



Universidad
Norbert Wiener

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela Académico Profesional de Nutrición Humana

Revisión crítica: efecto de la suplementación con zinc
y/o vitamina c como tratamiento en la recuperación de
pacientes con Covid-19

**Trabajo académico para optar el título de especialista en
Nutrición Clínica con Mención en Nutrición Oncológica**

Presentado por:

Lic. Galarza Martel, Ronny Raúl Omar

Asesor: Dra. Bohórquez Medina, Andrea Lisbet

Código ORCID: 0000-0001-8764-8587

Lima, 2022

DEDICATORIA

A mi familia por brindarme la motivación y esfuerzo en continuar con mi vocación y profesionalismo, a las personas que se encuentran afectadas por la pandemia del COVID-19 que requieren de nuevos aportes en el manejo de su tratamiento.

AGRADECIMIENTO

A nuestro Dios por brindarme la oportunidad de desarrollar este estudio pensando en la salud y bienestar de las personas.

Agradezco a toda mi familia por brindarme el apoyo y tiempo necesario para abocarme en éste importante estudio.

A mi asesora y docentes que han contribuido en brindarme los conocimientos técnicos y metodológicos en el desarrollo del presente estudio.

A la Universidad Norbert Wiener y a la plana docente que conforma la Segunda Especialidad en Nutrición Clínica por haberme recibido en esta casa de estudios y brindarme los conocimientos científicos necesarios para la elaboración, desarrollo y culminación del presente estudio de investigación.

ÍNDICE

	Página
INTRODUCCIÓN	7
CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO	
1.1. Tipo de investigación	10
1.2. Metodología	10
1.3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población-Situación Clínica)	12
1.4. Viabilidad y pertinencia de la pregunta	12
1.5. Metodología de búsqueda de información	13
1.6. Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas	19
CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO	
2.1. Artículo para revisión	24
2.2. Comentario crítico	26
2.3. Importancia de los resultados	30
2.4. Nivel de evidencia y grado de recomendación	30
2.5. Respuesta a la pregunta	31
RECOMENDACIONES	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
ANEXOS	37

RESUMEN

El presente trabajo es una investigación secundaria efectuada como revisión crítica titulada: Efecto de la suplementación con zinc y/o vitamina c como tratamiento en la recuperación de pacientes con COVID-19, la cual tuvo como objetivo determinar el efecto de la suplementación con zinc y/o vitamina C como tratamiento para la recuperación de pacientes con COVID-19. La pregunta clínica fue ¿Cuál es el efecto de la suplementación con zinc y/o vitamina C como tratamiento en la recuperación de pacientes con COVID-19?. Se utilizó como metodología la Nutrición Basada en Evidencia (NuBE), asimismo, la búsqueda sistemática de artículos se realizó utilizando como bases de datos científica a Pubmed, Science Direct, Springer Open, Scopus y MDPI, donde se encontraron 55 artículos, de los cuales 17 fueron seleccionados para ser evaluados por la herramienta de lectura crítica para artículos científicos (CASPe) y de esta manera se seleccionó un ensayo clínico aleatorizado titulado: “Effect of high-dose zinc and ascorbic acid supplementation vs usual care on symptom length and reduction among ambulatory patients with SARS-CoV-2 infection: The COVID A to Z randomized clinical trial: The COVID A to Z randomized clinical trial”, el cual obtuvo un nivel de evidencia “I” y un grado de recomendación “Fuerte” en virtud a la evaluación del investigador en concordancia con la aplicación de la herramienta CASPe. Al finalizar, el comentario crítico permitió concluir que la suplementación con zinc y/o vitamina C genera un efecto positivo en el tratamiento para la recuperación de pacientes con COVID-19, pero no es estadísticamente significativo; por lo que deben efectuarse mayores ensayos clínicos que demuestren la importancia de dicha suplementación.

Palabras claves: Suplementación con zinc, Suplementación con vitamina C, COVID-19.

ABSTRACT

The present work is a secondary investigation carried out as a critical review entitled: Effect of supplementation with zinc and / or vitamin C as a treatment in the recovery of patients with COVID-19, which aimed to determine the effect of zinc and / or vitamin C supplementation as a treatment for the recovery of patients with COVID-19. The clinical question was: What is the effect of zinc and/or vitamin C supplementation as a treatment on the recovery of patients with COVID-19?. Evidence-Based Nutrition (EBN) was used as a methodology. Besides, the systematic search for articles was carried out using Pubmed, Science Direct, Springer Open, Scopus and MDPI as scientific databases, where 55 articles were found, of which 17 were selected to be evaluated by the critical reading tool to scientific articles (CASPe) and in this way a randomized clinical trial entitled: "Effect of high-dose zinc and ascorbic acid supplementation vs usual care on symptom length and reduction among ambulatory patients with SARS-CoV-2 infection: The COVID A to Z randomized clinical trial: The COVID A to Z randomized clinical trial", which obtained a level of evidence "I" and a degree of recommendation "Strong" by virtue of the evaluation of the researcher in accordance with the application of the CASPe tool. At the end, the critical comment made it possible to conclude that supplementation with zinc and/or vitamin C generates a positive effect in the treatment for the recovery of patients with COVID-19, but it is not statistically significant; Therefore, more clinical trials must be carried out to demonstrate the importance of said supplementation.

Keywords: Zinc supplementation, Vitamin C supplementation, COVID-19.

INTRODUCCIÓN

La infección por COVID-19 es causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo de tipo 2 (SARS-CoV-2) identificándose en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei en China, cuyos síntomas frecuentes asociados fueron: astenia, tos, fiebre, congestión nasal, cefalea, diarrea, anosmia, ageusia y en personas inmunosuprimidas causando neumonías atípicas; la infección fue transmitiéndose rápidamente entre las personas a través de gotículas y aerosoles que ingresan por la nariz, ojos y boca, afectando las vías respiratorias y llegando a propagarse de ésta manera en distintos países del mundo¹.

Con fecha 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reportó un aumento significativo de los casos por la enfermedad del COVID-19 llegando a superar los 118 000 casos afectando a 114 países, cuya propagación se vió rápidamente asociado a complicaciones graves y hospitalizaciones llegando a fallecer más de 4200 personas, declarándose a la enfermedad por COVID-19 como una pandemia mundial².

En el Perú los casos positivos y mortalidad por COVID-19 aún persiste y hasta la fecha más de cuatro millones de habitantes se han infectado y más de 200 000 personas han fallecido por COVID-19 con una tasa de letalidad de 5,2%³. En ese sentido, señalar que el sistema inmune en los pacientes con COVID-19 en la fase grave de infección o con comorbilidades y en edad avanzada, la capacidad de respuesta inmune ante el SARS-CoV-2 suele disminuir observándose linfopenia y una hiperinflamación lo que generaría mayores complicaciones y mortalidad⁴.

