

<https://doi.org/10.24245/mim.v39i3.7304>

Potencial terapéutico del cinc en pacientes con COVID-19

Therapeutic potential of zinc in patients with COVID-19.

Ramiro José González-Duarte,¹ Verna Cázares-Ordoñez,² Jacqueline Lezama-González³

Resumen

El cinc es un oligoelemento fundamental para el sistema inmunológico y un factor crítico para la defensa antiviral, influyendo en la evolución de una infección por virus. La deficiencia de cinc se consideraba poco frecuente; sin embargo, actualmente se plantea como un problema común, especialmente en los países en desarrollo. La enfermedad COVID-19 es de rápida propagación, con un inmenso número de personas afectadas, y se requieren opciones de tratamiento accesibles, disponibles en todo el mundo y con efectos secundarios mínimos. El cinc cumple con esos criterios, es un agente preventivo y terapéutico, solo o en combinación con otras estrategias. Por ello, hay especial interés en evaluar el reequilibrio de la respuesta inmunitaria utilizando complementos de cinc ante la COVID-19. La evidencia científica es todavía limitada, pero su relevancia radica en su novedad y en la potencial utilidad terapéutica. Realizamos una revisión de tipo cualitativo de los reportes científicos publicados en 2020 y hasta diciembre de 2021 sobre el consumo de cinc en pacientes con COVID-19, enfocándonos en los estudios clínicos. Aunque no hay todavía un criterio unificado del beneficio terapéutico del cinc ante la COVID-19, algunos reportes resaltan la utilidad de la investigación clínica sobre el tema y la evidencia demuestra que la deficiencia de cinc es un factor importante a considerar en los pacientes con COVID-19, ya que puede agravar la evolución de la enfermedad.

PALABRAS CLAVE: COVID-19; cinc; virus; inmunidad.

Abstract

Zinc is a fundamental trace element for the immune system and a critical factor for antiviral defenses, influencing the evolution of a virus infection. Zinc deficiency used to be considered rare; however, it is now a common problem, especially in developing countries. COVID-19 disease is rapidly spreading, with an immense number of people affected, and accessible treatment options are required, available worldwide and with minimal side effects. Zinc meets these criteria as a preventive and therapeutic agent, alone or in combination with other strategies. Therefore, there is particular interest in evaluating the rebalancing of the immune response using zinc supplementation against COVID-19. The scientific evidence is still limited, but its relevance lies in its novelty and potential therapeutic utility. We conducted a qualitative systematic review of the scientific reports published in 2020 and up to December 2021 on the use of zinc in patients with COVID-19, focusing on clinical studies. Although there is still no unified criterion on the therapeutic benefit of zinc against COVID-19, some reports highlight the usefulness of clinical research on the subject and the evidence shows that zinc deficiency is an important factor to consider in patients with COVID-19, as it may aggravate the development of the disease.

KEYWORDS: COVID-19; Zinc; Virus; Immunity.

¹ Profesor de Microbiología.

² Profesora de Bioquímica.

Complejo Regional Nororiental, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Teziutlán, Puebla, México.

³ Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Puebla, México.

Recibido: 15 de enero 2022

Aceptado: 13 de mayo 2022

Correspondencia

Ramiro José González Duarte
ramiro.gonzalezd@correo.buap.mx

Este artículo debe citarse como: González-Duarte RJ, Cázares-Ordoñez V, Lezama-González J. Potencial terapéutico del cinc en pacientes con COVID-19. Med Int Méx 2023; 39 (3): 513-522.

ANTECEDENTES

El cinc es un oligoelemento fundamental para el desarrollo y la función del sistema inmunológico del ser humano. Participa en la respuesta inmunitaria innata y adquirida. Por un lado, el cinc participa en la función de barrera del epitelio de la mucosa, debido a su actividad antioxidante y antiinflamatoria, y sirve para regular las proteínas de las uniones estrechas que son importantes para el mantenimiento de la integridad de la membrana de la mucosa. Por otro lado, el cinc contribuye en la regulación de la proliferación, diferenciación, maduración y funcionamiento de los leucocitos, por ejemplo: favoreciendo el desarrollo y la función de las células que regulan la inmunidad innata, como los neutrófilos, las células NK y los macrófagos, que son importantes como primera línea de defensa contra las infecciones.^{1,2,3}

Por lo anterior, la deficiencia de cinc provoca disfunción de todas las células inmunitarias y los individuos con un estado de cinc subóptimo tienen mayor riesgo de padecer enfermedades infecciosas, trastornos autoinmunitarios y cáncer.¹

Algunos ejemplos de las alteraciones que genera la deficiencia de cinc en el sistema inmunológico son: disminución de la fagocitosis, disminución de las funciones de los neutrófilos, debilitamiento de la función de las células NK (*natural killer*), reducción del número y la activación de los linfocitos, disminución de la producción de anticuerpos, entre otras.^{2,4-7} Además, el deterioro de la homeostasia del cinc también se ha demostrado en enfermedades metabólicas como la diabetes, la obesidad y las enfermedades cardiovasculares.⁸ La deficiencia de cinc leve suele ser subclínica y pasa inadvertida en la mayoría de las personas; sin embargo, la Organización Mundial de la Salud ha planteado que al menos un tercio de la población mundial estaría afectada por una carencia de cinc.^{1,4}

