

NUTRIENTES INMUNO-ESENCIALES CONTRA INFECCIONES VIRALES DEL SISTEMA RESPIRATORIO

marzo 24, 2020

El presente artículo tiene como objetivo informar a los profesionales de salud y al público en general sobre la eficacia, firmemente establecida, del ácido ascórbico y sus sales (ascorbato de sodio), así como otros nutracéuticos en el tratamiento y la prevención de las infecciones virales y bacterianas.

En primer lugar, antes de comenzar siquiera a describir nuestra visión y experiencia en el abordaje terapéutico de la actual pandemia, todos los trabajadores de la salud de las naciones emergentes deben estar informados del anuncio oficial de las autoridades médicas Chinas -claramente la nación con más extensa experiencia clínica en el tratamiento del COVID 2019- sobre el uso de megadosis de ácido ascórbico para prevención y tratamiento del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (ARDS). A continuación transcribo la recomendación dada por el propio gobierno Chino:

Consenso de expertos sobre el tratamiento integral de la enfermedad por coronavirus 2019. Asociación Médica de Shanghái, 3 de marzo.

En el acápite III, "Tratamiento de soporte de las funciones orgánicas para pacientes graves y en estado crítico", inciso 6 "Prevención y tratamiento de la tormenta de citoquinas", se indican los siguientes lineamientos terapéuticos:

细胞因子风暴”的防治：推荐使用大剂量维生素C和普通肝素抗凝。大剂量维生素C每天100~200 mg/kg 静脉注射。持续使用时间以氧合指数显著改善为目标。

“Se recomienda usar grandes dosis de vitamina C y heparina no fraccionada. Deben inyectarse grandes dosis de vitamina C por vía intravenosa, a una dosis de 100 a 200 mg/kg por día. El uso continuo de larga duración mejora significativamente el índice de oxigenación. Se recomienda usar grandes dosis. “

Enlace al informe oficial del gobierno Chino sobre el consenso de expertos para el tratamiento del coronavirus 2019:

<https://mp.weixin.qq.com/s/bF2YhJKiOf1yimBc4XwOA>

En segundo lugar, independientemente de la demostrada y universal eficacia antiinfecciosa de varias moléculas nutricionales, el ácido ascórbico endovenoso combate eficazmente el novel coronavirus 2019 y todos los otros agentes virales del mismo grupo, aun en los casos más graves y complicados (1,2). Debe conocerse la capacidad recientemente demostrada del ácido ascórbico -incluso en moderadas dosis endovenosas- para disminuir dramáticamente la mortalidad en pacientes con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (ARDS) en estado crítico, conectados ya a respirador en la Unidad de Cuidados Intensivos. El estudio randomizado, controlado, a doble ciego y con placebo llevado a cabo por Fowler y col. (CITRIS-ALI) demostró con apenas cuatro días de tratamiento ser capaz de reducir la mortalidad por COVID-19 a 4%, en tanto que el grupo de control (que recibió un placebo) tuvo una mortalidad del 63% (3).

Enlace al ensayo clínico CITRIS-ALI:

https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/75/NCT02106975/Prot_SAP_000.pdf

En dosis farmacológicas, varias moléculas nutricionales estimulan la inmunidad innata y adaptativa.

Hace ya décadas, existe sólida evidencia de la eficacia y seguridad del tratamiento de infecciones virales y bacterianas con dosis farmacológicas de varias vitaminas y aminoácidos (4-6). En el caso específico de la administración endovenosa de ascorbato de sodio ($C_6H_7O_6Na$) para combatir infecciones respiratorias, nuestro Centro de Terapia Metabólica del Cáncer ha debido tratar centenares de pacientes oncológicos inmunosuprimidos como consecuencia -esperable y contemplada dentro del marco de la oncología- de sus tratamientos previos con quimioterapia citotóxica (7,8). En esta circunstancia, las drogas citostáticas (o de otro tipo) administradas con el objeto de erradicar la población de células tumorales, tienen un destructivo efecto colateral sobre la médula ósea, ya muy bien descrito desde hace décadas. El empleo de sustancias con efecto colateral mielotóxico (las que inevitablemente afectan las células-madre de la médula ósea, encargadas de generar glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas) suprime la función inmune de estos pacientes. Nuestro centro de tratamiento tuvo, por necesidad, que desarrollar estrategias infectológicas, aun cuando nuestro foco primario de atención es la terapia metabólica de los tumores sólidos con antimetabolitos y otros fármacos no-tóxicos (protocolo CISA: Competitive Inhibition by Structural Analogs) (9,10). Para cuando arriban a nuestro centro, casi la mitad de nuestros pacientes ya han recibido quimioterapia previamente, o la reciben en simultáneo a nuestro tratamiento metabólico. Aun en los casos en que la quimioterapia citotóxica no ocasiona una aplasia medular irreversible, la inmunosupresión es una realidad diaria en oncología. Es en este contexto que nuestros médicos, enfermeras, bioquímicos y farmacólogos han acumulado una valiosa experiencia clínica a lo largo de los últimos 12 años en el tratamiento de sepsis virales, infecciones bacterianas oportunistas y otras comorbilidades (como trombosis venosa profunda y trombo-embolismo pulmonar) en el paciente oncológico inmunodeprimido, cuya condición fisiológica general es análoga -si no peor- a la de los grupos de riesgo más vulnerables ante el COVID-19.