La suplementación con zinc es una estrategia potencial que puede reducir la carga viral y la mejora de la inmunidad en los pacientes con COVID-19, toda vez que se ha evidenciado que la deficiencia de zinc a nivel plasmático se ve relacionado con

mayores complicaciones y mortalidad por COVID-19⁵. Asimismo, se tiene conocimiento que la deficiencia de zinc interfiere en las acciones inmunomoduladoras como la dificultad para la maduración de las células T y en la síntesis de células CD4⁺ y CD8⁺; además, de disminuir el reclutamiento, las actividades quimiotácticas y fagocíticas de los granulocitos, así como la alteración de la adhesión de los monocitos a las células epiteliales y la citotoxicidad de células asesinas naturales. Inclusive, la deficiencia transitoria de zinc que ocurre durante la infección por COVID-19 podría resultar en un estado hiperinflamatorio debido a la respuesta exagerada de las citocinas (tormenta de citoquinas) la cual puede conllevar a la muerte⁶.

Asimismo, la suplementación de vitamina C es importante debido a que puede prevenir que la infección por SARS-CoV-2 se agrave a una neumonía y sepsis, ello en virtud a que se ha observado que en pacientes con enfermedades respiratorias graves como el COVID-19 existe una disminución plasmática de vitamina C asociada con la gravedad de la infección⁷. Además, que la deficiencia de ésta vitamina está asociada con susceptibilidad a infecciones, en particular infecciones del tracto respiratorio y neumonía; incluso, de disminuir su acción como cofactor de varias vías biosintéticas del sistema inmunológico. Durante el proceso infeccioso, el papel antioxidante de la vitamina C puede ser más prominente en la protección de neutrófilos y fagocitos a medida que aumenta el estrés oxidativo durante la infección por COVID-19⁸.

Por lo expuesto, el presente trabajo de investigación se argumenta en distintos estudios clínicos que han evidenciado la importancia de la función del zinc en la regulación de la inmunidad innata y adaptativa al influir en la proliferación y maduración de las células inmunes; además que en pacientes con enfermedad grave por COVID-19 mostraron linfopenia, particularmente en la reducción de las células T por los cambios en la concentración de zinc⁹. Asimismo, el papel importante de la vitamina C por su acción como antioxidante e inmunomodulador en la reducción de citoquinas proinflamatorias y la elevación de citoquinas

antiinflamatorias de esta manera reduciendo los riesgos de complicaciones por neumonía debido al COVID-19¹⁰.

En ese sentido, esta investigación se justifica en la importancia e interés que se tiene sobre la realidad nacional del problema de la salud en el contexto de la pandemia por COVID-19 cuya tasa de morbilidad y mortalidad han sido elevados y que los resultados que se evidencien de la suplementación con zinc y/o vitamina C contribuirán a un adecuado tratamiento y recuperación del paciente con COVID-19, de esta manera se aporta mayor conocimiento en campo del profesional nutricionista como a la comunidad científica.

Según su factibilidad, el presente estudio se obtendrá la información que existe en diversas investigaciones científicas en revistas indexadas relacionadas al tema de suplementación con zinc y/o vitamina C en el marco de la pandemia por COVID-19.

Como también, éste estudio se justifica en que la suplementación con zinc y/o vitamina C al ser novedoso podría resultar tener un mejor efecto en el sistema inmune permitiendo un adecuado tratamiento y recuperación del paciente con COVID-19.

Incluso, el presente estudio se justifica en su relevancia por los posibles resultados favorables de la suplementación con zinc y/o vitamina C que ayudarán a obtener mayor conocimiento actualizado y deslindar las controversias existentes sobre dicha suplementación, de esta manera contribuir en el manejo nutricional y tratamiento de los pacientes con COVID-19.

El objetivo de la presente investigación es realizar la revisión crítica y en virtud a ello determinar el efecto de la suplementación con zinc y/o vitamina C como tratamiento para la recuperación de pacientes con COVID-19.

Esta investigación orienta a los profesionales de la salud a conocer los efectos de la suplementación de zinc y/o vitamina C como inmunomoduladores y su posibilidad de ser utilizados en el tratamiento nutricional de los pacientes con COVID-19.

Por último, el presente trabajo de investigación será de suma importancia como referencia para nuevos estudios científicos en beneficio de los pacientes con COVID-19 que reciben suplementación con zinc y/o vitamina C.

CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO

1.1 Tipo de investigación

La presente investigación es de tipo secundaria, debido al proceso de revisión de la literatura científica basada en principios metodológicos y experimentales por lo cual selecciona estudios cuantitativos y/o cualitativos, con la finalidad de brindar respuesta a un problema planteado y previamente efectuada por una investigación primaria.

1.2 Metodología

La metodología para la investigación se realizará de acuerdo a las 5 fases de la Nutrición Basada en Evidencias (NuBE) para el desarrollo de la lectura crítica:

a) Formular la pregunta clínica y búsqueda sistemática:

Para la formulación de la pregunta clínica se procedió de manera estructurada y concreta en relación con la estrategia PS, donde (S) es la situación clínica con los factores y consecuencias relacionados de un tipo de paciente (P) con una enfermedad establecida. Asimismo, se desarrolló una búsqueda sistemática de la literatura científica vinculada con palabras claves a fin de responder la pregunta clínica relacionadas con el efecto de la suplementación con zinc y/o vitamina C como tratamiento para la recuperación de pacientes con COVID-19.

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se utilizaron como motores de búsqueda bibliográfica a Google Académico, Dimensions, BASE, ERIC y JURN.

Luego se procedió a realizar la búsqueda sistemática utilizando como bases de datos a Pubmed, Science Direct, Scopus, Dialnet, MDPI, Springer Link y Redalyc.

- b) **Fijar los criterios de elegibilidad y seleccionar los artículos:** se fijaron los criterios para la elección preliminar de los artículos en virtud a los últimos tres años de acuerdo con la situación clínica establecida.
- c) **Lectura crítica, extracción de datos y síntesis:** mediante la aplicación de la herramienta para la lectura crítica CASPe (Critical Appraisal Skills Programme Español) se valoró cada uno de los artículos científicos seleccionados anteriormente, según el tipo de estudio publicado.
- d) **Pasar de las pruebas (evidencias) a las recomendaciones:** los artículos científicos que se evaluaron a través del CASPe fueron evaluados considerando un nivel de evidencia (tabla 1) y un grado de recomendación (tabla 2) para cada uno de ellos.

