

Vitamina C y resfriado común

R.M. Douglas
E.B. Chalker
B. Treacy

Traducción española:
Blanca Román,
Grupo de Investigación
en Nutrición
Comunitaria.
Universidad de
Barcelona,
Universidad de
Las Palmas de
Gran Canaria.
Supervisión:
Luis Serra Majem,
Director Grupo de
Investigación en
Nutrición Comunitaria.
Universidad de
Barcelona,
Universidad de
Las Palmas de
Gran Canaria

Correspondencia:
Prof. Robert Douglas
Director National Centre for
Epidemiology and
Population Health
The Australian National
University Canberra
Australian Capital Territory
0200 Australian
E-mail:
Bob.Douglas@anu.edu.au

Objetivos

Determinar si la administración de vitamina C por vía oral durante los meses de invierno, ya sea diariamente (como medida preventiva) o bien al inicio de los síntomas del resfriado (como tratamiento), reduce la incidencia o mejora los síntomas del resfriado común.

Estrategia de búsqueda

La primera parte de esta revisión sólo se ocupa de trabajos incluidos en dos revisiones de ensayos publicadas por Kleijnen en 1989 y Hemila en 1992. Tras una búsqueda bibliográfica estos autores incluyeron varios ensayos y obtuvieron conclusiones ligeramente diferentes respecto de la magnitud de los efectos beneficiosos.

Versiones posteriores de esta revisión Cochrane nos permitirán una evaluación de todos los estudios disponibles, incluso los no estimados por Kleijnen y Hemila. En búsquedas ulteriores a la publicación de esas dos revisiones, en la biblioteca Cochrane y en MEDLINE no se encontraron ensayos sobre el resfriado común que estos autores no hubieran considerado.

Criterios de selección

En esta búsqueda se incluyen los 30 ensayos que formaban parte de las dos revisiones de Hemila y Kleijnen.

Obtención y análisis de datos

Cada uno de esos 30 ensayos, incluidos en 19 publicaciones diferentes, fueron evaluados por dos observadores independientes. Los resultados de ensayos que evaluaban los efectos de la administración de dosis de mantenimiento de vitamina C con propósito profiláctico y terapéutico se consideraron por separado de los de aquellos que sólo buscaban el efecto terapéutico, una vez aparecidos los síntomas del resfriado.

Las dosis menores y mayores de 1 g/día de vitamina C también se evaluaron por separado.

La revisión se ha basado sólo en material publicado; se han recopilado datos de las publicaciones sobre incidencia, duración y gravedad de los síntomas del resfriado en los sujetos estadia-

dos, y también se ha informado la evidencia de efectos secundarios.

Resultados principales

La evidencia de estos 30 ensayos muestra que la vitamina C con fines profilácticos, incluso en dosis de 1 g/día durante varios meses al año, no ejerce un efecto beneficioso sobre la incidencia del resfriado común.

Tanto en los ensayos con una dosis profiláctica de mantenimiento como en los que evaluaban una dosis de tratamiento se registró un efecto terapéutico beneficioso consistente, aunque modesto, sobre la duración de los síntomas del resfriado, con reducciones que variaron entre un 0,7% y un 39%.

De estos estudios no se obtiene una evidencia clara de los beneficios relativos proporcionados por los diferentes regímenes o dosis de vitamina C. De todos modos, en aquellos que sólo analizaron los efectos terapéuticos después de aparecidos los síntomas del resfriado hay cierta evidencia de que las dosis grandes (8 g como dosis única) son más beneficiosas que otras dosis menores.

Aunque en general tales efectos son considerablemente menores que los proclamados por Pauling, no pueden menospreciarse, teniendo en cuenta la magnitud mundial de la morbilidad del resfriado común en la comunidad, la evidencia sugestiva —presente en algunos ensayos— de cierto impacto de la vitamina C sobre los síntomas sistémicos y la posible eficacia de ésta en ciertos grupos vulnerables en particular.

Conclusiones del revisor

La administración a largo plazo de altas dosis diarias de vitamina C para prevenir los resfriados no es respaldada por la evidencia de estos ensayos.

Hay un modesto y relativamente consistente efecto beneficioso, en términos de duración de los síntomas, que en apariencia puede deberse a la ingestión de dosis relativamente altas de esta vitamina. Este beneficio se observó tanto en ensayos que evaluaban el efecto profiláctico de dosis diarias altas (mayores que 1 g) como en los que se centraron en los efectos de una dosis única administrada tras la aparición de los síntomas.

La relación entre dosis y efecto terapéutico necesita más investigaciones.

Antecedentes

Persiste la controversia sobre el efecto del ácido ascórbico (vitamina C) por vía oral en la prevención y tratamiento de las infecciones inespecíficas del tracto respiratorio superior. Se han hecho muchos ensayos clínicos con diferentes dosis —profilácticas, terapéuticas o con ambos propósitos— y los esfuerzos para sintetizar o resumir sus resultados son considerables.

Linus Pauling (1971) llevó a cabo un metaanálisis de cuatro ensayos publicados en la época; sobre la base de sus resultados apostó por la ingestión regular de dosis altas —de 1 a 3 g/día— ya que las consideró capaces de reducir la incidencia de resfriados y disminuir ampliamente su gravedad. Su revisión de esos ensayos y la persistente defensa de sus hallazgos estimularon, en los años setenta, la eclosión de nuevos ensayos clínicos con altas dosis de vitamina C y una evaluación de TC Chalmers (1975) de las evidencias obtenidas hasta 1975. Luego de estudiar ocho ensayos que consideró de calidad apropiada, este autor llegó a la conclusión de que la administración de vitamina C tenía poco que ofrecer en cuanto al tratamiento o prevención del resfriado común. Tras la revisión de un amplio análisis cualitativo de los datos publicados, Briggs (1984) así como Dikes y Meier (1975) llegaron a conclusiones similares.

