



UNIVERSIDAD CÉSAR VALLEJO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA PROFESIONAL DE NUTRICIÓN

Zinc y su eficacia sobre la gravedad de la COVID-19 en pacientes  
adultos: Revisión sistemática

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

LICENCIADA EN NUTRICIÓN

**AUTORA:**

Lozada Narváez, Perla Lisandra (ORCID: 0000-0001-7884-0892)

**ASESOR:**

Dr. Díaz Ortega, Jorge (ORCID: 0000-0002-6154-8913)

**LÍNEA DE INVESTIGACIÓN:**

Promoción de la salud y desarrollo sostenible

TRUJILLO— PERÚ

2021

## **Dedicatoria**

A Dios y a mis padres Raúl Lozada y Diana Narváez,  
por brindarme su apoyo y sacrificio, ya que gracias a ellos  
estoy a puertas de ser una gran profesional.

## **Agradecimiento**

Agradezco en primer lugar a Dios, por darme fortalezas a pesar de las dificultades, a mis padres por la confianza y el esfuerzo que tienen día a día para que yo pueda lograr mis metas.

A mi asesor y docente Dr. Jorge Díaz Ortega, por su paciencia, apoyo y tiempo que nos brindó de inicio a fin en nuestra investigación, destacando la calidad de docente que es.

Agradezco también a cada docente que fue parte de mi crecimiento académico, por la confianza que tienen en cada uno de sus alumnos.

A mis mejores amigas, Eliana Li y Linda Rojas, Por el apoyo y risas que nunca faltaron.

## Índice de contenidos

Dedicatoria	II
Agradecimiento	III
Índice de tablas	V
Índice de figuras	V
Resumen	VI
Abstract	VII
I. INTRODUCCIÓN	1
II. MARCO TEÓRICO	3
III. METODOLOGÍA	9
3.1. Tipo y diseño de investigación	9
3.2. Variable y Operacionalización	9
3.3. Población, muestra y muestreo	10
3.4. Técnicas e instrumentos de recolección datos	12
3.5. Procedimientos	12
3.6. Método de análisis de datos	13
3.7. Aspectos éticos	14
IV. RESULTADOS	15
V. DISCUSIÓN	25
VI. CONCLUSIONES	29
VII. RECOMENDACIONES	30
REFERENCIAS	31
ANEXOS	

## **Índice de tablas**

Tabla 1: Características extraídas de los artículos observacionales	16
Tabla 2: Ensayos clínicos encontrados en la revisión sistemática	21

## **Índice de figuras**

Figura 1: Flujograma adaptado del modelo PRISMA, de estudios seleccionados	15
Figura 2: Resumen de riesgo de sesgo de los artículos elegidos basados en 6 dominios, adaptado de la herramienta modificada del Manual de la colaboración Cochrane.	20

## Resumen

El COVID-19 es una de las enfermedades que causa más muerte a nivel mundial, se han encontrado estudios que relacionan a la ingesta de zinc con la mejoría de la gravedad de la COVID-19, el objetivo de la presente revisión sistemática fue analizar la eficacia del zinc sobre la gravedad de la COVID-19 en pacientes adultos, abarcando la sintomatología, tiempo de estadía en UCI y mortalidad. Se realizó una búsqueda sistemática desde enero a octubre del 2021 en la base de datos de Scopus, ScienceDirect, PubMed, Google Académico y Cochrane Library, tomando en cuenta los términos “Zinc”, “Gravedad” y términos relacionados a este último con resultados como “Síntomas”, “UCI” y “Mortalidad”, se utilizó el análisis de riesgo de sesgo del manual de Cochrane para evaluar la calidad de los artículos. Se incluyeron en el análisis 4 ensayos clínicos, en donde se encontró que la suplementación con Zinc puede reducir los días de síntomas a comparación de los que lo administran, pero tal evidencia es insuficiente para poder afirmarlo, con respecto al zinc y la mortalidad, indicaron que no hay diferencia significativa entre el grupo que administraron zinc con el que no, sin embargo, estos estudios presentan altos riesgo de sesgo lo que le quita fiabilidad. Se concluye que no hay evidencia suficiente para poder afirmar la eficacia del zinc sobre la gravedad de la COVID-19 en pacientes adultos, además que los estudios encontrados son de baja calidad.

**PALABRAS CLAVES:** Zinc, unidad de cuidados intensivos, mortalidad, síntomas, COVID-19 (Descriptor de ciencias de la salud (DeCS)).

## **Abstract**

COVID-19 is one of the diseases that causes the most death worldwide, studies have been found that relate zinc intake with improvement in the severity of COVID-19, the objective of this systematic review was to analyze the Efficacy of zinc on the severity of COVID-19 in adult patients, covering symptoms, length of stay in the ICU, and mortality. A systematic search was carried out from January to October 2021 in the Scopus database, ScienceDirect. PubMed, Google Scholar and Cochrane Library, taking into account the terms "Zinc", "Severity" and terms related to the latter with results such as "Symptoms", "ICU" and "Mortality", the risk of bias analysis of the Cochrane handbook for assessing article quality. Four clinical trials were included in the analysis, where it was found that zinc supplementation can reduce the days of symptoms compared to those that administer it, but such evidence is insufficient to be able to affirm it, with respect to zinc and mortality, they indicated. that there is no significant difference between the group that administered zinc and the group that did not, however, these studies have a high risk of bias, which makes them unreliable. It is concluded that there is not enough evidence to be able to affirm the efficacy of zinc on the severity of COVID-19 in adult patients, and that the studies found are of low quality.

**KEYWORDS:** Zinc, intensive care unit, mortality, symptoms, COVID-19 (Health Sciences Descriptor (DeCS)).

## I. INTRODUCCIÓN

A nivel mundial la COVID-19 es una patología generada por el SARS-CoV-2, siendo la causa más frecuente de mortalidad entre el 2020 y 2021.<sup>1</sup> Las sintomatologías más frecuentes en la patología de la COVID-19 son leves a moderados: temperatura elevada, tos sin flema, cansancio, anosmia, ageusia, conjuntivitis, dolor de cabeza, dolor muscular, náuseas o vómito, diarrea, escalofríos, cuando la situación empeora pasan a la unidad de cuidados intensivos, y si no hay mejoría se puede llegar hasta la muerte.<sup>1</sup>

Según investigaciones esta enfermedad se propaga por medio de partículas líquidas de una persona infectada que son expulsadas por la boca o nariz al momento de hablar, toser, etc.<sup>2</sup>

Según la OMS desde el inicio de la pandemia hasta en la actualidad, el contagio ha sido de 139.186.290 personas a nivel mundial, de estas la mayoría se recupera, pero lamentablemente acaba con la vida de otros.<sup>3</sup>

En el Perú desde que inició la pandemia hasta el 2021 hay 2.074.186 de casos confirmados,<sup>4</sup> de los afectados el 53% son varones y el 47% mujeres, siendo la edad más afectada desde los 30 años en adelante con alguna morbilidad.<sup>4</sup>

El zinc es un oligoelemento necesario para el desarrollo y el buen funcionamiento del sistema inmune. La deficiencia de zinc puede ser causa de infecciones, alteraciones autoinmunes, cáncer con más facilidad. Los grupos de riesgo de deficiencia de zinc incluyen a los ancianos y los pacientes con diversas enfermedades inflamatorias y autoinmunes o desnutridos.<sup>1, 2</sup>

La deficiencia de zinc es subclínica, por ello pasa desapercibida en algunos pacientes. A pesar de ello, la OMS asume que al menos 1/3 de personas en el mundo están afectadas por la deficiencia de zinc. El 16% de las infecciones respiratorias es a causa de niveles bajos de zinc, generando una conexión directa entre la deficiencia de este y la COVID-19.<sup>5</sup>



Algunos estudios mencionan que la deficiencia de zinc en pacientes con la enfermedad de la COVID-19 o con problemas en el sistema inmunológico pueden presentar mayor riesgo de mortalidad o presentar secuelas luego de haber presentado dicha patología.<sup>5</sup>

De acuerdo a lo encontrado en investigaciones anteriores, en este trabajo se planteó el siguiente problema de investigación ¿Tendrá el zinc eficacia sobre la gravedad de la COVID-19 en pacientes adultos?

Este trabajo se ejecutó porque cuando se comenta de la COVID -19 se hace mención al sistema inmunológico y cómo fortalecerlo, en la que generalmente solo lo relacionamos con la Vitamina C, sin tener en cuenta a este mineral y su rol en la defensa del organismo. Se ha demostrado que el zinc ayuda al desarrollo y correcto funcionamiento de las células que protegen a nuestro organismo de cuerpos extraños como agentes patógenos o toxinas. Además, se encontró información que para que se limite la replicación del SARS-CoV se debe de tener los niveles de zinc estables para que la respuesta inmune sea normal y no haya alteraciones en la quimiotaxis de células polimorfonucleares y fagocitosis.<sup>5</sup>

Ante lo mencionado, esta revisión sistemática consideró como objetivo general: analizar la evidencia científica en relación a la eficacia del zinc sobre la gravedad de la COVID-19 en pacientes adultos. Como objetivos específicos se formularon los siguientes: evaluar la eficacia del zinc sobre la sintomatología en pacientes adultos con COVID-19, evidenciar si la suplementación con zinc disminuye el tiempo de hospitalización en UCI en pacientes adultos con COVID-19, evaluar la eficacia del zinc con respecto a la mortalidad en pacientes adultos con COVID-19.