Tabla 1. Nivel de Evidencia para evaluación de los artículos científicos

Nivel de Evidencia	Categoría	Preguntas que debe contener obligatoriamente
I	Ensayo clínico aleatorizado	Preguntas del 1 al 3 y preguntas del 7 al 11
II	Estudio de cohorte – casos y controles	Preguntas del 1 al 3 y preguntas del 6 al 11
III	Estudio de serie de casos	Preguntas del 1 al 3 y preguntas del 7 al 11
IV	Revisión sistemática- metaanálisis	Preguntas del 1 al 6 y preguntas del 8 al 10
V	Revisión narrativa	Preguntas del 1 al 6 y preguntas del 8 al 10

Tabla 2. Grado de Recomendación para evaluación de los artículos científicos

Grado de Recomendación	Estudios evaluados
FUERTE	Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas del 1 al 3 y preguntas del 7 al 11, o Estudios de cohorte y casos y controles que respondan consistentemente las preguntas 1 al 3 y preguntas del 7 al 11.
DEBIL	Estudios de serie de casos que respondan consistentemente las preguntas del 1 al 4, o Revisiones sistémicas - metaanálisis que respondan consistentemente las preguntas del 1 al 6. Revisiones narrativas que respondan consistentemente a las preguntas del 1 al 6.

e) Aplicación, evaluación y actualización continua: de acuerdo con la búsqueda sistemática de la literatura científica y selección de un artículo que responda la pregunta clínica, se procedió a desarrollar el comentario crítico según la experiencia profesional sustentada con referencias bibliográficas actuales; para su posterior aplicación en la práctica clínica, su evaluación y la actualización continua al menos cada dos años calendarios.

1.3 Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Paciente - Situación Clínica)

Se identificó el tipo de paciente y su situación clínica para estructurar la pregunta clínica, la cual se encuentra descrito en la tabla 3.

Tabla 3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS

PACIENTE	Pacientes de ambos sexos de 18 años a más con diagnóstico de COVID-19.
SITUACIÓN CLÍNICA	Efecto de la suplementación con zinc y/o vitamina C como tratamiento en la recuperación del paciente.
La pregunta clínica es: - ¿Cuál es el efecto de la suplementación con zinc y/o vitamina C como tratamiento en la recuperación de pacientes con COVID-19?	

1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta

La pregunta clínica efectuada es viable dentro del contexto de la especialización en nutrición clínica debido a que considera la suplementación con micronutrientes y su efecto como tratamiento en la recuperación de pacientes con la enfermedad de COVID-19, la misma que se considera de interés nacional debido al incremento de casos que ha existido en los últimos años y de estar en la culminación de una cuarta ola de contagios en el marco de la pandemia por COVID-19. Asimismo, la pregunta es pertinente debido a que se dispone de una variedad de estudios clínicos desarrollados a nivel internacional, lo cual genera una base bibliográfica científica y completa sobre el tema.

1.5 Metodología de Búsqueda de Información

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se describe las palabras clave (tabla 4), las estrategias de búsqueda (tabla 5) y se procede a la búsqueda de artículos científicos sobre estudios clínicos que respondan la pregunta clínica, mediante el uso de motores de búsqueda bibliográfica como Google Académico, Dimensions, BASE, ERIC y JURN.

Luego del hallazgo de los artículos científicos, se procedió a realizar la búsqueda sistemática de artículos de manera precisa y no repetitiva utilizando como bases de datos a Pubmed, Science Direct, Springer Open, Scopus, Dialnet, MDPI y Redalyc.

Tabla 4. Elección de las palabras clave

PALABRAS CLAVE	INGLÉS (MeSH)	SIMILARES (Entry Terms)
Zinc	Zinc supplementation "Zinc" [MeSH]	Suplemento de zinc "Gluconato de zinc" "Zinc sulfate"
Vitamina C	Vitamin C supplementation "Ascorbic Acid" [MeSH]	Suplemento con ácido ascórbico "Acid, Ascorbic" "L-Ascorbic Acid" "L Ascorbic Acid" "Vitamin C" "Sodium Ascorbate" "Ferrous Ascorbate" "Magnesium Ascorbate" "Magnesium di-L-Ascorbate" "Magnesium di L Ascorbate" "Magnesium Ascorbicum" "Hybrin" "Magnorbin"
COVID-19	Covid – 19 "COVID-19"[MeSH]	Infección por SARS-CoV-2 COVID 19 "SARS-CoV-2 Infection" "SARS CoV 2 Infection" "2019 Novel Coronavirus Disease"

		<p>“2019 Novel Coronavirus Infection”</p> <p>“2019 nCoV Disease”</p> <p>“COVID 19 Virus Infection”</p> <p>“Coronavirus Disease 2019”</p> <p>“Coronavirus Disease-19”</p> <p>“SARS Coronavirus 2 Infection”</p> <p>“COVID-19 Virus Disease”</p> <p>“COVID 19 Virus Disease</p> <p>“2019-nCoV Infection”</p> <p>“2019 nCoV Infection”</p> <p>“COVID-19 Pandemic”</p> <p>“COVID 19 Pandemic”</p>
--	--	---

Tabla 5. Estrategias de búsqueda en las bases de datos

Base de datos consultada	Fecha de la búsqueda	Estrategia para la búsqueda	N° artículos encontrados	N° artículos seleccionados
Pubmed	15/09/2022	("Zinc"[MeSH] OR Zinc[TIAB] OR Zinc[OT]) AND ("Ascorbic Acid"[MeSH] or Ascorbic acid[TIAB] or "Vitamin C"[OT]) AND ("COVID-19"[MeSH] OR COVID19[TIAB] OR COVID 19[OT])	16	7
Science direct	15/09/2021		11	1
Springer open	15/09/2022		8	3
MDPI	15/09/2022		6	2
Scopus	15/09/2022		14	4
TOTAL			55	17

Una vez seleccionados los artículos científicos de las bases de datos descritos en la tabla 5, se procedió a desarrollar una ficha de recolección bibliográfica que contiene la información de cada artículo (tabla 6).