En 1989 Kleijnen y colegas revisaron 61 ensayos de calidad y rango de dosis muy variables. De los realizados antes de 1970 ninguno obtuvo una alta calificación metodológica, sólo 11 estudios a doble ciego que evaluaban efectos profilácticos y terapéuticos reunían, para estos autores, una calidad adecuada. Su conclusión fue que no había efecto alguno sobre la incidencia pero sí una reducción en la duración de los síntomas, que podía llegar a ser del 10%, a pesar de que cuatro de los once ensayos no mostraban beneficio significativo alguno.

En época más reciente, Hemila (1992, 1994, 1995, 1996a, 1996b) dio a conocer una serie de revisiones y análisis muy minuciosos de los ensayos controlados publicados. También describió (1995) una serie de errores en la presentación de los datos en las revisiones, tan influyentes, de Thomas Chalmers, y mediante un reanálisis de los ensayos de Chalmers con por lo menos un gramo diario de ácido ascórbico puso en evidencia un efecto terapéutico significativo, sobre la duración de los síntomas, en quienes recibieron el fármaco activo.

En una serie de ensayos clínicos con placebo —publicados desde 1971— que Hemila revisó en 1992 y en los que se usó una dosis profiláctica diaria de un gramo o más de ácido ascórbico como fármaco activo, no se halló una reducción consistente en la incidencia de resfriados. En general, en estos ensayos hubo un significativo aunque variable efecto terapéutico en la reducción de los días con síntomas. Este autor calculó el promedio del porcentaje de reducción de los días con síntomas de los 21 estudios y halló que era del 23%. También mostró

que en algunos grupos de los diferentes ensayos (individuos físicamente estresados o con dietas relativamente bajas en vitamina C) se observaba una reducción de la incidencia con tomas profilácticas (Hemila, 1996^a; Hemila, 1997).

En esta revisión pretendemos evaluar por separado evidencias para las dos preguntas siguientes:

- a) ¿La suplementación regular con altas dosis de vitamina C reduce la incidencia de resfriados?
- b) ¿La ingestión de altas dosis de vitamina C al inicio del resfriado tiene algún efecto terapéutico?

De todas maneras, muchos de los estudios pretenden evaluar ambos aspectos, para lo cual comparan la ingestión diaria durante el invierno de grandes dosis de ácido ascórbico con un placebo, que en algunos casos contiene dosis bajas de ácido ascórbico (suficientes para alcanzar los requerimientos diarios de 10 a 30 mg). En algunos ensayos de la administración profiláctica, los efectos terapéuticos se producen al añadir dosis de choque al inicio de los síntomas del resfriado.

Pero la mayoría de autores tan sólo han explorado los efectos terapéuticos de regímenes profilácticos con altas dosis continuadas, comparando la gravedad o duración de los síntomas de estos sujetos con los de quienes toman placebo o bajas dosis de mantenimiento.

Conviene destacar que incluso en ensayos en los que se comparan comprimidos del fármaco y de placebo, los participantes ingerirán cantidades variables de ácido ascórbico en la dieta.

En esta primera edición de nuestra revisión Cochrane acerca de este tema, hemos decidido concentrar nuestra atención sólo en los “ensayos controlados” admitidos por Hemila y en los 11 RCT cuyo método fue considerado apropiado por Kleijnen y col., ya que los recientes y minuciosas revisiones de estos autores han puesto distinto énfasis en la metodología del ensayo así como en la magnitud e importancia de los beneficios terapéuticos observados. Por consiguiente, todos los estudios de esta revisión se han llevado a cabo en la era post Pauling. Hemila incluyó 10 de los 11 ensayos considerados por Kleijnen, pero también otros que éste había rechazado por no ser controlado, aleatorizados y doble ciego (el undécimo ensayo usaba una dosis diaria menor de 1 g/día y por lo tanto era inadmisibles para Hemila). Una búsqueda en MEDLINE y otra en la biblioteca Cochrane no han localizado estudios sobre este tema desde la revisión de Hemila en 1992.

En la próxima etapa de nuestra revisión intentamos extender la red para incluir todos los ensayos identificados; realizamos nuestra propia evaluación de la calidad del ensayo, y revisamos los temas de los subgrupos y la población vulnerable, que repetidamente generan polémica por su posible aporte a la confusión que reina en el debate sobre el papel de la vitamina C.

Objetivos

Determinar si la administración oral de vitamina C —en forma diaria durante el invierno (como medida preventiva) o tras la aparición de los síntomas del resfriado (como tratamiento)— reduce la incidencia o mejora los síntomas del resfriado.

En esta primera edición de esta revisión incluimos ensayos llevados a cabo desde 1971 admitidos en revisiones sistemáticas recientes de la literatura. Todos son posteriores a la era Pauling, se realizaron durante un período de mejora de la metodología de los ensayos y proporcionan las bases para el debate reciente sobre este tema.

Hemos revisado los datos relacionados con la dosis, la naturaleza de los sujetos, y la calidad y tamaño de los estudios.

Criterios para la valoración de los estudios de esta revisión

Tipos de participantes

Niños y adultos de ambos sexos, cualquiera que sea su edad. En el grupo niños se incluyen los menores de 12 años.

Los estudios se clasifican como A (sólo adultos), C (sólo niños), AC (niños y adultos), U (no se especifica la edad de los participantes), M (hombres), F (mujeres), MF (hombres y mujeres) y S (no se especifica el sexo).

Al final del resumen de cada artículo, en la sección de la revisión titulada “Descripción de los estudios”, se relacionan una serie de descriptores referidos a cada ensayo.

Tipos de intervención

La única intervención que se considera es la administración oral de ácido ascórbico y de placebo. En la sección de la revisión “Descripción de los estudios”, al final de cada resumen, aportamos un breve descriptor que sintetiza el tipo de intervención, la naturaleza y tamaño de la población objeto de estudio y nuestra evaluación de la calidad del informe publicado.