El estado fisiológico del cinc en los individuos es un factor crítico para la respuesta inmunitaria antiviral y puede influir en el curso de una infección por virus. Los efectos antivirales del cinc se han demostrado, tanto *in vitro* como *in vivo*, ante diversos virus, como ejemplos tenemos: coronavirus, picornavirus, virus del papiloma, metapneumovirus, rinovirus, virus del herpes simple, de la varicela zoster, sincitial respiratorio, de la inmunodeficiencia humana (VIH) y de la hepatitis C.^{1,9}

El mayor conocimiento sobre el papel del cinc en la respuesta inmunológica contra los virus proviene de estudios clínicos que demuestran el efecto terapéutico de los suplementos de cinc ante infecciones víricas, como el resfriado común y el herpes simple.²

Actualmente es de interés científico evaluar el efecto del cinc en el coronavirus tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), un nuevo virus de la familia *Coronaviridae*. Este coronavirus es causante de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), una nueva enfermedad respiratoria que ha generado una emergencia de salud pública internacional y un estado de alerta en la Organización Mundial de la Salud. El origen de los coronavirus de importancia médica, incluidos los coronavirus humanos, es generalmente zoonótico.¹⁰

El curso de la enfermedad COVID-19 es variable, puede manifestarse como una infección asintomática o leve en algunos casos, y en otros puede llegar hasta una neumonía grave que requiere ventilación asistida y que suele ser fatal. La forma asintomática y las manifestaciones leves son más frecuentes en niños, adolescentes y adultos jóvenes, en tanto que las formas graves se observan más en los adultos mayores de 65 años y en personas con enfermedades crónicas como diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cardiovascular

o cerebrovascular e hipertensión, entre otras.¹¹ Debido a la pandemia mundial de COVID-19, es urgente reducir el número de casos graves y el de las muertes resultantes. Aunque se están aplicando diversas vacunas y se siguen investigando opciones terapéuticas, es deseable contar con opciones rentables y accesibles para reducir la probabilidad de la infección y la transición de los síntomas leves a una enfermedad más grave.¹² Por tanto, el potencial efecto protector del cinc es de especial interés considerando sus efectos inmunomoduladores y antivirales. El cinc podría servir de apoyo contra la infección por el virus SARS-CoV-2 y representar un enfoque terapéutico prometedor, con efectos secundarios mínimos o nulos y disponible en todo el mundo para los pacientes con COVID-19.^{1,13}

Por lo anterior, realizamos una investigación de tipo secundaria para plantear nuestra revisión sistemática cualitativa.¹⁴ Utilizamos algunos de los principales buscadores y bases de datos científicas: PubMed, Google Scholar, SciELO y DOAJ con las palabras clave: zinc y COVID-19. Buscamos artículos en inglés y en español, publicados desde 2020 hasta diciembre de 2021. En PubMed utilizamos los filtros de búsqueda específicos para *Clinical Trial* y *Randomized Controlled Trial* para destacar los artículos sobre ensayos clínicos. La información que encontramos sugiere el potencial uso del cinc para estimular la respuesta inmunológica en los pacientes infectados con el virus SARS-CoV-2.

EL CINCO Y SUS EFECTOS ANTIVIRALES

Información básica sobre el cinc

El cinc es uno de los oligoelementos esenciales más abundantes en el cuerpo humano, siendo superado tan solo por el hierro.¹⁵ Se ha estimado que el cuerpo humano adulto contiene entre 2 y 3 g de cinc, distribuidos en diferentes órganos y tejidos, en diversas proporciones. Por ejemplo: la próstata, el páncreas y los huesos tienen un

contenido considerablemente alto de cinc (hasta 200 µg/g). En cambio, la cantidad de cinc en el corazón, el cerebro y en el plasma es comparativamente más baja (de 1 a 23 µg/g).⁴

El cinc suele obtenerse de la dieta, principalmente de alimentos ricos en cinc, como la carne roja, el pollo, la nuez, el frijol, las lentejas, las semillas de calabaza, entre otros.¹⁶ El cinc de la dieta es reabsorbido en el intestino por proteínas transportadoras de cinc específicas y distribuido en el cuerpo humano. En el suero, el cinc libre es poco frecuente, ya que se une a proteínas como la albúmina, la α 2-macroglobulina (A2M) y la transferrina.^{4,17} En cuanto a la distribución del cinc en los compartimentos celulares, el citoplasma, el núcleo y las membranas plasmáticas y de los orgánulos contienen el 50, 30-40 y el 10%, respectivamente, del cinc celular total.¹⁸

De manera interesante, el análisis bioinformático del genoma humano reveló que el cinc puede unirse a casi el 10% de todas las proteínas del cuerpo. Este notable hallazgo resalta la importancia fisiológica del cinc en diversos procesos celulares, ya que es necesario para el funcionamiento normal de numerosas enzimas, factores transcripcionales y otras proteínas.¹⁸ Por lo anterior, debemos obtener el cinc diariamente de nuestra dieta.