## II. MARCO TEÓRICO

Jayawardena et al,<sup>6</sup> en su revisión sistemática evaluaron ensayos clínicos estudiados en el 2020 enfocados en la nutrición para enfermedades virales, utilizando una metodología de búsqueda sistemática, obtuvieron como resultado después de un total de 640 registros, incluyeron 22 donde 8 estaban relacionados a los minerales como el zinc donde se ha demostrado un efecto inmunomoduladores favorables en las infecciones respiratorias virales.<sup>6</sup>

Philip et al.,<sup>7</sup> en su revisión sistemática revisaron las evidencias más recientes sobre como la desnutrición por micronutrientes puede influir tanto en la susceptibilidad como en la progresión de la COVID-19, Sintetizaron información sobre 13 componentes relacionados con la nutrición y sus posibles interacciones con COVID-19, de un total de 69 artículos encontrados, sólo 1 fue elegido fue elegido, en donde llegaron a la conclusión que la adición del sulfato de zinc aumentó la frecuencia de los pacientes que eran dados de alta y disminuyó la necesidad de ventilación, el ingreso a UCI y la mortalidad o el traslado a un hospicio para los pacientes que no ingresaron a UCI, estos resultados deja evidencia de que el sulfato de zinc puede desempeñar un papel en el manejo terapéutico de COVID-19.<sup>7</sup>

Ajibola et al.,<sup>8</sup> en su revisión sistemática sintetizaron la evidencia de los ensayos controlados aleatorios de la suplementación con micronutrientes para prevenir y tratar la infección respiratoria aguda (IRA) en adultos, realizando una revisión de literatura médica en Medline y EMBASE, teniendo como resultado 5 estudios donde examinaron el efecto de la suplementación con zinc sobre las IRA, demostrando que la suplementación con zinc acorta considerablemente la duración de ellas, y también previniendo la mortalidad por neumonía grave.<sup>8</sup>

El coronavirus es un virus envuelto, de forma esférica, que tiene ARN como genoma y con 80 a 120 nm de diámetro. Por fuera se puede observar la glicoproteína spike (S), y tiene hemaglutinina-esterasa. Consta de 2 proteínas: La "M" que se considera más abundante y se encarga de

transportar nutrientes, de la liberación de la partícula viral y de la formación de su envoltura atravesando la bicapa lipídica de la membrana celular, es decir, transmembrana y la proteína E se caracteriza por ser hidrofóbica, esta tiene un papel en el ensamblaje y liberación del virus.<sup>9</sup>

El genoma se constituye por ARN de cadena simple, no segmentado y de polaridad positiva unido a la proteína N(nucleoproteína) para que el genoma no se desintegre.<sup>9</sup>

La COVID-19 afecta a diversos sistemas como el respiratorio, gastrointestinal, neurológico, inmunológico y hematopoyético, los síntomas pueden variar de un paciente a otro, algunos son graves y otros leves, como también hay pacientes que son asintomáticos, esto dependerá de la edad y comorbilidades.<sup>10</sup>

Los síntomas son temperatura elevada, tos seca, dolor muscular, fatiga y diarrea, pero también pueden ser severos como lesión pulmonar aguda, dificultad al respirar, insuficiencia cardíaca, sepsis y paro cardíaco repentino.

El SARS-CoV-2 utiliza receptores ACE2 como puntos de entrada en las células humanas a través de la proteína S. Después del endocitosis de la proteína S, la serina proteasa TMPRSS2, que se considera una parte esencial en el proceso de entrada, escinde la proteína S en S1 y el dominio S2'. Tal escisión permite la fusión de membranas tanto virales como celulares por la acción de la subunidad S2. Por lo tanto, se cree que los inhibidores de TMPRSS2 que bloquean la entrada del virus relentiza las infecciones virales y ahora se racionalizan como agentes terapéuticos prometedores en el tratamiento de COVID-19.<sup>11</sup>

En los pacientes infectados hay presencia de monocitos circulantes que secretan tanto IL-6 como IL-1 $\beta$ ; como resultado, en comparación con otros controles tienen niveles elevados de IL-6 en suero y lactato deshidrogenasa que marca piroptosis que marca la producción de IL-1 $\beta$ . Lo malo es que si hay niveles alto de IL-6 se asocia con la necesidad de ventilación mecánica o en el peor de los casos la mortalidad.<sup>12</sup>

El zinc es un mineral con muchos beneficios para un buen funcionamiento de nuestro organismo, en la tabla periódica es considerado un metal de transición por ocuparse en el lugar número 12 dentro de ella. Es indispensable para la síntesis de las proteínas y ayuda a la cicatrización de las heridas. Es fundamental para regenerar tejidos celulares y en la producción de hormonas por otro lado también es importante para el cabello, las uñas y la piel.<sup>13</sup>

La recomendación para la ingesta de zinc es de 10 a 20 mg diarios.<sup>13</sup> Las fuentes de alimentos del zinc son de origen animal como carnes (2,9 a 4,7 mg/100 g), pollo (1,8 a 3,0 mg/100g), pescados y mariscos (0,5 a 5,2 mg/100g), leche y queso (0,4 a 3,1 mg/100g) y en vegetales tenemos los cereales integrales (0,5 a 3,2 mg/100g) y frutos secos (2,9 a 7,8 mg/100g), resaltando que los de mayor valor biológico son de origen animal, ya que estos productos aportan lisina que permiten su solubilidad y absorción.<sup>14</sup>

El zinc tiene variedad de roles claves en la inmunología humana, funciones celulares básicas como la replicación de ADN, transcripción del ARN, la división celular y la activación celular, además potencia la apoptosis. Tener niveles bajos de zinc es perjudicial para los pacientes con COVID-19 ya que genera linfopenia y aumenta la apoptosis de los linfocitos, causando inmunodeficiencia.<sup>15</sup>

El zinc tiene poder antiinflamatorio y disminuye la producción de citocinas inflamatorias por ello ayuda con la sintomatología grave de la COVID-19, además de que está involucrado en los circuitos de retroalimentación negativa que controla la respuesta inmunitaria mediante la inhibición de la actividad del factor nuclear Kappa B.<sup>15</sup>

Se ha considerado como factor de riesgo en la enfermedad del COVID-19 a la hipozincemia, ya que es prevalente en infectados con sintomatología grave. El zinc podría afectar la replicación del SARS-COV-2.<sup>16</sup>

Se puede decir que la gravedad de la COVID-19 por deficiencia de zinc estaría relacionada al efecto de la COVID-19 en el metabolismo corporal y la respuesta inmunitaria. Sabiendo también que la hipozincemia se ve más en

adultos mayores y en pacientes con enfermedades crónicas degenerativas ya que tienen riesgo de contraer enfermedades infecciosas por su inmunodeficiencia.<sup>16</sup>

El Zinc podría bloquear la entrada del SARS-COV-2 a la célula debido a que evita la replicación viral al alterar el procesamiento proteolítico de sus poliproteínas replicasa y la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) en rinovirus, VHC y virus de la influenza, y disminuir la actividad sintetizadora de ARN viral de los nidovirus, al que pertenece el SARS-CoV-2. Por ello se puede afirmar que el zinc puede tener un beneficio potencial para la profilaxis y el tratamiento de la COVID-19.<sup>17</sup>

El Zinc tiene un poder antioxidante y antiinflamatorio, también regula las proteínas de unión estrecha zonula ocludens(ZO-1) y Claudina-1, aumentando la función de barrera, ya que, si estas proteínas tienen una regulación negativa, puede empeorar los procesos inflamatorios y bacterianos.<sup>18</sup>

La anosmia es común entre los pacientes con COVID-19 y se propone que la evaluación de la anosmia sea útil en el diagnóstico temprano y el pronóstico de los pacientes. Los datos sobre la patogenia de la anosmia durante la COVID-19 sugieren una posible afectación del nervio olfatorio. El zinc es un micronutriente esencial que regula las respuestas inmunitarias, y se sabe que la deficiencia de zinc induce anosmia y ageusia. En personas que tienen riesgo de deficiencia de zinc sistémica inicial, tales como los ancianos y aquellos con enfermedades crónicas como enfermedad pulmonar crónica, diabetes, enfermedad cardiovascular y cáncer, la caída inducida por SARS-CoV-2 en el nivel de zinc nasal puede ser más grave y prolongada y conducir a una respuesta inmunitaria nasal antiviral y controlar la propagación del virus a nivel sistémico y a los pulmones.<sup>19, 20</sup>

Un estudio anterior sugirió que la expresión de ACE-2 está regulada por Sirtuin 1 (SIRT1); y que el zinc disminuye la actividad de SIRT1, por lo tanto, la regulación de SIRT1 por el zinc podría disminuir la expresión de ACE-2 y, en última instancia, la entrada viral en la célula. La concentración sérica de

zinc se ha correlacionado positivamente con una función pulmonar saludable, ya que se ha demostrado que los niveles altos de zinc mejoran la tolerancia pulmonar frente al daño de la ventilación mecánica. En un modelo ex vivo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) las disminuciones de zinc exacerbaron la fuga del epitelio del tracto respiratorio. Además, se ha informado que la suplementación con zinc mejora la integridad pulmonar en lesión pulmonar aguda. Por lo tanto, se ha informado que las infecciones por coronavirus precipitan el daño del epitelio ciliado y la discinesia ciliar con un deterioro final del aclaramiento mucociliar. Es particularmente importante señalar que las concentraciones fisiológicas de zinc aumentan la frecuencia del movimiento ciliar que contribuye en la defensa de la vía respiratoria frente a la infección por SARS-CoV-2.<sup>21</sup>

Se enfatiza lo importante que es la suplementación con zinc para tratar la COVID-19 porque se correlaciona la mortalidad por sepsis con la deficiencia de zinc, y esto se evidenció en pacientes infectados.<sup>21</sup>

Suplementarse con zinc junto a la vitamina D y C podría atenuar la infección por COVID-19, ya que el zinc posiblemente evite la replicación del coronavirus al aumentar el pH en las vesículas intracelulares y también que el virus entre a las células.<sup>21</sup>

Se ha encontrado que, la efectividad del zinc mejora usando cloroquina como ionóforo, ya que favorece su absorción en los lisosomas (Oyagbemi, 2020). Además del SARS-CoV-2, se sabe que varios otros virus, incluidos el VIH, el VHS son inhibidos por el zinc.<sup>21</sup>

En un artículo, se revisó la literatura más importante sobre el papel del homeostasis del zinc durante las infecciones virales, centrándose en los posibles beneficios de la suplementación con zinc para prevenir y tratar las infecciones por SARS-CoV2. Aunque los datos específicos sobre el SARS-CoV2 lamentablemente aún están pendientes y no se han realizado estudios controlados aleatorios, la evidencia numerada de la literatura sugiere fuertemente los grandes beneficios de la suplementación con zinc. Una de ellas es que evita la replicación viral, fortalece la inmunidad antiviral,

disminuye el riesgo de hiperinflamación, tiene poder antioxidante y reduce el daño pulmonar, beneficiando a los adultos, los pacientes con enfermedades crónicas y los restantes grupos de riesgo de la COVID-19. Aunque se necesitan estudios que prueben el efecto del zinc como opción terapéutica para la enfermedad establecida, la suplementación preventiva de sujetos de grupos de riesgo debe comenzar ahora, ya que el zinc es una opción rentable, disponible a nivel mundial y fácil de usar con pocos o ningún efecto secundario. Se han registrado los primeros ensayos clínicos sobre la suplementación con zinc solo y en combinación con otros medicamentos como la cloroquina. Por lo tanto, pronto se pueden anticipar los primeros resultados y los regímenes de tratamiento con respecto a la suplementación con zinc para los grupos de riesgo de COVID-19 y los pacientes.<sup>22</sup>