Profilaxis

Los estudios profilácticos se han clasificado en el descriptor por dosis de vitamina C y una designación de la dosis profiláctica utilizada, que será, por ejemplo, D1G (un gramo diario). Cuando se haya utilizado una dosis terapéutica, ya sea en lugar de la dosis profiláctica o además de ella, se muestra como T (dosis) (días) por ejemplo T (3G) (1d).

Tipo de medidas de resultado

Teniendo en cuenta que la mayoría de los estudios evaluaron tanto el efecto profiláctico de la dosis de manteni-

miento sobre la incidencia del resfriado como el efecto terapéutico de esa dosis sobre la duración de la enfermedad, siempre que fue posible se evaluaron los siguientes resultados:

Evidencias en la aparición del resfriado: para la evaluación de esta variable casi todos los ensayos se han basado en el diagnóstico del propio sujeto y en la estimación subjetiva de la gravedad o duración de los síntomas. No fue posible aplicar una definición estándar de resfriado en toda la serie de ensayos, a pesar de que ello hubiera sido lo correcto.

La medida básica de “incidencia” fue el número de resfriados referidos u observados por la persona durante el período de observación.

Duración de los síntomas del resfriado: es el índice de gravedad utilizado habitualmente; cuando fue posible se calculó por persona durante el período de estudio y por episodio.

Otros indicadores de la gravedad del resfriado: los días de permanencia en casa y el ausentismo laboral o escolar —usados con frecuencia como indicadores de gravedad— se han utilizado en el análisis cuando aportaron medidas de precisión adecuadas.

Algunos autores han desarrollado elaboradas escalas de síntomas de gravedad, mediante diarios y escalas de evaluación individuales de los síntomas del resfriado. El sistema difiere, pero cuando una escala de gravedad se empleó en forma rigurosa, hemos tratado de usarla para intentar comparar las diferencias en la evaluación media de la gravedad entre los distintos estudios.

Evidencia de posibles efectos secundarios de la medicación: se recogió el número de individuos que informaron efectos secundarios en el grupo activo y en el control.

En esta primera etapa de la revisión no hemos establecido contacto con los autores, ya que muchos de estos estudios tienen más de veinte años.

Tipos de estudios

Todos los estudios incluidos en esta revisión son ensayos clínicos por asignación al azar o controlados. Hemos evaluado su calidad en función del ocultamiento del tratamiento asignado y de la calidad en sí, con una puntuación de hasta 30.

En la primera etapa de la revisión aportamos datos de cada uno de los estudios incluidos en la revisión de Hemila (1992) y los aceptados por su calidad por Kleijnen (1989).

Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios

Ver: estrategia de búsqueda del Collaborative Review Group (Grupo Colaborador de Revisión).

Nuestra estrategia de búsqueda para la etapa 1 de esta revisión consistió en concentrarnos en los resultados de los ensayos estudiados en las recientes revisiones de Kleijnen y Hemila.

Para la etapa 2, que aparecerá en la próxima edición de esta revisión, consideraremos todos los ensayos conocidos, incluidos los listados en las bibliografías de Kleijnen y col., Hemila y todos las demás revisiones de las que tengamos constancia. Continuaremos buscando en la biblioteca Cochrane, en MEDLINE y en las bibliografías de todos los ensayos localizados.

Métodos de la revisión

Los términos “resfriado” y “coriza” se usan de manera poco específica en la literatura y en estos ensayos; es necesaria una definición de los casos más rigurosa que la actual. En esta revisión este tema demanda una solución simple, ya que la definición dependió de lo referido por los participantes de los ensayos.

Como índice de prevención hemos usado la media de resfriados por persona que recibió vitamina C durante el período de estudio, expresada como la relación entre el número de los que lo padecen y el de los que recibieron placebo.

Como índice de beneficio terapéutico hemos considerado días de resfriado por enfermedad y, en un caso, evaluación media de gravedad por enfermedad. Lamentablemente, sólo un estudio aportó evidencia suficiente para evaluar los resultados con este criterio.

Los días de duración del resfriado por persona y los de ausentismo laboral o escolar —expresados como la relación entre el número de receptores de ácido ascórbico y de placebo— a veces en los ensayos profilácticos se utilizaron como medida del resultado, lo cual junta los efectos preventivos y terapéuticos en una sola medida.

Hemos agrupado juntos y calculado el resumen de las valoraciones de los efectos en tres grupos básicos:

- a) ensayos en los que se administró como profilaxis un gramo o más de vitamina C por día en el grupo activo, con o dosis de carga adicional al inicio de los síntomas o sin ésta;
- b) aquellos en los que la dosis diaria profiláctica era menor que 1 g, y
- c) otros que sólo evaluaron el efecto terapéutico de dosis diarias mayores que 1g.

Del material publicado hemos evaluado tres factores que podrían influir en el resultado:

- capacidad de ocultar la distribución de los grupos,
- calidad de la puntuación y
- habilidad para distinguir el placebo.

Descripción de los estudios

Las once publicaciones incluidas en la revisión de Kleijnen eran: Anderson, 1972; Anderson, 1974; Coulehan, 1974; Anderson, 1975; Karlowski, 1975; Coulehan, 1976; Ludvigsson, 1977; Miller, 1977; Pitt, 1979; Carr, 1981, y Bancalari, 1984.

La revisión de Hemila incluyó 18 publicaciones, realizadas desde 1970, de ensayos en los que se administraron dosis profilácticas de al menos un 1 g/día de vitamina C, y que eran, a juicio de este autor, adecuadas desde el punto de vista metodológico. Admitió todas las publicaciones tomadas por Kleijnen excepto la de Anderson (1975) (con dosis menores que 1 g/día) y además incorporó los estudios de Charleston, 1972; Elliott, 1973; Schwartz, 1973; Sabiston, 1974; Clegg, 1975; Elwood, 1976; Briggs, 1984, y Mink, 1988, no considerados aptos por Kleijnen a pesar de que todos, excepto Briggs, 1984, y Mink, 1988, aparecían en la bibliografía de Kleijnen.