Nutrientes inmuno-esenciales.

La suplementación meta-nutricional y continua de una concisa lista de vitaminas y oligoelementos tiene una documentada eficacia en la prevención y tratamiento de las enfermedades infecciosas (9-11). El término meta-nutricional designa un uso farmacológico de aquellas moléculas que, aunque presentes en la alimentación humana, son empleadas en rango farmacológico, es decir, en cantidades que superan sus Dosis Diarias Recomendadas (DDR) por entre uno y cuatro órdenes de magnitud (12). A modo de ilustración, el litio (Li) es un micronutriente u oligoelemento -presente en la dieta humana en cantidades menores a 0,5 mg- que se emplea en el tratamiento de la fase depresiva del trastorno bipolar en dosis de 300 mg (tres órdenes de magnitud más que en la dieta) (13). En el caso del ácido ascórbico, por ejemplo, la DDR ronda los 70 mg, en tanto que las dosis

terapéuticas para patologías infecciosas o cáncer alcanzan los 150.000 mg (cuatro órdenes de magnitud con respecto a la dosis nutricional (14).

Las más destacadas y bien documentadas moléculas nutricionales con impacto en la inmunidad son: zinc (Zn), selenio (Se), magnesio (Mg), colecalciferol (D3) y ácido ascórbico (As). En aras de la presente situación mundial debida al novel coronavirus COVID-19, el presente artículo se centrará en solo dos de esos nutrientes inmuno-esenciales.

Ergocalciferol (vitamina D3) (C₂₈H₄₄O): Si bien el rol de la vitamina D en el metabolismo del calcio y el fósforo es bien conocido (la falta de ergocalciferol es responsable de la patología carencial denominada raquitismo u osteomalacia), se han demostrado roles no-clásicos para la hidroxivitamina D (25(OH)D₃) (15). Una definición más apropiada de esta sustancia es la de hormona secosteroide, cuyo efecto pleiotrópico o de cascada impacta en numerosos procesos metabólicos e inmunológicos. Su rol en el Sistema Inmune (SI) es inobjetable, dado que el receptor nuclear para la vitamina D (VDR o NR111) se expresa en todas las células del ejército inmunológico de los mamíferos, incluidos los linfocitos B y T, monocitos, macrófagos y células dendríticas (16). Existe de hecho una intensa metabolización de la 25(OH)D₃ por las células inmunes que les permite convertir calcefidol en calcitriol (1,25 dihidroxicolecalciferol), la forma biológicamente activa de la vitamina. La influencia de las señales intracelulares generadas por el complejo calcitriol/VDR ejercen un control regulador sobre el fenómeno de autoinmunidad, un profundo efecto antiinflamatorio, y promueven la diferenciación de células dendríticas y células T-reguladoras, atenuando la reacción de las células T-helper (CD4+), así como la reacción inflamatoria mediada por citoquinas (17).