La suplementación con zinc es esencial para el buen funcionamiento del sistema inmunológico, ya que mejora la inmunidad antiviral y su deficiencia hace que el organismo esté más vulnerable a las toxinas bacterianas y a las infecciones virales.<sup>23 24</sup>

### III. METODOLOGÍA

#### 3.1. Tipo y diseño de investigación

El tipo de investigación básica y de revisión sistemática de literatura

#### 3.2. Variable y Operacionalización

Variable 01: **Zinc**

- **Definición conceptual:** El zinc es un mineral importante ya que interviene en el crecimiento y desarrollo y además disminuye el riesgo de infecciones, ayuda al sistema inmunológico a cumplir su función que es la de cuidar al cuerpo de virus y bacterias que invaden nuestro organismo.<sup>24,25</sup>
- **Definición operacional:** Se determinó a través de los artículos científicos indexados en donde se aplicó el zinc en pacientes adultos con COVID-19.
- **Indicadores:**
  - Grupo de personas tratados con algún tipo de sales de zinc.
  - Grupo de personas en el que se indique su tratamiento con un placebo.
  - Se consideró cualquier duración del tratamiento.
- **Escala de medición:** Cualitativa nominal

Variable 02: **Gravedad**

Subvariable 2.1: **Sintomatología de la COVID-19**

- **Definición conceptual:** Son alteraciones en el organismo a consecuencia de la COVID-19 que pueden ser leves o severos, uno de los más frecuentes son dolor de cabeza, fiebre, tos seca, fatiga, náuseas, linfopenia, leucopenia, alteraciones respiratorias, entre otras, que se monitorean con un debido tratamiento.<sup>26</sup>
- **Definición operacional:** Se consideró a la evidencia que establezca la severidad de la COVID-19 según sus síntomas.<sup>11</sup>



Leve-moderada: Fiebre, dolor de cabeza, diarrea, pérdida del olfato y gusto

- **Indicadores:** Número y porcentaje de pacientes que tuvieron mejoría o no en los síntomas de la COVID-19.
- **Escala de medición:** Cuantitativa

#### Subvariable 2.2: Ingreso a UCI

- **Definición conceptual:** Son las siglas de “Unidad de cuidados intensivos”, que viene a ser el área del hospital en donde el paciente ingresa con un estado de mayor gravedad en donde requieren atención específica.<sup>32</sup>
- **Definición operacional:** Se consideró a la evidencia que establezca la duración de la estadía en cama UCI del paciente con COVID-19.<sup>32</sup>
- **Indicadores:** Tiempo de estancia en UCI expresado en días.
- **Escala de medición:** Cuantitativa.

#### Subvariable 2.3: Mortalidad

- **Definición conceptual:** Es considerada la cantidad de personas dentro de una población que no superan la enfermedad causando la muerte.<sup>26</sup>
- **Definición operacional:** Se consideró a la evidencia que establezca la mortalidad en pacientes con COVID-19.<sup>11</sup>
- **Indicadores:** Número y porcentaje de muertes de pacientes adultos con COVID-19
- **Escala de medición:** Cuantitativa.

### 3.3. Población, muestra y muestreo

#### **Población:**

Todos los artículos científicos publicados que relacionan las variables propuestas, el zinc con el grado de gravedad (síntomas, UCI, mortalidad) de la COVID-19 en pacientes adultos.

**Muestra:**

Abarcó todos los 4 estudios de ensayo clínico que fueron incluidos.

**Muestreo:**

No probabilístico

- **Criterios de inclusión:**

- Tipo de estudio: Ensayos clínicos controlados aleatorizados que investigaron la aplicación del zinc en pacientes con COVID-19 adultos.
- Tipo de pacientes: Se consideraron a una población mayor de 18 años
- Tipos de intervención: Que los participantes se hayan tratado con Zinc en diferentes formas de administración (vía oral o intravenosa).
- Que en sus resultados considere el rol del zinc en la sintomatología, UCI o mortalidad en los pacientes con COVID-19.
- Investigaciones con un tiempo no mayor a 5 años
- Las investigaciones son ensayos clínicos.

- **Criterios de exclusión:**

- Que el artículo no esté completo.
- Que no se haya podido descargar.
- Autores que no aceptaron brindar información sobre algunos datos importante para la revisión sistemática

**Unidad de análisis:** Artículos que incluyan las variables estudiadas “zinc” y “gravedad”

### **3.4. Técnicas e instrumentos de recolección datos**

#### **Técnica:**

La técnica que se utilizó es la de análisis documental y/o bibliográfico.

#### **Instrumento:**

Se utilizó el cuadro de selección de información que abarca dos aspectos, la primera parte es el criterio de tamizaje, y la segunda parte es la de identificación en donde se considera 4 ítems que son, participantes, intervención, grupos comparados y resultados. (anexo 2).

Se usó el formato de análisis de sesgo de Cochrane que consta de 6 ítems, los cuales califican el sesgo como "Elevado riesgo(color rojo), Bajo riesgo(color celeste) y poco claro(color amarillo), el primer ítem es de sesgo de selección en generación de secuencia aleatoria, el segundo es sesgo de selección en ocultamiento de la asignación, el tercero es sesgo de notificación de informes selectivos, el cuarto es de sesgo de cegamiento de participantes y personal investigador, el quinto es de sesgo de detección de cegamiento de evaluación de resultados, y el sexto es de deserción y datos de resultados incompletos.

### **3.5. Procedimientos**

En este trabajo se realizó una búsqueda sistemática en la base de datos de Scopus, ScienceDirect, PubMed, Cochrane y Google académico, utilizando los siguientes términos "zinc" y para el aspecto gravedad en pacientes con COVID-19 se utilizó los siguientes términos: "Symptoms of covid" OR "symptoms in covid patients" OR "Mild symptoms of covid" OR "Covid symptoms" OR "Severe symptoms of covid" OR "Moderate symptoms of covid" OR "Severe symptoms of covid" OR "Diarrhea in covid" OR "fever in covid" OR "mortality in covid" OR "intensive care unit in covid" . combinando con el término booleano "AND" y "OR".

Para el aspecto Tipo de Estudios se utilizaron los términos “clinical trials”, entre otros términos MeSH relacionados (Anexo 4).

Se utilizaron algoritmos específicos que se encuentran en el anexo 4.

La búsqueda inició el 05 de enero del 2021 hasta el 30 de octubre del 2021.

Se procedió a eliminar artículos teniendo en cuenta los siguientes aspectos: que sean artículos repetidos, aquellos que no presentaban las variables que se necesitaba y de texto incompleto o no descargable, una vez teniendo los artículos aptos, se extrajo los datos necesarios para la presente revisión.<sup>28,29,30</sup>

Para la parte final se procedió a evaluar los artículos utilizando la ficha de selección de fuentes de consulta potenciales, en donde se evalúa en el criterio de tamizaje que sea texto completo, en inglés o español con una antigüedad no mayor a 3 años, que tengan las variables de investigación: el zinc y la sintomatología de la COVID-19, que sea un ensayo clínico, y en el criterio de elegibilidad que tengan en cuenta que los pacientes tengan entre 18 y 60 años, que se hayan diagnosticado con COVID-19, que indiquen los grupos con tratamiento de zinc(dosis y días de tratamiento), que indique cómo fue el protocolo de adherencia, que indique si se compara con un placebo, si los resultados relacionan al zinc con la sintomatología de la COVID-19, si los resultados son descritos correctamente y si su prueba estadística es la adecuada.(anexo2).

También se utilizó el análisis de riesgo Cochrane con el cual se llegaron a incluir 4 estudios.

### **3.6. Método de análisis de datos**

Se resumió de manera sistemática en un cuadro de características considerando al autor, tipo de investigación, año de investigación, tipo de participantes, tamaño de muestra, tipo de administración de zinc, dosis administrada de zinc, características de las personas como sexo

y edad, si hubo efecto positivo o no en los síntomas. También se realizó el análisis de riesgos de los ensayos clínicos para su explicación en la discusión, se utilizó el modelo de análisis de riesgo de Cochrane el cual se presenta en la figura 1.<sup>29, 30</sup>

### **3.7. Aspectos éticos**

El presente estudio consideró el código de ética de la Universidad César Vallejo, respetando los artículos 3°,9°,15°, 16°, que dan a conocer los principios de respeto en integridad y autonomía, responsabilidad, política antiplagio y derecho de autor.<sup>31</sup>