Además, la toxicidad del cinc es bastante baja y en general no es perjudicial; sin embargo, un exceso de ese oligoelemento puede causar síntomas graves.¹⁵

Mecanismos antivirales del cinc

Los estudios clínicos en los que se han utilizado suplementos de cinc se han enfocado a la infección por rinovirus, virus de la influenza (gripe) y coronavirus, generalmente agrupados como agentes etiológicos del “resfriado común”.⁹ La mayor parte de los ensayos clínicos utilizan tabletas con diversas formulaciones y

concentraciones de cinc, lo que genera cierta variabilidad en los resultados reportados. Por ello, es importante señalar que la cantidad de cinc en forma iónica presente en el lugar de la infección (mucosa oral y nasal) se ha relacionado con el resultado del estudio y dependió de la formulación de cinc administrada. Por ejemplo: se ha descrito que a un pH fisiológico y 37°C el gluconato de cinc libera una cantidad mayor de cinc iónico que el aspartato de cinc, que prácticamente no libera nada. Si se consideran los estudios en los que se administraron dosis altas de cinc iónico, se observó una reducción en la duración del resfriado (de un 42%). Sin embargo, no se estableció si eso se debió a la inhibición del virus o a la mejoría de la respuesta inmunitaria local.^{9,19,20} Por último, se ha reportado que la eficacia de las tabletas con formulaciones de cinc para tratar el resfriado común se clasifica como: acetato de cinc mayor que el gluconato de cinc mayor que el citrato de cinc.²¹

La información disponible del efecto del cinc en el SARS-CoV-2 y la enfermedad COVID-19 todavía es limitada, pero va en aumento. Los mecanismos propuestos mediante los cuales el cinc podría ejercer sus efectos ante la COVID-19 son diversos y plantean que una cantidad adecuada de cinc podría aportar un efecto protector mediante la modulación de la inmunidad antibacteriana y antiviral, la reducción de la inflamación pulmonar, la mejoría del aclaramiento mucociliar y la prevención de una lesión pulmonar inducida por ventilación asistida.^{1,3,22} **Figura 1**

CINC Y COVID-19: EVIDENCIA CLÍNICA

Utilizando la base de datos de PubMed y los términos clave: cinc y COVID-19, sin ningún filtro de búsqueda, encontramos casi 500 resultados para el periodo de 2019-2021. Dos referencias correspondieron a 2019 y el resto a 2020 y hasta diciembre de 2021. Al utilizar los filtros de búsqueda para *Clinical Trial* y *Randomized*

Controlled Trial nos enfocamos en los artículos sobre ensayos clínicos que reportaran la administración del cinc en el manejo de pacientes con COVID-19. Obtuvimos nueve referencias relevantes: tres publicadas en 2020 y ocho publicadas en 2021, de entre ellas, cinco sugieren un efecto terapéutico del cinc en los pacientes con COVID-19.

Con los demás buscadores y bases de datos, principalmente con Google Scholar, encontramos algunas referencias adicionales de nuestro interés. La búsqueda y la revisión de artículos científicos mostró que el tema del potencial uso del cinc en el contexto de la pandemia por COVID-19 es de interés internacional por lo accesible y seguro de dicho biometal y por sus conocidos efectos inmunomoduladores.

Deficiencia de cinc en pacientes con COVID-19 y mal pronóstico

Uno de los primeros aspectos importantes que encontramos fue la asociación entre la deficiencia de cinc en pacientes con COVID-19 y mal pronóstico de la enfermedad.^{12,23,24,25} La deficiencia de cinc según los criterios del *International Zinc Nutrition Consultative Group* (ICincG) está definida por una concentración sérica de cinc menor de 70 µg/dL.²⁶

En este contexto, un estudio de investigación clínica evaluó la hipótesis de que los pacientes con COVID-19 tienen deficiencia de cinc y que el estado fisiológico de este elemento proporciona información pronóstica.²³ En ese trabajo observacional se reclutaron 35 pacientes y se analizó el cinc en 171 muestras de suero obtenidas consecutivamente. Las muestras fueron de pacientes supervivientes de COVID-19 (n = 29) o no supervivientes (n = 6). Para la comparación se utilizaron datos de adultos europeos sanos del Estudio Europeo de Investigación Prospectiva en Cáncer y Nutrición (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, EPIC*).