A continuación se muestra un breve resumen de estas diecinueve publicaciones, que contienen informes de 30 estudios independientes que se muestran en el estado uno de esta revisión.

Cada resumen va seguido de uno o una serie de descriptores que aportan una síntesis de los siguientes atributos de uno o más ensayos presentados en aquella publicación: adultos o niños (A o C, o AC), sexo (M, F o MF), dosis (ver la sección de los tipos de intervención), puntuación asignada (A, B o C), puntuación de calidad (hasta un máximo de 30), capacidad de distinguir el placebo (R, I o ? – ver “Calidad metodológica”) y número de receptores de fármaco/número de receptores de placebo.

La “Tabla de estudios incluidos” aporta un repaso breve y puntuación de calidad de los 30 estudios, para aquellos lectores que quieran menos detalles de las publicaciones.

Anderson, 1972. Anderson T W, Reid DBW, Beaton GH. Vitamin C and the common cold: a double-blind trial. *Can Med Assoc J.* 1974; 503-508 vol 107.

Es un ensayo cuidadosamente realizado en el que se admitieron 818 adultos de la comunidad, que recibían dosis profilácticas y terapéuticas de vitamina C. En los dos meses de estudio el número de individuos libres de enfermedad fue significativamente mayor en el grupo tratado, en el que también hubo un 30% menos de días de inactividad (en casa o sin trabajar, $p < 0,001$). La reducción en los días de inactividad pareció deberse a una menor incidencia de síntomas constitucionales (A/MF/D1GT4G(3d)/A/27/I/407/411).

Charleston, 1972. Charleston, S. S. and K. M. Clegg (1972). Ascorbic acid and the common cold. *Lancet.* 1972:1401-1402, vol 1.

Es una carta en la que se describe un ensayo de 15 semanas, realizado en Glasgow, con 90 adultos que du-

rante ese tiempo tomaron una cápsula diaria de un gramo de vitamina o de placebo. La investigación no era a doble ciego y no se dan datos del método de muestreo al azar. Se produjeron 1,86 resfriados por persona en el grupo placebo y 0,94 en el de intervención. La duración media del resfriado fue de 3,5 días en el grupo de intervención y de 4,2 días en el grupo control (A/S/D1G/C/12/?/47/43).

Elliott, 1973. Elliott B. Ascorbic Acid efficacy in the prevention of symptoms of respiratory infection on a Polaris submarine. *Int Res Com Sys* 1973 (73-5)12-3-1.

Es un resumen breve de un ensayo llevado a cabo entre 70 individuos de la tripulación de un submarino Polaris, en un período de diez semanas, que sólo incluyó hombres adultos y una dosis profiláctica diaria de 2 g de vitamina C. Mientras que no hubo diferencias consistentes en la incidencia de congestión nasal y estornudos, entre los 37 individuos que recibieron vitamina C sólo se registró 37%, 28%, 40% y 31%, respectivamente, de los días de morbilidad debidos a ronquera, angina, tos no productiva y tos productiva, y en el grupo placebo hubo un total de 36, 107, 42, y 72 días de morbilidad debida a esos síntomas. Los detalles son superficiales, pero sugieren que el ensayo fue realizado con rigor y que el placebo era indistinguible del compuesto activo. El método de distribución no está descrito en forma correcta (A/M/D2G/B/24/I/37/33).

Schwartz, 1973. Schwartz AR, Togo Y, Hornick RB, Tominaga S, Gleckman RA. Evaluation of the efficacy of ascorbic acid in prophylaxis of induced rhinovirus 44 infection in man. *J Infect Dis* 1973; 128(4):500-505. Este es un cuidadoso estudio experimental que incluyó 21 voluntarios (reclusos varones adultos) en quienes no se habían detectado anticuerpos contra rinovirus 44. Se les inoculó este virus después de tomar 3 g diarios de ácido ascórbico o placebo durante una semana, régimen que se mantuvo durante dos semanas después de la inoculación. Todos los participantes se infectaron. No hubo diferencias en la secreción viral o en los anticuerpos, pero el pico de los síntomas clínicos se produjo un día antes en los que recibían vitamina C y en el día 4 eran significativamente menores en el grupo intervención, de 11 individuos, que en el grupo placebo, de 10. Los autores no quedaron impresionados por las diferencias en los síntomas entre los dos grupos, a pesar de que las diferencias observadas son compatibles con un efecto terapéutico en aquellos que cayeron enfermos (A/M/D3G/B/26/?/11/10).

Anderson, 1974. Anderson TW, Suranyi G, Beaton GH. The effect on winter illness of large doses of vitamin C. *Can Med Assoc J.* 1974, 111:31-36.

Esta es la secuela del estudio de 1972 del mismo grupo. Tras haber obtenido un efecto convincente con una dosis combinada profiláctica y terapéutica, los autores buscaban encontrar —en este amplio estudio de 3.250 adultos que incluía dos grupos placebo— el calendario óptimo de dosificación. Pero hubo un 33% de abandonos, lo

cuál provocó que uno de los grupos placebo no fuera comparable y cierta incertidumbre sobre el significado de los resultados. Ninguno de los que recibieron vitamina C mostró diferencias significativas en la sensación de enfermedad con el grupo placebo, pero los resultados eran compatibles con un efecto beneficioso de pequeña magnitud, tanto del régimen terapéutico como del profiláctico, y un efecto de algún modo de mayor magnitud del régimen combinado. El diseño del estudio incluyó un rango de ocho veces la dosis profiláctica (desde 0,25 g/día hasta 2 g/día) y de dos veces la dosis terapéutica (desde 4 g hasta 8 g el día uno de la enfermedad). No hubo una relación dosis-respuesta consistente en beneficio de la dosis profiláctica, pero al duplicar la dosis terapéutica se registró una tendencia beneficiosa firme sobre la complejidad de los síntomas y la discapacidad debida a la infección. Las conclusiones de los autores son cautelosas, pero apoyan un modesto efecto beneficioso de la dosis terapéutica y proponen considerar dosis mucho menores en los regímenes profilácticos (A/MF/D1GT4G(1d)/A/27/I/277/578) (A/MF/D1G/A/27/I/275/578) (A/MF/D2G/A/27/I/308/578)(A/MF/O,25G/A/27/I/331/578) (A/MF/T4G(1d)/A/27/I/275/578) (A/MFT/8G(1d)/A/27/I/ 305/578).

