la deficiencia de este micronutriente y el desarrollo de infecciones respiratorias ha sido observada, e incluso algunos estudios han informado sobre el efecto terapéutico de la vitamina C en pacientes con infecciones. En tal sentido existe la hipótesis de que la administración de suplementos de vitamina C podría tener un rol clave en la prevención y tratamiento de la neumonía.

La búsqueda electrónica de la literatura se realizó en diferentes bases de datos: Medline, Scopus, Cochrane Central, EMBASE, con el objetivo de identificar ensayos clínicos aleatorios, revisiones sistemáticas y meta análisis, estudios observacionales y guías de práctica clínica que hayan sido publicadas hasta abril de 2020. En la búsqueda se incluyeron artículos en idioma inglés y español y las palabras claves fueron las siguientes: Vitamin C, ascorbic acid, respiratory tract infection, pneumonia, sepsis, pharmaconutrition, supplementation.

Hasta el momento existe falta de evidencia suficiente para recomendar el uso de vitamina C en la profilaxis de las infecciones respiratorias. Asimismo, no se encontraron resultados que respalden el uso terapéutico del ácido ascórbico en pacientes críticamente enfermos y especialmente aquellos con infecciones respiratorias.

Palabras claves: Vitamin C, ascorbic acid, respiratory tract infection, pneumonia, sepsis.

## **Abstract**

Lower respiratory infection is a frequent reason for hospital admission and is the leading cause of death from infectious diseases. Ascorbic acid (Vitamin C) is a water-soluble vitamin, essential antioxidant, and an enzymatic cofactor for many physiological reactions. It performs an immunomodulatory function with well-identified anti-inflammatory properties. The association between the deficiency of this micronutrient and the development of respiratory infections has been observed, and some studies have even reported on the therapeutic effect of vitamin C in patients with infections. In this sense, there is the hypothesis that the administration of vitamin C supplements could play a key role in the prevention and treatment of pneumonia.

The electronic literature search was carried out in different databases: Medline, Scopus, Cochrane Central, EMBASE, with the aim of identifying randomized clinical trials, systematic reviews and

meta-analyzes, observational studies and clinical practice guidelines that have been published up to now April 2020. The search included articles in English and Spanish and the keywords were the following: Vitamin C, ascorbic acid, respiratory tract infection, pneumonia, sepsis, pharmaconutrition, supplementation.

To date, there is insufficient evidence to recommend the use of vitamin C in the prophylaxis of respiratory infections. Likewise, no results were found to support the therapeutic use of ascorbic acid in critically ill patients and especially those with respiratory infections.

Key words: Vitamin C, ascorbic acid, respiratory tract infection, pneumonia, sepsis.

## 2. Introducción y justificación

Las infecciones agudas del tracto respiratorio son una causa importante de morbilidad y mortalidad en todo el mundo, como lo ilustran tanto las epidemias de influenza estacional como la pandemia reciente de la COVID-19, causada por la infección por SARS-CoV-2. En este sentido, se estima que las enfermedades agudas del tracto respiratorio fueron responsables de aproximadamente 2,38 millones de muertes en todo el mundo en 2016.<sup>1 2</sup> De hecho, las infecciones graves del tracto respiratorio inferior fueron la causa más común de muerte relacionada con la sepsis en todo el mundo entre 1990 y 2017.<sup>3</sup>

La importancia que juega la nutrición en la función inmune está bien establecida. Varias vitaminas, incluida la vitamina C, desempeñan funciones importantes y complementarias en el apoyo tanto al sistema inmunitario innato como al adaptativo.

La vitamina C (ácido ascórbico o ascorbato) es una vitamina hidrosoluble, cofactor esencial en numerosas reacciones enzimáticas que median una variedad de funciones biológicas esenciales. Es un micronutriente esencial que los humanos no pueden sintetizar debido a la pérdida de una enzima clave en su biosíntesis, siendo necesario el aporte exógeno de la misma. El nivel de vitamina C en el plasma de personas con buena salud se satura a aproximadamente 70  $\mu\text{mol/L}$  cuando la ingesta es aproximadamente 0,2 gr/día.