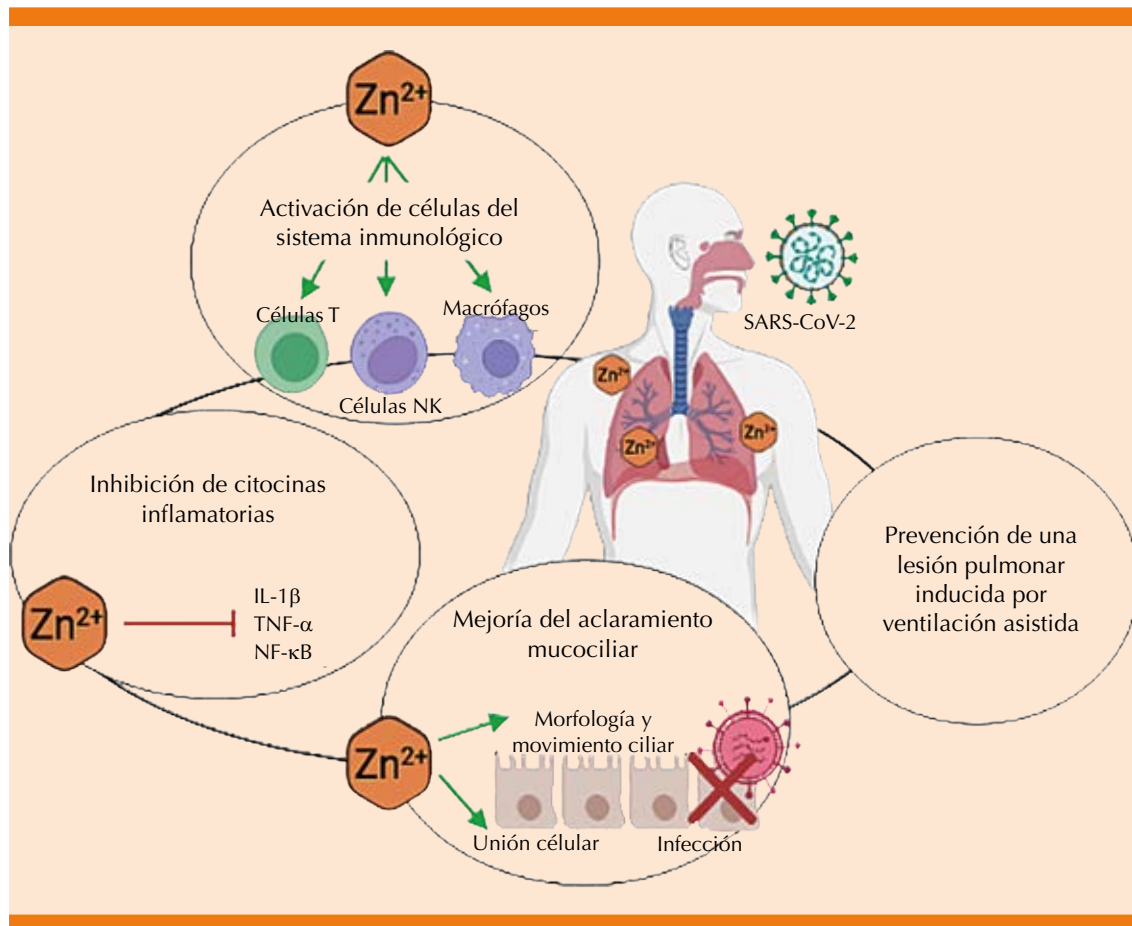


Figura 1. Mecanismos antivirales del cinc. El cinc modula la inmunidad antibacteriana y antiviral a través de la activación de diferentes células del sistema inmunológico, como las células *natural killer* (NK), los macrófagos y las células de los linfocitos T. El cinc reduce la inflamación al inhibir citocinas inflamatorias como la interleucina 1β (IL-1β), la inhibición del factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y la inhibición del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-κB); que son proteínas que juegan un papel clave en la regulación de la respuesta inmunitaria debida a una infección. El cinc mejora el aclaramiento mucociliar y la eliminación de bacterias y partículas virales a través de proteger la morfología ciliar, mantener las uniones estrechas entre las células epiteliales y aumentar la frecuencia del movimiento ciliar. En conjunto, los efectos del cinc podrían prevenir una lesión pulmonar por ventilación asistida.

En este caso, la deficiencia de cinc se consideró con un criterio de una concentración menor de 64.25 µg/dL. Los resultados mostraron que las concentraciones de cinc en las muestras de los pacientes fueron significativamente bajas, en comparación con las de los individuos sanos. Por lo anterior, se concluyó que una cantidad de

cinc dentro de los rangos de referencia indicaría mejor probabilidad de supervivencia en pacientes con COVID-19. Los investigadores también encontraron disminución en la concentración de otro biometal, el selenio, y plantearon que corregir el déficit de cinc, selenio o ambos mediante una administración complementaria

personalizada puede favorecer la convalecencia de los pacientes.²³

Otro reporte con 269 pacientes, cuya edad media era de 74 años, encontró baja concentración sérica de cinc con mediana de 59.8 µg/dL, con prevalencia del 79.6% (214 de 269 pacientes). También observaron el síndrome de dificultad respiratoria aguda grave en el 56.5% (152 de 269 pacientes) y detectaron asociación entre la baja cantidad sérica de cinc y el síndrome de dificultad respiratoria aguda grave.²⁴ En otro trabajo de tipo observacional prospectivo, realizado con 150 pacientes con COVID-19, se evaluaron las concentraciones séricas de varios biometales (calcio, hierro, selenio, cobre y cinc) en pacientes con diferente gravedad de la enfermedad y se investigó la asociación independiente entre el perfil de metales en el suero y algunos marcadores de daño pulmonar.²⁷ Los resultados de ese trabajo mostraron asociación entre la COVID-19 y la alteración en el perfil de biometales séricos, caracterizada por disminución en la cantidad circulante de calcio, hierro, selenio y cinc y elevación de los valores de cobre y la proporción de cobre/cinc.²⁷

En un estudio de cohorte observacional realizado con 249 pacientes con COVID-19 se evaluó la gravedad y la progresión de la enfermedad COVID-19 considerando la concentración de cinc en el suero de los pacientes. Asimismo, los investigadores complementaron su investigación evaluando la replicación del SARS-CoV-2 en la línea celular Vero E6 ante diferentes concentraciones de cinc en el medio de cultivo.²⁵ Por una parte, los resultados demostraron que una concentración de cinc en el suero inferior a 50 µg/dL al ingreso se correlacionó con peor manifestación clínica, mayor tiempo de recuperación y mayor mortalidad. Estos resultados sugirieron que la concentración de cinc en el suero influye en la gravedad de la COVID-19 y su ajuste podría constituir también un punto de intervención terapéutica temprana. Por otro

lado, sus estudios *in vitro* con cultivos celulares mostraron que las concentraciones más bajas de cinc favorecieron la proliferación del SARS-CoV-2 en las células Vero infectadas.²⁵

Valor terapéutico del cinc en pacientes con COVID-19

Por lo anterior, una idea que se ha estado desarrollando por investigadores y médicos de varios países es el diseño y la realización de estudios clínicos en pacientes, donde se evalúe el efecto terapéutico del cinc ante la COVID-19.^{13,28} De hecho, varios ensayos clínicos están todavía en proceso de desarrollo. Con respecto a la evidencia científica disponible actualmente, algunos trabajos han mostrado la utilidad y mejoría en la evolución de los pacientes, mientras que otros reportes indican ausencia de efectos terapéuticos.