## IV. RESULTADOS

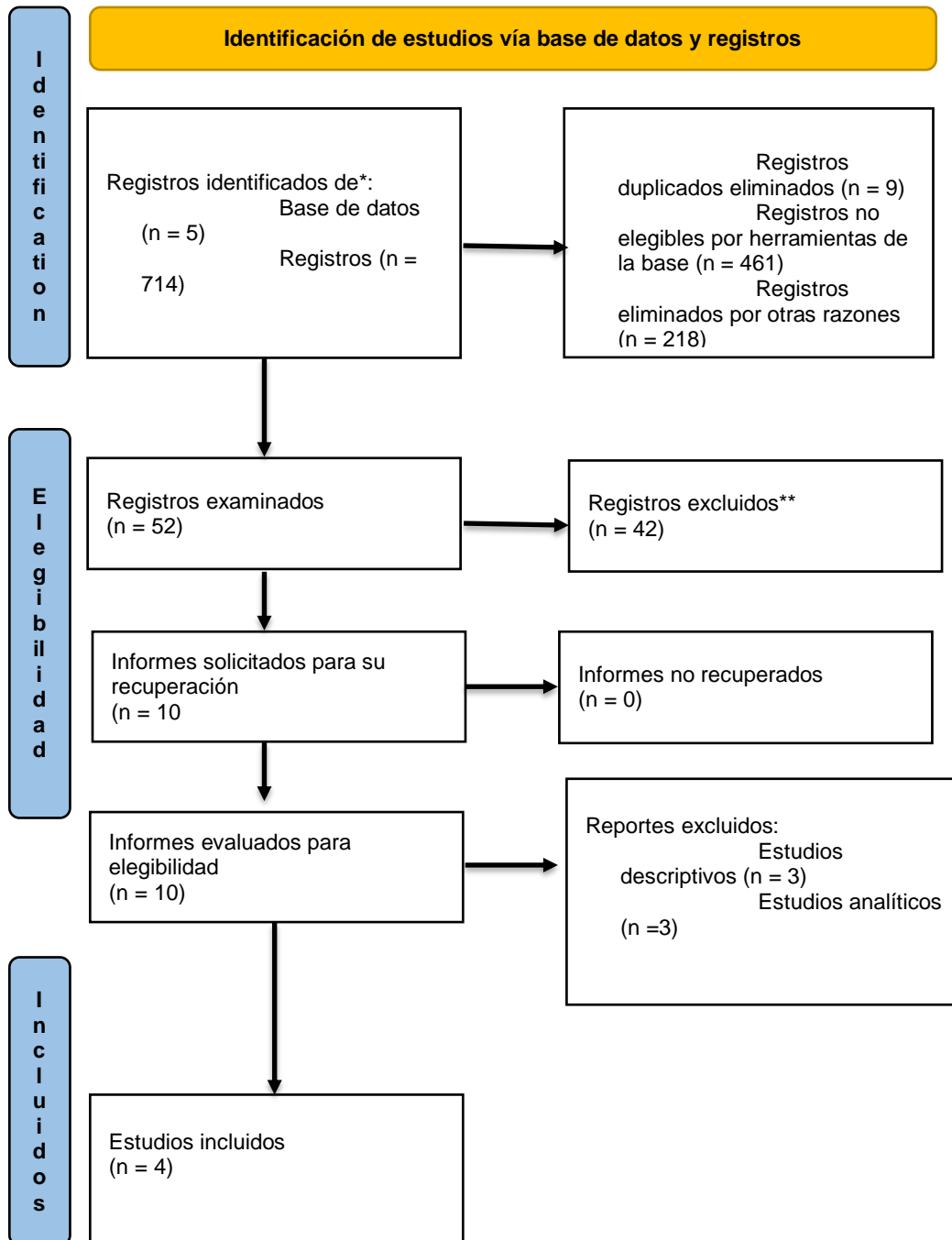


Figura1: Flujograma adaptado del modelo PRISMA, de estudios seleccionados

**Tabla 1:** Características extraídas de los artículos observacionales

ESTUDIOS OBSERVACIONALES											
N	Autor y año	Tipo de estudio	Participantes			Tratamiento		Comparación	Gravedad		
			Número	Sexo	Edad	Dosis	Tiempo		Síntomas	UCI	Mortalidad
1	Derwand et al (2020). <sup>34</sup>	Casos y control retrospectivo	Tratado: 141 pacientes con COVID-19 infección por coronavirus (SARS-CoV-2). Control: 377	Varones (73%)	Mediana: 58 (40-67 años)	Sulfato de zinc (cápsula de 220 mg una vez al día, que contiene 50 mg de zinc elemental); Hidroxicloroquina (200 mg dos veces al día); y azitromicina (500 mg una vez al día).	5 días	No fueron tratados con la terapia triple descrita y que comprendía tanto a pacientes de bajo riesgo como a pacientes de alto riesgo (datos de referencia públicos).			Tratado: 1/141 (0,7%); Control: 13/377 (3,5%) P= 0,12
2	Yao et al (2021). <sup>35</sup>	En este estudio retrospectivo	Total: 242 Tratado: 196/242 (80,99%) Pacientes con COVID-19 ingresados en el Centro Médico de	Mujeres 43.9% (grupo tratado); 39,1 (grupo no tratado)	Mediana 65 años(53-77)	Sulfato de zinc en una dosis diaria total de 440 mg (100 mg de zinc elemental)	No se precisa	Sin tratamiento con sulfato de zinc		Grupo tratado: 73/196 (29,6%) Grupo control: 7/46 (15,2%)	Grupo tratado: 73/196 (3,2%) Grupo control: 21/46 (45,7%) P=0,09

			la Universidad de Hoboken Control: 46/242 (19,01%)							
3	Finzi E, Harrington A (2021). <sup>36</sup>	Estudio retrospectivo, comparativo antes y después	28 pacientes	60,7% (17) mujeres, 39,3% (11) varones	40 años promedio	Pastillas de gluconato / citrato de zinc (23 mg de zinc elemental, 21 pacientes) o pastillas de acetato de zinc (15 mg de zinc elemental, siete pacientes), en una dosis total de 2 a 2,5 mg / kg / día. Una pastilla en la lengua cada 2-4 h mientras estaban despiertos, durante un mínimo de 10 días	7 días	Ninguno	Mejoría de síntomas:1.6 días después del tratamiento; Score Pretatramiento de los síntomas :8,6 puntos vs Score pos tratamiento: 1,6 puntos (p<0,001)	



4	Frontera J (2020). <sup>37</sup>	Estudio observacional de cohorte multicéntrico	Total: 3,473 pacientes adultos hospitalizados con infección positiva por SARS-CoV-2 identificado por RT-PCR. Grupo con Zinc: 1006/3473 (28,97%) Grupo control: 2467/3473 (71,03%)	Varones 56%; mujeres 44%	Mediana 64 años (50-76 años)	hidroxicloroquina (400 mg dos veces al día durante un día y luego 200 mg dos veces al día durante cuatro días). Se sugirió sulfato de zinc (220 mg [50 mg de zinc] VO una o dos veces al día) en combinación con el ionóforo hidroxicloroquina.	Mediana 3 días (1-4 días)	Grupo sin Zinc y ionoforo	Grupo tratado: 120/1006 (12%); Grupo control: 292/2467 (12%) p=0,997	Grupo tratado: 121/1006 (12%); Grupo control: 424/2467 (17%) p<0,001
5	Carlucci et al. <sup>38</sup>	Estudio retrospectivo observacional, correlacional	Total: 932. Grupo sulfato de zinc + hidroxycloroquina y azitromicina (n = 411) y Grupo control hidroxycloroquina y azitromicina solas (n = 521)	Mujeres 35,7% (Grupo tratado); Mujeres 38,6% (grupo no tratado)	63 años (tratado); 62 años (No tratado)	hidroxycloroquina (carga de 400 mg seguida de 200 mg dos veces al día) y azitromicina (500 mg una vez al día) con sulfato de zinc (cápsula de 220 mg que contiene 50 mg de zinc elemental dos veces al día).	5 días	Pacientes que recibieron hidroxycloroquina y azitromicina	Grupo Zinc: 38/411 (9,2 %); Grupo control: 82/521 (15,7 %) OR =0,562 [0,354–0,891] p=0,014 Orajust.=0,733 [0,471-1,14] p=0,168	Grupo zinc: 54/411 (13,1 %); Grupo control: 119/521 (22,8 %) OR: 0,511 [0,359–0,726]; p<0,0001

6	Al Sulaiman et al (2020). <sup>39</sup>	Estudio retrospectivo, observacional	266 Pacientes con COVID-19 que fueron ingresados en la UCI de dos centros de Arabia Saudita.	72% hombres en ambos grupos	60±15 años	Los pacientes que recibieron sulfato de zinc 220 mg (50 mg de zinc elemental) enteralmente como nuevo inicio en la UCI o antes de la admisión en la UCI y continuada durante la estancia en la UCI	12 días	Pacientes que no recibieron zinc	Grupo Zinc: Mediana 9,0 días (5,0 - 15,0); Grupo control : 35/130 (26,9%); Mediana 8,0 días (5,0 - 12,0); p=0,10	Mortalidad día 30 Grupo Zinc: 45/129 (34,9%) Grupo control P=0,17
---	---	--------------------------------------	--	-----------------------------	------------	--	---------	----------------------------------	--	---

IQR: Rango intercuartilico

Autor-año de publicación	1	2	3	4	5	6
Hassan et al (2021) <sup>40</sup>	Alto	Alto	Bajo	Alto	Alto	Bajo
Elalfy et al(2021) <sup>41</sup>	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Bajo
Thomas et al(2021) <sup>42</sup>	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Bajo
Patel et al(2021) <sup>43</sup>	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto

Clasificación del sesgo:

1. Sesgo de la generación de secuencia aleatoria
2. Sesgo de ocultamiento de la asignación
3. Sesgo de notificación de informes selectivos
4. Sesgo de desempeño Cegamiento (participantes y personal
5. Sesgo de detección cegamiento (Evaluación de resultados)
6. Sesgo de deserción

Elevado ( )
Bajo ( )
Poco claro ( )

**Figura 2:** Resumen de riesgo de sesgo de los artículos elegidos basados en 6 dominios, adaptado de la herramienta modificada del Manual de la colaboración Cochrane.

**Tabla 2:** Ensayos clínicos encontrados en la revisión sistemática

ENSAYOS CLÍNICOS												
N	Autor y año	Tipo de estudio	Participantes			Tratamiento		Comparación	Gravedad			
			Número	Sexo	Edad	Dosis	Tiempo		Síntomas	UCI	Mortalidad	
7	Hassan, et al (2021). <sup>40</sup>	estudio clínico aleatorizado	El estudio incluyó a 134 pacientes diagnosticados como COVID-19. Grupo con zinc: 49/134 (36,57%); Grupo control: 56/134 (41,79%)	78 varones, 67 mujeres	18 a 75 años	(220 mg de sulfato de zinc equivalente a 50 mg de zinc elemental dos veces al día) más el protocolo egipcio de tratamiento de COVID-19), aquí recibió el 36,57% de la muestra(49)	8 a 17 días	Grupo que recibió el protocolo egipcio de tratamiento de COVID-19 sin zinc. Aquí recibió el 41,79% de la muestra(56)	Duración de la recuperación del olfato: Grupo con zinc: Mediana 7 días IQR: (5-9 días); y Grupo control: Mediana:18 días, IQR (14-22 días). p<0,001			

8	Elalfy et al (2021). <sup>4</sup> 1	Ensayo clínico aleatorizado, fase I	113 patients pacientes ambulatorios de COVID-19 en Hospital Universitario Mansoura. Grupo combinado: 62 (54,87%) Grupo de soporte: 51 (45,13%)	Mujeres el grupo de tratamiento combinado y sin combinar: 29 y 32 respectivamente Hombres en el tratamiento combinado y sin combinar: 22 y 30 respectivamente	37,5±10.9 (tratamiento combinado) y 37,9±11,9 (tratamiento sin combinar)	Fármacos combinados como antivirales (intervención): en forma de nitazoxanida 500 mg / 6 h, ribavirina 1200 mg (400 mg divididos en dosis); ivermectina en dosis de acuerdo con los siguientes programas de peso: menos de 60 kg o 60-90 kg 3 tabletas (200-300µg / kg) (6 mg cada tabla), 90-120 kg 4 tabletas (300-400µg / kg), más de 120 kg 5 tabletas (dosis fija de 30 mg); más suplemento de zinc 30 mg dos veces al día.	14 días	Tratamiento sintomático de apoyo (brazo blanco o denominado controlado): en forma de tabletas de paracetamol (tres veces al día), suplementos de zinc (dos veces al día), buena nutrición e hidratación, y cápsulas de azitromicina una vez se pueden agregar en un caso por base de caso.	Pérdida de olfato/gusto y el dolor abdominal: Grupo ivermectina/nitazoxanida/ribavirina + Zinc: 3/62 (4,8%) Grupo de soporte: 9/51 (17,6%). P<0,05	
---	--	-------------------------------------	---	--	--	--	---------	--	---	--

