

## Efecto de la suplementación con altas dosis de zinc y ácido ascórbico frente al cuidado estándar, sobre la duración y la reducción de los síntomas, en pacientes ambulatorios con infección por SARS-CoV-2

### *El ensayo clínico aleatorio COVID de la A a la Z*

Suma Thomas, MD, MBA; Divyang Patel, MD, MS; Barbara Bittel, BSN, RN; Kathy Wolski, MPH; Qiuqing Wang, MS; Anirudh Kumar, MD, MS; Zachary J. Il'Giovine, MD; Reena Mehra, MD, MS; Carla McWilliams, MD; Steve E. Nissen, MD; Milind Y. Desai, MD, MBA

Heart and Vascular Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio (Thomas, Patel, Bittel, Wolski, Wang, Kumar, Il'Giovine, Mehra, Nissen, Desai); Neurologic Institute, Respiratory Institute, Lerner Research Institute, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio (Mehra); Department of Infectious Diseases, Cleveland Clinic Florida, Weston (McWilliams).

JAMA Network, [doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.0369](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0369), 12 de febrero, 2021

#### Resumen

**IMPORTANCIA** Existe evidencia limitada con respecto al tratamiento temprano de la infección por SARS-CoV-2, para mitigar la progresión de los síntomas.

**OBJETIVO** Examinar si dosis altas de zinc y / o de ácido ascórbico reducen la gravedad o la duración de los síntomas, en comparación con la atención habitual, entre pacientes ambulatorios con infección por SARS-CoV-2.

**DISEÑO, ENTORNO Y PARTICIPANTES** Ensayo factorial, aleatorizado, de etiqueta abierta, realizado en un solo centro de salud, inscribió a 214 pacientes adultos con un diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 confirmado por PCR, que recibieron atención ambulatoria en sitios en Ohio y Florida. El ensayo se llevó a cabo del 27 de abril de 2020 al 14 de octubre de 2020.

**INTERVENCIÓN** Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de asignación de 1: 1: 1: 1 para recibir 10 días de zinc, gluconato (50 mg), ácido ascórbico (8000 mg), ambos agentes, o el tratamiento estándar.

**RESULTADOS** El criterio de valoración principal fue el número de días necesarios para alcanzar una reducción del 50% en los síntomas, que incluyeron la gravedad de la fiebre, tos, dificultad para respirar y la astenia (calificados con una escala de puntuación de 4 puntos para cada síntoma).

Los puntos finales secundarios incluyeron los días necesarios para alcanzar una puntuación total de gravedad de síntomas de 0, la puntuación de gravedad acumulada al día 5, las hospitalizaciones, las muertes, la prescripción de medicamentos adyuvantes y efectos adversos de los suplementos del estudio.

**RESULTADOS** Se aleatorizó un total de 214 pacientes, con una edad media (DE) de 45,2 (14,6) años y 132 (61,7%) mujeres. El estudio se detuvo por un bajo poder condicional para el beneficio, sin diferencia entre los 4 grupos, para el criterio de valoración principal. Los pacientes que recibieron la atención habitual sin la suplementación lograron una reducción del

50% en los síntomas en una media (DE) de 6,7 (4,4) días en comparación con 5,5 (3,7) días para el grupo de ácido ascórbico, 5,9 (4,9) días para el grupo de gluconato de zinc y 5,5 (3,4) días para el grupo que recibió ambos ( $p$  global = 0,45). No hubo diferencia estadísticamente significativa en los resultados secundarios entre los grupos de tratamiento.

**CONCLUSIONES Y PERTINENCIA** En este ensayo clínico aleatorizado de pacientes ambulatorios con infección por SARS-CoV-2, el tratamiento con gluconato de zinc en dosis altas, ácido ascórbico, o una combinación de los 2 suplementos, no disminuyó significativamente la duración de los síntomas, en comparación con el cuidado estándar.

**REGISTRO DE PRUEBA** ClinicalTrials.gov Identificador: NCT04342728.

### Puntos clave

**Pregunta** ¿El zinc en altas dosis, el ácido ascórbico en altas dosis y / o una combinación de los 2 reducen la duración de los síntomas de la infección por SARS-CoV-2?

**Hallazgos** En este ensayo clínico aleatorizado de 214 pacientes con infección confirmada por SARS-CoV-2 que recibieron tratamiento ambulatorio, no hubo estadísticamente diferencia significativa en la duración de los síntomas entre los 4 grupos.

**Significado** Estos hallazgos sugieren que el tratamiento con zinc, ácido ascórbico o ambos no afecta a los síntomas de SARS-CoV-2.

### Introducción

El SARS-CoV-2 es una nueva cepa de virus de ARN envuelto que ha surgido como un virus mortal y que ha provocado una pandemia internacional. Los síntomas comunes al inicio de la enfermedad imitan la influenza e incluyen fiebre, tos no productiva, mialgias y astenia.<sup>1</sup>

La lista de síntomas del CDC de los Estados Unidos incluye fiebre o escalofríos, tos, falta de aire o dificultad para respirar, astenia, dolores musculares o corporales, cefalea, nueva pérdida del gusto u olfato, dolor de garganta, congestión o secreción nasal, náuseas o vómitos y diarrea.<sup>2</sup> En China, la mayoría de los pacientes (81%) solo experimentaron síntomas leves y no requirieron hospitalización ni atención adicional, más allá del tratamiento de apoyo.<sup>3</sup>

Sin embargo, dada la latencia de la enfermedad y el período de incubación prolongado, incluso los pacientes que presentan síntomas leves pueden progresar hasta requerir hospitalización, tratamiento farmacológico y ventilación mecánica y / o muerte.