En cuanto a la observación de efectos terapéuticos, un estudio mostró los casos de cuatro pacientes ambulatorios consecutivos con características clínicas de COVID-19 o su confirmación de laboratorio, que fueron tratados con tabletas de sales de cinc en dosis altas. Los pacientes 1 y 2 recibieron pastillas de citrato de cinc (23 mg de cinc elemental); el paciente 3 con citrato de cinc/gluconato de cinc (23 mg) y el paciente 4 con acetato de cinc (15 mg). Los cuatro pacientes experimentaron mejoría significativa en las medidas objetivas y sintomáticas de la enfermedad tras un día de tratamiento con dosis altas, lo que sugirió que el tratamiento con cinc tuvo un papel en la recuperación clínica. Cabe señalar que, aunque el tamaño de la muestra y el diseño del estudio son limitados, sugieren hallazgos iniciales para futuros ensayos.²⁹

En otro reporte del mismo autor, se describen 28 casos confirmados de COVID-19 que recibieron complementos con gluconato/citrato de cinc o acetato de cinc a dosis de 2 a 2.5 mg/kg al día. Se demostró alivio del cuadro clínico (constituido por fiebre, tos y dificultad respiratoria) después

de 7 días.³⁰ La media de la mejoría fue de 1.6 días después del inicio del tratamiento, pero de acuerdo con el grupo etario se observó que los pacientes de 40 años de edad o mayores tuvieron mejoría en un promedio de 2.1 días, mientras que en los pacientes menores de 40 años la mejoría fue en promedio de 1.4 días.³⁰

La posible utilidad de una formulación con sulfato de cinc (cápsulas con 50 mg de cinc elemental, dos veces al día durante 5 días) se evaluó en un estudio observacional retrospectivo (en 411 pacientes). Se reportó que el sulfato de cinc aumentó la frecuencia con la que los pacientes eran dados de alta y menor ingreso en la unidad de cuidados intensivos, lo cual sugirió que el sulfato de cinc podría ser útil en el manejo terapéutico de pacientes con COVID-19.³¹

En otro estudio se utilizó un régimen de formulación básica multicomponente (con componentes de venta libre) en una población con alto riesgo y multiexpuesta a la infección, con fines de prevenir la enfermedad. La fórmula básica de complementos utilizada incluyó: cinc y ionóforos de cinc; vitaminas C, D3 y E, y L-lisina.³² El grupo de prueba que cumplió con el régimen fue de 53 sujetos y el grupo control que no cumplió con el régimen fue de 60 sujetos (la edad promedio fue de 59 años; la proporción de sexo mujer:hombre fue de 69:40). El estudio obtuvo en sus resultados que la complementación con cinc (25 mg diarios) y los ionóforos de cinc, y algunos de los demás componentes de la formulación básica, fue eficaz como profilaxis contra la COVID-19 y otras enfermedades similares a la gripe. También observaron una relativa falta de eficacia profiláctica antigripal y anti-COVID-19 de la complementación con vitamina C o D3 en ausencia de cinc y de ionóforos de cinc.³² Los autores sugieren que este tipo de formulaciones podría ayudar a mitigar la propagación de la infección desde los portadores asintomáticos o presintomáticos y también amortiguar las

amenazas de infección de posteriores oleadas de la pandemia o de variantes del SARS-CoV-2.

Además de la administración por vía oral, otros trabajos se han enfocado en la administración del cinc por vía intravenosa, especialmente en dosis altas. En este sentido, un trabajo se enfocó en evaluar la seguridad, la viabilidad y el efecto biológico de la administración por vía intravenosa de dosis altas de cinc a pacientes con COVID-19. Se llevó a cabo un ensayo controlado, doble ciego con distribución al azar de fase IIa para comparar la administración de dosis altas de cinc contra un placebo en pacientes hospitalizados con COVID-19.³³ Se administró el tratamiento de prueba por día, durante un máximo de 7 días, hasta el alta hospitalaria o el fallecimiento del paciente. Se midió la concentración de cinc al inicio y durante el tratamiento y se observó a los pacientes para detectar efectos secundarios significativos. Para los pacientes elegibles, se asignó al azar y se administró el tratamiento a 33 participantes adultos (n = 15) o el placebo (n = 18). No se observó ningún efecto adverso grave a lo largo del estudio en un total de 94 administraciones por vía intravenosa de dosis altas de cinc. Aunque el estudio no pudo alcanzar su objetivo de inscripción de participantes, lo cual limitó el alcance de sus observaciones, proporcionó la primera evidencia que demuestra la seguridad y la viabilidad del tratamiento con cinc intravenoso y la capacidad de la administración por vía intravenosa de dosis altas de cinc para revertir la deficiencia de dicho biometal en la fase aguda asociada con COVID-19. Estos resultados apoyan la investigación adicional de este esquema de administración del cinc por vía intravenosa en ensayos controlados con distribución al azar más amplios.³³