Ya ha sido bien establecido que la vitamina D potencia la inmunidad innata al tiempo que atenúa las reacciones inflamatorias asociadas a la inmunidad adaptativa (parte de la reacción celular que genera el Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo o ARDS (18). Varios laboratorios bioquímicos, incluido el nuestro, coinciden en reportar que la distribución normal de la vitamina D en plasma de la población local se haya en el rango de 15 a 30 ng/dl. La evidencia muestra que los niveles óptimos de vitamina D₃ son mucho mayores, en el rango entre 60 y 90 ng/dl (19). Lamentablemente, muchas personas, en particular los adultos mayores que no se exponen al sol ni se suplementan con vitamina D₃, presentan niveles incluso más bajos que estos. La deficiencia de vitamina D incrementa el riesgo de contraer infecciones virales e intensifica su severidad (20, 21), al tiempo que la suplementación correcta -en torno a las 10.000 IU diarias consumidas junto con alimentos grasos disminuye el riesgo de sufrir ataques de asma y/o contraer infecciones respiratorias (22, 23).

El efecto antiviral del ascorbato endovenoso es dosis-dependiente.

Tras haber aplicado más de 40.000 infusiones individuales de ascorbato endovenoso con dosis diarias de entre 1.000 y 2.000 mg/Kg de peso corporal, no tenemos duda alguna sobre el inmenso valor terapéutico de estas intervenciones. El principal aspecto a tener en cuenta, sin embargo, es la magnitud de la dosis, ya que los efectos antivirales y antibacterianos del ascorbato endovenoso no comienzan a manifestarse realmente sino por

encima de una cierta dosis crítica (200 a 2000 mg/kg/día). Para ser efectivo, el ascorbato endovenoso debe emplearse en una dosis y un ritmo de infusión tal que eleve las concentraciones plasmáticas de dicha molécula a niveles supra fisiológicos (de 50 a 300 mg/dl) (X). Considérese que el rango de referencia normal de la vitamina C es de 0,5 a 2 mg/dl, y que ya se ha demostrado que niveles inferiores de ascorbemia tienen relación directa y proporcional con la severidad de las infecciones y la tasa de mortalidad de las mismas (23).

Debido a sus peculiares propiedades fisicoquímicas, el ácido ascórbico combate todo tipo de virus. Aunque la dosis debería ser realmente alta, incluso una baja cantidad suplementaria de vitamina C salva vidas. Esto es muy importante para aquellos con bajos ingresos y pocas opciones de tratamiento. Por ejemplo, en un estudio aleatorizado y controlado, solo 200 mg/día de vitamina C administrada a los ancianos resultó en una mejoría de los síntomas respiratorios en los pacientes hospitalizados más gravemente enfermos. Y hubo un 80% menos de muertes en el grupo de vitamina C (24).

El tratamiento con ascorbato endovenoso ha tenido un doble propósito en nuestro caso, que lo incluye como uno de los antimetabolitos de elección para ciertos subtipos metabólicos de tejido tumoral. Con respecto al tratamiento del cáncer, dado que el ascorbato es una hexosa o molécula conformada por seis carbonos -y por lo tanto un análogo estructural de la glucosa- su uso como antimetabolito en dosis farmacológicas endovenosas ha sido implementado por más de una década en el Centro de Terapia Metabólica del Cáncer. Nuestra experiencia clínica puede resumirse declarando que las infecciones respiratorias -virales y/o bacterianas- son eficazmente eliminadas con el apropiado uso farmacológico de ascorbato, colesterciferol, Zinc, Selenio y Magnesio. Para una óptima eficacia, los niveles plasmáticos de ascorbato deben superar los 100 mg/dl, y en ciertos casos, incluso los 350 mg/dl.

Concentraciones tan elevadas pueden únicamente sostenerse durante una hora como mucho, lo cual es relevante dado que la eficacia antimicrobiana del ascorbato es dosis-dependiente, necesitándose en algunos casos dosis tan grandes como 2.000 mg por kilo de peso corporal. Este fenómeno no se comprende aun cabalmente, y probablemente se debe a un efecto de saturación, no solo del plasma sino también del líquido intersticial que rodea a las células de los tejidos.

Varias décadas de experiencia clínica en el tratamiento de enfermedades infecciosas reportada por numerosos autores demuestran el poderoso efecto antiviral del ácido ascórbico cuando se usa en dosis farmacológicamente relevantes (25). Esta inocua y barata sustancia tiene una potencia genérica antiviral tan fuerte que puede ser calificada como un inmunizador inespecífico, sistémico, contra la mayoría de las cepas virales en circulación, ofreciendo asimismo protección para variedades genéticas "novedosas" para el Sistema Inmune, resultantes de la deriva antigénica (26). En el caso del uso oral, para una fracción de la población sin hipersensibilidad intestinal la dosificación oral frecuente con vitamina C pura en polvo (de 2 a 10 gramos por hora, o cualquier otra posología que permita sostener una ascorbemia estable) suficiente para alcanzar un límite diario de tolerancia intestinal funcionará para la mayoría de las personas. La vitamina C intravenosa está indicada para los casos más serios de infección viral, con independencia de su tolerancia intestinal.