El gluconato de zinc y el ácido ascórbico son suplementos de venta libre comúnmente disponibles, que los pacientes toman para el tratamiento de las enfermedades virales. Se ha supuesto que el zinc aumenta la capacidad de las células polimorfonucleares para combatir las

infecciones, y el ácido ascórbico es un antioxidante que puede desempeñar un papel en la respuesta inmunitaria.<sup>4,5</sup>

La limitada evidencia sugiere que altas dosis de ácido ascórbico y de gluconato de zinc pueden reducir la duración y la gravedad de los síntomas del resfriado común.<sup>6-9</sup> Sin embargo, el papel del gluconato de zinc y del ácido ascórbico en la disminución de los síntomas y la mejoría de la recuperación en pacientes diagnosticados con infección por SARS-CoV-2 es incierto. El estudio actual buscó determinar si el zinc y / o el ácido ascórbico reducen la gravedad o la duración de los síntomas asociados con el SARS-CoV-2, en comparación con la atención habitual.

## Métodos

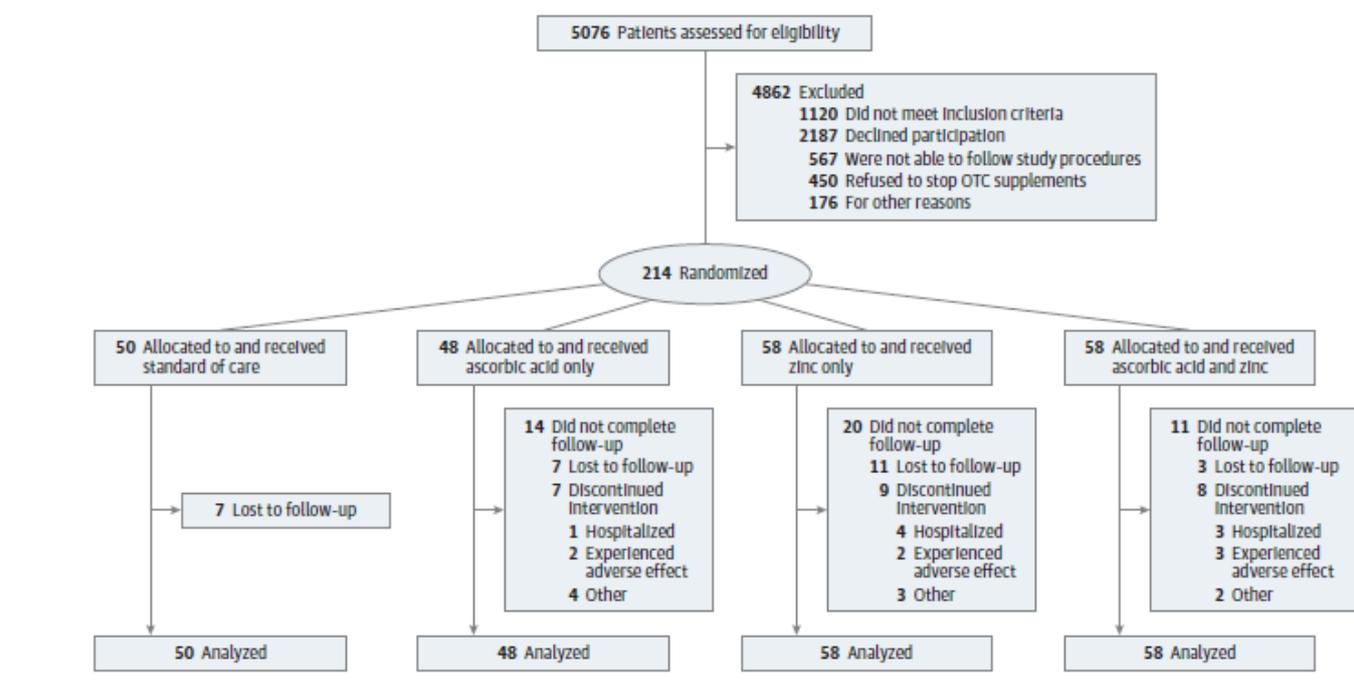
---

El estudio *COVID de la A a la Z* fue un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y de etiqueta abierta, en varios hospitales dentro de un solo sistema de salud, involucrando sitios en Ohio y Florida. Este estudio fue aprobado por la Junta de revisión institucional de la Clínica Cleveland y siguió las directrices de CONSORT. Todos los pacientes que participaron en el estudio proporcionaron su consentimiento informado por escrito. Los participantes inscritos permanecieron en su propio hogar y todas las visitas del estudio y / o los procedimientos se realizaron virtualmente, por teléfono, correo electrónico, computadora o computadora portátil. El ensayo fue diseñado para inscribir aproximadamente a 520 pacientes adultos diagnosticados con infección por SARS-CoV-2 por PCR, ambulatorios que probablemente permanecerían en el entorno ambulatorio para su tratamiento. El protocolo completo del estudio está disponible en el **Suplemento 1**.