Asimismo, en otros estudios no se detectó algún efecto terapéutico asociado con la administración de cinc. En un estudio amplio mediante una encuesta comunitaria se utilizó una aplicación denominada *COVID-19 Symptom Study* y se

registraron 445,850 individuos para obtener la información autorreportada sobre la infección por el SARS-CoV-2.³⁴ Esta aplicación se utilizó en la población general en el Reino Unido (n = 372,720), Estados Unidos (n = 45,757) y Suecia (n = 27,373). El estudio consideró el uso regular autodeclarado de complementos dietéticos (consumo constante durante los 3 meses previos) en las primeras oleadas de la pandemia y la confirmación de la infección por SARS-CoV-2 por una prueba RT-PCR o por una prueba serológica. El estudio reportó que en los participantes del Reino Unido, los que tomaban probióticos, ácidos grasos omega-3, multivitaminas o vitamina D tenían menor riesgo de infección por SARS-CoV-2; sin embargo, no se observó ningún efecto en los individuos que tomaban complementos de vitamina C, cinc o ajo.³⁴ Una limitación importante de este estudio fue utilizar datos autoinformados por los participantes, ya que esto pudo introducir sesgo de información, incluyendo una clasificación errónea o una interpretación incorrecta del efecto si los participantes comenzaron a tomar complementos después de la aparición de los síntomas de la enfermedad. También existe la posibilidad de que los participantes tuvieran síntomas de COVID-19, pero no se hubieran realizado ninguna prueba y luego comenzaron a tomar los suplementos.³⁴

En otro trabajo se planteó examinar si una dosis alta de cinc, de ácido ascórbico o de ambos reducía la gravedad o la duración de los síntomas en comparación con la atención habitual entre los pacientes ambulatorios con infección por SARS-CoV-2.³⁵ El ensayo clínico con distribución al azar, multicéntrico y en un solo sistema de salud incluyó 214 pacientes con infección por SARS-CoV-2. Los pacientes se distribuyeron al azar, en cuatro grupos, en una proporción de 1:1:1:1 para recibir durante 10 días gluconato de cinc (50 mg), ácido ascórbico (8000 mg), ambos agentes o el tratamiento estándar. El análisis de los resultados no mostró diferencias significativas en la duración de los síntomas entre los cuatro grupos de pacientes y se concluyó que el trata-

miento con cinc, ácido ascórbico, o ambos, no disminuyó significativamente la duración de los síntomas en comparación con un tratamiento estándar.³⁵

Para finalizar, es importante señalar que durante nuestra búsqueda de información no encontramos estudios realizados en México que evaluaran la administración terapéutica del cinc en pacientes con COVID-19, lo cual plantea la necesidad de realizar investigaciones clínicas al respecto, ya que podrían aportar información valiosa. Existe un estudio relevante en México de la administración de cinc en pacientes pediátricos con neumonía, de origen viral o bacteriana, que demostró que la administración de un complemento de sulfato de cinc en niños menores de 5 años (10 mg para niños menores de un año, 20 mg para niños mayores de un año) mejoró la saturación de oxígeno y el estado clínico en un menor número de horas, en comparación con el grupo placebo, independientemente de la edad, el peso, la estatura o el estado nutricional. Aunque no hubo diferencias en el tiempo de la estancia hospitalaria, los síntomas respiratorios se aliviaron más rápidamente.³⁶ Este ejemplo insiste en la necesidad de estudios clínicos con el cinc en el contexto de la enfermedad COVID-19. Aunque la mayoría de los niños con COVID-19 suelen padecer un cuadro leve o asintomático, el 10% de los infectados pueden manifestar un cuadro grave e incluso fallecer. La evidencia indica que los niños con obesidad o con desnutrición tienen mayor riesgo de padecer COVID-19 grave, por tanto, la regulación de la ingesta de micronutrientes podría utilizarse como estrategia para reducir las consecuencias de la enfermedad en esos pacientes.³⁷

Por lo anterior, sería adecuado diseñar e implementar en México terapias coadyuvantes que sirvan como soporte metabólico para los diferentes grupos de pacientes y establecer guías médicas que indiquen su prescripción, debido a que actualmente no se han establecido las dosis

suprafisiológicas de micronutrientes que puedan prevenir o mejorar los resultados clínicos. Para ello será necesario diseñar protocolos que demuestren los efectos a nivel bioquímico y nutricional en el tratamiento de ese tipo de pacientes.³⁸ En particular, en el caso de pacientes que no requieran cuidados intensivos, se recomienda mantener las condiciones nutricionales adecuadas, de lo contrario, deben aportarse complementos que incluyan cinc y otros nutrimentos importantes (antioxidantes, vitamina E, hierro y selenio).³⁹

CONCLUSIONES

La evidencia científica y clínica de varios estudios demuestra que la deficiencia de cinc es un factor importante a considerar en los pacientes con COVID-19, ya que puede implicar mal pronóstico ante la enfermedad. Por tanto, podría ser un marcador bioquímico útil por evaluar en dichos pacientes hospitalizados.

