



Universidad
Norbert Wiener

Facultad de

Salud

Ciencias de la

Escuela Académico Profesional de Nutrición Humana

Revisión crítica: suplementación de zinc en la
morbimortalidad por Covid-19

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

Presentado por:

Juan Kenty Sucasaca Rojas

Código ORCID: 0000-0002-9550-1347

Asesor: Dra. Sofía Lorena Bohórquez Medina

Código ORCID: 0000-0002-5547-6677

Lima, 2022

 Universidad Norbert Wiener	DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN		
	CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033	VERSIÓN: 01 REVISIÓN: 01	FECHA: 08/11/2022

Yo, Juan Kenty Sucasaca Rojas egresado de la Facultad de Ciencias de la Salud y Escuela Académica Profesional de Nutrición Humana / Escuela de Posgrado de la Universidad privada Norbert Wiener declaro que el trabajo académico "Revisión crítica: Suplementación de Zinc en la morbilidad por COVID - 19." Asesorado por la docente: Dra. Sofía Lorena Bohórquez Medina DNI 44286680

ORCID 0000-0002-5547-6677 tiene un índice de similitud de (catorce) (14) % con código oid: 14912:198659293 verificable en el reporte de originalidad del software Turnitin.

Así mismo:

1. Se ha mencionado todas las fuentes utilizadas, identificando correctamente las citas textuales o paráfrasis provenientes de otras fuentes.
2. No he utilizado ninguna otra fuente distinta de aquella señalada en el trabajo.
3. Se autoriza que el trabajo puede ser revisado en búsqueda de plagios.
4. El porcentaje señalado es el mismo que arrojó al momento de indexar, grabar o hacer el depósito en el turnitin de la universidad y,
5. Asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión en la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas del reglamento vigente de la universidad.



.....
 Firma de autor 1
 Juan Kenty Sucasaca Rojas
 DNI: 42195310



.....
 Firma
 Dra. Sofía Lorena Bohórquez Medina
 DNI: 44286680

Lima, 02 de enero de 2023

DEDICATORIA

Con mucho amor y aprecio dedico de manera muy singular a mi madre Eulogia, a mi esposa, y mis hijos(as) LENIN Y ROUS, por ser los mejores, y haber cuidado mi salud y educación, por darme todo su apoyo y estar siempre junto a mí en esta etapa tan crucial de mi vida.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios, por resguardarme durante todo mi camino, y brindarme fuerzas para superar las dificultades a lo largo de toda mi vida.

A mi madre, que, con su preocupación; una madre sublime, que me ha instruido para no decaer, ni rendirme ante nada, y siempre persistir mediante sus sabios consejos.

Retribuyo a mi pareja, por consentirme en todo, gracias a ella, porque en cada instante me brindó y brinda su apoyo incondicional en mi vida; fue y es la dicha encajada en una sola persona, y por la cual estoy dispuesto a enfrentar todo en cada instante.

A mis queridos maestros; a la prestigiosa Universidad Norbert Wiener, por la formación profesional recibida; y toda la plana docente de la segunda especialidad en Nutrición Clínica, por su dedicación y esfuerzo que depositaron durante mi formación profesional.

Por último, quiero expresar mi más grande y sincero agradecimiento a la Dra. Sofía Bohórquez, quien fue esencial durante todo el transcurso de la presente investigación; quien, con su dirección, conocimiento, enseñanza y colaboración, me brindó el soporte para desarrollar exitosamente el presente trabajo.

ÍNDICE

RESUMEN	6
ABSTRACT	7
INTRODUCCIÓN	8
CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO.....	11
1.1. Tipo de investigación.....	11
1.2. Metodología.....	11
1.3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Paciente-Situación Clínica).....	13
1.4. Viabilidad y pertinencia de la pregunta.....	14
1.5. Metodología para la búsqueda de información.....	14
1.6. Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas	21
CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO	24
2.1. Artículo para revisión.....	24
2.2. Comentario Crítico.....	25
2.3. Importancia de los resultados.....	31
2.4. Nivel de evidencia y grado de recomendación	31
2.5. Respuesta a la pregunta	31
RECOMENDACIONES	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33
ANEXOS	37

RESUMEN

La suplementación de zinc podrían favorecer la reducción de la morbimortalidad en los pacientes afectados por la COVID-19. La presente investigación secundaria titulada como revisión crítica: “SUPLEMENTACIÓN DE ZINC EN LA MORBIMORTALIDAD POR COVID-19”., cuyo objetivo es analizar si la suplementación con zinc contribuye a evitar la exacerbación y control de la sintomatología además de mejorar el desenlace final. La pregunta clínica fue: ¿Cuál es el efecto de la suplementación de zinc en la morbimortalidad por COVID-19?

Se realizó la siguiente revisión crítica bajo la metodología NuBE (Nutrición Basada en Evidencia). La búsqueda de artículos científicos se realizó en “Pubmed/MEDLINE, Science direct, WOS y SCOPUS”, en donde se hallaron 43 artículos, siendo 14 de ellos incluidos en la presente investigación y evaluados por “CASPE” (“herramienta para lectura crítica”), seleccionando al final del “CASPE” el Meta análisis titulado: “Zinc supplementation and COVID-19 mortality: a meta-analysis”, el cual tiene un “nivel de evidencia A II” y “Grado de Recomendación Fuerte”. El comentario crítico permitió concluir que la suplementación con zinc en los pacientes con COVID-19 podría ayudar a disminuir la tasa de mortalidad en pacientes afectados por la COVID-19.

Palabras clave: “suplementación con zinc”, “COVID-19”, “revisión crítica”.

ABSTRACT

Zinc supplementation could favor the reduction of morbimortality in patients affected by COVID-19. The present secondary research entitled as a critical review: "ZINC SUPPLEMENTATION IN COVID-19 MORBIMORTALITY", whose objective is to analyze if zinc supplementation contributes to avoid the exacerbation and control of the symptomatology as well as to improve the final outcome. The clinical question was: What is the effect of zinc supplementation on morbidity and mortality due to COVID-19?