Los pacientes se incluyeron en el estudio si tenían un nuevo diagnóstico en un entorno ambulatorio, y si eran mayores de 18 años. Las mujeres en edad fértil tenían que confirmar un período menstrual dentro de los últimos 30 días o una esterilización previa, y las que eran perimenopáusicas requirieron un resultado negativo de una prueba de embarazo. Las mujeres en edad fértil debían tener un resultado negativo confirmado de una prueba de embarazo para inscribirse.

Los pacientes fueron excluidos si estaban hospitalizados, si residían fuera de Ohio o Florida, si estaban embarazadas o lactando activamente, o si tenían enfermedad renal crónica avanzada o hepática en espera de trasplante, o antecedentes de cálculos renales de oxalato de calcio. La raza / etnia fueron autoinformadas. El diagrama de flujo del paciente se muestra en la **Figura 1**.

Figure 1. Patient Flow Diagram



OTC indicates over the counter.

## Diseño del tratamiento

Los pacientes fueron aleatorizados en una estrategia de asignación 1: 1: 1: 1 a 1 de 4 estrategias de tratamiento, con una duración del tratamiento de 10 días después de un diagnóstico positivo.

Las 4 estrategias de tratamiento fueron las siguientes: (1) 8000 mg de ácido ascórbico (para dividir 2-3 veces al día con las comidas), (2) 50 mg de gluconato de zinc a la hora de acostarse, (3) ambas terapias o (4) atención habitual sin ningún medicamento del estudio. La aleatorización se hizo a través de la base de datos REDCap, y se basó en el 25% de los pacientes inscritos anticipadamente en cada uno de los 4 grupos. Un enlace creado automáticamente en REDCap aleatorizó al paciente al grupo de suplemento basado en la cuadrícula de aleatorización.

Se pidió a los pacientes que monitorizaran diariamente su enfermedad en función de los síntomas. A los pacientes también se les pidió que completaran un cuestionario al comienzo del estudio y cada semana después, hasta el día 28, para evaluar si fueron hospitalizados o si experimentaban efectos adversos de los suplementos.

Para cada síntoma, los pacientes asignaron una puntuación de 0 a 3 (donde 0 indica que no hay síntomas; 1, síntomas leves; 2, síntomas moderados; y 3, síntomas graves). En el plan de análisis original, los pacientes registraron un cuestionario con solo 4 síntomas (es decir, fiebre / escalofríos, dificultad para respirar, tos y astenia), con puntuaciones que van de 0 a 12. Sin embargo, según las pautas del CDC, el protocolo del estudio fue modificado el 16 de julio de 2020, y el cuestionario de síntomas se amplió para incluir un total de 12 síntomas (es decir, fiebre / escalofríos, dificultad para respirar, tos, astenia, dolores musculares o corporales, cefalea, nueva pérdida del gusto, nueva pérdida del olfato, congestión o secreción nasal,

náuseas, vómitos y diarrea), creando una puntuación que va de 0 a 36.<sup>2</sup> La escala original de 4 síntomas se recopiló de todos los pacientes.

La escala de 12 síntomas solo se recopiló de los pacientes inscritos después de la enmienda del 16 de julio de 2020. Los coordinadores del estudio se pusieron en contacto con los pacientes semanalmente por correo electrónico, o diariamente por teléfono para evaluar las puntuaciones y las hospitalizaciones, los efectos adversos y los medicamentos adicionales. A los pacientes atendidos en el servicio de urgencias (sin hospitalización) durante el curso del estudio se le pidió que tomara el (los) suplemento (s) del estudio, si la visita al departamento de emergencias ocurrió dentro de los primeros 10 días del estudio, y que continuara con las evaluaciones diarias de los síntomas. Los pacientes ingresados en el hospital durante el curso del estudio se consideraron fracasos del tratamiento, y ya no se les exigió continúe con la suplementación o que controlen sus síntomas diarios.

### **Puntos finales de la prueba**

El criterio de valoración principal fue el número de días necesarios para alcanzar una reducción del 50% en la puntuación de gravedad de los síntomas, a partir de la puntuación máxima de síntomas. Este punto final se informa tanto para la puntuación de 4 síntomas disponible para todos los pacientes y el subconjunto de pacientes para los que estaba disponible la puntuación de 12 síntomas.

Los puntos finales adicionales fueron el número de días necesarios para alcanzar una puntuación total de gravedad de los síntomas de 0, la puntuación de gravedad acumulada al día 5, hospitalizaciones, muertes, los medicamentos complementarios prescritos y los efectos adversos de los suplementos del estudio.

### **Análisis intermedio**

Se estableció una junta de monitoreo operativo y de seguridad (OSMB) dentro de la Clínica Cleveland en abril de 2020 para proporcionar el monitoreo de la seguridad y evaluar el desempeño operativo de todos los estudios relacionados con el SARS-COV-2 en la Clínica Cleveland. Ninguno de los miembros de OSMB participó en la realización del estudio. Debido a que la inscripción fue más lenta de lo esperado, se realizó un análisis intermedio en aproximadamente el 40% de la inscripción esperada (214 de 520 pacientes). Sólo se consideraría la detención por superioridad si algún grupo de tratamiento alcanzara un valor de  $p < 0,001$  en comparación con el placebo. La detención por inutilidad se consideraría si el poder condicional fuera inferior al 30% para cualquier (o para todos) grupo de tratamiento en comparación con el placebo.