REFERENCIAS.

1. Hospital-based Intravenous Vitamin C Treatment for Coronavirus and Related Illnesses. Andrew W. Saul and Atsuo Yanagisawa, MD, PhD
3. Vitamin C Infusion for Treatment in Sepsis Induced Acute Lung Injury (CITRIS-ALI) PI: Alpha Berry Fowler, MD
https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/75/NCT02106975/Prot_SAP_000.pdf
4. Early Large Dose Intravenous Vitamin C is the Treatment of Choice for 2019-nCov Pneumonia Richard Z Cheng, MD, PhD; Hanping Shi, MD, PhD; Atsuo Yanagisawa, MD, PhD; Thomas Levy, MD, JD; Andrew Saul, PhD. Orthomolecular Medicine News Service, Feb 16, 2020
5. The Pivotal Role of Vitamin D, Vitamin C, Zinc, and Echinacea in Three Main Immune Interactive Clusters (Physical Barriers, Innate and Adaptive Immunity) Involved during an Episode of Common Mariangela Rondanelli, Alessandra Miccono,¹ Silvia Lamborghini,¹ Ilaria Avanzato,¹ Antonella Riva, Pietro Allegrini,² Milena Anna Faliva,¹ Gabriella Peroni,¹ Mara Nichetti,¹ and Simone Perna EVIDENCE-BASED COMPLEMENTARY AND ALTERNATIVE MEDICINE
6. Vitamin C and Infections Harri Hemilä NUTRIENTS 2017
7. Association Between Serum 25-Hydroxyvitamin D Level and Upper Respiratory Tract Infection in the Third National Health and Nutrition Examination Survey Adit A. Ginde, MD, MPH, Jonathan M. Mansbach, MD, and Carlos A. Camargo, Jr, MD, DrPH Arch Intern Med 2012
8. Immune Effects of Chemotherapy, Radiation, and Targeted Therapy and Opportunities for Combination With Immunotherapy Jennifer A. Wargo,^{a,b} Alexandre Reuben,^a Zachary A. Cooper,^{a,b} Kevin S. Oh,^c and Ryan J. Sullivand Semin Oncol 2016
9. Significant Impairment in Immune Recovery Following Cancer Treatment Duck-Hee Kang, Nurs Res. 2009.
10. Modulatory effects of selenium and zinc on the immune system. Ferencík M1, Ebringer L. Folia Microbiol (Praha).
11. Vitamin D and Immune Function Barbara Prietl, Gerlies Treiber, Thomas R. Pieber, and Karin Amrein* NUTRIENTS 2013
12. Nutrition and the immune system: an introduction. Chandra RK1. Am J Clin Nutr. 1997 Aug;66(2):460S-463S.

13. Orthomolecular psychiatry. Varying the concentrations of substances normally present in the human body may control mental disease. Pauling L. Science. 1968 Apr 19;160(3825):265-71.

14. Lithium in the treatment of major depressive disorder. Bschor T1. Drugs. 2014

15. PRINCIPIA METABOLICA. Fundamentos Científicos y Clínicos para una Terapia Metabólica del Cáncer. Prieto Gratacos, Ernesto. cuarta edición transMEDIA

16. The Role of Vitamin D in the Immune System as a Pro-survival Molecule. Salvatore Chirumbolo, Geir Björklund CLINICAL THERAPEUTICS

17. Adorini L, Daniel KC, Penna G (2006). "Vitamin D receptor agonists, cancer and the immune system: an intricate relationship". Curr Top Med Chem.

18. "Vitamin D and innate and adaptive immunity". Vitamins and the Immune System. Hewison M (2011). Vitamins & Hormones. 86.