The following critical review was conducted under the NuBE (Nutrition Based on Evidence) methodology. The search for scientific articles was carried out in "Pubmed/MEDLINE, Science direct, WOS and SCOPUS", where 43 articles were found, 14 of which were included in the present investigation and evaluated by "CASPE" ("tool for critical reading"), selecting at the end of "CASPE" the Meta-analysis entitled: "Zinc supplementation and COVID-19 mortality: a meta-analysis", which has a "level of evidence A II" and "Grade of Strong Recommendation". The critical commentary allowed concluding that zinc supplementation in patients with COVID-19 could help to decrease the mortality rate in patients affected by COVID-19.

Keywords: *"zinc supplementation", "COVID-19", "critical review"*.

INTRODUCCIÓN

La COVID-19 es una enfermedad viral producida por el coronavirus SARSCoV2 (el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave). Se contagia a través de aerosoles o diminutas partículas respiratorias despedidas por la nariz y boca. El periodo de incubación dura aproximadamente de cuatro a cinco días antes de la presentación de sintomatología caracterizada por disnea, tos seca y fiebre, en algunos casos acompañado de diarrea, vómitos, cefalea y astenia. Sin embargo hasta el 80% de los afectados, por lo general son asintomáticos o tienen síntomas leves, pero en aproximadamente un 20 – 30 % de las personas desarrollarán complicaciones como insuficiencia respiratoria grave que los hace tributarios a ventilación mecánica por los infiltrados pulmonares bilaterales que pueden progresar a insuficiencia respiratoria aguda y fallo multiorgánico^{1,2}, por ser un gran proceso inflamatorio mediado por la liberación de citoquinas ocasionarán un efecto metabólico caracterizado por hipercatabolismo proteico muscular fundamentalmente, afectando directamente sobre el estado nutricional de los pacientes predisponiéndolos a la desnutrición³. La respuesta inmune del huésped también juega un papel central en la patología asociada a la infección por SARS-CoV-2, ya que las muertes que ocurren entre los pacientes con COVID-19 a menudo son precedidas por la llamada tormenta de citocinas, una liberación sistémica masiva de citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL)-1b, IL-6 y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α)³.

La deficiencia de zinc da como resultado la alteración de la funcionalidad de las células inmunitarias, por lo que las personas con niveles sub óptimos de zinc tienen mayor riesgo de adquirir enfermedades infecciosas, trastornos autoinmunes y hasta cáncer⁴. Estudios realizados en pacientes con COVID-19 han referido encontrar niveles sub óptimos de zinc en sangre y lo relacionaron con mayores complicaciones médicas y mayor mortalidad⁵.

El presente trabajo de investigación es producto de la revisión de diversos estudios publicados que relacionan la suplementación con zinc y su efecto en los pacientes afectados por COVID-19.

Se justifica esta investigación al tener los conocimientos generales previos, de las funciones que tiene el zinc en el organismo y su papel en los procesos inmunológicos, conocimientos que deben ser ampliados teniendo como referencia estudios serios de alto nivel científico que son publicados en las bases de datos altamente reconocidas. En el afán de encontrar el tratamiento preventivo para evitar el contagio con esta enfermedad, se hicieron muchos ensayos con fármacos y también se probó con nutrientes, la relación entre suplementación con micronutrientes que ayuden a incrementar la inmunidad en las personas, previniendo o atenuando las complicaciones como también disminuyendo la mortalidad incluyendo en los ensayos al zinc.

La buena nutrición, es decir la buena provisión de nutrientes al organismo es crucial para mantener la actividad inmunológica dentro de lo normal para evitar y ayudar a resolver las infecciones, se consideran a las vitaminas A,D,C, Ácido fólico, Piridoxina y Cianocobalamina, y a los minerales selenio, hierro , cobre y zinc como esenciales para un funcionamiento del sistema inmune⁷. El zinc permite mantener la integridad de las membranas celulares y por tanto la integridad de epitelios y tejidos como el gastrointestinal, genitourinario, piel, sistema nervioso central, huesos además, es muy importante para la proliferación celular, la replicación de ácidos nucleicos, la expresión génica y regula la funcionalidad de las células t, B y las natural killer, también puede regular la inflamación. La deficiencia de zinc, es decir la hipozincemia, previa a la enfermedad o infecciones puede causar hiperinflamación con las consecuente liberación exagerada de citoquinas inflamatorias que serían las causantes de los desenlaces indeseados de la enfermedad⁸.

Esta investigación, también contribuirá con la provisión de fundamentos basados en evidencia científica de estudios previos, que pueden ser tomados como insumos para delinear esquemas o protocolos de tratamiento nutricional coadyuvante al tratamiento medicamentoso, de tal manera que ayuden nutricionalmente al paciente con COVID-19 y ayuden a disminuir la mortalidad en estos pacientes.

El objetivo fue realizar una revisión crítica sobre el efecto de la suplementación de zinc en la mortalidad de pacientes con COVID-19 para analizar y comentar un artículo de investigación seleccionado.

Por tanto, se formula la siguiente pregunta de investigación desde la evidencia científica:

¿Cuál es el efecto de la suplementación de zinc en la morbilidad por COVID-19?

Este estudio que fue realizado siguiendo pautas internacionales recomendadas y puede convertirse en referente para nuevas investigaciones en beneficio de los pacientes con COVID-19.

CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO

1.1. Tipo de investigación

El tipo de investigación es secundaria, debido al proceso de revisión de la literatura científica basada en principios metodológicos y experimentales que selecciona estudios clínicos cuantitativos y/o cualitativos, con la finalidad de dar respuesta a un problema planteado, y previamente abordado por una investigación primaria.

1.2. Metodología

La metodología para la investigación se realizará según 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:** se procedió a estructurar y concretar la pregunta clínica que se relaciona 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 clave que derivan de la pregunta clínica.