### **Análisis estadístico**

Se asumió que el grupo de atención habitual lograría una reducción del 50% en la gravedad de los síntomas en un promedio (DE) de 6 (3) días y que al menos 1 de los otros 3 grupos de estudio lograría una reducción del 50% en una media (DE) de 5 (3) días. Suponiendo un tamaño de la muestra en cada uno de los 4 grupos fuera de 130 pacientes, un análisis de varianza tendría una potencia del 80% ( $\alpha$  de 2 lados de .05) para detectar una diferencia en las medias de 1 día con una DE común de 3 días.

Los pacientes se clasificaron según si cumplían el criterio de valoración principal, o si no cumplían con el criterio de valoración principal. Los pacientes que murieron o fueron hospitalizados durante el estudio se contabilizaron como fracasos del tratamiento. El criterio

de valoración principal se definió como el número de días desde el momento del pico de puntuación de síntomas hasta una resolución del 50%, en aquellos que logren una reducción del 50% dentro del marco de tiempo del estudio. Los pacientes que estaban asintomáticos al inicio del estudio se clasificaron como perdidos al calcular los días al 50% de reducción en la puntuación de síntomas. En un análisis de sensibilidad, el número de días para alcanzar una reducción del 50% se fijó en 28 días para los pacientes considerados fracasos del tratamiento. El plan de análisis original era evaluar todas las comparaciones de tratamientos por pares con un ajuste para comparaciones múltiples, utilizando el método de Tukey. Debido a que el estudio se detuvo temprano por inutilidad, el valor de P general de la prueba F de un análisis de varianza se reportó para todos los puntos finales, resumiendo el número de días hasta una reducción del 50%.

Los valores de P nominales del estadístico  $\chi^2$  se informan para las variables categóricas. Se crearon curvas de Kaplan-Meier comparando el punto final primario entre los 4 tratamientos. La trama de Kaplan Meier y el valor de p de la prueba de rango logarítmico de la hipótesis nula de no diferencia entre las 4 curvas de supervivencia se realizó utilizando el paquete survminer en R versión 3.6.1 (Proyecto R para Computación Estadística). La significación estadística se estableció en  $P < 0,05$  y todas las pruebas fueron de 2 colas.

## Resultados

---

### Parada anticipada

La OSMB se reunió el 23 de octubre de 2020 y recomendó detener el estudio por inutilidad. Se cumplieron los criterios de futilidad para los 3 grupos de tratamiento activo en comparación con el grupo de atención habitual. Los datos sobre los 214 pacientes inscritos en el momento de la finalización del estudio son los datos finales de este estudio.

### Características basales

Se inscribió y aleatorizó un total de 214 pacientes desde el 27 de abril de 2020 hasta el 14 de octubre de 2020. De los 214 pacientes, 50 (23,4%) fueron asignados al azar a la atención habitual, 48 (22,4%) fueron asignados al azar a recibir ácido ascórbico, 58 (27,1%) fueron asignados al azar a recibir gluconato de zinc solo, y 58 (27,1%) a recibir ambos suplementos. Las características iniciales de los participantes del estudio se informan en la **Tabla 1**.

La edad media (DE) de los participantes del estudio fue de 45,2 (14,6) años. Hubo 132 (61,7%) mujeres en el estudio y 68 personas (31,8%) que declararon que fumaban o habían fumado anteriormente.

Al menos una cuarta parte de los participantes utilizaban vitaminas y minerales anteriormente (56 [26,2%]).

La puntuación compuesta media (DE) de síntomas (de 12 puntos posibles) al inicio del estudio fue de 4,3 (1,9) puntos y fue similar en todos los grupos de tratamiento (**Figura 2**).

En el subconjunto de pacientes con una puntuación de 12 síntomas (36 puntos posibles), la media (DE) fue de 11,6 (5,6) puntos.