Se considera un poderoso antioxidante en particular a nivel endotelial con propiedades antimicrobianas y antiinflamatorias. Se ha demostrado que la vitamina C mejora la quimiotaxis de neutrófilos, la fagocitosis y, por lo tanto, el aclaramiento microbiano, promueve la proliferación de células T y células natural killer que modulan sus funciones. La vitamina C también es necesaria para la síntesis de catecolaminas y para la esteroidogénesis suprarrenal. Este micronutriente ejerce la mayoría de sus funciones biológicas intracelularmente y es adquirida por las células con la participación de transportadores de membrana específicos.

En situaciones como las infecciones hay una disminución de la absorción en las células por una mayor liberación de citocinas.<sup>4</sup> Por otro lado, se debe tener en cuenta que el soporte nutricional óptimo para el sistema inmune puede requerir ingestas superiores a la RDA (Recommended Dietary Allowance o Ingesta Dietética Recomendada) para algunos micronutrientes.<sup>5</sup>

Las deficiencias o el estado subóptimo en micronutrientes afectan negativamente la función inmune y pueden disminuir la resistencia a las infecciones.<sup>6 7</sup> Los pacientes con infecciones graves suelen tener niveles séricos de vitamina C muy bajos o no detectables.<sup>8</sup> Actualmente, los

niveles de corte de vitamina C más comúnmente utilizados son aproximadamente  $\leq 23$ – $28 \mu\text{mol} / \text{L}$  para la hipovitaminosis C y  $\leq 11 \mu\text{mol} / \text{L}$  para la deficiencia. La evidencia indica que la insuficiencia o deficiencia de vitamina C es común en países de bajos y medianos ingresos (p. Ej., México, India y Sudamérica), y no es infrecuente en países de altos ingresos (p. Ej., EE. UU., Singapur, Nueva Zelanda), particularmente en subpoblaciones de riesgo.<sup>9 10 11 12 13</sup>

El papel que juega la vitamina C en la inmunidad está particularmente bien aclarado. De hecho, las personas con deficiencia de vitamina C son susceptibles a infecciones respiratorias graves como la neumonía.<sup>14</sup> En la base de esta deficiencia probablemente está el aumento de la oxidación por hipercatabolismo, la disminución de la absorción y el aumento de las pérdidas urinarias de la vitamina.<sup>15</sup>

La vitamina C se ha propuesto para el tratamiento de las infecciones respiratorias desde que fue aislada en los años treinta. Se tornó particularmente popular en la década de 1970, cuando el premio Nobel Linus Pauling concluyó a partir de los ensayos controlados con placebo inicial que la vitamina C podría prevenir y aliviar el resfriado común. Posteriormente, se realizaron docenas de nuevos ensayos. La vitamina C se ha comercializado y utilizado ampliamente como agente preventivo y terapéutico. Y la función de la vitamina C para la prevención y el tratamiento de las infecciones respiratorias ha sido objeto de polémica durante varias décadas. El fracaso de la administración de suplementos de vitamina C para reducir la incidencia de los resfriados en la población general indica que su administración habitual no está justificada; no obstante, la vitamina C puede ser útil en personas expuestas a períodos breves de ejercicio físico intenso. Los ensayos de administración regular de suplementos de vitamina C han indicado que reduce la duración de los resfriados, pero este resultado no se repitió en los pocos ensayos terapéuticos que se han realizado.<sup>16</sup>

No obstante, ante el efecto consistente de la vitamina C sobre la duración y la gravedad de los resfriados en los estudios de administración regular de suplementos, y debido a su bajo costo y seguridad, puede que los pacientes con infecciones del tracto respiratorio inferior se beneficien de su uso.