19. Beard JA, Bearden A, Striker R (2011). "Vitamin D and the anti-viral state". Journal of Clinical Virology.

20. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. Nutrients. 2020

21. Mechanisms Underlying the Regulation of Innate and Adaptive Immunity by Vitamin D. Wei R, Christakos S Nutrients. 2015

22 Beard JA, Bearden A, Striker R (2011). "Vitamin D and the anti-viral state". Journal of Clinical Virology.

23 Spector SA (2011). "Vitamin D and HIV: letting the sun shine in". Topics in Antiviral Medicine.

24 "Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials". Bergman P, Lindh AU, Björkhem-Bergman L, Lindh JD (2013).

25 "Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data". Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. (2017). BMJ.

27 The clinical effects of vitamin C supplementation in elderly hospitalised patients with acute respiratory infections. Hunt C1, Chakravorty NK, Annan G, Habibzadeh N, Schorah CJ. Int J Vitam Nutr Res. 1994

Otras referencias:

Gorton HC, Jarvis K. The effectiveness of vitamin C in preventing and relieving the symptoms of virus-induced respiratory infections. *J Manipulative Physiol Ther.* 1999 Oct;22(8):530-3. "Vitamin C in megadoses administered before or after the appearance of cold and flu symptoms relieved and prevented the symptoms in the test population compared with the control group."

Smith L. (Ed) *Clinical guide to the use of vitamin C.* (Also published as: *Vitamin C as a fundamental medicine: Abstracts of Dr. Frederick R. Klenner, M.D.'s published and unpublished work*) 1988. F. R. Klenner, M.D., "reports cases of influenza, encephalitis, and measles easily cured with Vitamin C injections and oral doses."

Cathcart RF. Vitamin C, titrating to bowel tolerance, anascorbemia, and acute induced scurvy. *Medical Hypotheses,*

Cathcart RF. Treatment of the flu with massive doses of vitamin C.

Cathcart RF. Avian (bird) flu. *Orthomolecular Medicine News Service* (2005) Vitamin C beats bird flu and other viruses, too.

Gardner A (2005) Flu Vaccine Only Mildly Effective in Elderly. *HealthDay News.*

Cathcart RF. Avian (bird) flu.

BBC News (2006) Risk of human flu outbreak 'low'.

Saul AW. Respiratory infections: colds, influenza, and pneumonia.
Additional free-access, full-text papers by Robert F. Cathcart, M.D.

Hunt C, Chakravorty NK, Annan G, Habibzadeh N, Schorah CJ. (1994) The clinical effects of vitamin C supplementation in elderly hospitalized patients with acute respiratory infections. *Int J Vitamin Nutr*

Case HS (2017) *Orthomolecular Nutrition for Everyone: Megavitamins and Your Best Health Ever.* Basic Health Pubs. ISBN-13: 978-1681626581.

Levy TE (2019) *Reboot your gut.*

Marcial-Vega V, Idxian Gonzalez-Terron G, Levy TE. (2015) Intravenous ascorbic acid and hydrogen peroxide in the management of patients with chikungunya. *Bol Asoc Med P R.*

Levy TE (2019) *Magnesium: Reversing Disease.* Medfox Pub. ISBN-13: 978-0998312408

Dean C (2017) *Magnesium.* <http://www.orthomolecular.org/resources/omns/v13n22.shtml>.

Dean C. (2017) *The Magnesium Miracle.* 2nd Ed., Ballantine Books.

Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, et al. (2006) Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect.* 134:1129-1140.

Grant WB, Giovannucci E. (2009) The possible roles of solar ultraviolet-B radiation and vitamin D in reducing case-fatality rates from the 1918-1919 influenza pandemic in the United States. *Dermatoendocrinol.*

Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL et al. (2017) Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data.

Yin Y, Wunderink RG. (2018) MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology.* 2018

Zhu N, Zhang D, Wang W, et al., China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. (2020) A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020 Jan 24.

Fraker PJ, King LE, Laakko T, Vollmer TL. (2000) The dynamic link between the integrity of the immune system and zinc status. *J Nutr.*

Shankar AH, Prasad AS. (1998) Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr*.

Harthill M. (2011) Review: micronutrient selenium deficiency influences evolution of some viral infectious diseases. *Biol Trace Elem Res*. 143:1325-1336.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21318622>. Orthomolecular Medicine News Service

(2008) On reducing the duration and severity of influenza.

Levy TE. (2020) Vaccinations, Vitamin C, Politics, and the Law

Levy TE. (2012) Vitamin C prevents vaccination side effects; increases effectiveness

Downing D. Flu (2012) Vaccine: No Good Evidence.