**Table 1. Baseline Characteristics of the Enrolled Population**

Characteristic	No. (%)				
	Total (N = 214)	Standard of care (n = 50)	Ascorbic acid only (n = 48)	Zinc only (n = 58)	Ascorbic acid with zinc (n = 58)
Age, mean (SD), y	45.2 (14.6)	42.0 (14.6)	45.6 (15.0)	44.1 (14.8)	48.7 (14.3)
Women	132 (61.7)	31 (62.0)	33 (68.8)	37 (63.8)	31 (53.4)
Race					
White	152 (71.7)	31 (62.0)	39 (81.3)	42 (72.7)	40 (69.0)
Black	51 (23.8)	16 (32.0)	7 (14.6)	12 (20.7)	16 (27.6)
Other	2 (0.9)	0	1 (2.1)	0	1 (1.7)
Not reported	9 (4.2)	3 (6.0)	1 (2.1)	4 (6.9)	1 (1.7)
Body mass index, median (IQR) <sup>a</sup>	30.0 (26.2-36.6)	30.9 (25.8-38.2)	28.3 (25.8-32.0)	28.8 (26.2-37.9)	31.0 (27.7-36.5)
History					
Diabetes	29 (13.6)	3 (6.0)	2 (4.2)	7 (12.1)	17 (29.3)
Hypertension	70 (32.7)	14 (28.0)	8 (16.7)	21 (36.2)	27 (46.6)
Dyslipidemia	56 (26.2)	9 (18.0)	11 (22.9)	12 (20.7)	24 (41.4)
Asthma	33 (15.4)	7 (14.0)	8 (16.7)	10 (17.2)	8 (13.8)
Anxiety	39 (18.2)	11 (22.0)	13 (27.1)	8 (13.8)	7 (12.1)
Depression	33 (15.4)	8 (16.0)	7 (14.6)	10 (17.2)	8 (13.8)
Current or former smoking	68 (31.8)	14 (28.0)	17 (35.4)	16 (27.6)	21 (36.2)
Concomitant medications					
Antipyretics	59 (27.6)	17 (34.0)	9 (18.8)	16 (27.6)	17 (29.3)
NSAIDs	33 (15.4)	8 (16.0)	4 (8.3)	9 (15.5)	12 (20.7)
Bronchodilator	31 (14.5)	10 (20.0)	4 (8.3)	10 (17.2)	7 (12.1)
Gastrointestinal medications	22 (10.3)	4 (8.0)	6 (12.5)	7 (12.1)	5 (8.6)
Corticosteroids	18 (8.4)	4 (8.0)	5 (10.4)	6 (10.3)	3 (5.2)
Decongestant	14 (6.5)	3 (6.0)	3 (6.3)	5 (8.6)	3 (5.2)
Baseline composite COVID-19 symptom score, average points, median (IQR)					
4-component score <sup>b</sup>	4.0 (3.0-5.0)	4.0 (3.0-5.0)	4.0 (3.0-6.0)	4.0 (3.0-5.0)	4.0 (3.0-6.0)
12-component score <sup>c</sup>	11.0 (7.0-15.0)	11.0 (9.5-16.0)	12.5 (7.0-18.0)	8.0 (6.0-13.0)	11.0 (7.0-14.0)

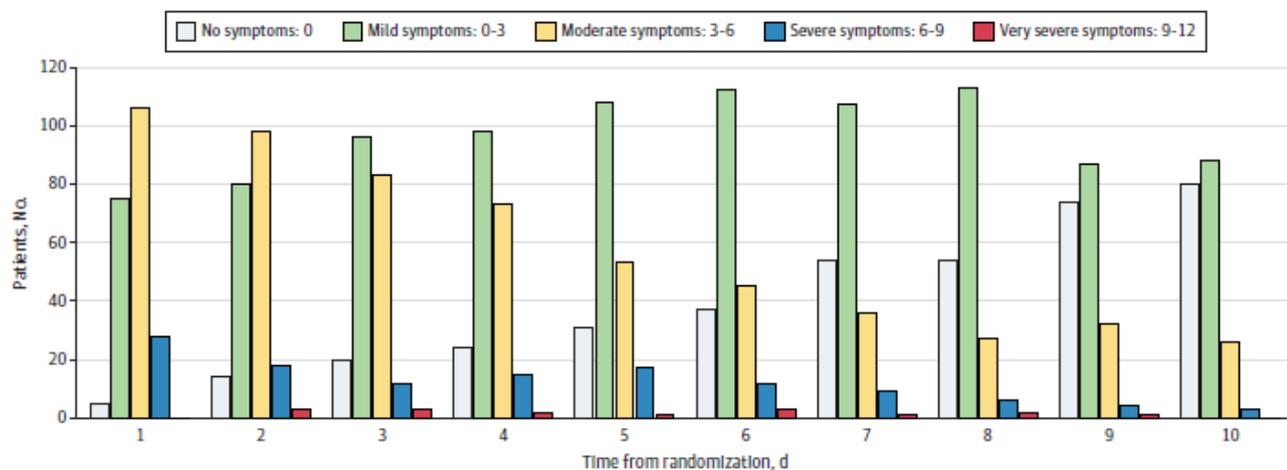
Abbreviations: COVID-19, coronavirus disease 2019; IQR, interquartile range; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug.

<sup>a</sup> Body mass index was calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared.

<sup>b</sup> The 4-component score was collected for all patients.

<sup>c</sup> The 12-component score was collected for 78 patients who consented after July 16, 2020 (20 patients [25.6%] in standard of care, 14 patients [17.9%] in ascorbic acid only, 21 patients [26.9%] in zinc only, and 23 patients [29.5%] in the combined ascorbic acid and zinc group).