Inicialmente se presumió que la vitamina C era directamente viricida (in vivo) y este supuesto erróneo promovió el uso de altas dosis de vitamina C oral (hasta  $18 \text{ g/día}$ ) para la prevención y el tratamiento de infecciones respiratorias virales.<sup>17</sup> Estudios in vivo en ratones han demostrado que es un factor esencial para las respuestas inmunitarias antivirales contra el virus de la influenza A (H3N2) a través del aumento de la producción de interferón  $\alpha/\beta$ , sobre todo en las etapas tempranas de la infección viral.<sup>18</sup>

Debido a las limitaciones en la biodisponibilidad, la administración oral no permite los niveles plasmáticos terapéuticos requeridos en infecciones graves. La combinación de las funciones esenciales de la vitamina C y su agotamiento en las infecciones, impulsa interés sobre el uso de altas dosis de vitamina C por vía intravenosa.<sup>19</sup>

Asimismo, se plantea como problema la variedad de escenarios posibles en los cuales se podría determinar su beneficio. Del mismo modo, otra problemática existente considerando el contexto epidemiológico actual, es el escaso arsenal terapéutico con evidencia probada para infecciones respiratorias como la COVID-19.

Por lo expuesto se plantea la hipótesis de que la administración de vitamina C puede mejorar los resultados de infecciones agudas graves del tracto respiratorio. En base a esto, consideramos pertinente realizar esta revisión.

### **3. Objetivos**

#### **Objetivo general**

- Evaluar el impacto de la administración de suplementos de vitamina C en la neumonía en pacientes adultos.

#### **Objetivos específicos**

- Estudiar el rol de la Vitamina C en la reducción de la incidencia de neumonía.
- Evaluar el beneficio de la administración de altas dosis de vitamina C como tratamiento coadyuvante de neumonía en adultos, su impacto en la supervivencia, estadía hospitalaria y duración de la enfermedad o tiempo de curación.

#### **4. Metodología de búsqueda**

Se realizó una revisión narrativa de la literatura científica actualizada. La búsqueda se realizó en las siguientes bases de datos: PubMed, Medline, Portal Timbó, Cochrane, Descriptores en Ciencias de Salud (DeCS). Se utilizaron como operadores booleanos: vitamin C, ascorbic acid, respiratory tract infection, pneumonia, sepsis, farmaconutrition, supplementation.

Se incluyeron de forma simultánea estudios de diferentes diseños, tanto en español como en inglés, en el intervalo de tiempo comprendido entre 2010 y 2020.

## **5. Resultados y discusión**

### **Vitamina C en la prevención de la Neumonía comunitaria**

El consumo de vitamina C con el objetivo de prevenir las infecciones respiratorias es habitual. No obstante, existe evidencia limitada sobre el efecto en la reducción de la incidencia de neumonía. Una revisión Cochrane identificó tres ensayos que informaron el número de casos de neumonía en los participantes a los que se les administró dieta suplementada con dosis bajas de vitamina C.<sup>20</sup> Cada uno de ellos encontró una reducción del 80% de la incidencia de neumonía en su grupo de intervención. Si bien los hallazgos de los tres estudios son consistentes con la noción de que el nivel de ingesta de vitamina C puede influir en el riesgo de neumonía, estos estudios son anteriores a la década del 80. Los mismos se llevaron a cabo con participantes especiales en condiciones particulares, y sus hallazgos no se pueden generalizar a la población occidental corriente. Hasta la fecha no existe evidencia actualizada acerca del impacto de este micronutriente en la prevención de esta patología. Probablemente el uso profiláctico de vitamina C para prevenir la neumonía deba investigarse más en las poblaciones que tienen una alta incidencia de neumonía, especialmente si la ingesta dietética de vitamina C es baja.