Tabla 6. Ficha de recolección de datos bibliográfica

Autor (es)	Título del artículo	Revista (año, volumen, número)	Link
Darban M, Malek F, Memarian M, et al. ¹¹	"Efficacy of high dose Vitamin C, Melatonin and Zinc in Iranian patients with acute respiratory syndrome due to Coronavirus Infection: A Pilot Randomized Trial"	Journal of Cellular & Molecular Anesthesia. 2021; 6(2): 164-7	https://journals.sbmu.ac.ir/jcma/article/view/32182/27305
Thomas S, Patel D, Bittel B, et al. ¹²	"Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction Among Ambulatory Patients With SARS-CoV-2 Infection: The COVID A to Z Randomized Clinical Trial"	JAMA Network Open. 2021; 4(2): e210369.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33576820/

<p>Natarajan S, et al.¹³</p>	<p>“Kabasura Kudineer (KSK), a poly-herbal Siddha medicine, reduced SARS-CoV-2 viral load in asymptomatic COVID-19 individuals as compared to vitamin C and zinc supplementation: findings from a prospective, exploratory, open-labeled, comparative, randomized controlled trial, Tamil Nadu, India”</p>	<p>Trials. 2021; 22(1): 623</p>	<p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8441246/pdf/13063_2021_Article_5583.pdf</p>
<p>Gao D, Xu M, Wang G, et al.¹⁴</p>	<p>“The efficiency and safety of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a retrospective cohort study”</p>	<p>Aging. 2021;13(5): 7020-7034</p>	<p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33638944/</p>
<p>Kumari P, Dembra S, Dembra P, et al.¹⁵</p>	<p>“The Role of Vitamin C as Adjuvant Therapy in COVID-19”</p>	<p>Cureus. 2020; 12(11):e11779</p>	<p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7779177/</p>
<p>Carlucci P, Ahuja T, Petrilli C, et al.¹⁶</p>	<p>“Zinc sulfate in combination with a zinc ionophore may improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients”</p>	<p>Journal of Medical Microbiology. 2020; 69(10): 1228-1234</p>	<p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7660893/pdf/jmm-69-1228.pdf</p>

Al Sulaiman K, Juhani OA, Salah KB, et al. ¹⁷	“Ascorbic acid as an adjunctive therapy in critically ill patients with COVID-19: a propensity score matched study”	Research Square. 2021; 01:01-17	https://europepmc.org/api/fulltextRepo?prId=PPR306421&type=FILE&fileName=EMS121520-pdf.pdf&mimeType=application/pdf
Zhang J, Rao X, Li Y, et al. ¹⁸	“Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients”	Annals of Intensive Care. 2021;11(5): 01-12	https://annalsofintensivecare.springeropen.com/track/pdf/10.1186/s13613-020-00792-3.pdf
Jamali Moghadam Siahkali S, et al. ¹⁹	“Safety and effectiveness of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a randomized open-label clinical trial”	European Journal of Medical Research. 2021;26(20): 01-09	https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s40001-021-00490-1.pdf
Kamel A, et al. ²⁰	“Evaluation of the effect of Zinc, Quercetin, Bromelain and Vitamin C on COVID-19 Patients”	MedRxiv. 2020; 12.22.20245993	https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.22.20245993v1.full.pdf
Patel M, Hong G, Schmidt B, et al. ²¹	“The significance of oral ascorbic acid in patients with COVID-19”	Chest Journal. 2020;158(4):A325	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7548709/pdf/main.pdf
Gordon A, Hardigan P. ²²	“A Case-Control Study for the Effectiveness of Oral Zinc in the Prevention and Mitigation of COVID-19”	Front Med (Lausanne). 2021; 13(8): 756707	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8711630/.

<p>Al Sulaiman K, al.²³</p>	<p>“Evaluation of zinc sulfate as an adjunctive therapy in COVID-19 critically ill patients: a two center propensity-score matched study”</p>	<p>Crit Care. 2021; 25(1): 01-08</p>	<p>https://ccforum.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13054-021-03785-1.pdf</p>
<p>Yao J, Paguio J, Dee E, et al.²⁴</p>	<p>“The minimal effect of zinc on the survival of hospitalized patients with COVID-19. An observational study”</p>	<p>Chest. 2021; 159(1): 108-111</p>	<p>https://europepmc.org/backend/ptpmrender.fcgi?accid=PMC7375307&blobtype=pdf</p>
<p>Corrao S, Mallaci Bocchio R, Lo Monaco M, et al.¹⁰</p>	<p>“Does Evidence Exist to Blunt Inflammatory Response by Nutraceutical Supplementation during COVID-19 Pandemic? An Overview of systematic Reviews of Vitamin D, Vitamin C, Melatonin, and Zinc”</p>	<p>Nutrients. 2021; 13(4): 01-19</p>	<p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8069903/pdf/nutrients-13-01261.pdf</p>
<p>Pedrosa L, Barros A, Leite-Lais L.²⁵</p>	<p>“Nutritional risk of vitamin D, vitamin C, zinc, and selenium deficiency on risk and clinical outcomes of COVID-19: A narrative review”</p>	<p>Clinical Nutrition ESPEN. 2022; (47): 9-27</p>	<p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8571905/</p>
<p>Borges L, et al.²⁶</p>	<p>“Melatonin, Zinc, and Vitamin C: Potential Adjuvant Treatment for COVID-19 Patients”</p>	<p>Frontiers in nutrition. 2022; (8): 821824.</p>	<p>https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8826215/pdf/fnut-08-821824.pdf</p>

1.6 Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas

A partir de los artículos científicos seleccionados (tabla 6) se evaluó la calidad de la literatura mediante la lista de chequeo de “Critical Appraisal Skills Programme Español” (CASPe) (tabla 7).

Tabla 7. Análisis de los artículos mediante la lista de chequeo CASPe

Título del artículo	Tipo de investigación metodológica	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
“Efficacy of high dose Vitamin C, Melatonin and Zinc in Iranian patients with acute respiratory syndrome due to Coronavirus Infection: A Pilot Randomized Trial”	Ensayo clínico aleatorizado	I	Fuerte
“Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction Among Ambulatory Patients With SARS-CoV-2 Infection: The COVID A to Z Randomized Clinical Trial”	Ensayo clínico aleatorizado	I	Fuerte
“Kabasura Kudineer (KSK), a poly-herbal Siddha medicine, reduced SARS-CoV-2 viral load in asymptomatic COVID-19 individuals as compared to vitamin C and zinc supplementation: findings from a prospective, exploratory, open-labeled, comparative, randomized controlled trial, Tamil Nadu, India”	Ensayo clínico aleatorizado	I	Débil

“The efficiency and safety of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a retrospective cohort study”	Ensayo clínico aleatorizado	I	Débil
“The Role of Vitamin C as Adjuvant Therapy in COVID-19”	Ensayo clínico aleatorizado	I	Débil
“Zinc sulfate in combination with a zinc ionophore may improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients”	Estudio de cohorte	II	Fuerte
“Ascorbic acid as an adjunctive therapy in critically ill patients with COVID-19: a propensity score matched study”	Estudio de cohorte	II	Fuerte
“Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients”	Estudio de cohorte	II	Fuerte
“Safety and effectiveness of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a randomized open-label clinical trial”	Estudio de cohorte	II	Fuerte