**Figure 2. Patients Experiencing Symptoms by 4-Symptom Scale**

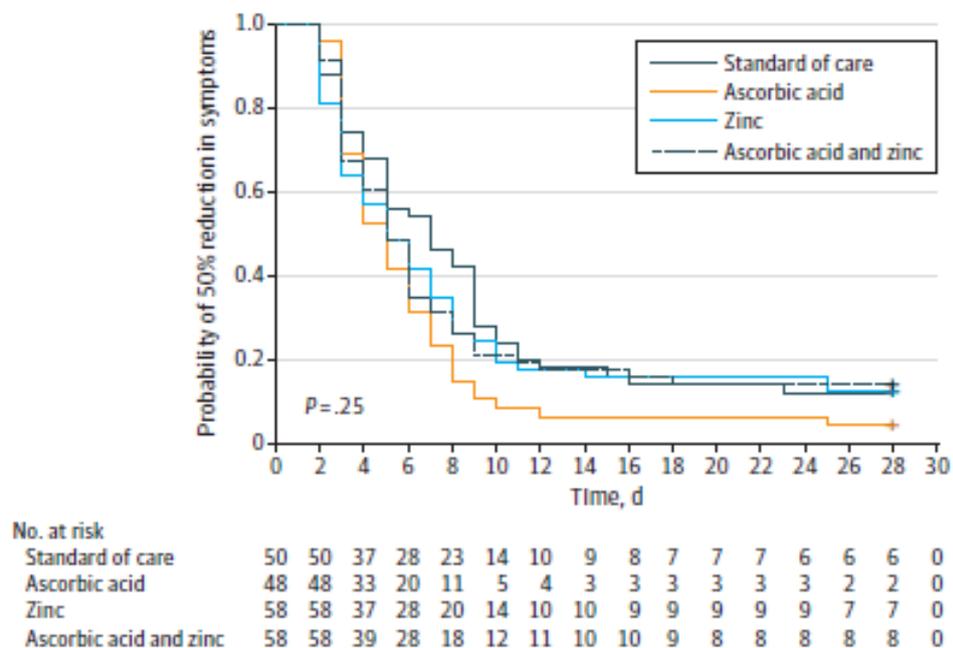


## Resultado primario

No hubo diferencia significativa en el resultado primario de los días requeridos para alcanzar un 50% de la reducción de los síntomas entre los 4 grupos de estudio.

Los pacientes que recibieron la atención habitual sin la suplementación lograron una reducción del 50% en los síntomas en una media (DE) de 6,7 (4,4) días, en comparación con una media (DE) de 5,5 (3,7) días para los pacientes que recibieron ácido ascórbico, una media (DE) de 5,9 (4,9) días para los pacientes que recibieron gluconato de zinc, y una media (DE) de 5,5 (3,4) días para los pacientes que recibieron ambos suplementos de ácido ascórbico y gluconato de zinc (valor de  $p$  global = 0,45; rango logarítmico  $p$  = 0,25) (**Figura 3**).

Figure 3. Kaplan-Meier Curves for the Primary End Point by Treatment Group



## Resultados secundarios

No hubo diferencias significativas en ninguno de los resultados secundarios, incluido el número de días para alcanzar la desaparición de la fiebre, tos, dificultad para respirar o astenia.

La media (DE) compuesta de la puntuación de 4 síntomas en el día 5 fue de 3,2 (2,2) puntos y no difirió entre los 4 grupos de estudio.

Un total de 17 pacientes (7,9%) fueron hospitalizados antes de que finalizara el período de estudio de 28 días, y 3 pacientes (1,4%) murieron después de la inscripción en el estudio (**Tabla 2**). Sin embargo, tanto el número de hospitalizaciones como las muertes no variaron significativamente entre los 4 grupos de tratamiento.

Menos del 3% de la población había agregado medicamentos para tratar los síntomas relacionados al COVID-19, y menos del 10% de la población experimentó un efecto adverso

relacionado con el suplemento, con un poco más efectos adversos, que incluyeron náuseas, diarrea y calambres estomacales, en el grupo que recibió ácido ascórbico solamente (**eTable en el Suplemento 2**).

**Table 2. Primary and Secondary End Points**

End point	Mean (SD)					P value
	Total	Standard of care	Ascorbic acid only	Zinc only	Ascorbic acid with zinc	
<b>Primary end points</b>						
<b>4-Symptom scale</b>						
Patients meeting 50% reduction, No./total No. (%)	191/214 (89.3)	44/50 (88.0)	46/48 (95.8)	51/58 (87.9)	50/58 (86.2)	.41
Time to 50% reduction, d	5.9 (4.1)	6.7 (4.4)	5.5 (3.7)	5.9 (4.9)	5.5 (3.4)	.38 <sup>a</sup>
Difference, d (95% CI)	NA	[Reference]	-1.18 (-2.88 to 0.51)	-0.86 (-2.76 to 1.03)	-1.3 (-2.86 to 0.32)	NA
<b>12-Symptom scale</b>						
Patients meeting 50% reduction, No./total No. (%)	74/75 (98.7)	18/19 (94.7)	14/14 (100.0)	21/21 (100.0)	21/21 (100.0)	.44
Time to 50% reduction, d	6.4 (3.3)	6.2 (2.9)	6.6 (3.7)	6.6 (3.7)	6.2 (3.2)	.97
Difference, d (95% CI)	NA	[Reference]	0.40 (-1.99 to 2.80)	0.40 (-1.77 to 2.58)	0.07 (-1.94 to 2.09)	NA
<b>Secondary end points</b>						
<b>Time until 4-symptom composite score is 0</b>						
Time, d	10.6 (6.1)	9.9 (4.4)	12.1 (6.9)	10.8 (6.8)	9.7 (5.7)	.29
Difference, d (95% CI)	NA	[Reference]	2.22 (-0.58 to 5.02)	0.85 (-1.91 to 3.62)	-0.24 (-2.67 to 2.19)	NA
<b>Individual components, d</b>						
No fever	2.3 (2.3)	2.2 (1.8)	2.5 (2.3)	1.9 (1.8)	2.7 (3.1)	.28
No cough	7.3 (6.2)	5.7 (4.9)	7.3 (6.6)	7.8 (6.6)	8.1 (6.5)	.30
No shortness of breath	3.9 (4.8)	3.6 (4.5)	4.5 (5.1)	3.4 (4.9)	4.2 (4.8)	.65
No fatigue	7.9 (6.0)	8.7 (5.5)	8.3 (6.4)	6.9 (6.1)	8.0 (6.0)	.56
<b>Composite 4-symptom score at day 5</b>						
Score	3.2 (2.2)	3.1 (2.3)	3.3 (2.1)	3.2 (2.2)	3.3 (2.3)	.94
Difference, d (95% CI)	NA	[Reference]	0.27 (-0.64 to 1.18)	0.11 (-0.78 to 1.00)	0.20 (-0.72 to 1.12)	NA
Hospitalization, No. (%)	17 (7.9)	3 (6.0)	2 (4.2)	5 (8.6)	7 (12.1)	.50 <sup>b</sup>
Death, No. (%)	3 (1.4)	0	1 (2.1)	0	2 (3.4)	.40 <sup>b</sup>