### **Vitamina C en el tratamiento de la Neumonía comunitaria**

La reposición de vitamina C aislada o como parte de un “cóctel” de nutrientes o fármacos destinados a modular la inflamación (p.ej: esteroides y tiamina o vitamina E), puede beneficiar a algunos grupos de pacientes en estado crítico. Los datos existentes sugieren que la vitamina C puede tener eficacia en la sepsis, lo que la convierte en una opción natural para el estudio.<sup>21 22 23</sup>

Sin embargo, el impacto de la repleción de vitamina C o su administración como fármaco-nutriente en los resultados clínicos de los pacientes con neumonía ha sido poco estudiado. En este sentido, la revisión de Hemilä publicada en 2013 identificó dos ensayos terapéuticos en los que participaron 197 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Solo uno fue satisfactoriamente aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Ese ensayo estudió a pacientes de edad avanzada en el Reino Unido y encontró una menor mortalidad y gravedad en el grupo suplementado con vitamina C; no obstante, el beneficio se limitó a los pacientes más graves.<sup>24</sup> El otro ensayo terapéutico estudió a adultos con un amplio rango de edad en la ex Unión Soviética y encontró una reducción dependiente de la dosis en la duración de la neumonía con dos dosis diferentes de vitamina C. La duración de la estancia hospitalaria en el grupo de control (sin suplementos de vitamina C) fue de 23,7 días. Mientras que en el grupo de vitamina C de dosis

baja (0,25 y 0,8 g/día), la estancia hospitalaria fue un 19% más corta y en el grupo de vitamina C de dosis alta (0,5 y 1,6 g/día) fue un 36% más corta.<sup>25</sup>

Varios años después, en 2013 en el estudio Reducing Death due to Oxidative Stress, un ECA multicéntrico internacional, se asignaron al azar a 1223 adultos críticamente enfermos para recibir suplementos de glutamina, antioxidantes (incluido 1500 mg de vitamina C por vía enteral), ambos o placebo siguiendo un esquema factorial de tipo 2×2. En este ensayo más del 75% de los pacientes incluidos tenían una causa médica para el ingreso a la UCI y aproximadamente 1 de cada 3 pacientes del grupo que recibió antioxidantes o antioxidantes y glutamina el motivo de ingreso era respiratorio. Los suplementos se iniciaron dentro de las 24 horas posteriores al ingreso en la UCI. El resultado primario fue la mortalidad a los 28 días. Los antioxidantes no tuvieron ningún efecto sobre la mortalidad a los 28 días (30,8%, frente a 28,8% sin antioxidantes; odds ratio ajustado, 1,09; IC del 95%, 0,86 a 1,40; P = 0,48) o cualquier otro criterio de valoración secundario.<sup>26</sup>

Tres años después en un estudio observacional retrospectivo, Marik y cols estudiaron el efecto de la triple terapia (vitamina C intravenosa 1.5 g cada 6 hs por 4 días o hasta el alta de UCI; hidrocortisona 50 mg cada 6 hs por 7 días o hasta el alta de UCI y tiamina 200 mg cada 12 hs por 4 días o hasta el alta de UCI) en pacientes críticos con diagnóstico primario de sepsis severa o shock séptico. Los compararon con un grupo control histórico (pacientes ingresados en los 6 meses previos). Los datos se extrajeron del sistema de registro electrónico de un hospital terciario. La causa de la sepsis fue neumonía en 48% en el grupo tratado y 40% en el no tratado. Si bien se trató de un estudio con debilidades metodológicas ya que fue realizado en un único centro que incluyó una muestra pequeña de pacientes de los que no se conocían los niveles basales de vitamina C y el grupo control no fue concurrente. Se encontraron diferencias significativas en la mortalidad hospitalaria (8.5% en el grupo tratado vs 40.4% con P < .001).<sup>27</sup>

Recientemente se publicó el ensayo CITRIS-ALI, un ECA multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, realizado en 7 unidades de cuidados intensivos médicos en los Estados Unidos.<sup>28</sup> Fowler et al. inscribieron pacientes (N=167) críticos con sepsis y SDRA que fueron aleatorizados 1:1 para recibir vitamina C o placebo con el objetivo de determinar el efecto de la infusión intravenosa de vitamina C (50 mg/kg de peso corporal real cada 6 horas durante 96 horas) sobre las puntuaciones de falla orgánica múltiple y los marcadores biológicos de inflamación (niveles de proteína C reactiva) y lesión vascular (niveles de trombomodulina). La etiología de la sepsis resultó ser una neumonía en 69 (82 %) del grupo de tratamiento vs 58 (70%) en el grupo placebo. Los autores del estudio no encontraron diferencias en las puntuaciones de Modified Sequential Organ Failure Assessment (mSOFA) entre el placebo y los pacientes con infusión de vitamina C