9	Thomas et al (2021). <sup>4 2</sup>	Ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, de etiqueta abierta en múltiples hospitales dentro de un solo sistema de salud, que involucró sitios en Ohio y Florida	214 pacientes ambulatorios adultos diagnosticados con infección por SARS-CoV-2 mediante PCR.	61,7% mujeres	45,2± 14,6 años	Grupo tratado con Zn (50 mg) + Vit C (8000 mg). Consideraron 58 participantes	10 días	<p>Grupo tratado con 50 mg de gluconato de zinc a la hora de acostarse (58 participantes), Grupo tratado con 8000 mg de ácido ascórbico (para dividir 2-3 veces al día con las comidas (48 participantes). Otro grupo con atención habitual sin ningún medicamento del estudio (50 participantes)</p> <p>Escala de 4-sintomas:  Reducción del 50% de los síntomas  Control:44/50 (88,0%); ácido ascórbico: 46/48 (95,8%); zinc: 51/58 (87,9%); zinc + ácido ascórbico: 50/58 (86,2%); p=0,41</p> <p>Escala de 12 síntomas:  Reducción del 50%. Control:18/19 (94,7%) ; ácido ascórbico: 14/14 (100%); zinc:21/21 (100%); zinc + ácido ascorbico:21/21 (100%); p=0,44</p>	Control:0 (0%) ; ácido ascórbico: 1 (2,1%); zinc:0(0%); zinc + ácido ascórbico: 2(3,4%); p=0,40
---	-------------------------------------	--	--	---------------	-----------------	---	---------	--	---

10	Patel et al (2021). <sup>4</sup> <sup>3</sup>	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	33 pacientes con COVID-19 Grupo Zinc: 15/33 (45,45%) Grupo control: 18/33 (54,55%)	Varones en el grupo con Zinc IV 73,3%; en el grupo control 55,5%	59,8 ± 16,8 años (grupo zinc intravenoso) y 63,8 ± 16,9 (grupo control)	Administración vía intravenosa periférica de ZnCl <sub>2</sub> durante 3 horas a una dosis de 0,5 mg / kg / día (concentración de zinc elemental, 0,24 mg / kg / día)	7 días o hasta el alta hospitalaria o la muerte.	Solución salina como placebo	Mortalidad día 28 Grupo Zn intravenoso: 2/15 (14,3%); Grupo control:3/18 (16,7%) P>0,05
----	--	---	--	--	---	---	--	------------------------------	---

## V. DISCUSIÓN

En esta investigación de tipo revisión sistemática se evaluó la eficacia del zinc sobre la gravedad de la COVID-19 en pacientes adultos, considerando la sintomatología, el tiempo de estancia en UCI y la mortalidad.

En la figura n° 1 se puede observar el flujograma adaptado al modelo PRISMA de los estudios seleccionados, en dónde está dividida en 3 : Identificación, elegibilidad e inclusión, en donde en la parte de identificación se menciona que los registros identificados fueron en 5 bases de datos: Scopus, ScienceDirect, PubMed, Google Academic, Cochrane, obteniendo un total de 714 registros, de los cuales se procedió a eliminar 9 que eran duplicados, 416 que no eran elegibles por herramientas de la base y 218 por otras razones.

Quedando así 52 registros que pasan a la parte de elegibilidad donde fueron examinados, de ellos se excluyeron 42 y se recuperaron 10 que pasaron a ser evaluados para su elegibilidad e inclusión. En la etapa de inclusión se consideraron 4 estudios ensayos clínicos.

En la tabla n° 1 se muestran las características de los artículos extraídos, siendo 6 estudios observacionales y 4 ensayos clínicos.

En cuanto a los estudios observacionales, se encontró sólo en el estudio de Finzi<sup>35</sup> resultados en relación al efecto del zinc sobre la sintomatología en un diseño comparativo antes y después, con datos retrospectivos, donde un grupo de pacientes que recibió zinc en una dosis de 2 a 2,5 mg/kg/día se mostró una mejoría de los síntomas de manera significativa ( $p < 0,001$ ).

En relación con el ingreso a UCI se encontraron tres estudios<sup>35,37,38</sup> en la que se indica la proporción de pacientes que ingresaron a dicha unidad y se encontró que no existe diferencia significativa entre los grupos a los que se administró zinc frente a los que no recibieron dicho mineral ( $p < 0,05$ ). También se encontró un estudio<sup>39</sup> que hizo la comparación en relación al tiempo de estancia en UCI, donde el grupo que recibió zinc el valor de la media de tiempo fue de 9,0 días frente a aquellos que no la recibieron y que



fue correspondiente a 8 días, no existiendo diferencia significativa entre ambos grupos ( $p=0.10$ ).

En cuanto a la mortalidad se encontró cinco estudios<sup>34,35,37,38,39</sup> que lo evaluaron, de ellos dos investigaciones<sup>37,38</sup> se observó que la administración de 200 mg/dos veces al día durante 4 días y la de 500 mg/día de sulfato de zinc adicionada a hidroxiclороquina<sup>37</sup> y en la combinación de hidroxiclороquina y azitromicina<sup>38</sup> respectivamente, reduce significativamente el porcentaje de mortalidad en comparación con aquellos que no recibieron zinc ( $p<0,05$ ) en tanto que de los tres estudios restantes<sup>34,35,39</sup> dos estudios<sup>34, 35</sup> observaron que no hubo diferencia significativa entre el grupo que recibió zinc frente al que lo no recibió. Sin embargo, un defecto de estos últimos estudios es en primer lugar que se trabajaron con un número de muestra más pequeña como se observa en el reporte de Carlucci et al<sup>38</sup> y Al Sulaiman et al.<sup>39</sup>

Cabe resaltar que con respecto a los estudios observacionales son de baja calidad ya que la persona que investiga no tiene manejo de la agrupación de los pacientes estudiados, y estos no pueden escogerse al azar, generando así posibles sesgos.

Se puede concluir que no hay evidencia suficiente para decir que el zinc mejora los síntomas, ingreso y/o estancia a UCI y ni tampoco en la disminución de la mortalidad

En los estudios de Derwand et al.<sup>34</sup>, Frontera<sup>37</sup> y Carlucci et al.,<sup>38</sup> se encontraron una limitación en común y es que en el tratamiento de la COVID-19 no solo se administraba zinc, sino que también se le administraba hidroxiclороquina. Carlucci<sup>38</sup> menciona que la hidroxiclороquina mejora la absorción del zinc extracelular a los lisosomas intracelulares cumpliendo su papel de ionóforo de zinc, y de esta manera también la hidroxiclороquina interfiriendo con la acción del ARN polimerasa dependiente de ARN y la replicación del Covid-19, inhibiendo así estos pasos.<sup>38</sup> Por otro lado a la hidroxiclороquina se le asocia con un riesgo alto de Muerte súbita cardíaca (SCD) por lo que se considera cardiotoxica, siendo no recomendada su uso con zinc para un paciente con COVID-19.<sup>27</sup>

Terminando con los estudios observacionales, procedemos a evaluar los estudios de ensayo clínico que le dan más valor a la investigación.

En los ensayos clínicos estudiados, con respecto a la sintomatología se encontraron 3 estudios<sup>40 41 42</sup>, en el estudio de Hassan<sup>40</sup> se evidencia que las personas tratadas con zinc, su duración de la recuperación del olfato es menor con una mediana de 7 días a comparación del grupo que no se trató con zinc con una mediana de 18 días, teniendo así un  $p=0,001$ . En el segundo estudio<sup>41</sup> la cantidad de pacientes que perdieron el olfato/gusto fue menos en el grupo que se administró el zinc (4,8%) a comparación del grupo soporte que fue un 17.6%, teniendo un  $p < 0,05$ . En el estudio de Thomas<sup>42</sup> se evaluó la reducción del 50% de la sintomatología, la cual no había diferencia significativa entre un grupo y otro, teniendo un  $p= 0,44$ .

Con respecto a la mortalidad, se evaluaron dos estudios<sup>42,43</sup> en los cuales demuestran que no hay diferencia significativa entre los grupos tratados con zinc y los que no, en el primero estudio<sup>42</sup> el grupo control hubo un 0% de muertes al igual que el grupo tratado con zinc, en el grupo tratado con ácido ascórbico hay 1 muerte (2,1%) y el grupo tratado con ácido ascórbico + zinc hubo 2 muertos (3,4%), teniendo un  $p=0,40$ , en el segundo estudio<sup>43</sup> en el tratado con Zn intravenoso hubieron 2/15 muertes(14,3%) a comparación del grupo control que tuvieron 3/18 muertes(16,7%), que demuestra que la diferencia no es significativa con un  $p>0,05$ .

Con respecto a las limitaciones en el estudio de Hassan<sup>40</sup> no se describe con claridad la generación de secuencia aleatoria, y el ocultamiento de los participantes, también algunos de los pacientes en el ensayo tienen enfermedades como la hipertensión arterial, que es un factor de riesgo, ya que Cohen<sup>45</sup> en su estudio ha encontrado que el inhibidor de la ECA puede afectar el metabolismo del zinc disminuyendo sus niveles en sangre, por ende, puede haber una alteración en los resultados.<sup>45</sup>

Elalfi<sup>41</sup> en su estudio no se le administró únicamente el zinc, sino también fármacos combinados como la nitazoxanida, ribavirina, ivermectina, además que no se encontró un mecanismo de acción de esta terapia mixta poniendo

en duda si la efectividad es por estos medicamentos o por la suplementación del zinc.<sup>41</sup>

Una de las limitaciones de Thomas<sup>42</sup> es que no hubo un grupo de control con placebo, y los pacientes no fueron cegados a la terapia que recibieron.