<p>“Evaluation of the effect of Zinc, Quercetin, Bromelain and Vitamin C on COVID-19 Patients”</p>	<p>Estudio de cohorte</p>	<p>II</p>	<p>Fuerte</p>
<p>“The significance of oral ascorbic acid in patients with COVID-19”</p>	<p>Estudio de cohorte</p>	<p>II</p>	<p>Fuerte</p>
<p>“A Case-Control Study for the Effectiveness of Oral Zinc in the Prevention and Mitigation of COVID-19”</p>	<p>Estudio de casos y controles</p>	<p>II</p>	<p>Fuerte</p>
<p>“Evaluation of zinc sulfate as an adjunctive therapy in COVID-19 critically ill patients: a two center propensity-score matched study”</p>	<p>Estudio de serie de casos</p>	<p>III</p>	<p>Débil</p>
<p>“The minimal effect of zinc on the survival of hospitalized patients with COVID-19. An observational study”</p>	<p>Estudio de serie de casos</p>	<p>III</p>	<p>Débil</p>

<p>“Does Evidence Exist to Blunt Inflammatory Response by Nutraceutical Supplementation during COVID-19 Pandemic? An Overview of Systematic Reviews of Vitamin D, Vitamin C, Melatonin, and Zinc”</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>IV</p>	<p>Débil</p>
<p>“Nutritional risk of vitamin D, vitamin C, zinc, and selenium deficiency on risk and clinical outcomes of COVID-19: A narrative review”</p>	<p>Revisión narrativa</p>	<p>V</p>	<p>Débil</p>
<p>“Melatonin, Zinc, and Vitamin C: Potential Adjuvant Treatment for COVID-19 Patients”</p>	<p>Revisión narrativa</p>	<p>V</p>	<p>Débil</p>

CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO

2.1 Artículo para revisión

- a) **Título:** Effect of high-dose zinc and ascorbic acid supplementation vs usual care on symptom length and reduction among ambulatory patients with SARS-CoV-2 infection: The COVID A to Z randomized clinical trial: The COVID A to Z randomized clinical trial.
- b) **Revisor:** Licenciado Ronny Raúl Omar Galarza Martel
- c) **Institución:** Universidad Norbert Wiener, provincia y departamento de Lima-Perú.
- d) **Dirección para correspondencia:** a2021800729@uwiener.edu.pe; ronnygm100@gmail.com
- e) **Referencia completa del artículo seleccionado para revisión:**

“Thomas S, Patel D, Bittel B, et al. Effect of high-dose zinc and ascorbic acid supplementation vs usual care on symptom length and reduction among ambulatory patients with SARS-CoV-2 infection: The COVID A to Z randomized clinical trial: The COVID A to Z randomized clinical trial. JAMA Netw Open. 2021; 4(2):e210369”.

- f) **Resumen del artículo original:**

Antecedentes

La pandemia que se vive actualmente es ocasionada por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus tipo 2 (SARS-CoV-2) es una nueva cepa de virus de ARN envuelto por una estructura proteica que se ha convertido en un virus mortal, cuyos síntomas característicos son tos, fiebre, cefalea, dificultad para respirar, ageusia, anosmia, fatiga, náuseas, diarrea, entre otros. En determinados pacientes los síntomas leves llegaron a complicaciones

respiratorias graves como la neumonía que conllevaron a hospitalizarse hasta incluso la muerte.

Los suplementos nutricionales tales como el gluconato de zinc y el ácido ascórbico son de venta libre y se tiene conocimiento que el zinc para combatir las infecciones tiene como función aumentar la capacidad de las células polimorfonucleares y el ácido ascórbico como antioxidante puede desempeñar un papel en la respuesta inmunitaria. Sin embargo, el papel de ambos suplementos es incierto en la disminución de síntomas y la mejora en la recuperación de pacientes diagnosticados con COVID-19.

Objetivo

La investigación buscó determinar si el zinc y/o el ácido ascórbico en dosis altas reducen la gravedad o la duración de los síntomas en comparación con la atención habitual en pacientes ambulatorios con infección por SARS-CoV-2.

Metodología

El estudio es un ensayo clínico aleatorizado abierto prospectivo efectuado en múltiples hospitales pertenecientes a los estados de Ohio y Florida en Estados Unidos. Participaron 214 pacientes de 18 años o más con diagnósticos de infección por SARS-CoV-2 confirmado a través de un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa; las mujeres en edad fértil debían tener una prueba de embarazo negativa confirmada para poder inscribirse, fueron excluidos pacientes con enfermedad renal crónica avanzada, enfermedad hepática en espera de trasplante o antecedentes de cálculos renales, asimismo, mujeres embarazadas o que estén lactando.

Los pacientes fueron aleatorizados en 4 grupos de estrategia de asignación para tratamiento (1:1:1:1) con una duración de tratamiento de 10 días después de un diagnóstico positivo. Las estrategias de tratamiento fueron: (1) 8000 mg de ácido ascórbico (2) 50 mg de gluconato de zinc (3) ambas terapias y (4)

atención habitual sin ningún medicamento del estudio. Los pacientes fueron monitorizados virtualmente por un periodo de 28 días. Se tuvo una evaluación de hasta 12 síntomas para cuatro escalas que van con un puntaje de 0 a 12.

Resultados

La edad media de los pacientes fue de 45,2 años (DE=14,6), el criterio principal de valoración fue el número de días necesarios para alcanzar una reducción del 50% en los síntomas entre los 4 grupos; los pacientes que recibieron la atención habitual sin suplementos lograron una reducción del 50% de los síntomas a una media (DE) de 6,7 (4,4) días, para los pacientes que recibieron ácido ascórbico fue a una media (DE) de 5,5 (3,7) días, para los pacientes que recibieron gluconato de zinc fue a una media (DE) de 5,9 (4,9) días y para los pacientes que recibieron ambos suplementos de ácido ascórbico y gluconato de zinc fue a una media (DE) de 5,5 (3,4) días (valor de p general = 0,45).

Conclusiones

Los pacientes diagnosticados con infección por SARS-CoV-2 tratados con dosis altas de ácido ascórbico (8000 mg), gluconato de zinc (50 mg) y la combinación de ambos suplementos no disminuyeron significativamente la duración de los síntomas en comparación con la atención estándar.

2.2 Comentario Crítico

El artículo seleccionado presenta como título: "Effect of high-dose zinc and ascorbic acid supplementation vs usual care on symptom length and reduction among ambulatory patients with SARS-CoV-2 infection: The COVID A to Z randomized clinical trial: The COVID A to Z randomized clinical trial", la cual se relaciona con el objetivo del estudio; sin embargo, precisar que el título se señala duración y reducción de los síntomas y en el objetivo indica la gravedad y duración de los síntomas, lo cual son distintos porque la reducción puede entenderse como la disminución en la cantidad (número) de síntomas y la gravedad en el grado en que se presenta de leve a severo.