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se utilizaron como motores de búsqueda bibliográfica a Google Académico, Pubmed/MEDLINE.

Luego se procedió a realizar la búsqueda sistemática utilizando como bases de datos a "Pubmed/MEDLINE, Science direct, WOS y SCOPUS

- b) **Fijar los criterios de elegibilidad y seleccionar los artículos:** se fijaron los criterios para la elección preliminar de los artículos 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 Apprasaisal 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 por CASPe son 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
“A I”	“Meta-análisis o Revisión sistemática”	“Preguntas del 1 al 7”
“B I”	“Ensayo clínico aleatorizado”	“Preguntas del 1 al 7”
“A II”	“Meta-análisis o Revisión sistemática”	“Preguntas del 1 al 5”
“B II”	“Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado”	“Preguntas del 1 al 3 y preguntas 6 y 7”
“C I”	“Estudios prospectivos de cohorte”	“Preguntas del 1 al 8”
“B III”	“Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado”	“Preguntas del 1 al 3 y pregunta 7”
“A III”	“Meta-análisis o Revisión sistemática”	“Preguntas del 1 al 4”
“C II”	“Estudios prospectivos de cohorte”	“Preguntas del 1 al 6”

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

Grado de Recomendación	Estudios evaluados
FUERTE	“Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente las preguntas 4 y 6, o Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 7 y 8, o Estudios de cohorte, que respondan consistentemente las preguntas 6 y 8”
DEBIL	“Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6, o Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7, o Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta 8”

- 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, descrito en la tabla 3.

Tabla 3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS

PACIENTE	Pacientes adultos de ambos sexos con COVID-19
SITUACIÓN CLÍNICA	Suplementación de zinc en la morbimortalidad por COVID-19.
La pregunta clínica es: - ¿Cuál es el efecto de la suplementación de zinc en la morbimortalidad por COVID-19?	

1.4. Viabilidad y pertinencia de la pregunta

La pregunta clínica es viable debido a que considera el estudio de una enfermedad como la COVID-19 que es de interés nacional y mundial debido a que los casos aumentaron en los últimos años.

La pregunta es pertinente debido a que se dispone de diversos estudios clínicos desarrollados a nivel internacional, lo cual genera una base bibliográfica completa sobre el tema.

1.5. Metodología para la 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 que se encuentran detallados en la tabla 4.

Luego del hallazgo de los artículos científicos, se procedió a realizar la búsqueda sistemática de artículos a manera precisa y no repetitiva utilizando como bases de datos a Pubmed/MEDLINE, Science direct, WOS and SCOPUS.

Tabla 4. Elección de las palabras clave

PALABRAS CLAVE	MESH	PORTUGUÉS	SIMILARES
covid-19	"COVID-19"[Mesh]	covid-19	"Coronavirus, SARS-CoV-2" "COVID 19" "SARS-CoV-2 Infection" "SARS CoV 2 Infection" "SARS-CoV-2 Infections" "2019 Novel Coronavirus Disease" "2019 Novel Coronavirus Infection" "2019-nCoV Disease" "2019 nCoV Disease" "2019-nCoV Diseases" "COVID-19 Virus Infection" "COVID 19 Virus Infection" "COVID-19 Virus Infections" "Coronavirus Disease 2019" "Coronavirus Disease-19" "Coronavirus Disease 19" "Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection" "SARS Coronavirus 2 Infection"

			"COVID-19 Virus Disease" "COVID 19 Virus Disease" "COVID-19 Virus Diseases" "2019-nCoV Infection" "2019 nCoV Infection" "COVID19" "COVID-19 Pandemic" "COVID 19 Pandemic" "COVID-19 Pandemics"
Zinc	"Zinc"[Mesh]	zinco	Zinc

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/ MEDLINE	08/05/2022	(TS=("COVID 19") OR TS=("COVID-19") OR TS=("SARS-CoV-2 Infection") OR TS=("SARS CoV 2 Infection") OR TS=("SARS-CoV-2 Infections") OR TS=("2019 Novel Coronavirus Disease") OR TS=("2019 Novel Coronavirus Infection") OR TS=("2019-nCoV Disease") OR TS=("2019 nCoV Disease") OR TS=(14	3
Science direct	12/05/2022		9	2

WOS	20/10/2022	<p>“2019-nCoV Diseases”) OR TS=(“COVID-19 Virus Infection”) OR TS=(“COVID 19 Virus Infection”) OR OR TS=(“COVID-19 Virus Infections”) OR TS=(“Coronavirus Disease 2019”) OR TS=(“Coronavirus Disease-19”) OR TS=(“Coronavirus Disease 19”) OR OR TS=(“Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection”) OR TS=(“SARS Coronavirus 2 Infection”) OR TS=(“COVID-19 Virus Disease”) OR TS=(“COVID 19 Virus Disease”) OR OR TS=(“COVID-19 Virus Diseases”) OR TS=(“2019-nCoV Infection”) OR TS=(“2019 nCoV Infection”) OR TS=(“COVID19”) OR OR TS=(“COVID-19 Pandemic”) OR OR TS=(“COVID 19 Pandemic”) OR OR TS=(“COVID-19 Pandemics”))) AND (TS=(“zinc”) OR TS=(“zinco”))</p>	5	4
SCOPUS	20/10/2022	<p>“2019-nCoV Diseases”) OR TS=(“COVID-19 Virus Infection”) OR TS=(“COVID 19 Virus Infection”) OR OR TS=(“COVID-19 Virus Infections”) OR TS=(“Coronavirus Disease 2019”) OR TS=(“Coronavirus Disease-19”) OR TS=(“Coronavirus Disease 19”) OR OR TS=(“Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection”) OR TS=(“SARS Coronavirus 2 Infection”) OR TS=(“COVID-19 Virus Disease”) OR TS=(“COVID 19 Virus Disease”) OR OR TS=(“COVID-19 Virus Diseases”) OR TS=(“2019-nCoV Infection”) OR TS=(“2019 nCoV Infection”) OR TS=(“COVID19”) OR OR TS=(“COVID-19 Pandemic”) OR OR TS=(“COVID 19 Pandemic”) OR OR TS=(“COVID-19 Pandemics”))) AND (TS=(“zinc”) OR TS=(“zinco”))</p>	15	5
TOTAL			43	14