desde la inscripción hasta las 96 horas o en los niveles de proteína C reactiva ni en los niveles de trombomodulina a las 168 horas. Fowler et al. no encontraron diferencias entre los grupos en 43 de los 46 resultados secundarios preespecificados. Sin embargo, los pacientes del grupo de intervención mostraron una reducción significativa en la mortalidad por todas las causas a los 28 días, aunque el valor de P no se ajustó para comparaciones múltiples. El día 28, la mortalidad fue del 46,3% (38/82) en el grupo placebo frente al 29,8% (25/84) en el grupo de vitamina C ( $\chi^2 = 4,84$ ;  $p = 0,03$ ; diferencia entre grupos, 16,58% [95% IC, 2% a 31,1%]). Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para los 2 grupos fueron significativamente diferentes según la prueba de Wilcoxon ( $\chi^2 = 6,5$ ;  $p = 0,01$ ). Cabe destacar que los niveles plasmáticos de vitamina C en todos los pacientes fueron inferiores a los normales en el momento de la inscripción ( $< 28 \mu\text{mol/L}$ ), sin diferencias significativas entre los grupos (mediana para pacientes con infusión de vitamina C frente a placebo, 22 frente a 22  $\mu\text{mol/L}$  [rango intercuartílico {IQR}, 8 -39 frente a 11-37];  $p = 0,49$ ). Este estudio presenta limitaciones importantes que pueden explicar alguno de sus resultados. En este sentido CITRIS-ALI, tal como se propuso, se basó en un ensayo de seguridad de fase 1 previamente realizado, de vitamina C administrada a pacientes en las primeras etapas de sepsis grave, sin SDRA. La incapacidad de la vitamina C para afectar los niveles de proteína C reactiva y trombomodulina en este ensayo posiblemente se debió a las etapas avanzadas de la sepsis que estaban presentes antes del desarrollo del SDRA. La cuantificación retrasada de estos biomarcadores en CITRIS-ALI en comparación con la infusión temprana de vitamina C en la sepsis grave puede explicar los resultados discordantes con los de estudios previos de vitamina C en la sepsis grave publicados por los mismos autores.<sup>29</sup> Por otro lado, si bien el objetivo primario del estudio no fue evaluar el impacto sobre la supervivencia, las diferencias en las características basales de esta población necesariamente heterogénea pueden haber influido en la mortalidad.

En el mismo año el grupo de Shin analizó un total de 1144 pacientes con shock séptico a partir de un registro multicéntrico. De ellos, 229 pacientes que habían recibido vitamina C y tiamina de forma inicial en el tratamiento fueron asignados al grupo terapéutico, mientras que 915 pacientes que no lo recibieron se asignaron al grupo control. La segunda infección más frecuente fue la respiratoria (23.4%): 41 pacientes con infección respiratoria en el grupo de tratamiento y 227 en el grupo de control. No se encontró diferencias significativas en la mortalidad a los 28 días, mortalidad hospitalaria o estadía en UCI. Sin embargo, el registro primario no incluía el uso de vitamina C, las dosis no estaban estandarizadas, la combinación con tiamina no estuvo disponible en muchos casos y la duración del tratamiento fue muy corta. Estas pueden ser importantes limitaciones a tener en cuenta al momento de analizar los resultados de este estudio.<sup>30</sup>

Por su parte, el grupo de Langlois y Manzanares realizó una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó ECAs que compararon la administración de vitamina C, por vía enteral o parenteral, con placebo o ninguna, en pacientes de la UCI.<sup>31</sup> Solamente un estudio informó de la inclusión de pacientes con neumonía.<sup>32</sup> En ese ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, controlado y doble ciego llevado a cabo en 2008, los autores evaluaron la seguridad y eficacia de una formula enteral precoz enriquecida con dipéptidos de glutamina, vitaminas antioxidantes y oligoelementos y butirato en pacientes sépticos críticos. Observaron una recuperación significativamente más rápida de la disfunción orgánica (puntuación SOFA) en el grupo que recibió inmunonutrición enteral que incluía Vitamina C 1500 mg en comparación con el control.