De similar manera en la conclusión del resumen del artículo señala que las altas dosis de zinc y/o ácido ascórbico no disminuyó significativamente la duración de los síntomas, sin brindar en términos concluyentes respecto a la gravedad de los mismos.

El tema abordado por el autor plantea el uso de la suplementación por vía oral de altas dosis de zinc y/o ácido ascórbico en el manejo de los síntomas de la COVID-19, que es de suma importancia toda vez que otros estudios no relacionan dichos nutrientes en conjunto para el tratamiento de la infección por SARS- CoV-2, como sí existen estudios en particular como de Zarubaev et al. (2017), en las cuales menciona otras enfermedades respiratorias como en la influenza donde se comprueba el efecto protector del ácido ascórbico²⁷.

En relación a los aspectos teóricos y antecedentes expresados en la introducción del artículo, muestra el problema como una realidad internacional que es la pandemia por la COVID-19, sin embargo, sería importante incluir la información estadística de la prevalencia, incidencia o tasa de letalidad de la COVID-19 del estado o país donde se efectuó dicho estudio. Asimismo, se menciona en dicho artículo el papel fundamental de zinc y ácido ascórbico en la respuesta inmune; sin embargo se dejó de lado las dosis en la suplementación que han existido en el tratamiento de otras enfermedades infectocontagiosas.

De acuerdo con la metodología planteada por el autor, señala que es un ensayo clínico prospectivo aleatorizado de etiqueta abierta multicéntrico, la misma que debió tenerse en cuenta que sea un ensayo clínico aleatorizado, controlado y con cegamiento a fin de que sea un estudio más preciso y con una reducción en el sesgo de los resultados.

Además, se señala que miembros integrantes del estudio efectuaron el seguimiento a los pacientes ambulatorios de manera virtual para el cumplimiento del consumo de la suplementación con zinc y/o vitamina C, la misma que sería más idóneo en un establecimiento de salud o en una visita domiciliaria bajo estrictas condiciones de bioseguridad para un control

personalizado y verificando el cumplimiento del consumo de dichos suplementos.

Con respecto a los criterios de inclusión para la muestra éstos fueron de edades de 18 años a más con diagnósticos de COVID-19; sin embargo, se debería haber considerado un criterio posterior de categorización, por grupo de edad, toda vez que existen adultos mayores, y que de acuerdo con Lutz et al. (2022), los resultados se verían afectados por la inmunosenescencia que presentan dichos pacientes²⁸.

Con respecto al diseño de la investigación los pacientes fueron aleatorizados en cuatro estrategias de asignación para el tratamiento 1:1:1:1, las mismas que corresponde a: Atención habitual sin ningún suplemento, suplementación sólo de zinc a 50 mg, suplementación sólo de ácido ascórbico a 8000 mg y de ambos zinc y ácido ascórbico (50 mg y 8000 mg respectivamente), ante ello es importante que la aleatorización tenga un grupo control con placebo, la cual en dicho ensayo clínico no se efectuó.

Asimismo, dicho estudio no mantuvo un cuestionario de síntomas estandarizado desde el inicio hasta el final del ensayo, debido a que aumentó de 4 a 12 síntomas de acuerdo a las manifestaciones de la COVID-19 según los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos.

De los resultados se obtuvo que no hubo una diferencia significativa en la cantidad de días para una disminución del 50% de los síntomas con el tratamiento de altas dosis de zinc, ácido ascórbico o la combinación de ambas y el tratamiento usual, pero se observó que la atención habitual sin suplementos tuvo un promedio mayor de 6,7 días en la disminución de sus síntomas y quienes tuvieron un promedio menor de 5,5 días fueron los que consumieron suplementos de ácido ascórbico y ambos.

El ensayo clínico desde el comienzo y al final del estudio debió efectuar un análisis sérico de zinc y vitamina C a cada uno de los pacientes por cada grupo

de intervención en virtud de que los efectos de dicha suplementación también se vean reflejados con exactitud a través de un análisis bioquímico.

Cabe precisar, que el estudio fue interrumpido por criterios de futilidad, aunque se considera no del todo consistente debido a que sólo se había reclutado 214 pacientes de los 520 pacientes calculados para inscribirse, la cual es concordante con Hemilä et al. (2021), quienes señalan que en dicho ensayo clínico se habían proyectado que el grupo de atención habitual lograría una reducción del 50 % en la gravedad de los síntomas en una media (DE) de 6 (3) días y que en al menos 1 de los otros 3 grupos de estudio lograría una reducción del 50% en una media (DE) de 5 (3) días, interpretándose de ésta manera que una reducción de 1,0 día se consideraría clínicamente importante, por ende, los resultados al final del estudio fue una reducción del 50% en la duración de los síntomas en 1,2 días más corto en la intervención con el tratamiento de vitamina C y de ambos (zinc y vitamina C) en comparación con el tratamiento de la atención habitual²⁹.

En la discusión de resultados, no se compara con otros estudios con enfoque de suplementación en los pacientes con COVID-19, toda vez que, no se ha encontrado investigaciones que se ven asociados el tratamiento en conjunto de la suplementación del zinc con vitamina C.

Por otro lado, hubiese sido importante conocer si los participantes del estudio consumían en su dieta fuentes de zinc y vitamina C lo cual puede influir en los resultados. Asimismo, queda incierto si los pacientes previo al estudio venían consumiendo algún tipo de suplementación a base de zinc y/o vitamina C; además, aunque el estudio menciona los efectos adversos que ha producido la suplementación con zinc y ácido ascórbico, no se ha mencionado el control que se ha tenido sobre su seguridad y tolerancia.

El autor concluye que la suplementación con altas dosis de zinc y ácido ascórbico o su combinación no disminuyó significativamente la duración de los síntomas en el tratamiento de la COVID-19 en comparación con el tratamiento

sin dichos suplementos; sin embargo, se tiene conocimiento que la suplementación con zinc y ácido ascórbico disminuye el tiempo y la gravedad de la sintomatología en otras enfermedades infectocontagiosas. Según Carlucci et al. (2020), efectuó un estudio observacional retrospectivo en donde los pacientes que tomaron 50 mg de sulfato de zinc más su tratamiento ($n= 411$) en comparación con los pacientes con tratamiento sin sulfato de zinc ($n= 521$) se asoció con una disminución de la mortalidad o la transferencia a cuidados paliativos y una mayor probabilidad de ser dados de alta directamente del hospital¹⁶. Por otro lado, según Patel et al. (2020), efectuó un estudio cohorte retrospectivo en pacientes críticos, formando un grupo que recibió ácido ascórbico hasta 1500 mg ($n=96$ pacientes) y un grupo control ($n= 80$ pacientes), cuyos resultados sobre la mortalidad global fueron para el grupo de ácido ascórbico 23% en comparación con el grupo control 33% para los pacientes intubados, en el grupo de ácido ascórbico la tasa de extubación fue del 78% frente al 58% en el grupo control, la tasa de mortalidad en la UCI fue del 50% en el grupo de ácido ascórbico frente al 59% del grupo de control, sin embargo, dichos resultados son importantes pero no fueron estadísticamente significativos²¹.