Abbreviation: NA, not applicable.

<sup>b</sup> P value derived from exact test.

<sup>a</sup> P value derived from nonparametric test.

## Eventos adversos graves

La junta de monitoreo de seguridad de datos señaló 4 eventos adversos graves, incluidos 3 pacientes que murieron por COVID-19 y otro paciente que ingresó en el hospital por una exacerbación de EPOC durante el período de estudio. La junta no creyó que ninguno de los efectos adversos haya sido causado por los tratamientos individuales que los pacientes recibieron como parte del estudio.

## Discusión

El estudio COVID de la A a la Z fue diseñado para examinar si los pacientes tratados con gluconato de zinc, ácido ascórbico, o una combinación de ambos tratamientos experimentaría una duración más corta de los síntomas asociados con el SARS-CoV-2, en comparación con la atención habitual.

No se observó una reducción significativamente más rápida de los síntomas en ninguno de los grupos de tratamiento activo frente a la atención habitual. Basado en un análisis interino, el estudio se detuvo por inutilidad.

Los datos sobre el ácido ascórbico oral y el zinc son inconsistentes, y algunos ensayos sugieren que las altas dosis de ácido ascórbico y de gluconato de zinc, pueden reducir la duración de los síntomas del resfriado común y la gravedad de los mismos, mientras que otros estudios no han mostrado ningún beneficio.<sup>6-9</sup>

Los datos del ácido ascórbico intravenoso también son variables, con una revisión de un metaanálisis que investigó el papel de ácido ascórbico en pacientes críticamente enfermos<sup>10</sup> que no muestra una asociación significativa con la mortalidad, pero asociaciones variables con distintos puntos finales secundarios, incluidos la duración del soporte del ventilador y la duración de la estancia hospital. Los ensayos clínicos en curso en China y los Estados Unidos están investigando el papel potencial del ácido ascórbico intravenoso para reducir la insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica en los pacientes con SARS-CoV-2.

Además, se están estudiando el ácido ascórbico, el zinc y la vitamina D para la prevención de la infección por SARS-CoV-2. Lo que se desconoce es si el ácido ascórbico y el gluconato de zinc pueden acortar la duración o prevenir la progresión de la enfermedad.

En términos de plausibilidad biológica, se sabe que el zinc juega un papel en la función inmunológica a través de la producción de anticuerpos y de glóbulos blancos.<sup>4</sup> Se ha sugerido que la suplementación con zinc aumenta la capacidad de las células polimorfonucleares para combatir infecciones, mientras que existe evidencia de que la deficiencia de zinc aumenta las citocinas proinflamatorias y disminuye la producción de anticuerpos. El zinc también ha sido implicado en la biología del coronavirus.<sup>11</sup> La enzima convertidora de angiotensina 2 es una metaloproteasa de zinc que es importante para la entrada celular del coronavirus.<sup>12</sup> Además, los estudios sobre el SARS, un coronavirus, han demostrado que el zinc puede inhibir su polimerasa de ácido ribonucleico.<sup>11</sup> Sin embargo, la actividad biológica del zinc contra los virus puede requerir de ionóforos, como la piritiona, para bloquear la replicación viral.<sup>13</sup>

El ácido ascórbico se sabe que es un antioxidante, y una variedad de estudios han sugerido que puede afectar el sistema inmunológico.<sup>14</sup> Además, los estudios in vitro e in vivo en aves han demostrado que el ácido ascórbico podría ser protector contra el coronavirus, y los ensayos en humanos han encontrado que puede disminuir la susceptibilidad a las infecciones respiratorias virales y neumonía.<sup>15</sup> Sin embargo, según el estudio actual, estos suplementos no pueden recomendarse para reducir la morbilidad de los síntomas en estos pacientes. El gluconato de zinc en dosis altas, el ácido ascórbico o ambos suplementos no redujeron los síntomas del SARS-CoV-2.

La mayoría de los consumidores de ácido ascórbico y zinc están tomando dosis significativamente más bajas de estos suplementos, lo que demuestra que incluso el ácido ascórbico en dosis altas y el zinc no tuvieron ningún beneficio, lo que sugiere una clara falta de eficacia.

Además, administrar suplementos con el beneficio no comprobado puede ser perjudicial debido a los efectos adversos. Se ha demostrado que el zinc causa sabor metálico, sequedad de boca e intolerancia gastrointestinal en dosis altas.<sup>16</sup> El ácido ascórbico puede causar

intolerancia gastrointestinal, y en el estudio actual, una proporción significativamente mayor de pacientes en los subgrupos de ácido ascórbico informaron efectos adversos, que incluyen náuseas, diarrea y cólicos en el estómago.