Coulehan, 1974. Coulehan, J. L., K. S. Reisinger, et al. (1974). Vitamin C prophylaxis in a boarding school. *N Engl J Med* 290(1): 6-10.

Este estudio incluyó dos grupos de una escuela de indios Navajos, quienes durante 14 semanas recibieron dos niveles diferentes de dosis: 1 g/día para los niños de las clases 1 hasta la 4 (de 6-10 años) y 2 g/día para los de las clases 5 a 8 (de 10 a 15 años). En apariencia el placebo era indistinguible, pero la asignación se realizó por listado alternativo en las listas de clase. Los observadores y los participantes desconocían la asignación. La medida de los resultados fueron los episodios de enfermedad con tratamiento médico y los días de enfermedad observados por una enfermera de guardia en una muestra 1:13 de días disponibles. Los niveles de vitamina C en sangre se midieron en una muestra de los participantes. Aunque en el número de episodios respiratorios no hubo diferencias en los grupos tratados, los que recibieron vitamina C refirieron menos días de morbilidad, tanto en el grupo de los mayores (34%) como en el de los más jóvenes (28%). Entre los niños tratados con vitamina C se registró un número significativamente mayor sin ningún día de enfermedad en el período de estudio. (C/MF/D1G/C/26/I/190/192) (C/MF/D2G/C/26/I/131/128).

Sabiston, 1974. Sabiston BH, Radomski MW, (1974). Health Problems and Vitamin C in Canadian Northern Military operations, Defence Research Board DCIEM Report No 74-R-102.

Estudio del personal militar del norte del Canadá que participaba en ejercicios de invierno. Incluyó 56 hombres adultos en cada uno de los dos grupos, placebo y vitamina C (1 g/día). Los autores concluyeron que la

vitamina C influía significativamente en la incidencia total de resfriados, tanto en el nivel individual como grupal; sin embargo, no influyó en la duración de los síntomas locales del resfriado. No obstante, en el grupo tratado con vitamina C no hubo una disminución significativa de la duración de los síntomas constitucionales. El estudio señala una reducción de los niveles séricos de vitamina C después de realizar ejercicios en tierra (A/M/D1G/B/24/I/56/56).

Anderson, 1975. Anderson, T. W., G. H. Beaton, et al. (1975). Winter illness and vitamin C: the effect of relatively low doses. *Can Med Assoc J* 112(7): 823-826.

Después de una asignación al azar a uno de los tres grupos de tratamiento, 622 voluntarios recibieron vitamina C o placebo —dosis de mantenimiento de 500 mg una vez por semana— y una dosis terapéutica de 1.500 mg en el primer día y 1.000 mg en los próximos 4 días de cualquier enfermedad. Se disponía de dos formas de administración de vitamina C: una cápsula de liberación continua y una tableta que contenía una mezcla de carbonato de calcio y carbonato de sodio. Del total de 448 individuos que completaron una media de 15 semanas de estudio, se registraron 635 episodios de enfermedad. En el 92% de estos episodios se registró al menos un día de síntomas respiratorios. No hubo diferencias consistentes o significativas en la aparición de enfermedad entre los que recibieron las cápsulas de liberación continua de vitamina y los que recibieron las pastillas, pero los individuos de ambos grupos tratados con vitamina exhibieron una enfermedad de menor gravedad que los del grupo placebo y un 25% menos de días de estar en casa debido a la enfermedad ($p < 0,05$). Estos resultados son compatibles con la creencia de que las dosis suplementarias de vitamina C pueden disminuir la carga de enfermedad invernal, aunque la ingestión no tiene que ser tan alta como a veces se ha sugerido. El grupo que tomaba cápsulas de liberación continua y el de las tabletas se analizaron por separado (A/MF/WO,5GT(1,5G d1 luego 1G 4d)/A/26/I/150/146) A/MF/WO,5GT(1,5G d1 luego 1G 4d)/A/26/I/152/146).

Clegg 1975. Clegg, K. M. and J. M. Macdonald (1975). L-Ascorbic acid and D-isoascorbic acid in a common cold survey. *Am J Clin Nutr* 28(9):973-6.

En un estudio con diseño a doble ciego, 3 grupos de aproximadamente 70 estudiantes voluntarios tomaron durante 15 semanas una tableta diaria de 1 g de ácido L-ascórbico, de 1 g de ácido D-isoascórbico o de placebo; se anotó la incidencia y duración de los resfriados. En el grupo que tomó ácido D-isoascórbico se registró un 34% menos de resfriados que en los otros dos grupos; los resultados también se analizaron en función del sexo y el hábito tabáquico de los voluntarios. Se discute la razón por la que se utiliza ácido D-isoascórbico, un isómero del ácido L-ascórbico con limitada actividad antiescorbuto. Respecto del propósito de este estudio, el hallazgo más importante es que no se observaban beneficios en el grupo de voluntarios que tomaban ácido L-ascórbico (A/MF/D1G/B/20/I/67/70).

Karlowski, 1975. Karlowski, T. R., Chalmers, T.C., et al. (1975). Ascorbic acid for the common cold. A prophylactic and therapeutic trial. *JAMA* 231(10): 1038-1042.