En un intento de replicar los métodos y resultados de Marik se realizó otro estudio de cohorte, retrospectivo en un hospital terciario. Litwak y colaboradores enrolaron 94 pacientes, 47 en cada grupo: triple terapia (TT) y tratamiento estándar (TE). La infección más común en ambos grupos fue la neumonía, 22 en el grupo de TT y 18 en el de TE. No hubo diferencias entre los grupos en la mortalidad hospitalaria. La TT no disminuyó el uso de vasopresores ni la estadía hospitalaria o en UCI. Se señala como debilidades que la mitad de los pacientes en el grupo de TT no recibieron un tratamiento completo en cuanto a su duración por distintos motivos y que la decisión y el momento de iniciar la TT dependían del médico tratante dado que no está protocolizado en ese centro.<sup>33</sup>

Otra cohorte retrospectiva incluyó pacientes con sepsis admitidos en un hospital terciario en un período de 6 meses. Ahn y colaboradores no encontraron diferencias en cuanto a mortalidad entre los grupos de vitamina C con 35 participantes (77% de los cuales tenía neumonía) y el grupo control con 40 participantes (65% neumonía).<sup>34</sup>

## **6. Conclusiones**

Los efectos de la administración de vitamina C sobre el resultado clínico en pacientes hospitalizados o críticamente enfermos y particularmente en aquellos con infecciones respiratorias siguen siendo controvertidos. Si bien los estudios observacionales han demostrado que la enfermedad grave se asocia con niveles bajos de vitamina C, los ensayos controlados aleatorios de vitamina C, sola o en combinación con otros antioxidantes, han arrojado resultados contradictorios. Por lo que la calidad y cantidad de la evidencia aún es insuficiente para establecer conclusiones firmes.

Creemos que la evidencia actual es demasiado débil para defender el uso de vitamina C con el objetivo de prevenir la neumonía. Por otro lado, se deben estudiar los efectos terapéuticos de la vitamina C, especialmente en pacientes con niveles bajos de vitamina C en plasma. No obstante, la administración con objetivo terapéutico puede ser razonable para los pacientes con neumonía que tienen niveles plasmáticos bajos de vitamina C porque su costo y sus riesgos son bajos.

Sin embargo, cabe señalar que quedan muchas cuestiones por resolver, incluida la dosis óptima, el momento oportuno y la combinación de vitamina C con otros agentes como parte de un cóctel de antioxidantes, cuyos efectos no pueden ser atribuidos correctamente a cualquier agente en particular. Hasta entonces, la vitamina C sigue siendo una intervención atractiva para futuras investigaciones destinadas a mejorar el resultado clínico.