Downing D. (2009) Why This Doctor Questions Flu Vaccination.

Smith RG. (2009) Flu, Viruses, and Vitamin C Megadoses.

Orthomolecular Medicine News Service (2008) Flu Shots For The Elderly Are Ineffective.

Orthomolecular Medicine News Service (2008) Vitamins Reduce the Duration and Severity of Influenza.

Cathcart RF. (1981) Vitamin C, titrating to bowel tolerance, anascorbemia, and acute induced scurvy. *Med Hypotheses*. 7:1359-76.

Cathcart RF. (1993) The third face of vitamin C. *Journal of Orthomolecular Medicine*, 7:197-200.

Smith LH. (1988) (Ed) *Clinical guide to the use of vitamin C*. (Also published as: *Vitamin C as a fundamental medicine: Abstracts of Dr. Frederick R. Klenner, M.D.'s published and unpublished work*). F. R. Klenner, M.D., "reports cases of influenza, encephalitis, and measles easily cured with Vitamin C injections and oral doses."

Orthomolecular Medicine News Service (2009) Vitamin C As An Antiviral: It's All About Dose

Jonsson BH. (2016) Vitamin C for Pneumonia? OMNS.

Dalton WL. (1962) Massive doses of vitamin C in the treatment of viral diseases. *J Indiana State Med Assoc* 55:1151-1154.

Hemilä H, Louhiala P. (2013) Vitamin C for preventing and treating pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, 8:CD005532.

Jungeblut CW. (1935) Inactivation of Poliomyelitis Virus in Vitro by Crystalline Vitamin C (Ascorbic Acid). *J Exp Med* 62:517-521.

Twenty-one additional Jungeblut papers were published in the *Journal of Experimental Medicine*. They are available for free online access

Miller F. (1977) Dr. Klenner urges taking vitamins in huge doses. *Greensboro Daily News*, Tues, Dec 13, 1977, p A8-A10.

Saul AW. (2007) Hidden in plain sight. The pioneering work of Frederick Robert Klenner, M.D. *J Orthomolecular Med*.22:31-38.

Duconge J, Miranda-Massari JR, Gonzalez MJ, et al. Pharmacokinetics of Vitamin C: insights into the oral and intravenous administration of ascorbate. *P R Health Sci J* 2008;27:7-19.

Hickey S, Roberts H, Downing D. (2014) Can Vitamin C cure Ebola? OMNS, 10:13, Aug 20.

Levy TE. The clinical impact of Vitamin C. My personal experiences as a physician. *Orthomolecular Med News Service* 2014, 10:14, Sept 3.

Saul AW. Vitamin C and polio. The forgotten research of Claus W. Jungeblut, M.D. *Orthomolecular Med News Service* 2013, 9:16, Aug 7.

Cathcart RF. The method of determining proper doses of vitamin C for the treatment of disease by titrating to bowel tolerance. *J Orthomolecular Psych* 1981, 10:2, 125-132. free pdf download at Cathcart RF.

(1985) Vitamin C: The nontoxic, nonrate-limited antioxidant free radical scavenger. *Medical Hypotheses*, 18:61-77.

Cathcart RF (1984) Vitamin C in the treatment of acquired immune deficiency syndrome(AIDS) *Medical Hypotheses*, 14:423-433.

Klenner FR. Observations on the dose and administration of ascorbic acid when employed beyond the range of a vitamin in human pathology. *J Applied Nutrition* 1971, 23:3&4.

All of Dr. Klenner's papers are listed and summarized in:

Clinical Guide to the Use of Vitamin C (ed. Lendon H. Smith, MD, Life Sciences Press, Tacoma, WA, 1988.) This book is now posted for free access at

Klenner FR. (1948) Virus pneumonia and its treatment with vitamin C. *South Med Surg* 110:36-8.

Klenner FR. (1949) The treatment of poliomyelitis and other virus diseases with vitamin C. *J. South. Med. and Surg.*, 111:210-214.

Klenner, FR. (1951) Massive doses of vitamin C and the virus diseases. *J. South. Med. and Surg.*, 113:101-107.

Klenner, FR. (1971) Observations on the dose and administration of ascorbic acid when employed beyond the range of a vitamin in human pathology. *J. App. Nutr.*, 23:61-88