En relación al análisis de riesgo de sesgos, Hassan, et al<sup>40</sup> solo tiene riesgo bajo de sesgos en dos criterios en cuanto a la notificación de informes selectivos y sesgo de resultados incompletos, lo que representa el 33,3%. Elalfy<sup>41</sup> tiene bajo riesgo de sesgos en un criterio en cuanto al sesgo de deserción lo que representa el 16,7%. Thomas<sup>42</sup> tiene bajo riesgo de sesgo en cuatro criterios en cuanto a sesgo de generación de secuencia aleatoria, sesgo de ocultamiento de la asignación, sesgo de notificación de informes selectivos y sesgo de deserción, lo que representa el 66.7%. Patel<sup>43</sup> no tiene ningún criterio con bajo riesgo de sesgo lo que representa un 0%. Finalmente se observa que los cuatro ensayos clínicos son de baja calidad por los sesgos que se presentan. Adicionalmente en estas investigaciones se puede decir que otras limitaciones más importantes es el pequeño número de muestra,

Si bien es cierto aparentemente el zinc podría tener algún efecto importante en cuanto a la mejora de la sintomatología en los pacientes con COVID-19 las evidencias encontradas aún son insuficientes para para tal conclusión, por lo que es necesario nuevos estudios que lo respalde. De igual manera con respecto a la mortalidad no hay evidencia concreta de que el zinc pueda tener alguna relación con el menor número de pacientes muertos en comparación a aquellos pacientes que no se les proporciono el mineral.

## **VI. CONCLUSIONES**

1. Los estudios encontrados con respecto a la sintomatología, indican que el zinc si puede reducir los días de síntomas a comparación de los que no lo administraron, pero tal evidencia es insuficiente para poder afirmarlo.
2. En los estudios que relacionan el zinc y la mortalidad, indicaron que no hay diferencia significativa entre el grupo que administraron zinc con el que no fue administrado con zinc, concluyendo que la administración con zinc no reduce la mortalidad en las personas con COVID-19, pero tal evidencia es insuficiente para ser afirmada.
3. Con respecto a la relación entre el zinc y UCI, no se encontró ningún ensayo clínico en el que indicara resultados positivos o negativos, hasta la finalización de la revisión.
4. El riesgo de sesgo de los ensayos clínicos incluidos mayormente se encuentra entre poco claro a alto, lo cual indica la baja calidad de los mismos.

## **VII. RECOMENDACIONES**

- Para poder ampliar la información y llegar a tener resultados más amplios, se recomienda actualizar cada cierto tiempo la base de datos en donde se evalúe al zinc relacionado con la gravedad de la COVID-19, y así poder llegar a conclusiones más concretas.
- Considerar grupos comparables más limpios, teniendo en cuenta el estado del paciente antes de la investigación, edad, sexo, administración de otros medicamentos, para evitar riesgos de sesgos mayores.
- Para poder comprobar la efectividad del zinc, se recomienda hacer investigaciones en donde solo se administre el zinc, ya que con eso tendremos un resultado más concreto.

## REFERENCIAS

1. Organización mundial de la salud. Información básica sobre la covid-19. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>
2. Organización mundial de la salud. Preguntas y respuestas sobre la transmisión de la COVID-19. 2020. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-how-is-it-transmitted>
3. El comercio. Mapa del coronavirus EN VIVO en el Mundo HOY, sábado 17 de abril del 2021: cifra actualizada de muertos e infectados. 2021. Disponible en: <https://elcomercio.pe/mundo/actualidad/mapa-del-coronavirus-en-vivo-hoy-sabado-17-de-abril-del-2021-cifra-actualizada-de-muertos-e-infectados-de-covid-19-en-el-mundo-oms-pandemia-estados-unidos-usa-china-europa-america-asia-africa-noticia/>
4. Avances de los casos Covid en el Perú, Disponible en: <https://www.larepublica.co/especial-covid-19/peru>
5. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el mundo 2002. Partería . (2003) 19: 72–3. doi: 10.1054 / midw.2002.0343 <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2020.01712/full?fbclid=IwAR2dMknldDOCu3quYNVNMmZ7dBRC-CU1yyaVWcEzghbFmaDMtaj0IUrohI>
6. Jayawardena R, Sooriyaarachchi P, Chourdakis M, Jeewandara C, Ranasinghe P. Mejora de la inmunidad en infecciones virales, con especial énfasis en COVID-19: una revisión. [Internet] Julio-agosto 2020 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7161532/>
7. Philip T, Zakari AI, Andrew E, Ana B, Carla C, Hal D, et al. The Role of Nutrition in COVID-19 Susceptibility and Severity of Disease: A Systematic Review. [Internet], 19 Mayo 2021. Disponible en: <https://academic.oup.com/jn/advance-article/doi/10.1093/jn/nxab059/6274856>
8. Abioye AI, Bromage S, Fawzi W. Efecto de los suplementos de micronutrientes sobre la influenza y otras infecciones del tracto respiratorio entre adultos: una

revisión sistemática y un metanálisis. [Internet]. Enero de 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7818810/>

9. Maguiña C, Gastelo R, Tequen A. El nuevo Coronavirus y la pandemia del Covid-19. Rev Med Hered [Internet]. 2020 Abr [citado 2021 Mayo 19]; 31( 2 ): 125-131. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1018-130X2020000200125&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2020000200125&lng=es). <http://dx.doi.org/10.20453/rmh.v31i2.3776>.
10. Osikomaiya B, Erinoso O, Wright KO, Odusola AO, Thomas B, Adeyemi O, et al. “Long COVID”: síntomas persistentes de COVID-19 en sobrevivientes manejados en el estado de Lagos, Nigeria. Enfermedades Infecciosas de BMC [Internet]. 25 de marzo de 2021 [consultado el 19 de mayo de 2021]; 21 (1): 1-7. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=149470396&lang=es&site=eds-live>
11. Hyder F, Abu-Izneid T, Mohammad A, Javed N, AlHajri N et al. Immune system response during viral Infections: Immunomodulators, cytokine storm (CS) and Immunotherapeutics in COVID-19. Saudi Pharmaceutical Journal [Internet]. 2021 [Citado 12 mayo 2021]; 29(2): 173-187. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319016421000049>.
12. Vardhana SA, Wolchok JD. The many faces of the anti-COVID immune response. J Exp Med [Internet]. 2020. [Citado 12 mayo 2021]; 217(6): e20200678. Disponible en: <https://rupress.org/jem/article/217/6/e20200678/151725/The-many-faces-of-the-anti-COVID-immune-responseA>
13. López B, Bermejo L. Nutrición y trastornos del sistema inmune. Nutr. Hosp. [Internet]. 2017 [citado 2021 Mayo 03]; 34( Suppl 4 ): 68-71. Disponible en:

[http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112017001000014&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112017001000014&lng=es). <https://dx.doi.org/10.20960/nh.1575>.

14. Restrepo C, Coronell M, Arrollo J, Martínez G, Sánchez M, Sarmiento L. La deficiencia de zinc: un problema global que afecta la salud y el desarrollo cognitivo. ALAN [Internet]. 2016 Sep [citado 2021 Mayo 03]; 66( 3 ): 165-175. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-06222016000300002&lng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-06222016000300002&lng=es).
15. Joachimiak MP. ¿Zinc contra COVID-19? Vigilancia de síntomas y grupos de riesgo de deficiencia. PLoS Neglected Tropical Diseases [Internet]. 4 de enero de 2021 [consultado el 24 de mayo de 2021]; 15 (1): 1-17. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=147906602&lang=es&site=eds-live>
16. Gouda A, Adbelruhman F, Elbendary R, Alharbi F, Alhamrani S, Mégarbane B. Una visión completa del papel de la deficiencia de zinc en las disfunciones del sistema renina-angiotensina y quinina-caliceína en pacientes con COVID-19. Revista Saudita de Ciencias Biológicas [Internet]. 1 de enero de 2021 [consultado el 24 de mayo de 2021]; Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edselp&AN=S1319562X21001984&lang=es&site=eds-live>
17. Kumar A, Kubota Y, Chernov M, Kasuya H. Papel potencial de la suplementación con zinc en la profilaxis y el tratamiento de COVID-19. Hipótesis médicas [Internet]. 1 de noviembre de 2020 [consultado el 24 de mayo de 2021]; 144. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edselp&AN=S0306987720309695&lang=es&site=eds-live>
18. Mustafa S, Aljohani M, Alomrani N, Oyouni A, Alzahrani O, Ahmad M, et al. COVID-19 y función inmune: zinc "significativo". Revista Oriental de Química [Internet].



Diciembre de 2020 [consultado el 24 de mayo de 2021]; 36 (6): 1026–36. Disponible en:

<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edb&AN=147983642&lang=es&site=eds-live>

19. Sepúlveda V, Waissbluth S, González C. Anosmia y enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19): ¿Qué debemos saber?. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello [Internet]. 2020 Jun [citado 2021 Mayo 24] ; 80( 2 ): 247-258. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-48162020000200247>.

20. Equils O, Lekaj K, Wu A, Fattani S, Liu G, Rink L. Relación del nivel de zinc intranasal con la anosmia de COVID-19 y la respuesta al interferón tipo 1: una propuesta. Otorrinolaringología Investigativa de Laringoscopio [Internet]. Febrero de 2021 [consultado el 24 de mayo de 2021]; 6 (1): 21–4. Disponible en: <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edb&AN=148724856&lang=es&site=eds-live>

21. Oyagbemi A, Temitayo O, Yapo G, Idayat T, Aduragbenro D, Abimbola O, et al. Potential health benefits of zinc supplementation for the management of COVID-19 pandemic. J Food Biochem 2021 Jan 17. Disponible en: [10.1111/jfbc.13604](https://doi.org/10.1111/jfbc.13604)

22. Wessels I, Rolles B, Rink L. The Potential Impact of Zinc Supplementation on COVID-19 Pathogenesis. Front Immunol. 2020 Jul 10;11:1712. Disponible en: [10.3389/fimmu.2020.01712](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01712)

23. Sima H, Sepideh N, Naime M, Reza N, Reza J. Immunopharmacological perspective on zinc in SARS-CoV-2 infection. Elsevier [Internet]. 2021 July [citado 2021 Abril 18]; 16(5). Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576921002666>

24. Abbey N., Folsom KNG and JI. Zinc as a Modulator of Chronic, Inflammatory Intestinal Disorders with Focus on Celiac Disease, Inflammatory Bowel Syndrome and Crohn's Disease. J Nutr Food Sci. 2012;02(10):100- 116. Romero L, et al. Zinc

in the treatment of the short stature.[Internet], Marzo de 2020. Disponible en:  
<http://scielo.sld.cu/pdf/rus/v12n2/2218-3620-rus-12-02-341.pdf>

25. Quiroz G, Pareja A, Valencia E, Enriquez Y, De Leon J, Aguilar P. Un nuevo coronavirus, una nueva enfermedad: COVID-19. Horiz. Med. [Internet]. 2020 Abr [citado 2021 Jun 11] ; 20( 2 ): e1208. Disponible en:  
[http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1727-558X2020000200011&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2020000200011&lng=es).

<http://dx.doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.11>.