## 7. Referencias bibliográficas

---

- <sup>1</sup> GBD 2016 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific mortality for 264 causes of death, 1980-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [published correction appears in Lancet. 2017 Oct 28;390(10106):e38]. Lancet. 2017;390(10100):1151- 1210. doi:10.1016/S0140-6736(17)32152-9
- <sup>2</sup> GBD 2016 Lower Respiratory Infections Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory infections in 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet Infect Dis. 2018;18(11):1191- 1210. doi:10.1016/S1473-3099(18)30310-4
- <sup>3</sup> Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. Lancet. 2020;395(10219):200- 211. doi:10.1016/S0140-6736(19)32989-7
- <sup>4</sup> Hernández A, Papadakos PJ, Torres A, et al. Two known therapies could be useful as adjuvant therapy in critical patients infected by COVID-19. Dos terapias conocidas podrían ser efectivas como adyuvantes en el paciente crítico infectado por COVID-19. Rev Esp Anesthesiol Reanim. 2020;67(5):245- 252. doi:10.1016/j.redar.2020.03.004
- <sup>5</sup> Carr A.C. Vitamin C in pneumonia and sepsis. In: Chen Q., Vissers M.C.M., editors. Vitamin C: New Biochemical and Functional Insights. CRC Press; Boca Raton, FL, USA: 2020. pp. 115–135.
- <sup>6</sup> Carr A.C., Maggini S. Vitamin C and immune function. Nutrients. 2017;9:1211. doi: 10.3390/nu9111211.
- <sup>7</sup> Gombart A.F., Pierre A., Maggini S. A review of micronutrients and the immune system—working in harmony to reduce the risk of infection. Nutrients. 2020;12:236. doi: 10.3390/nu12010236.
- <sup>8</sup> De Grooth H.M., Spoeistra-de Man A.M., Oudermans-van Straaten H.M. Early plasma vitamin C concentration, organ dysfunction and ICU mortality [Abstract] Intensive Care Med. 2014;40:S199.
- <sup>9</sup> Lykkesfeldt J., Poulsen H.E. Is vitamin C supplementation beneficial? Lessons learned from randomised controlled trials. Br. J. Nutr. 2010;103:1251–1259. doi: 10.1017/S0007114509993229.

- 
- <sup>10</sup> Madruga de Oliveira A., Rondó P.H.C., Mastroeni S.S., Oliveira J.M. Plasma concentrations of ascorbic acid in parturients from a hospital in Southeast Brazil. *Clin. Nutr.* 2008;27:228–232. doi: 10.1016/j.clnu.2007.11.006.
- <sup>11</sup> Ravindran R.D., Vashist P., Gupta S.K., Young I.S., Maraini G., Camparini M., Jayanthi R., John N., Fitzpatrick K.E., Chakravarthy U., et al. Prevalence and risk factors for vitamin C deficiency in north and south India: A two centre population based study in people aged 60 years and over. *PLoS ONE*. 2011;6:e28588. doi: 10.1371/journal.pone.0028588.
- <sup>12</sup> Schleicher R.L., Carroll M.D., Ford E.S., Lacher D.A. Serum vitamin C and the prevalence of vitamin C deficiency in the United States: 2003-2004 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) *Am. J. Clin. Nutr.* 2009;90:1252–1263. doi: 10.3945/ajcn.2008.27016.
- <sup>13</sup> Pearson J., Pullar J., Wilson R., Spittlehouse J., Vissers M., Skidmore P., Willis J., Cameron V., Carr A. Vitamin C status correlates with markers of metabolic and cognitive health in 50-year-olds: Findings of the CHALICE cohort study. *Nutrients*. 2017;9:831. doi: 10.3390/nu9080831.
- <sup>14</sup> Hemilä H. Vitamin C and infections. *Nutrients*. 2017;9:339. doi: 10.3390/nu9040339.
- <sup>15</sup> De Grooth H.J., Manubulu-Choo W.P., Zandvliet A., Spoelstra-de Man A.M., Swart E. Oudemans- van Straaten HM. Vitamin C pharmacokinetics in critically ill patients: A randomized trial of four intravenous regimens. *Chest*. 2018;153:1368–1377.
- <sup>16</sup> Hemilä H, Chalker E. Vitamina C para la prevención y el tratamiento del resfriado común. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013 Issue 5. Art. No.: CD000980. DOI: 10.1002/14651858.CD000980
- <sup>17</sup> Pauling L. Ascorbic acid and the common cold. *Am. J. Clin. Nutr.* 1971;24:1294.
- <sup>18</sup> Kim Y. Vitamin C is an essential factor on the anti-viral immune responses through the production of interferon- $\alpha/\beta$  at the initial stage of influenza A virus (H3N2) infection. *Immune network*. 2013;13(2):70– 74.
- <sup>19</sup> Oudemans-van Straaten H.M., Elbers P.W.G., Spoelstra-de Man A.M.E. How to give vitamin C a cautious but fair chance in severe sepsis. *Chest*. 2017;151:1199–1200.
- <sup>20</sup> Review Vitamin C for preventing and treating pneumonia. Hemilä H, Louhiala P *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Aug 8; (8):CD005532.