2.3 Importancia de los resultados

La importancia de los resultados radica en que la suplementación con zinc y vitamina C disminuyen la duración de la sintomatología en el tratamiento de la COVID-19 pese a que no exista diferencia significativa con el grupo estándar que no ha recibido suplementación. Dichos resultados motivan a que se efectúen mayores estudios con un mejor método y diseño de investigación a través de ensayos clínicos aleatorizados, controlados y con cegamiento.

2.4 Nivel de evidencia y grado de recomendación

De acuerdo a la experiencia profesional se ha visto apropiado desarrollar una categorización del nivel de evidencia y grado de recomendación, considerando como aspectos principales que el nivel de evidencia se vincule con las

preguntas del 1 al 3 y del 7 al 11 del CASPe y el grado de recomendación se categorice como Fuerte o Débil.

Para el comentario crítico el artículo seleccionado resultó con un nivel de evidencia alto como I y un grado de recomendación Fuerte, en ese sentido, se optó para evaluar adecuadamente cada una de las partes del artículo y relacionarlo con la respuesta que se otorgaría a la pregunta clínica planteada inicialmente.

2.5 Respuesta a la pregunta

De acuerdo a la pregunta clínica formulada ¿Cuál es el efecto de la suplementación con zinc y/o vitamina C como tratamiento para la recuperación de pacientes con COVID-19?

En virtud al ensayo clínico aleatorizado seleccionado para responder la pregunta se reporta, que existe hasta la fecha evidencias para determinar que la suplementación con zinc y/o vitamina C genera un efecto positivo en el tratamiento para la recuperación de pacientes con COVID-19, pero no es estadísticamente significativo.

RECOMENDACIONES

Se recomienda:

1. La difusión de los resultados de la presente investigación para las distintas disciplinas de la salud.
2. Efectuar investigaciones en base a ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebos bajo cegamiento en base a la suplementación con zinc y/o vitamina C en pacientes con COVID-19.
3. Demostrar con mayores evidencias científicas que la suplementación con zinc y/o vitamina C pueden contribuir de manera significativa la prevención o tratamiento de la enfermedad por COVID-19.
4. Desarrollar estudios clínicos en los que se pueda determinar la dosis óptima y el momento de la suplementación de zinc y vitamina C en pacientes con COVID-19 o el desarrollo de investigación en pacientes ya inmunizados.
5. Que de acuerdo a las funciones del zinc y vitamina C el uso de su suplementación sería una opción importante que permitiría ser un complemento en el tratamiento ante una nueva infección que se convierta en pandemia mundial.
6. Promover el desarrollo de investigaciones primarias sobre la temática abordada en el marco de la pandemia de la COVID-19 en concordancia con nuestra realidad peruana, la cual permita en el campo profesional del nutricionista validar éstos resultados pues son escasos las investigaciones clínicas relacionadas con el tema en nuestro país.
7. Permitir que el profesional nutricionista en virtud a la vanguardia de los nuevos conocimientos clínicos en materia de nutrición fundamente y aplique con eficiencia a los pacientes la suplementación con zinc y vitamina C.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Manejo clínico de la COVID-19. Orientaciones evolutivas. 25 de enero de 2021.
2. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. Who.int. [citado el 12 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>.
3. Ministerio de Salud. Situación Actual del COVID-19, Perú 2021-2022. 10 de octubre 2022. [Internet]. Minsa. [citado el 12 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/coronavirus/coronavirus10102.pdf>.
4. Bajaj V, Gadi N, Spihlman AP, Wu SC, Choi CH, Moulton VR. Aging, immunity, and COVID-19: How age influences the host immune response to Coronavirus infections? *Front Physiol.* 2021;11:1-16.
5. Razzaque MS. COVID-19 pandemic: Can zinc supplementation provide an additional shield against the infection? *Comput Struct Biotechnol J.* 2021;19:1371-8.
6. Oyagbemi A, Ajibade T, Aboua Y, Gbadamosi I, et al. Potential health benefits of zinc supplementation for the management of COVID-19 pandemic. *J Food Biochem.* 2021;45(2):e13604.
7. Holford P, Carr AC, Zawari M, Vizcaychipi MP. Vitamin C intervention for critical COVID-19: A pragmatic review of the current level of evidence. *Life.* 2021;11(11):1166.
8. Milani GP, Macchi M, Guz-Mark A. Vitamin C in the treatment of COVID-19. *Nutrients.* 2021;13(4):1172.
9. Chinni V, El-Khoury J, Perera M, Bellomo R, Jones D, Bolton D, et al. Zinc supplementation as an adjunct therapy for COVID-19: Challenges and opportunities. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(10):3737-46.
10. Corrao S, Mallaci R, Lo M, Natoli G, Cavezzi A, Troiani E, et al. Does Evidence Exist to Blunt Inflammatory Response by Nutraceutical Supplementation during