El reto actual para determinar el valor terapéutico del cinc ante la enfermedad COVID-19 está en definir las modalidades óptimas para el tratamiento, como la formulación más adecuada de los complementos de cinc, la dosis, la duración del tratamiento y la vía de administración. Aunque no hay todavía un criterio unificado sobre el beneficio terapéutico del cinc en el manejo de pacientes con COVID-19, se plantea que la administración de dosis altas, bajo vigilancia médica, sería un factor importante. Consideramos que la evidencia científica reportada puede ser valiosa para el diseño de ensayos clínicos en México y en otros países latinoamericanos, con la finalidad de estudiar las ventajas que podría ofrecer el cinc ante la COVID-19.

El diseño y la evaluación de protocolos de investigación clínica con micronutrientes como el cinc permitirán definir las dosis suprafisiológicas con efecto terapéutico, para prevenir o mejorar los resultados clínicos y poder establecer guías médicas de referencia para nuestro

país. Esto podría ser de especial interés para proteger a las poblaciones más vulnerables como la pediátrica.

Esta simple y accesible medida podría servir de apoyo a la vacunación, considerando que algunas de las nuevas variantes del SARS-CoV-2 se han reportado como de preocupación, por ser altamente infecciosas aun en pacientes vacunados.

REFERENCIAS

1. Wessels I, Rolles B, Rink L. The potential impact of zinc supplementation on COVID-19 pathogenesis. *Front Immunol* 2020; 11 (July): 1-11. doi: 10.3389/fimmu.2020.01712.
2. Mossink JP. Zinc as nutritional intervention and prevention measure for COVID-19 disease. *BMJ Nutr Prev Heal* 2020; 3 (1): 111-117. doi: 10.1136/bmjnp-2020-000095.
3. Rani I, Goyal A, Bhatnagar M, Manhas S, et al. Potential molecular mechanisms of zinc- and copper-mediated antiviral activity on COVID-19. *Nutr Res* 2021; 92. doi:10.1016/j.nutres.2021.05.008
4. Wessels I, Maywald M, Rink L. Zinc as a gatekeeper of immune function. *Nutrients* 2017; 9 (12): 9-12. doi:10.3390/nu9121286.
5. Haase H, Rink L. The immune system and the impact of zinc during aging. *Immun Ageing* 2009; 6. doi:10.1186/1742-4933-6-9.
6. Mocchegiani E, Romeo J, Malavolta M, Costarelli L, et al. Zinc: Dietary intake and impact of supplementation on immune function in elderly. *Age (Omaha)* 2013; 35 (3). doi:10.1007/s11357-011-9377-3.
7. Gammoh NZ, Rink L. Zinc in infection and inflammation. *Nutrients* 2017; 9 (6). doi:10.3390/nu9060624.
8. Mayor-Ibarguren A, Busca-Arenzana C, Robles-Marhuenda Á. A hypothesis for the possible role of zinc in the immunological pathways related to COVID-19 infection. *Front Immunol* 2020; 11: 1736. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01736>.
9. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The role of zinc in antiviral immunity. *Adv Nutr* 2019; 10 (4). doi:10.1093/advances/nmz013.
10. Wang H, Li X, Li T, Zhang S, et al. The genetic sequence, origin, and diagnosis of SARS-CoV-2. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2020; 39 (9). doi: 10.1007/s10096-020-03899-4.
11. Díaz-Castrillón FJ, Toro-Montoya AI. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. *Med y Lab* 2020; 24 (3). doi:10.36384/01232576.268.
12. Wessels I, Rolles B, Slusarenko AJ, Rink L. Zinc deficiency as a possible risk factor for increased susceptibility and severe progression of Corona Virus Disease 19. *Br J Nutr* 2022; 127 (2): 214-232. doi:10.1017/S0007114521000738.