## Fortalezas y limitaciones

---

Hay varias fortalezas y limitaciones que deben reconocerse. Una gran fortaleza es el diseño pragmático del estudio y su nuevo punto final primario, que se basó en un cuestionario de evaluación de síntomas (tiempo hasta la reducción de la puntuación de los síntomas en un 50%).

Una gran limitación fue que no hubo un grupo de control con placebo; el estudio actual fue de etiqueta abierta y los pacientes no fueron enmascarados a qué terapia recibieron.

Los pacientes fueron reclutados en un solo sistema de salud y, por lo tanto, los resultados en nuestro sistema de salud pueden no representar los resultados de los pacientes en otros entornos de atención médica. Sin embargo, debe reconocerse que los pacientes fueron reclutados entre múltiples centros de pacientes ambulatorios en Ohio y Florida. Es posible que ciertos grupos con mayor susceptibilidad (por ejemplo, personas mayores y pacientes de grupos étnicos / raciales minoritarios) estaban subrepresentados en el actual estudio y los resultados pueden no ser ampliamente generalizables. Además, la estratificación de los síntomas por edad, sexo, raza, o la duración de los síntomas antes de la prueba no se tomaron en consideración en el actual análisis. Además, las dosis de zinc y ácido ascórbico, aunque bien toleradas, podrían ser inferiores a las cantidades necesarias para acortar la duración de los síntomas, y los pacientes podrían haber estado tomando suplementos como zinc y ácido ascórbico, antes de inscribirse en el estudio. Los estudios recientes también han demostrado que la deficiencia de vitamina D está asociada con un mayor riesgo de infección por SARS-CoV-2 y un mayor riesgo de hospitalización,<sup>17</sup> por lo que el papel potencial de otros suplementos en la disminución de los síntomas de SARS-CoV-2, no se pueden concluir de nuestro estudio.

Actualmente se están realizando ensayos aleatorizados para responder si la suplementación con vitamina D puede beneficiar a los pacientes diagnosticados con SARS-CoV-2.

## Conclusiones

---

En este ensayo clínico aleatorizado, los pacientes ambulatorios diagnosticados con SARS-CoV-2, fueron tratados con altas dosis de gluconato de zinc, ácido ascórbico o una combinación de gluconato de zinc y ácido ascórbico. Estas intervenciones no acortaron significativamente la duración de los síntomas asociados con el virus, en comparación con la atención habitual.

## Referencias

---

1. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506. doi:[10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)

2. US Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19. Accessed January 12, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html>
3. Wu Z,McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323(13):1239-1242. doi:[10.1001/jama.2020.2648](https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648)
4. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in infection and inflammation. *Nutrients*. 2017;9(6):E624. doi:[10.3390/nu9060624](https://doi.org/10.3390/nu9060624)
5. Hemila H. Vitamin C and infections. *Nutrients*. 2017;9(4):E339. doi:[10.3390/nu9040339](https://doi.org/10.3390/nu9040339)
6. Hemila H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*.2013;(1):CD000980. doi:[10.1002/14651858.CD000980.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000980.pub4)
7. Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(2):CD001364. doi:[10.1002/14651858.CD001364.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD001364.pub3)
8. Eby GA, Davis DR, HalcombWW. Reduction in duration of common colds by zinc gluconate lozenges in a double-blind study. *Antimicrob Agents Chemother*. 1984;25(1):20-24. doi:[10.1128/AAC.25.1.20](https://doi.org/10.1128/AAC.25.1.20)
9. Hemila H. Zinc lozenges and the common cold: a meta-analysis comparing zinc acetate and zinc gluconate, and the role of zinc dosage. *JRSM Open*. 2017;8(5):2054270417694291. doi:[10.1177/2054270417694291](https://doi.org/10.1177/2054270417694291)
10. Carr AC. Vitamin C administration in the critically ill: a summary of recent meta-analyses. *Crit Care*. 2019;23 (1):265. doi:[10.1186/s13054-019-2538-y](https://doi.org/10.1186/s13054-019-2538-y)
11. te Velthuis AJ, van denWorm SH, Sims AC, Baric RS, Snijder EJ, van HemertMJ. Zn(2+) inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture. *PLoS Pathog*. 2010;6(11):e1001176. doi:[10.1371/journal.ppat.1001176](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1001176)
12. LiW, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450-454. doi:[10.1038/nature02145](https://doi.org/10.1038/nature02145)
13. Krenn BM, Gaudernak E, Holzer B, Lanke K, Van Kuppeveld FJ, Seipelt J. Antiviral activity of the zinc ionophores pyrithione and hinokitiol against picornavirus infections. *J Virol*. 2009;83(1):58-64. doi:[10.1128/JVI.01543-08](https://doi.org/10.1128/JVI.01543-08)
14. Hemila H. Vitamin C, respiratory infections and the immune system. *Trends Immunol*. 2003;24(11):579-580. doi:[10.1016/j.it.2003.09.004](https://doi.org/10.1016/j.it.2003.09.004)

**Traducción:** Ramiro Heredia ([ramiroherediamd@gmail.com](mailto:ramiroherediamd@gmail.com))