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 en idioma original	Revista (año, volumen, número)	Link del artículo
Pal A, et al³.	“Zinc and COVID-19: Basis of Current Clinical Trials.”	Biol Trace Elem Res .2021 Aug; 199 (8): 2882-2892.	(https://doi.org/10.1007/s12011-020-02437-9) ³
Arrieta F, et al⁶.	“Serum zinc and copper in people with COVID-19 and zinc supplementation in parenteral nutrition.”	Nutrition. 2021 Nov; 91:111467	(https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111467) ⁶
Thomas S, et al⁽¹⁰⁾.	“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 Netw Open. 2021 Feb 12;4(2).	(https://doi.org/10.1001/jamaetworkopen.2021.0369) ⁽¹⁰⁾
Balboni E, et al⁽¹¹⁾.	“Zinc and selenium supplementation in COVID-19 prevention	J Trace Elem Med Biol. 2022 May;71:126956.	(https://doi.org/10.1016/j.jtemb)

	and treatment: a systematic review of the experimental studies.”		.2022.126956) (11)
Yao JS, et al⁹.	“The Minimal Effect of Zinc on the Survival of Hospitalized Patients With COVID-19: An Observational Study”.	Chest. 2021 Jan;159(1):108–11.	(https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.06.082) ⁹
Szarpak Ł, et al⁽¹³⁾.	“Should we supplement zinc in COVID-19 patients? Evidence from a meta-analysis”.	Polish Arch Intern Med. 2021 Sep;131(9):802–7.	https://www.mp.pl/paim/issue/article/16048/
Alzaben A.⁽¹⁴⁾	“The Potential Influence of Vitamin A, C, and D and Zinc Supplements on the Severity of COVID-19 Symptoms and Clinical Outcomes: An Updated Review of Literature”.	Curr Res Nutr Food Sci 2020; 8(3).	(https://doi.org/10.20452/pamw.16048) ⁽¹⁴⁾
Corrao S. et al⁽¹⁵⁾	“Does Evidence Exist to Blunt Inflammatory Response by Nutraceutical Supplementation during COVID-19	Nutrients. 2021 Apr 12;13(4):1261.	(https://doi.org/10.3390/nu13041261) ⁽¹⁵⁾

	Pandemic? An Overview of Systematic Reviews of Vitamin D, Vitamin C, Melatonin, and Zinc”.		
Rezazadeh A, et al⁽⁸⁾	“The role of zinc in the pathogenesis and treatment of COVID-19: A review”.	Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism 15 (2022) 143–159	(https://doi.org/10.3233/MNM-211524) ⁽⁸⁾
Pedrosa L, et al⁽¹⁶⁾	“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 Feb;47:9-27.	(https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.11.003) ⁽¹⁶⁾
Karim MM, et al⁽¹⁷⁾	Possible Benefits of Zinc supplement in CVD and COVID-19 Comorbidity”.	J Infect Public Health. 2021 Nov;14(11):1686-1692.	(https://doi.org/10.1016/j.jiph.2021.09.022) ⁽¹⁷⁾
Dhawan M, et al⁽¹⁸⁾	“Immunomodulatory effects of zinc and its impact on COVID-19 severity”.	Ann Med Surg (Lond). 2022 May;77:103638.	(https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.103638) ⁽¹⁸⁾
Tabatabaeizadeh SA.⁽¹⁹⁾	“Zinc supplementation and COVID-19 mortality: a meta-analysis”.	Eur J Med Res. 2022 May 23;27(1):70	(https://doi.org/10.1186/s40001-022-00694-z) ⁽¹⁹⁾

Tayyib NA et al ⁽²⁰⁾	“Immunomodulatory Effects of Zinc as a Supportive Strategies for COVID-19”.	JPRI, 32(13): 14-22, 2020; Article no.JPRI.59328	(https://doi.org/10.9734/jpri/2020/v32i133057) ⁽²⁰⁾
--	---	--	---

1.6. Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas

A partir de los artículos científicos seleccionados (tabla 6) se evalúa 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 de la tabla 6	Tipo de investigación metodológica	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
“Zinc and COVID-19: Basis of Current Clinical Trials”.	Revisión sistemática	A III	DEBIL
“Serum zinc and copper in people with COVID-19 and zinc supplementation in parenteral nutrition”.	Ensayo clínico no aleatorizado de diseño retrospectivo	B III	DEBIL
“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	B III	DEBIL

<p>“Zinc and selenium supplementation in COVID-19 prevention and treatment: a systematic review of the experimental studies”</p>	<p>Revisión sistemática</p>	<p>A III</p>	<p>DEBIL</p>
<p>“The Minimal Effect of Zinc on the Survival of Hospitalized Patients With COVID-19: An Observational Study”.</p>	<p>Estudio de cohorte</p>	<p>C II</p>	<p>FUERTE</p>
<p>“Should we supplement zinc in COVID-19 patients? Evidence from a meta-analysis”.</p>	<p>Revisión sistemática meta-análisis</p>	<p>A II</p>	<p>FUERTE</p>
<p>“The Potential Influence of Vitamin A, C, and D and Zinc Supplements on the Severity of COVID-19 Symptoms and Clinical Outcomes: An Updated Review of Literature”</p>	<p>Revisión de literatura</p>	<p>A III</p>	<p>DEBIL</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 meta-análisis</p>	<p>A III</p>	<p>DEBIL</p>

“The role of zinc in the pathogenesis and treatment of COVID-19: A review”.	Revisión de literatura	A III	DEBIL
“Nutritional risk of vitamin D, vitamin C, zinc, and selenium deficiency on risk and clinical outcomes of COVID-19: A narrative review”.	Revisión narrativa	A III	DEBIL
“Possible Benefits of Zinc supplement in CVD and COVID-19 Comorbidity	Revisión narrativa	A III	DEBIL
Immunomodulatory effects of zinc and its impact on COVID-19 severity”.	Revisión narrativa	A III	DEBIL
“Zinc supplementation and COVID-19 mortality: a meta-analysis”.	Revisión sistemática meta-análisis.	A II	FUERTE
“Immunomodulatory Effects of Zinc as a Supportive Strategies for COVID-19”.	Revisión narrativa	A II	DEBIL

CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO

2.1. Artículo para revisión

Título: “Zinc supplementation and COVID-19 mortality: a meta-analysis”.