- COVID-19 Pandemic? An Overview of Systematic Reviews of Vitamin D, Vitamin C, Melatonin, and Zinc. *Nutrients*. 2021;13(4): 01-19.
11. Darban M, Malek F, Memarian M, Gohari A, Kiani A, Emadi A, et al. Efficacy of high dose vitamin C, melatonin and zinc in Iranian patients with acute respiratory syndrome due to Coronavirus infection: A pilot randomized trial. *J. Cell & Mol Anesth*. 2021;6(2):164-7.
 12. Thomas S, Patel D, Bittel B, Wolski K, Wang Q, Kumar A, et al. Effect of high-dose zinc and ascorbic acid supplementation vs usual care on symptom length and reduction among ambulatory patients with SARS-CoV-2 infection: The COVID A to Z randomized clinical trial: The COVID A to Z randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2021;4(2):e210369.
 13. Natarajan S, Anbarasi C, Sathiyarajeswaran P, Manickam P, Geetha S, Kathiravan R, et al. Kabasura Kudineer (KSK), a poly-herbal Siddha medicine, reduced SARS-CoV-2 viral load in asymptomatic COVID-19 individuals as compared to vitamin C and zinc supplementation: findings from a prospective, exploratory, open-labeled, comparative, randomized controlled trial, Tamil Nadu, India. *Trials*. 2021;22(1):623.
 14. Gao D, Xu M, Wang G, Lv J, Ma X, Guo Y, et al. The efficiency and safety of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Aging*. 2021;13(5):7020-34.
 15. Kumari P, Dembra S, Dembra P, Bhawna F, Gul A, Ali B, et al. The role of vitamin C as adjuvant therapy in COVID-19. *Cureus*. 2020;12(11):e11779.
 16. Carlucci P, Ahuja T, Petrilli C, Rajagopalan H, Jones S, Rahimian J. Zinc sulfate in combination with a zinc ionophore may improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *J Med Microbiol*. 2020;69(10):1228-34.
 17. Al Sulaiman KA, Juhani OA, Salah KB, Badreldin HA, Harthi AA, Alenazi M, et al. Ascorbic acid as an adjunctive therapy in critically ill patients with COVID-19: A multicenter propensity score matched study. *Research Square*. 2021;01:01-17
 18. Zhang J, Rao X, Li Y, Zhu Y, Liu F, Guo G, et al. Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients. *Ann Intensive Care*. 2021;11(5):01-12.

19. JamaliMoghadamSiahkali S, Zarezade B, Koolaji S, SeyedAlinaghi S, Zendehtdel A, Tabarestani M, et al. Safety and effectiveness of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a randomized open-label clinical trial. *Eur J Med Res.* 2021;26(20):01-09.
20. Kamel A, Abdelseed H, Albalawi Y, Aslsalameen E, Almutairi Y, Alkattan A. Evaluation of the effect of zinc, quercetin, bromelain and vitamin C on COVID-19 patients. *MedRxiv.* 2020; 12.22.20245993.
21. Patel M, Hong G, Schmidt B, Al-janabi L, Adusumilli RK, Tusha J, et al. The significance of oral ascorbic acid in patients with COVID-19. *J Chest.* 2020;158(4):A325.
22. Gordon A, Hardigan P. A case-control study for the effectiveness of oral zinc in the prevention and mitigation of COVID-19. *Front Med (Lausanne).* 2021;13(8):756707.
23. Al Sulaiman K, Aljuhani O, Al Shaya AI, Kharbosh A, Kensara R, Al Guwairy A, et al. Evaluation of zinc sulfate as an adjunctive therapy in COVID-19 critically ill patients: a two center propensity-score matched study. *Crit Care.* 2021;25(1):01 - 08.
24. Yao J, Paguio J, Dee E, Tan H, Moulick A, Milazzo C, et al. The minimal effect of zinc on the survival of hospitalized patients with COVID-19: An observational study. *Chest.* 2021;159(1):108-11.
25. Pedrosa L, Barros A, Leite-Lais L. Nutritional risk of vitamin D, vitamin C, zinc, and selenium deficiency on risk and clinical outcomes of COVID-19: A narrative review. *Clin Nutr ESPEN.* 2022;(47):9-27.
26. Borges L, Gennari-Felipe M, Dias B, Hatanaka E. Melatonin, zinc, and vitamin C: Potential adjuvant treatment for COVID-19 patients. *Front Nutr.* 2022;(8):821824.
27. ZarubaeV V, Slita A, Lavrentyeva I, Smirnov V. Protective activity of ascorbic acid at influenza infection. *Infektsiia Immun.* 2018;7(4):319–26.
28. Lutz M, Arancibia M, Papuzinski C, Stojanova J. Inmunosenescencia, infecciones virales y nutrición: revisión narrativa de la evidencia científica disponible. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2022;57(1):33-8.

29. Hemilä H, Carr A, Chalker E. Vitamin C may increase the recovery rate of outpatient cases of SARS-CoV-2 infection by 70%: Reanalysis of the COVID A to Z randomized clinical trial. *Front Immunol.* 2021;(12):674681.

ANEXOS

Listas de chequeo de cada uno de los artículos seleccionados según tipo de estudio

Tabla N°1. Valoración para ensayos clínicos

Artículo	Preguntas CASPe										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on Symptom Length and Reduction Among Ambulatory Patients With SARS-CoV-2 Infection: The COVID A to Z Randomized Clinical Trial.	SI	SI	SI	NO	SI						
Kabasura Kudineer (KSK), a poly-herbal Siddha medicine, reduced SARS-CoV-2 viral load in asymptomatic COVID-19 individuals as compared to vitamin C and zinc supplementation: findings from a prospective, exploratory, open-labeled, comparative, randomized controlled trial, Tamil Nadu, India.	SI	SI	SI	NO	SI						
The Role of Vitamin C as Adjuvant Therapy in COVID-19.	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI
Safety and effectiveness of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a randomized open-label clinical trial.	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI
Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patient.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI	SI

Tabla N°2. Valoración para estudio de cohorte

Artículo	Preguntas CASPe										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
The efficiency and safety of high-dose vitamin C in patients with COVID-19: a retrospective cohort study.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
The significance of oral ascorbic acid in patients with Covid-19.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Ascorbic acid as an adjunctive therapy in critically ill patients with COVID-19: a propensity score matched study.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Zinc sulfate in combination with a zinc ionophore may improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
The minimal effect of zinc on the survival of hospitalized patients with COVID-19. An observational study.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Evaluation of zinc sulfate as an adjunctive therapy in COVID-19 critically ill patients: a two center propensity-score matched study.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI

Tabla N°3. Valoración para estudio de casos y controles

Artículo	Preguntas CASPe										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
A Case-Control Study for the Effectiveness of Oral Zinc in the Prevention and Mitigation of COVID-19.	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Evaluation of the effect of Zinc, Quercetin, Bromelain and Vitamin C on COVID-19 Patients.	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI
Efficacy of high dose Vitamin C, Melatonin and Zinc in Iranian patients with acute respiratory syndrome due to Coronavirus Infection: A Pilot Randomized Trial.	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI

Tabla N°4. Valoración para estudios de revisión

Artículo	Preguntas CASPe									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Does Evidence Exist to Blunt Inflammatory Response by Nutraceutical Supplementation during COVID-19 Pandemic? An Overview of Systematic Reviews of Vitamin D, Vitamin C, Melatonin, and Zinc.	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	SI	SI	SI
Nutritional risk of vitamin D, vitamin C, zinc, and selenium deficiency on risk and clinical outcomes of COVID-19: A narrative review	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	SI	NO	NO
Melatonin, Zinc, and Vitamin C: Potential Adjuvant Treatment for COVID-19 Patients	SI	SI	SI	SI	NO	NO	NO	SI	NO	NO