13. Joachimiak MP. Zinc against covid-19? Symptom surveillance and deficiency risk groups. *PLoS Negl Trop Dis* 2021; 15 (1). doi:10.1371/journal.pntd.0.
14. Aguilera-Eguía R. ¿Revisión sistemática, revisión narrativa o metaanálisis? *Rev la Soc Esp del Dolor* 2014; 21 (6). doi:10.4321/s1134-80462014000600010.
15. Rubio C, González Weller D, Martín-Izquierdo RE, Revert C, Rodríguez I, Hardisson A. El zinc: Oligoelemento esencial. *Nutr Hosp* 2007; 22 (1). doi: <https://doi.org/10.23853/bsehm.2001.0510>.
16. Romo-Romo A, Reyes-Torres CA, Janka-Zires M, Almeda-Valdés P. El rol de la nutrición en la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). *Rev Mex Endocr* 2019; 7 (3). <https://doi.org/10.24875/rme.20000060>.
17. Maares M, Haase H. A guide to human zinc absorption: General overview and recent advances of in vitro intestinal models. *Nutrients* 2020; 12 (3). doi: <https://doi.org/10.3390/nu12030762>.
18. Hara T, Takeda TA, Takagishi T, Fukue K, Kambe T, Fukada T. Physiological roles of zinc transporters: molecular and genetic importance in zinc homeostasis. *J Physiol Sci* 2017; 67 (2): 283-301. doi:10.1007/s12576-017-0521-4.
19. Eby GA. Zinc lozenges as cure for the common cold - A review and hypothesis. *Med Hypotheses* 2010; 74 (3). doi:10.1016/j.mehy.2009.10.017.
20. Hemila H. Zinc lozenges may shorten the duration of colds: a systematic review. *Open Respir Med J* 2011; 5. doi: 10.2174/1874306401105010051.
21. Eby GA. Zinc lozenges: Cold cure or candy solution chemistry determinations. *Biosci Rep* 2004; 24 (1). doi:10.1023/B:BIRE.0000037754.71063.41.
22. Skalny AV, Rink L, Ajsuvakova OP, Aschner M, et al. Zinc and respiratory tract infections: Perspectives for COVID-19 (Review). *Int J Mol Med* 2020; 46 (1): 17-26. doi:10.3892/ijmm.2020.4575.
23. Heller RA, Sun Q, Hackler J, Seelig J, et al. Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age and selenoprotein P as composite biomarker. *Redox Biol* 2021; 38: 101764. doi:10.1016/j.redox.2020.101764.
24. Gonçalves TJM, Gonçalves SEAB, Guarnieri A, Risegato RC, et al. Association between low zinc levels and severity of acute respiratory distress syndrome by new coronavirus SARS-CoV-2. *Nutr Clin Pract* 2021; 36 (1): 186-191. doi:10.1002/ncp.10612.
25. Vogel-González M, Talló-Parra M, Herrera-Fernández V, Pérez-Vilaró G, et al. Low zinc levels at admission associates with poor clinical outcomes in SARS-CoV-2 infection. *Nutrients* 2021; 13 (2): 562. doi:10.3390/nu13020562.
26. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG), Brown KH, Rivera JA, et al. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) technical document #1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food Nutr Bull* 2004; 25 (1 Suppl 2): S99-S203.
27. Skalny AV, Timashev PS, Aschner M, Aaseth J, et al. Serum zinc, copper, and other biometals are associated with COVID-19 severity markers. *Metabolites* 2021; 11 (4): 244. doi:10.3390/metabo11040244.
28. Chinni V, El-Khoury J, Perera M, Bellomo R, et al. Zinc supplementation as an adjunct therapy for COVID-19: Challenges and opportunities. *Br J Clin Pharmacol* 2021; 87 (10): 3737-3746. doi:10.1111/bcp.14826.
29. Finzi E. Treatment of SARS-CoV-2 with high dose oral zinc salts: A report on four patients. *Int J Infect Dis* 2020; 99: 307-309. doi:10.1016/j.ijid.2020.06.006
30. Finzi E, Harrington A. Zinc treatment of outpatient COVID-19: A retrospective review of 28 consecutive patients. *J Med Virol* 2021; 93 (5): 2588-2590. doi:10.1002/jmv.26812.
31. Carlucci PM, Ahuja T, Petrilli C, Rajagopalan H, Jones S, Rahimian J. Zinc sulfate in combination with a zinc ionophore may improve outcomes in hospitalized COVID-19 patients. *J Med Microbiol* 2020; 69 (10): 1228-1234. doi:10.1099/jmm.0.001250.
32. Margolin L, Luchins J, Margolin D, Margolin M, Lefkowitz S. 20-week study of clinical outcomes of over-the-counter COVID-19 prophylaxis and treatment. *J Evid Based Integr Med* 2021; 26: 2515690X211026193. doi:10.1177/2515690X211026193.
33. Patel O, Chinni V, El-Khoury J, Perera M, et al. A pilot double-blind safety and feasibility randomized controlled trial of high-dose intravenous zinc in hospitalized COVID-19 patients. *J Med Virol* 2021; 93 (5): 3261-3267. doi:10.1002/jmv.26895
34. Louca P, Murray B, Klaser K, Graham MS, et al. Modest effects of dietary supplements during the COVID-19 pandemic: insights from 445 850 users of the COVID-19 Symptom Study app. *BMJ Nutr Prev Health* 2021; 4 (1): 149-157. doi:10.1136/bmjnph-2021-000250
35. Thomas S, Patel D, Bittel B, Wolski K, et al. Effect of high-dose zinc and ascorbic acid supplementation vs usual care on symptom length and reduction among ambulatory patients with SARS-CoV-2 infection: The COVID A to Z randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 2021; 4 (2): e210369. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.0369.
36. Acevedo-Murillo JA, García León ML, Firo-Reyes V, Santiago-Cordova JL, Gonzalez-Rodriguez AP, Wong-Chew RM. Zinc supplementation promotes a Th1 response and improves clinical symptoms in fewer hours in children with pneumonia younger than 5 years old. A randomized controlled clinical trial. *Front Pediatr* 2019; 7. doi:10.3389/fped.2019.00431.
37. León-Lara X, Vargas-Castillo A, Ávila-Nava A, Guevara-Cruz M, Serralde-Zúñiga AE, Medina-Vera I. Hypothesis regarding the connections between severe COVID-19 in children and nutrition: A narrative review. *Nutr Hosp* 2021; 38 (3). doi:10.20960/nh.03452.
38. Román M, Alva A, Pinzón A, Carvajal K. Papel inmunomodulador y antioxidante del zinc y el selenio en el tratamiento coadyuvante de infecciones respiratorias graves. *Rev Educ Bioquímica* 2016; 35 (1).
39. De la Cruz-Castillo Pineda JC. Inmunonutrición y COVID-19. *Med Int Méx* 2020; 36 (Suplemento 4): S40-S42. <https://doi.org/10.24245/mim.v36id.4974>.