Revisor: Lic. Juan Kenty Sucasaca Rojas

a) **Institución:** Universidad Norbert Wiener, provincia y departamento de Lima-Perú

b) **Dirección para correspondencia:** a2021802219@uwiener.edu.pe

c) **Referencia completa del artículo seleccionado para revisión:**

Tabatabaeizadeh SA. “Zinc supplementation and COVID-19 mortality: a meta-analysis”. Eur J Med Res. 2022 May 23;27(1):70. doi: 10.1186/s40001-022-00694-z. PMID: 35599332; PMCID: PMC9125011.

d) **Resumen del artículo original:**

Introducción: El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) es el agente de un brote de neumonía y se denominó nueva enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19). El COVID-19 surgió en diciembre de 2019 y ahora se considera una pandemia. La suplementación con zinc puede reducir la mortalidad en pacientes con neumonía grave.

Objetivos: el presente estudio tuvo como objetivo el metaanálisis de los resultados de estudios relacionados y evaluar el OR combinado de la suplementación con zinc y la mortalidad por COVID-19.

Métodos:

Se realizó una búsqueda sistemática de manuscritos a través de PUBMED/Medline y Google Scholar (la guía Cochrane lo ha considerado como la literatura gris) hasta septiembre de 2021. Este metanálisis siguió la guía Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis (PRISMA) para evaluación del efecto de la suplementación con zinc en la mortalidad por COVID-19. Según la heterogeneidad, se utilizó un modelo de efectos fijos o de efectos aleatorios, el OR y el IC del 95% para evaluar el riesgo combinado.

Resultados: Después de la evaluación, se incluyeron en el metanálisis cinco estudios con 1506 participantes en grupos de casos y controles. El OR para un estudio no fue estimable, y el OR del grupo se estimó para otros estudios con 1398 participantes. El metanálisis mostró que la suplementación con zinc en los casos condujo a un riesgo significativamente menor de mortalidad en comparación con el grupo de control; El OR combinado (IC del 95 %) fue 0,57 [0,43; 0,77] ($p < 0,001$).

Conclusión: Este metanálisis ha sugerido que la suplementación con zinc está asociada con una tasa de mortalidad más baja en pacientes con COVID-19. La suplementación con zinc podría considerarse como una forma simple y un enfoque de costo-beneficio para la reducción de la mortalidad en pacientes con COVID-19.

2.2. Comentario Crítico

El artículo presenta como título: “Zinc supplementation and COVID-19 mortality: a meta-analysis” (“Suplementos de zinc y mortalidad por COVID-19: un metanálisis”), se relaciona directamente con el objetivo del estudio; sin embargo, no es concluyente en que se deba incluir la suplementación con zinc

en el tratamiento de la COVID-19 para reducir la mortalidad en los pacientes afectados.

El tema abordado por el autor no determina un amplio panorama sobre la intervención nutricional para disminuir la mortalidad en los pacientes con COVID-19, solamente sugiere que la suplementación con zinc está asociada con la disminución de la mortalidad, por lo cual, los resultados deben ser tomados con cautela.

En relación a los aspectos teóricos y antecedentes expresados en la introducción del artículo, muestra las características del virus, su forma de propagación y la mortalidad que produjo hasta el 24 de octubre del 2021, resalta el papel del zinc en la modulación del sistema inmunológico al ser un componente de la hormona timulina involucrada en la diferenciación celular y maduración de células y células asesinas naturales, releva también la participación del zinc en la producción de citoquinas, además de la inhibición de la actividad de la ARN polimerasa del coronavirus, sin embargo no hace referencia a antecedentes de uso de zinc en la prevención de enfermedades y agravamiento de enfermedades respiratorias en tiempos de COVID, únicamente cita un estudio realizado por Wang L¹⁹, sobre la eficacia del zinc administrado como complemento del tratamiento de la neumonía grave publicado el 2018.

De acuerdo con la metodología planteada por el autor, buscaron artículos publicados con los términos: SARS-CoV-2, COVID-19, zinc y mortalidad. No incluir en la búsqueda artículos en idioma diferente al inglés podría reducir el grado de recomendación de este artículo. En el meta análisis cumplieron con los criterios PICOS: 1) Población: pacientes con COVID-19; 2) Intervención: evaluar el efecto de la suplementación con zinc en la mortalidad por COVID-19; 3) Comparadores: efecto de la suplementación con zinc en comparación con la atención estándar en pacientes con COVID-19; 4) Resultados: Mortalidad por COVID-19 y 5) Diseños de estudio: un metanálisis.

Realizaron una búsqueda sistemática de artículos a través de PUBMED/Medline y Google Scholar. Para los artículos que no se encontraban en las bases de datos mencionadas, el reconocimiento se realizó a partir de estudios de revisión y también de listas de referencias de los estudios incluidos. Se excluyeron actas de congresos, preprints y resúmenes. En este estudio, los artículos se consideraron para el metanálisis si se podía obtener un OR (IC del 95%) para la asociación de la suplementación con zinc y la mortalidad por COVID-19. Se consideraron estudios observacionales y ensayos controlados aleatorios.

Para la evaluación de la calidad de los artículos se consideraron dos herramientas para la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios: la herramienta de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane y la escala de Newcastle-Ottawa. Además, se utilizó RevMan 5.4 para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios elegibles.