Trescientos once empleados del Instituto Nacional de Salud aceptaron tomar cápsulas de 1 g de ácido ascórbico o de placebo de lactosa tres veces al día durante nueve meses. Cuando aparecía un resfriado, los voluntarios recibían una dosis adicional de 3 gramos diarios de placebo o de ácido ascórbico. Se consideraron abandonos los olvidos de tomar la dosis de por lo menos un mes. Representaron el 44% del grupo placebo y el 34% de los que tomaban ácido ascórbico. El análisis de los datos mostró que el ácido ascórbico tiene a lo sumo una influencia mínima en la duración y gravedad de los resfriados, y que los efectos podían explicarse de modo similar por una ruptura del doble ciego (Hemila, 1996b, en su revisión bibliográfica de este estudio es crítico con el modo distinto con que se manejaron los datos en el grupo placebo y cuestiona la validez de la inferencia basada en ellos; sugiere que los datos en sí aportan evidencias de una respuesta a las dosis terapéuticas que ha sido menospreciada por los autores (A/MF/D3G/A/21/R/44/46), (A/MF/D3GT3G(5d)/A/21/R/57/46) (A/MF/T3G(5d)/A/21/R/43/46).

Coulehan, 1976. Coulehan, J. L.; S. Eberhard, et al. (1976). Vitamin C and acute illness in Navajo school children. *N Engl J Med* 295(18): 973-937.

Para evaluar observaciones anteriores, incluidas las propias, sobre la utilidad de la vitamina C en el tratamiento del resfriado común, realizaron un estudio doble ciego de vitamina C versus placebo en un grupo de 868 niños. No hubo diferencias entre los grupos en el número de niños que enfermó (133 versus 129), ni en el número de episodios (166 versus 159), tampoco en el tiempo de duración de la enfermedad (5,5 versus 5,8 días). Los niños que tomaban vitamina C mostraban menos cultivos de la garganta positivos para *Streptococcus* betahemolítico (6 versus 13, para $p < 0,10$), pero no había diferencias en el porcentaje de complicaciones de la enfermedad (24 versus 25). Los niveles plasmáticos de ácido ascórbico eran mayores en el grupo de vitamina C 24 a 26 horas después de la suplementación (1,28 versus 1,04 mg por 100 ml, $p < 0,01$). Los niños con altas concentraciones plasmáticas de ácido ascórbico sufrían más días en promedio de enfermedad (6,8 versus 4,0 días, $p < 0,05$) que los que tenían valores menores. No parece que la vitamina C sea un agente profiláctico o terapéutico efectivo para la enfermedad del tracto respiratorio superior (C/MF/D1G/A/24/I/428/428).

Elwood, 1976. Elwood, P. C., H. P. Lee, et al. (1976). A randomized controlled trial of vitamin C in the prevention and amelioration of the common cold. *Br J Prev Soc Med* 30(3):193-196.

Se realizó un estudio controlado aleatorizado del efecto de 1 g diario de ácido ascórbico en la prevención del resfriado común, en un grupo de 688 mujeres adultas. Se observaron evidencias de que la vitamina C produce

una pequeña disminución en el número de resfriados que afectan el tórax, pero no hay evidencias de ningún efecto sobre el resfriado común. Se observó que un subgrupo de mujeres de la comunidad se beneficiaba con la vitamina C, pero un examen posterior de los datos no apoyó esta conclusión (A/F/D1G/B/20/I/339/349).

Ludvigsson, 1977. Ludvigsson, J., L. O. Hansson, et al. (1977). Vitamin C as a preventive medicine against common colds in children. *Scand J Infect Dis* 9(2): 91-98.

Durante 7 semanas de la primavera de 1973 se llevó a cabo un estudio piloto a doble ciego en 172 niños, de edad comprendida entre 8 y 9 años, para probar el posible efecto de 1.000 mg diarios de vitamina C como agente profiláctico contra el resfriado común. En el otoño de 1973 se realizó un estudio principal con 642 niños de la misma edad. Las investigaciones seguían el mismo patrón y duraron tres meses. Ambos estudios se basaban en los mismos principios. Los resultados eran algo divergentes, pero, al igual que estudios previos en niños, parecían indicar que la duración y la gravedad de los resfriados disminuían, mientras que, por otra parte, la incidencia no se modificaba o bien aumentaba. El número total de días de infección del tracto respiratorio superior fue menor en el grupo de vitamina C tan sólo en el estudio piloto (no en el principal). No se obtuvieron efectos bioquímicos demostrables. El tratamiento preventivo en niños sanos con altas dosis de vitamina C no tiene un efecto probado contra el resfriado común (C/MF/D1G/B/26/I/80/78) (C/MF/D1G/A/27/I/304/311).

Miller, 1977. Miller, J. Z., W. E. Nance, et al. (1977). Therapeutic effect of vitamin C. A co-twin control study. *JAMA* 237(3): 248-251.

En un estudio de diseño a doble ciego con control por cogemelos, durante 5 meses se administraron tres dosis diferentes de vitamina C, según el peso corporal, a 44 gemelos monocigotos en edad escolar. Las madres anotaron diariamente si observaban síntomas de resfriado, también se hicieron múltiples mediciones bioquímicas, antropométricas y psicológicas al principio y al final del estudio. Las comparaciones apareadas no mostraron efecto significativo en el tratamiento de los síntomas del resfriado, aunque la respuesta no fue uniforme en todos los subgrupos. Las niñas tratadas de los dos grupos de menor edad mostraron episodios de enfermedad significativamente más cortos y de menor gravedad; un efecto semejante sobre la gravedad se observó en el grupo más de niños de menor edad. Los siete gemelos tratados en el último grupo crecieron una media de 1,3 cm más que sus cogemelos no tratados durante los cinco meses del estudio. Tres niveles diferentes de dosis del estudio fueron modificadas en función del peso y de la edad de los gemelos: el grupo de mayor edad recibía un gramo diario y los dos grupos más jóvenes, 0,75 y 0,5 gramos, respectivamente. En esta revisión hemos analizado todos los participantes como si hubiesen recibido la misma dosis de vitamina C (1 g/día) (C/MF/D1G/A/28/I/44/44).