---

<sup>21</sup> Putzu A, Daems AM, Lopez-Delgado JC, et al: The effect of vitamin C on clinical outcome in critically ill patients: A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 2019; 47:774–783.

<sup>22</sup> Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest*. 2017 Jun;151(6):1229-1238. [DOI 10.1016/j.chest.2016.11.036] [Consulta: 19/06/2019]

<sup>23</sup> Spoelstra-de Man AME, Elbers PWG, Oudemans-van Straaten HM: Making sense of early high-dose intravenous vitamin C in ischemia/ reperfusion injury. *Crit Care* 2018;22:70

<sup>24</sup> The clinical effects of vitamin C supplementation in elderly hospitalised patients with acute respiratory infections. Hunt C, Chakravorty NK, Annan G, Habibzadeh N, Schorah CJ *Int J Vitam Nutr Res*. 1994; 64(3):212-9.

<sup>25</sup> [Ascorbic acid in the complex therapy of acute pneumonia]. Mochalkin NI *Voen Med Zh*. 1970 Sep; 9(9):17-21.

<sup>26</sup> Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer P, Cook D, Jones G, Albert M, et al. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2013; 368:1489--97.

<sup>27</sup> Marik PE, Khangoora V, Rivera R, Hooper MH, Catravas J. Hydrocortisone, Vitamin C, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Before-After Study. *Chest*. 2017 Jun;151(6):1229-1238. [DOI 10.1016/j.chest.2016.11.036] [Consulta: 19/06/2019]

<sup>28</sup> Fowler AA, Truwit JD, Hite RD, Morris PE, DeWilde C, Priday A, et al. 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* 2019; 322:1261-70.

<sup>29</sup> (Fowler AA 3rd, Syed AA, Knowlson S, Sculthorpe R, Farthing D, DeWilde C, Farthing CA, Larus TL, Martin E, Brophy DF, Gupta S, Medical Respiratory Intensive Care Unit Nursing., Fisher BJ, Natarajan R. *J Transl Med*. 2014 Jan 31; 12(9):32.).

---

<sup>30</sup> Shin TG, Kim YJ, Ryoo SM, Hwang SY, Jo IJ, Chung SP, Choi SH, Suh GJ, Kim WY. Early Vitamin C and Thiamine Administration to Patients with Septic Shock in Emergency Departments: Propensity Score-Based Analysis of a Before-and-After Cohort Study. *J Clin Med*. 2019 Jan 16;8(1). pii: E102. [DOI 10.3390/jcm8010102] [Consulta: 19/06/2019]

<sup>31</sup> Langlois PL, Manzanares W, Adhikari NKJ, Lamontagne F, Stoppe C, Hill A, Heyland DK. Vitamin C Administration to the Critically Ill: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019 Mar;43(3):335-346. doi: 10.1002/jpen.1471. Epub 2018 Nov 19. PMID: 30452091.

<sup>32</sup> Beale RJ, Sherry T, Lei K, et al. Early enteral supplementation with key pharmaconutrients improves sequential organ failure assessment score in critically ill patients with sepsis: outcome of a randomized, controlled, double-blind trial. *Crit Care Med*. 2008; 36(1):131-144.

<sup>33</sup> Litwak JJ, Cho N, Nguyen HB, Moussavi K, Bushell T. Vitamin C, Hydrocortisone, and Thiamine for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock: A Retrospective Analysis of Real-World Application. *J Clin Med*. 2019 Apr 9;8(4). pii: E478. [DOI 10.3390/jcm8040478] [Consulta: 19/06/2019]

<sup>34</sup> Ahn JH, Oh DK, Huh JW, Lim CM, Koh Y, Hong SB. Vitamin C alone does not improve treatment outcomes in mechanically ventilated patients with severe sepsis or septic shock: a retrospective cohort study. *J Thorac Dis*. 2019 Apr;11(4):1562-1570. [DOI 10.21037/jtd.2019.03.03] [Consulta: 19/06/2019]