En el análisis estadístico se consideró estadísticamente significativo $P < 0,05$, y el intervalo de confianza del 95 % (IC del 95 %) se consideró como tamaño efectivo en el análisis. Para evaluar la heterogeneidad se realizaron pruebas de I^2 y Chi-cuadrado.

Según los resultados obtenidos indican que después de la evaluación, se incluyeron en el análisis 5 estudios con un total de 1506 participantes en grupos de casos y controles. El OR de un estudio realizado por Thomas et al. (“Efecto de la suplementación con dosis altas de zinc y ácido ascórbico frente a la atención habitual sobre la duración y la reducción de los síntomas en pacientes ambulatorios con infección por SARS-CoV-2: el ensayo clínico aleatorizado de la A a la Z de COVID”) no era estimable y el grupo OR se estimó para otros estudios con un total de 1398 participantes de los cuales 718 fueron casos y

680 controles provenientes de dos estudios realizados en Estados Unidos, uno en Egipto y uno en Australia.

El metaanálisis mostró estadísticamente que la suplementación con zinc en los casos condujo a un riesgo de mortalidad significativamente menor en comparación con el grupo de control, además indicaron evidencia de heterogeneidad mínima.

Del análisis de este artículo, tenemos que no menciona literalmente que 2 estudios incluyen al uso del zinc asociado a un fármaco (cloroquina) uno de ellos es el de Abd-Elsalam et al: ¿Los suplementos de zinc mejoran la eficacia clínica de la hidroxiclороquina? Un ensayo aleatorizado y multicéntrico¹¹ y el de Carlucci et al : “El uso de sulfato de zinc en combinación con un ionóforo de zinc puede mejorar los resultados en pacientes hospitalizados con COVID-19”¹². El estudio de Thomas et al: “Efecto de la suplementación con dosis altas de zinc y ácido ascórbico frente a la atención habitual sobre la duración y la reducción de los síntomas en pacientes ambulatorios con infección por SARS-CoV-2: el ensayo clínico aleatorizado de la A a la Z de COVID”⁷ tiene como población a pacientes ambulatorios y el zinc solo o asociado a altas dosis de vitamina C fue excluido. El estudio observacional retrospectivo de una sola institución de Yao et al: El efecto mínimo del zinc en la supervivencia de pacientes hospitalizados con COVID-19: un estudio observacional⁹ evaluó la supervivencia de pacientes hospitalizados con COVID-19 tratados con sulfato de zinc versus sin sulfato de zinc un estudio limitado a una sola población. El ensayo controlado aleatorizado de Patel et al,: “Un ensayo piloto controlado aleatorizado doble ciego de seguridad y viabilidad de dosis altas de zinc intravenosos en pacientes hospitalizados con COVID-19”²¹, en donde se utiliza zinc en altas dosis vía intravenosa y se midieron las concentraciones de zinc en sangre y la viabilidad y seguridad de su administración, mas no una asociación entre suplementación y disminución de la mortalidad en pacientes con COVID-19. Desde nuestro punto de vista existe variación entre los parámetros analizados en cada estudio evaluado y poca homogeneidad entre ellos.

En la discusión de resultados, indican que el principal hallazgo del metaanálisis es que se “sugiere”, no se concluye, que la suplementación con zinc está asociada con una tasa de mortalidad más baja en pacientes con COVID-19 basado en evidencias de estudios observacionales y ensayos controlados que han demostrado la actividad antiviral del zinc. Reconocen que el número limitado de ensayos que han evaluado los efectos de los suplementos de zinc en pacientes con COVID-19 puede afectar la confiabilidad de la conclusión de

Lo resaltante de estos estudios radican en que se enfoca el rol que tiene el zinc sobre la capacidad de regular la respuesta o capacidad inmunológica, en el cuerpo humano la primera línea de defensa contra agentes infecciosos bacterianos o virales, toxinas y otros elementos son los epitelios, como los de la piel y los que recubren todos los conductos, incluyendo los del tracto digestivo, respiratorio y genito urinario. A nivel de epitelio bronquial, por ejemplo, en la mucosa ciliar aumenta su motilidad y tamaño de los cilios evitando la adherencia e ingreso de virus. El zinc puede reducir la síntesis de ARN de los virus disminuyendo su replicación.

En cuanto a la temida “tormenta de citoquinas” que es producto de una exagerada liberación de citoquinas mediadoras de la inflamación y que en el caso del SARS CoV 2 se produce una super inflamación a nivel pulmonar, causando la muerte a los pacientes, el zinc regula disminuyendo la expresión de interleucinas como la IL-1b y el factor de necrosis tumoral alfa e inhibe el factor nuclear kappa beta disminuyendo las expresión de estas citoquinas inflamatorias. Sin embargo, la interleucina 6 IL-6 es clave en la tormenta de citoquinas, observándose una mayor respuesta en la hipozincemia. La hipozincemia es más frecuente en personas obesas, diabéticos, hipertensos, inmunodeprimidos y ancianos y puede elevar la cantidad de IL-6 lo que los hace más vulnerables al COVID-19. Un mecanismo en que el zinc que ayuda a reducir la inflamación caracterizada por edema es que puede inhibir la transferencia de proteínas a través de los capilares, regula la permeabilidad

vascular, también por su capacidad antioxidante frente a las especies reactivas de oxígeno que incrementan la inflamación⁽⁸⁾.

Cualquier deficiencia de nutrientes aumenta la susceptibilidad de los individuos a las infecciones, el ya conocido círculo vicioso malnutrición – infección, si es por virus la presentación clínica será más grave, un paciente con COVID-19 se desnutre por diferentes circunstancias, como una tardía implementación de la terapia nutricional apropiada, el proceso hiperinflamatorio que cursa con gran catabolismo que llevan a un balance nutricional negativo, balance nitrogenado negativo que lo llevan a la desnutrición y consigu a una menor capacidad de respuesta y a más complicaciones¹⁶.