Pitt, 1979. Pitt, H. A. and A. M. Costrini (1979). Vitamin C prophylaxis in marine recruits. *JAMA* 241(9): 908-911.

Se realizó un estudio prospectivo por asignación al azar y doble ciego para determinar si la profilaxis con vitamina C (2,0 g/día) reduce la incidencia de morbilidad del resfriado común y otras enfermedades del tracto respiratorio superior más que la profilaxis con placebo, en 674 marines durante un período de ocho semanas. Los niveles plasmáticos totales de ácido ascórbico medidos a las seis semanas de iniciar el estudio eran significativamente mayores en el grupo que tomaba vitamina C. No hubo diferencias entre los dos grupos en la incidencia o duración de los resfriados. Los miembros del grupo tratado consideraron sus resfriados como menos severos, pero ello no quedó reflejado en diferencias en los síntomas, en menos visitas al médico por enfermedad o en días de entrenamiento perdidos. Este estudio y la literatura sobre el tema no apoyan el uso profiláctico de vitamina C para la prevención del resfriado común. (Esta es la conclusión de los autores, que evitaron mencionar el hallazgo, referido en el texto de la publicación, de la existencia de siete casos de neumonía en el grupo placebo y 1 en el de ácido ascórbico).

Carr, 1981. Carr, A. B., R. Einstein, et al. (1981). Vitamin C and the common cold: a second MZ Co-twin control study. *Acta Genet Med Gemellol Roma* 30(4): 249-255. Se analizaron los datos respecto del resfriado aportados por los propios individuos en un ensayo a doble ciego con tabletas de vitamina C en 95 pares de gemelos idénticos de 14 a 64 años. Uno de cada pareja de gemelos tomó diariamente y durante 100 días una tableta de un gramo de vitamina C y el otro una idéntica de placebo. En el total de la muestra no se observó efecto alguno de la vitamina C en la prevención del resfriado. Sin embargo, una subdivisión de los datos mostró un efecto preventivo significativo del placebo en las 51 parejas de gemelos que vivían juntos y el mismo efecto, pero contrario, en la prevención del resfriado por parte de la vitamina C en los 44 pares de gemelos que vivían por separado. El efecto placebo de los que vivían juntos puede atribuirse a la amplia proporción de individuos que erróneamente percibían qué tratamiento estaban tomando. La disminución de los resfriados en el grupo de vitamina C fue de alrededor del 20%. Hubo una correlación significativa entre los que referían síntomas de resfriado y una personalidad de rasgos neurotiformes. Los efectos secundarios de cambios importantes en la bioquímica sérica no pudieron atribuirse a las dosis de vitamina C. (En esta revisión y en la de Hemila, los gemelos que vivían juntos se consideraban como un estudio aparte de los que vivían separados) (A/MF/D1G/A/28/I/51/51) (A/MF/D1G/A/28/I/44/44).

Bancalari, 1984. Bancalari M, Seguel C, et al (1984). Valor profiláctico de la vitamina C en infecciones respiratorias agudas del escolar. *Rev Med Chile* 112:871-876. Se evaluó la utilidad de la ingestión de 2 g/día de vitamina C en la prevención de infecciones agudas respiratorias (IAR) durante el invierno en 62 escolares (10-12

años), mediante técnicas de investigación a doble ciego. Se detectaron 46 episodios de IAR en el grupo placebo ($n = 30$) y 38 en el grupo que tomaba vitamina C ($n = 32$). En este último grupo hubo una disminución significativa de la duración de las IAR ($3,4$ días $\pm 0,45$ DE) en comparación con el grupo placebo ($4,5$ días $\pm 0,43$ DE). En general los niños que recibieron vitamina C tuvieron un 37% menos de días de morbilidad debida a IAR que el grupo placebo. El resfriado común fue la causa más frecuente de IAR en ambos grupos. Los niveles plasmáticos de ácido ascórbico, que eran similares en los dos grupos, aumentaron a más del doble en el que recibía vitamina C. No se encontraron efectos colaterales atribuibles a la vitamina C en exámenes clínicos y pruebas de laboratorio. Los resultados sugieren que la vitamina C no previene las IAR en niños, pero sí disminuye su duración (C/MF/D2G/B/20+/I/32/30).

Briggs, 1984. Briggs, M (1984). Vitamin C and Infectious Disease: A Review of the Literature and the Results of a Randomised Double Blind Prospective Study Over Eight Years. En: Recent Vitamin Research, pp. 39-82 (Ed: Briggs, M.H.), Boca Raton: CRC Press. Este estudio duró ocho años e incluyó 528 personas (160 hombres y 368 mujeres), 263 tomaron una cápsula diaria de una dosis baja de ácido ascórbico y otras 265 una cápsula diaria de 1.000 mg. Durante los ocho años, 237 personas completaron tres meses de tratamiento en el programa y el resto completó seis meses de tratamiento. El número total de días de tratamiento fue 12.349 para la dosis de 50 mg y 12.730 para la de 1.000 mg. En la población que recibía la dosis baja se produjeron 121 resfriados y 402 días de síntomas, mientras que en la que recibía 1.000 mg los resfriados fueron 125 y los días con síntomas 390. La duración media de los síntomas fue de 3,3 días en el grupo de dosis baja y de 3,1 en el de dosis alta. Las diferencias en la puntuación de la gravedad de los síntomas en los dos grupos eran pequeñas y no significativas estadísticamente. Los participantes aumentaron las dosis de vitamina C hasta 4.000 mg durante el resfriado, mientras que el grupo placebo lo hizo a 200 mg. La conclusión fue que una dosis alta de vitamina C no reduce más la incidencia, la gravedad o la duración de los síntomas que una mucho menor (A/MF/D1GT4G(3d)/A20/I/265/263).