26. Iburguren A, Arenzana C, Marhuenda Á. A Hypothesis for the Possible Role of Zinc in the Immunological Pathways Related to COVID-19 Infection. Front Immunol. 2020 Jul 10;11:1736.

Disponible en: [10.3389/fimmu.2020.01736](https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01736)

27. Ahmadizar F, Soroush N, Ikram MA, Kors JA, Kavousi M, Stricker BH. Prolongación del intervalo QTc y aumento del riesgo de muerte súbita cardíaca asociada con la hidroxiclороquina. Revista europea de cardiología preventiva [Internet]. 3 de febrero de 2022 [citado el 7 de mayo de 2022];28(17):1875–82. Disponible desde:  
<https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cmedm&AN=33623975&lang=es&site=eds-live>

28. Higgins J. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1. 0. Man Cochrane Revis Sist Interv versión 510. 2012;(March):1–639.

Disponible en:

[https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/Manual\\_Cochrane\\_510\\_reduit.pdf](https://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/Manual_Cochrane_510_reduit.pdf)

29. Schünemann H, Tugwell P, Barnaby C, Elie A, Santesso N, Frederick A, et al. Non-randomized studies as a source of complementary, sequential or replacement evidence for randomized controlled trials in systematic reviews on the effects of interventions. Res Synth Methods. 2013 Mar;4(1):49-62. Disponible en:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26053539/>

30. Universidad Cesar Vallejo. Resolución de consejo universitario N°0126-2017/UCV.Mayo:2017. Disponible en: <https://www.ucv.edu.pe/datafiles/C%C3%93DIGO%20DE%20%C3%89TICA.pdf>
31. Taylor E, Marson E, Elhadi M, Macleod K, Yu Y, Davids R, et al. Factores Septiembre de 2021 [consultado el 25 de octubre de 2021]; 76 (9): 1224–32. Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=cmedm&AN=34189735&lang=es&site=eds-live>
32. Samer S, Amita D, Brijesh P, Rakesh K. Inmunidad nutricional, deficiencia de zinc y mortalidad por COVID-19 en poblaciones europeas socialmente similares. Fronteras en inmunología [Internet]. 1 de septiembre de 2021 [consultado el 27 de octubre de 2021]; 12. Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edsdoj&AN=edsdoj.67a7a8129a15408c8860eb5b4c521a39&lang=es&site=eds-live>
33. Rubio C., González Weller D., Martín-Izquierdo R. E., Revert C., Rodríguez I., Hardisson A.. El zinc: oligoelemento esencial. Nutr. Hosp. [Internet]. 2007 Feb [citado 2022 Mayo 04] ; 22( 1 ): 101-107. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112007000100012&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112007000100012&lng=es).
34. Derwand R, Scholz M. “Does zinc supplementation enhance the clinical efficacy of chloroquine/hydroxychloroquine to win today's battle against COVID-19?.” Medical hypotheses vol. 142 (2020): 109815. doi:10.1016/j.mehy.2020.109815dicas [Internet]. 1 de septiembre de 2020 [consultado el 23 de noviembre de 2021]; 142. Disponible en: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=edselp&AN=S0306987720306435&lang=es&site=eds-live>
35. 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 Infections[Internet]. January 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7375307/>
36. Finzi E. Harrington A. Zinc treatment of outpatient COVID-19: A retrospective review of 28 consecutive patients. Journal of Medical Virology[Internet].2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33475170/>

37. Frontera J, Rahimian J, Shadi Y, Mengling L, Ariane L. Treatment with Zinc is Associated with Reduced In-Hospital Mortality Among COVID-19 Patients: A Multi-Center Cohort Study. Research Square[Internet].2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7605567/>
38. Carlucci M, Ahuja T, Petrilli C, Harish R, Simon J, Rahimian J. Zinc sulfate in combination with a zinc ionophore may improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients. Journal of medical microbiology[Internet]. 15 September 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32930657/>
39. Al Sulaiman K, Ohoud A, Abdulrahman I, Abdullah K, Raed K, Alhomaidi A, et al. Evaluation of Zinc Sulfate as an Adjunctive Therapy in COVID-19 Critically Ill Patients: a Two Center Propensity-score Matched Study. Research Square[Internet].2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34663411/>
40. Hassan M, Ali A, Mohammed H, Alaa R, Ashraf K, Zaky F, et al. Olfactory Disturbances as Presenting Manifestation Among Egyptian Patients with COVID-19: Possible Role of Zinc. Biological Trace Element Research[Internet]. 13 December 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33409924/>
41. Elalfy H, Tarek B, Ahmed E, Abdel H, Mahmoud A, Ahmed A, et al. Effect of a combination of nitazoxanide, ribavirin, and ivermectin plus zinc supplement (MANS.NRIZ study) on the clearance of mild COVID-19. Journal of Medical virology[Internet]. 13 February 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33590901/>
42. Thomas S, Divyang P, Barbara B. 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[Internet].2021. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2776305>
43. Patel O, Vidyasagar C, El-Khoury J, Perera M, Ary S, McDonald C, et al. A pilot double-blind safety and feasibility randomized controlled trial of high-dose intravenous zinc in hospitalized COVID-19 patients. Journal of Medical Virology[Internet]. 20 January 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33629384/>

44. Cohen N, Golik A. Zinc balance and medications commonly used in the management of heart failure. Heart Fail Rev. 2006 Mar;11(1):19-24. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10741-006-9189-1>

## ANEXOS

**Anexo 1:** cuadro de operacionalización de variable

Variab le	SubVa riable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Indicadores	Escala de Medición
ZINC		El zinc es un mineral importante ya que interviene en el crecimiento y desarrollo y además disminuye el riesgo de infecciones, ayuda al sistema inmunológico a cumplir su función que es la de proteger al cuerpo de virus y bacterias que invaden nuestro organismo(23)(27)	Se determinó a través de los artículos científicos indexados en donde se aplicó el zinc en pacientes con COVID-19	En los artículos seleccionados se consideró los siguientes:  -Grupo de personas tratados con algún tipo de sales de zinc.  Grupo de personas en el que se indique su tratamiento con un placebo una vez al día durante 5 días.	Cualitativa nominal

GRAVEDAD	sintomatología de la COVID-19	Son alteraciones en el organismo a consecuencia de la COVID-19 pueden presentarse como dolor de cabeza, fiebre, tos seca, fatiga, náuseas, linfopenia, leucopenia, aceleraciones respiratorias, entre otras, que se monitorean con un debido tratamiento.	Se determinó mediante evidencia de seguimiento de los síntomas de la COVID-19:  Fiebre, dolor de cabeza, diarrea, aumento de la respiración cardiaca..	-Número y porcentaje de pacientes que tuvieron mejoría o no en los síntomas de la COVID-19.	cuantitativa
	UCI	Son las siglas de "UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS", que viene a ser el área del hospital en donde el paciente ingresa con un estado de mayor gravedad en donde requieren atención específica. (32)	Se determinó mediante evidencia que establezca la duración de la estadía en cama UCI del paciente con COVID-19(32)	Tiempo de estancia en UCI expresado en días.	Cuantitativa
	Mortalidad	Es considerada la cantidad de personas dentro de una población que no superan la enfermedad causando la muerte. (33)	Se determinó mediante evidencia que establezca la mortalidad en pacientes con COVID-19.	Número y porcentaje de muertes de pacientes adultos con COVID-19	Cuantitativa

**Anexo 2:** Ficha de selección de fuentes de consulta potenciales

Criterios de identificación	Ítem	Respuesta	P
Criterio de tamizaje	Presenta texto completo en línea y/o que sea descargable directamente o por herramientas externas	Sí ( ) No ( )	1
	Estudio en idioma inglés o español	Sí ( ) No ( )	1
	Estudio con antigüedad de publicación no mayor de tres años	Sí ( ) No ( )	1
	Estudia las variables de investigación: el zinc, la sintomatología de la COVID-19, UCI y/o mortalidad.	Sí ( ) No ( )	3
	¿Es un estudio de ensayo clínico?	Si ( ) No ( )	1
Participantes	¿Se estudia a pacientes que tengan entre 18 y 60 años?	Sí ( ) No ( )	2



(P)	Son pacientes con diagnosticados de COVID-19	Si ( ) No ( )	2
(I)	Indica los grupos con tratamiento de zinc  (dosis y/o cantidad, días de tratamiento)	Si ( ) No ( )	3
	Indica como fue el protocolo de adherencia de los participantes	Si ( ) No ( )	1
(C)	Grupos comparados		
	Indica si se compara con un placebo, y en las mismas condiciones que los tratamientos	Sí ( ) No ( )	1
(O)	Resultados  ¿Los resultados relacionan al zinc con la sintomatología de la COVID-19, UCI y mortalidad?	Si ( ) No ( )	1
	Los resultados son descritos correctamente	Si ( ) No ( )	2

	La prueba estadística es la adecuada	Si ( ) No ( )	1
Total			20

### **Anexo 3**

#### **FORMATO DE EVALUACIÓN POR JUICIO DE EXPERTOS**

Respetado juez, usted ha sido seleccionado para evaluar el instrumento de recolección de artículos. Su participación será fundamental para las evidencias de la validez del constructo basada en el contenido de la prueba.

Agradezco anticipadamente su valiosa contribución.

#### **I. DATOS PERSONALES (Por favor sírvase completar la información)**

Nombres y apellidos:

Profesión:

Grado académico:

Afiliación institucional:

Área de experiencia profesional.

#### **II. INFORMACIÓN DEL INSTRUMENTO**

Denominación de la prueba:

Instrumento de recolección de artículos

Autora:

Lozada Narváez, Perla Lisandra.

Procedencia:

Elaborado por los autores

Objetivo de la prueba:

General

“Conocer la eficacia del zinc sobre la sintomatología de pacientes adultos con COVID-19”

Específicos

“Evaluar la eficacia del zinc sobre la sintomatología leve a moderada en pacientes adultos con COVID-19”

“Señalar la eficacia del zinc sobre la sintomatología severa a grave en pacientes adultos con COVID-19”

Dirigido a:

Característica de la prueba: Se utilizará el cuadro de selección de información que abarca dos aspectos, la primera parte es el criterio de tamizaje, y la segunda parte es la de elegibilidad en donde se considera 4 ítems que son, participantes, intervención, grupos comparados y resultados.

Definición de las variables:

Zinc: El zinc es un mineral importante ya que interviene en el crecimiento y desarrollo y además disminuye el riesgo de infecciones, ayuda al sistema inmunológico a cumplir su función que es la de cuidar al cuerpo de virus y bacterias que invaden nuestro organismo

Sintomatología de la COVID-19: Son alteraciones en el organismo a consecuencia de la COVID-19 que pueden ser leves o severos, uno de los más frecuentes son dolor de cabeza, fiebre, tos seca, fatiga, náuseas, linfopenia, leucopenia, aceleraciones respiratorias, entre otras, que se monitorean con un debido tratamiento.