Estudios recientes señalan que el zinc es reconocido como uno de los micronutrientes esenciales en el apoyo al tratamiento de pacientes con COVID-19 por sus propiedades inmunomoduladoras y antivirales, por ejemplo, potencia la acción de la hidroxiclороquina, a grandes dosis contribuye en la mejora de los pacientes, también sugieren los estudios, que- puede reducir síntomas de las infecciones del tracto respiratorio bajo en pacientes con COVID-19 y que su acción antiinflamatoria y antioxidante pueden reducir las devastadoras consecuencias de la COVID-19²⁵.

El autor concluye que a pesar de la evidencia preliminar que respalda los beneficios potenciales de la suplementación con zinc en pacientes con COVID-19, que se basó en estudios observacionales retrospectivos y ensayos clínicos aleatorizados, no se demostró fehacientemente la eficacia de la suplementación con zinc ni se determina la dosis apropiada de zinc a ser administrada para disminuir la mortalidad en pacientes con COVID-19 en este meta análisis.

2.3. Importancia de los resultados

A pesar de que existen pruebas de la importancia del zinc en la salud de las personas, en el tratamiento para la disminución de la mortalidad por COVID-19 estas no son concluyentes.

La importancia radica en que queda abierta la interrogante del efecto del zinc como terapia coadyuvante de la COVID-19 y para una respuesta definitiva a esta pregunta, sería necesario realizar más ensayos doble ciego controlados con placebo.

2.4. Nivel de evidencia y grado de recomendación

Según la experiencia profesional se ha visto conveniente 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 4 y 6 y el grado de recomendación se categorice como Fuerte

El artículo seleccionado para el comentario crítico resultó con un nivel de evidencia alto como II C y un grado de recomendación Fuerte, por lo cual se eligió para evaluar adecuadamente cada una de las partes del artículo y relacionarlo con la respuesta que 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 de zinc en la morbimortalidad por COVID-19? . El meta análisis seleccionado para responder la pregunta reporta que no existen pruebas suficientes para determinar el efecto de la suplementación con zinc en la morbimortalidad de los pacientes con COVID-19

RECOMENDACIONES

Se recomienda:

1. La difusión de los resultados de esta investigación, por ser de utilidad para el personal de ciencias de la salud implicados en la prevención y tratamiento de la COVID-19.
2. La sistematización de la intervención nutricional con suplementos de zinc en personas no complicadas con COVID-19 sería favorable, monitorizando la tolerancia y presencia de efectos adversos.
3. Para corroborar que la suplementación nutricional con zinc en los pacientes con COVID-19 es o no efectiva, es necesario desarrollar investigaciones que incluyan ensayos doble ciego controlados con placebo.
4. De confirmarse estos resultados, incluir en los protocolos de atención, prevención y tratamiento de la COVID-19, la suplementación con zinc.
5. Efectivizar acciones de difusión masiva que resalten la importancia del zinc en la regulación del sistema inmunológico para promover el consumo de alimentos fuente de este oligoelemento.

6. Promover legislación que obligue la fortificación de alimentos de consumo masivo con zinc, para ayudar a evitar deficiencias de este oligoelemento que permite un buen funcionamiento orgánico y una mejor respuesta inmunológica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Álvarez J, Lallena S, Bernal M. Nutrición y pandemia de la COVID-19. *Medicine (Baltimore)*. 2020;13(23):1311.
2. Romo-Romo A, Reyes-Torres CA, Janka-Zires M, Almeda-Valdés P. El rol de la nutrición en la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). *Rev Mex Endocrinol Metab y Nutr*. 2020 Aug 6;7(3).
3. González-Salazar LE, Guevara-Cruz M, Hernández-Gómez KG, Serralde-Zúñiga AE. Nutritional management of the critically ill inpatient with COVID-19. A narrative review. *Nutr Hosp [Internet]*. 2020 [cited 2022 May 17];37(3):622–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32603180/>
4. Pal A, Squitti R, Picozza M, Pawar A, Rongioletti M, Dutta AK, et al. Zinc and COVID-19: Basis of Current Clinical Trials. *Biol Trace Elem Res [Internet]*. 2021 Aug 1 [cited 2022 May 19];199(8):2882–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33094446/>

5. Wessels I, Rolles B, Rink L. The Potential Impact of Zinc Supplementation on COVID-19 Pathogenesis. *Front Immunol* [Internet]. 2020 Jul 10 [cited 2022 May 20];11. Available from: [/pmc/articles/PMC7365891/](#)
6. Jothimani D, Kailasam E, Danielraj S, Nallathambi B, Ramachandran H, Sekar P, et al. COVID-19: Poor outcomes in patients with zinc deficiency. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 May 28];100:343. Available from: [/pmc/articles/PMC7482607/](#)
7. Galmés S, Serra F, Palou A. Current state of evidence: Influence of nutritional and nutrigenetic factors on immunity in the COVID-19 pandemic framework. *Nutrients*. 2020;12(9):1–33.
8. Rezazadeh A, Sadeghzadeh S, Namakin K, Tamimi A, Khanjani Z. The role of zinc in the pathogenesis and treatment of COVID-19: A review. *Med J Nutrition Metab*. 2022;15(2):143–59.
9. Arrieta F, Martinez-Vaello V, Bengoa N, Jiménez-Mendiguchia L, Rosillo M, de Pablo A, et al. Serum zinc and copper in people with COVID-19 and zinc supplementation in parenteral nutrition. *Nutrition* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 May 21];91:111467. Available from: [/pmc/articles/PMC8406548/](#)
10. 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. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2021 Feb 12 [cited 2022 May 19];4(2). Available from: [/pmc/articles/PMC7881357/](#)
11. Balboni E, Zagnoli F, Filippini T, Fairweather-Tait SJ, Vinceti M. Zinc and selenium supplementation in COVID-19 prevention and treatment: a systematic review of the experimental studies. *J Trace Elem Med Biol*. 2022 May 1;71:126956.

12. Yao JS, Paguio JA, Dee EC, Tan HC, 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 Jan 1;159(1):108–11.
13. Szarpak Ł, Pruc M, Gąsecka A, Jaguszewski MJ, Michalski T, Peacock FW, et al. Should we supplement zinc in COVID-19 patients? Evidence from a meta-analysis. *Polish Arch Intern Med*. 2021 Sep 30;131(9):802–7.
14. Alzaben AS. The potential influence of vitamin a, c, and d and zinc supplements on the severity of covid-19 symptoms and clinical outcomes: An updated review of literature. *Curr Res Nutr Food Sci*. 2020;8(3):703–14.
15. Corrao S, Mallaci Bocchio R, Lo Monaco 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* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 May 19];13(4). Available from: /pmc/articles/PMC8069903/
16. Pedrosa LFC, Barros ANAB, 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 Feb 1;47:9–27.
17. Karim MM, Sultana S, Sultana R, Rahman MT. Possible Benefits of Zinc supplement in CVD and COVID-19 Comorbidity. *J Infect Public Health*. 2021 Nov 1;14(11):1686–92.
18. Dhawan M, Emran T Bin, Priyanaka, Choudhary OP. Immunomodulatory effects of zinc and its impact on COVID-19 severity. *Ann Med Surg* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2022 May 19];77:103638. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2049080122003983>
19. Tabatabaeizadeh SA. Zinc supplementation and COVID - 19 mortality : a meta - analysis. *Eur J Med Res*. 2022;1–6.
20. Tayyib NA, Ramaiah P, Alsolami FJ, Alshmemri MS. Immunomodulatory

Effects of Zinc as a Supportive Strategies for COVID-19. 2020;32(13):14–22.

21. Wang L, Song Y. Efficacy of zinc given as an adjunct to the treatment of severe pneumonia: A meta-analysis of randomized, double-blind and placebo-controlled trials. *Clin Respir J* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2022 Dec 16];12(3):857–64. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/crj.12646>
22. Abd-Elsalam S, Soliman S, Esmail ES, Khalaf M, Mostafa EF, Medhat MA, et al. Do Zinc Supplements Enhance the Clinical Efficacy of Hydroxychloroquine?: a Randomized, Multicenter Trial. *Biol Trace Elem Res* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2022 May 20];199(10):3642. Available from: </pmc/articles/PMC7695238/>
23. Carlucci PM, 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* [Internet]. 2020 Sep 15 [cited 2022 May 28];69(10):1228. Available from: </pmc/articles/PMC7660893/>
24. Patel O, Chinni V, El-Khoury J, Perera M, Neto AS, McDonald C, et al. A pilot double-blind safety and feasibility randomized controlled trial of high-dose intravenous zinc in hospitalized COVID-19 patients. *J Med Virol* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2022 May 20];93(5):3261–7. Available from: </pmc/articles/PMC8014767/>
25. Dhawan M, Emran T Bin, Priyanaka, Choudhary OP. Immunomodulatory effects of zinc and its impact on COVID-19 severity. *Ann Med Surg* [Internet]. 2022 May [cited 2022 May 19];77:103638. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35464610>

ANEXOS

Listas de chequeo de los artículos seleccionados con las evaluaciones según las tablas CASPE.

ENSAYOS CLINICOS

ARTICULO CIENTIFICO	PREGUNTAS DE EVALUACION CASPE PARA ENSAYOS CLINICOS											TOTAL
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
Serum zinc and copper in people with COVID-19 and zinc supplementation in parenteral nutrition.	2	1	2	0	0	2	2	1	2	1	2	15
Effect of High-Dose Zinc and Ascorbic Acid Supplementation vs Usual Care on	2	2	2	0	0	2	2	1	2	2	2	17

Symptom Length and Reduction Among Ambulatory Patients With SARS-CoV-2 Infection: The COVID A to Z Randomized Clinical Trial.												
---	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

REVISION SISTEMATICA

ARTICULO CIENTIFICO	PREGUNTAS DE EVALUACION CASPE PARA REVISION SISTEMATICA											TOTAL
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
Zinc and COVID-19: Basis of Current Clinical Trials.	2	2	2	1	2	2	0	2	2	2	--	17
Zinc and selenium supplementation in COVID-19 prevention and treatment: a systematic review of the experimental studies.	2	2	2	1	1	2	1	2	2	2	--	17
Should we supplement zinc in COVID-19 patients? Evidence from a meta-analysis.	2	2	2	2	1	2	1	2	1	2	--	17
The Potential Influence of Vitamin	2	2	1	2	2	1	0	2	2	2	--	16

A, C, and D and Zinc Supplements on the Severity of COVID-19 Symptoms and Clinical Outcomes: An Updated Review of Literature												
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	2	2	2	2	2	1	0	2	2	2	--	17
The role of zinc in the pathogenesis and treatment of COVID-19: A review	2	2	1	2	2	1	0	2	2	2	--	16
Nutritional risk of vitamin D, vitamin C, zinc, and selenium deficiency on risk and clinical outcomes of COVID-19: A narrative review	2	2	2	2	2	1	0	2	2	2	--	17
Possible Benefits of Zinc supplement in CVD and COVID-19 Comorbidity	2	2	1	2	2	1	0	2	2	2	--	16
Immunomodulatory effects of zinc and its impact on COVID-19 severity	2	2	1	2	2	1	0	2	2	2	--	16
Zinc supplementation and COVID-19	2	2	2	2	2	2	0	2	2	2	--	18

mortality: a meta-analysis												
Immunomodulatory Effects of Zinc as a Supportive Strategies for COVID-19	2	2	2	2	2	1	0	2	2	2	--	17

REVISION DE COHORTES

ARTICULO CIENTIFICO	PREGUNTAS DE EVALUACION CASPE PARA REVISION DE COHORTES											TOTAL
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	
The Minimal Effect of Zinc on the Survival of Hospitalized Patients With COVID-19: An Observational Study.	2	2	2	2	2	2	1	2	2	2	0	19