## INSTRUCCIONES PARA EL JUEZ

A continuación, encontrará la siguiente tabla en la que se le solicita que por favor marque con (X) y, comente para su mejora.

Nº	ÍTEMS	Esencial	Útil pero prescindible	Innecesario	Sugerencias
1	¿Presenta texto completo en línea y/o que sea descargable directamente o por herramientas externas?				
2	¿El estudio es en el idioma inglés o español?				
3	¿El artículo tiene una antigüedad no mayor a 5 años?				
4	¿Estudia las variables de la investigación?				
5	¿El artículo es un estudio de ensayo clínico?				
6	¿Los participantes tienen entre 18 y 60 años?				

7	¿Son pacientes con diagnóstico de COVID-19?				
8	¿Indica los grupos con tratamiento de zinc(dosis y días de tratamiento)?				
9	¿Indica cómo fue el protocolo de adherencia de los participantes?				
10	¿Indica si se compara con un placebo, y en las mismas condiciones que los tratamientos ?				
11	¿Los resultados relacionan al zinc con la sintomatología de la COVID-19 ?				
12	¿Los resultados son descritos correctamente?				

13	¿La prueba estadística es la adecuada?				
----	--	--	--	--	--

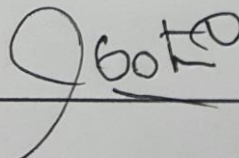


Margarita M. Vergara Plasencia

Mg Margarita Vergara Plasencia

CNP:110

DNI:17900300



Mg Ruth Angelica Castro Olguin

DNI:17808344



Carlos Francisco Sanchez Blas

DNI: 43942676

#### Anexo 4: Ecuación Booleana Según La Base De Datos

Buscador	Métodos Booleanos
Scopus	"Zinc AND Symptoms of covid AND clinical trials" OR " Zinc AND symptoms in covid patients AND clinical trials" OR " Zinc AND Mild symptoms of covid AND clinical trials" OR " Zinc AND Covid symptoms AND clinical trials" OR " Zinc AND Severe symptoms of covid AND clinical trials" OR " Zinc AND Moderate symptoms of covid AND clinical trials" OR " Zinc AND Severe symptoms of covid AND clinical trials" OR " Zinc AND Diarrhea in covid AND clinical trials" OR " Zinc AND fever in covid AND clinical trials"

EBSCO	"Zinc AND Symptoms of covid AND clinical trials" OR " Zinc AND symptoms in covid patients AND clinical trials" OR " Zinc AND Mild symptoms of covid AND clinical trials" OR " Zinc AND Covid symptoms AND clinical trials" OR " Zinc AND Severe symptoms of covid AND clinical trials" OR " Zinc AND Moderate symptoms of covid AND clinical trials" OR " Zinc AND Severe symptoms of covid AND clinical trials" OR " Zinc AND Diarrhea in covid AND clinical trials" OR " Zinc AND fever in covid AND clinical trials"
Clinical Key	"Zinc AND Symptoms of covid AND clinical trials" OR " Zinc AND symptoms in covid patients AND clinical trials" OR " Zinc AND Mild symptoms of covid AND clinical trials" OR " Zinc AND Covid symptoms AND clinical trials" OR " Zinc AND Severe symptoms of covid AND clinical trials" OR " Zinc AND Moderate symptoms of covid AND clinical trials" OR " Zinc AND Severe symptoms of covid AND clinical trials" OR " Zinc AND Diarrhea in covid AND clinical trials" OR " Zinc AND fever in covid AND clinical trials"
Proquest	"Zinc AND Symptoms of covid AND clinical trials" OR " Zinc AND symptoms in covid patients AND clinical trials" OR " Zinc AND Mild symptoms of covid AND clinical trials" OR " Zinc AND Covid symptoms AND clinical trials" OR " Zinc AND Severe symptoms of covid AND clinical trials" OR " Zinc AND Moderate symptoms of covid AND clinical trials" OR " Zinc AND Severe symptoms of covid AND clinical trials" OR " Zinc AND Diarrhea in covid AND clinical trials" OR " Zinc AND fever in covid AND clinical trials"
Pud Med Google Scholar	"Zinc AND Symptoms of covid AND clinical trials" OR " Zinc AND symptoms in covid patients AND clinical trials" OR " Zinc AND Mild symptoms of covid AND clinical trials" OR " Zinc AND Covid symptoms AND clinical trials" OR " Zinc AND Severe symptoms of covid AND clinical trials" OR " Zinc AND Moderate symptoms of covid AND clinical trials" OR " Zinc AND Severe symptoms of covid AND clinical trials" OR " Zinc AND Diarrhea in covid AND clinical trials" OR " Zinc AND fever in covid AND clinical trials"



## Anexo 5

Cuadro de resumen de resultados

N	Titulo	Autor	Resultados
1	COVID-19 outpatients: early risk-stratified treatment with zinc plus low-dose hydroxychloroquine and azithromycin: a retrospective case series study.(34)	Derwand R, Scholz M, Zelenko V	De 141 pacientes tratados, 4 (2,8%) fueron hospitalizados, que fue significativamente menor ( $P < 0,001$ ) en comparación con los 58 (15,4%) de 377 pacientes no tratados [odds ratio (OR) = 0,16, intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,06 –0,5]. Un paciente (0,7%) en el grupo de tratamiento murió frente a 13 pacientes (3,4%) en el grupo no tratado (OR = 0,2, IC del 95%: 0,03-1,5; $P = 0,12$ ).
2	The Minimal Effect of Zinc on the Survival of Hospitalized Patients With COVID-19: An Observational Study(35)	Yao et al	El sulfato de zinc no se asoció significativamente con un cambio en el riesgo de mortalidad hospitalaria (índice de riesgo ajustado, 0,66; IC del 95%, 0,41 a 1,07; $p = 0,09$ )
3	Zinc treatment of outpatient COVID-19: A retrospective review of 28 consecutive patients(36)	Finzi E, Harrington A	Los 28 pacientes mejoraron después de 7 días de zinc. La mejoría sintomática comenzó una media de 1,6 días después del tratamiento con zinc. Los pacientes de 40 años o más tardaron un promedio de 2,1 días en mejorar frente a 1,4 días para los menores de 40 años. La puntuación media de los síntomas de COVID-19 antes del tratamiento fue de 8,6, frente a 1,6 después del tratamiento, $p \leq 0,001$ , prueba de rango con signo de Wilcoxon.

4	Treatment with Zinc is Associated with Reduced In-Hospital Mortality Among COVID-19 Patients: A Multi-Center Cohort Study(37)	Frontera J	El ionóforo Zn + se asoció con una reducción del 24% del riesgo de mortalidad hospitalaria (el 12% de los que recibieron ionóforo Zn + murieron frente al 17% que no lo recibieron; cociente de riesgo ajustado [aHR] 0,76; IC del 95%: 0,60-0,96, p = 0,023). Más pacientes que recibieron ionóforo Zn + fueron dados de alta (72% Zn + ionóforo vs 67% sin Zn + ionóforo, P = 0,003) Ni el Zn ni el ionóforo solos se asociaron con una disminución de las tasas de mortalidad. El análisis de sensibilidad emparejado por puntuación de propensión (N = 1356) validó estos resultados (Zn + ionóforo aHR para mortalidad 0,63; IC del 95%: 0,44-0,91; P = 0,015)
5	Zinc sulfate in combination with a zinc ionophore may improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients(38)	Carlucci et al	En los análisis univariados, el sulfato de zinc aumentó la frecuencia de los pacientes que eran dados de alta y disminuyó la necesidad de ventilación, el ingreso a la UCI y la mortalidad o el traslado a un hospicio para los pacientes que nunca ingresaron en la UCI. Después de ajustar por el tiempo en el que se agregó sulfato de zinc a nuestro protocolo, una mayor frecuencia de ser dados de alta a casa (OR 1,53; IC del 95%: 1,12-2,09) y la reducción de la mortalidad o el traslado a un centro de cuidados paliativos entre los pacientes que no requirieron un nivel de UCI de la atención siguió siendo significativa (OR 0,449; IC del 95%: 0,271-0,744).
6	Evaluation of Zinc Sulfate as an Adjunctive Therapy in COVID-19 Critically Ill Patients: a Two Center Propensity-score Matched Study(39)	Al Sulaiman et al	En pacientes críticamente enfermos con COVID-19, el zinc como terapia adyuvante puede tener un beneficio de supervivencia; sin embargo, no fue estadísticamente significativo. Por el contrario, el uso de zinc se relaciona con un mayor riesgo de desarrollo de Injuria del riñón durante la estadía en la UCI.

7	Olfactory disturbances as presenting manifestation among Egyptian patients with COVID-19: Possible role of zinc(40)	Hassan M, et al	La mediana de duración de la recuperación de la función olfativa fue de 7 días (rango 5-9 días) en los pacientes con COVID-19 que recibieron terapia con zinc, que fue significativamente más baja que en aquellos que no recibieron (mediana 18 días con rango 14-22 días), valor de $p < 0,05$ . Además, la terapia con zinc no influyó en la duración de la recuperación completa de la enfermedad COVID-19 entre los pacientes que recibieron terapia con zinc (mediana 12 con rango de 8 a 17 días) versus aquellos que no la recibieron (mediana 12 con rango 8-20 días)
8	Effect of a combination of nitazoxanide, ribavirin, and ivermectin plus zinc supplement (MANS.NRIZ study) on the clearance of mild COVID-19(41)	Hatem Elalfy et al	Los resultados de este estudio confirman que el uso combinado de nitazoxanida, ribavirina e ivermectina más un suplemento de zinc elimina eficazmente el SARS-COV2 de la nasofaringe en un tiempo más corto

9	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(42)	Suma Thomas, Divyang Patel, et al	Los pacientes que recibieron la atención habitual sin suplementos lograron una reducción del 50% en los síntomas a 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 diferencias significativas en los resultados secundarios (síntomas) entre los grupos de tratamiento. 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 la atención estándar
10	A pilot double-blind safety and feasibility randomized controlled trial of high-dose intravenous zinc in hospitalized COVID-19 patients(43)	Patel et al (2021)	La administración via intravenosa periférica de zinc durante 3 horas, se asoció con la reducción del riesgo de la mortalidad hospitalaria ya que el 14% del grupo que recibió la administración murieron frente al 16,7% del grupo que fue tratada con solución salina.