Mink, 1984. Mink, K.A., Dick, E.C., Jennings, L.C. and Inhorn, S.L. (1987). Amelioration of Rhinovirus Colds by Vitamin C (ascorbic acid) supplementation - Medical Virology VII. Proceedings of the 1987 International Symposium on Medical Virology. (Eds: de la Maza, L.M., Petersen, E.M.) Elsevier, Amsterdam 1988, p.356. Este es un resumen de un estudio a doble ciego con 16 hombres, realizado en Wisconsin, EE.UU. Del total de individuos, ocho recibían placebo y ocho suplementos de vitamina C (2 g/día). Todos fueron expuestos a un resfriado, inducido por laboratorio, producido por un único serotipo de rinovirus. Todos los individuos carecían de anticuerpos del tipo RV 16 antes de empezar el experimento y durante su transcurso se los hizo convivir duran-

te una semana en una casa con ocho hombres infectados en el laboratorio con resfriado debido a RV16 y realizar actividades interactivas supervisadas. El tratamiento con vitamina C o placebo continuó durante los siete días del período de interacción y en las dos semanas siguientes. Siete individuos de los ocho del grupo placebo y sólo cuatro de los ocho del grupo de prueba contrajeron resfriados por RV16 durante el tiempo de interacción; dos individuos del grupo de prueba empezaron a excretar virus al volver a vivir libremente. A pesar de que no hubo diferencias significativas en la excreción viral, la gravedad de los signos y los síntomas fue menor en el grupo que recibió vitamina C. Los síntomas eran dos veces más graves ($p = 0,046$) y la gravedad de los signos, sobre todo la tos, ($p = 0,0157$) era mucho mayor en el grupo placebo. Los resultados sugieren que la suplementación con vitamina C puede ser útil no sólo para reducir la gravedad de la enfermedad, sino también para disminuir la transmisión del virus (A/M/D2G/B/20/?/8/8).

Calidad metodológica de los estudios incluidos

Dos revisores sometieron cada una de las 19 publicaciones a dos juicios de evaluación de calidad. Estos juicios eran aplicados primero por separado por dos revisores independientes (RD y EC). Cuando los revisores llegaban a una puntuación distinta, la cuestión se discutía entre ambos; en todos los casos se llegó a un acuerdo sobre la puntuación final.

La primera evaluación se refería a cómo se ocultaba la asignación del tratamiento y se puntuaba como: A = distribución en la que se advertía con claridad que el ocultamiento era adecuado; B = ocultamiento poco claro, y C = distribución en la que se advertía con claridad un ocultamiento inadecuado.

La segunda evaluación tenía una puntuación de hasta 30, que se conoce con el nombre de Puntuación de Calidad de Tom Chalmers, para 10 ítem que se califican con 3, 1 ó 0 en función de la información aportada por el artículo publicado. Esos ítem son:

- Intención de analizar los abandonos.
- El personal que evalúa los resultados desconoce el tratamiento asignado.
- Grupo control y grupo tratamiento comparables al empezar el estudio.
- Los individuos desconocen el tratamiento asignado.
- El personal que suministra el tratamiento desconoce el tratamiento asignado.
- Programas de tratamiento idénticos en los dos grupos.
- Clara definición de los criterios de inclusión y exclusión.

- Clara definición de la medición de los resultados.
- Suficiencia en la exactitud, precisión y variación entre observadores en la medición de los resultados.
- Capacidad de medir los resultados a tiempo.

La puntuación asignada a cada ítem se basó en criterios específicos descritos en una hoja codificada para cada uno y comprobada a través de la información aportada en el artículo publicado.

Estos dos juicios de valor se muestran en la tabla de los artículos analizados y en los códigos descriptores, que están en la sección "Descripción de los estudios".

Además de estas evaluaciones, RD también se refiere al tema de la capacidad de distinguir el placebo como un tema aparte. Dado que ha habido controversia acerca del papel que la detección del placebo puede tener en los resultados y que varios autores han prestado una atención especial a este tema, en cada estudio hemos indicado si el placebo y la preparación activa eran consideradas del todo indistinguibles (I), reconocibles (R) o dudosas (?).

Esta evaluación sólo se muestra en el código descriptor en la sección "Descripción de los estudios".

Resultados

Los estudios en los que Kleijnen y Hemila han basado su apreciación de los efectos de la vitamina C tienen distinta calidad y diseño, tamaño y composición. La tabla que incluye nuestros estudios identifica 30 independientes incluidos en las 19 publicaciones incorporadas a las revisiones de resultados de Kleijnen (1989) y Hemila (1992).

Los 11 artículos que contenían 21 estudios aceptados por Kleijnen tienen una puntuación media de calidad de 25/30, mientras que los 8 restantes, considerados válidos en la revisión de Hemila, tenían una menor, de 20,75/30. Los artículos adicionales incluidos en la revisión de Hemila mostraban más dudas acerca de la aleatoriedad de la asignación de la que se aceptaba para la totalidad de los grupos por parte de los dos autores.

Mientras que Kleijnen tomaba como válido para la inclusión en sus revisiones los estudios controlados aleatorizados y doble ciego, Hemila era más permisivo. Éste incluyó una serie de artículos en los cuales los detalles de la metodología eran difíciles de medir. También tuvo en cuenta dos estudios experimentales (Schwartz, 1973, y Mink, 1988) con un número muy bajo de voluntarios que eran expuestos a la inoculación del resfriado (Schwartz) o a una estrecha cohabitación con otros voluntarios que estaban infectados por rinovirus (Mink).

De los 30 estudios de nuestra revisión, 9 son del grupo canadiense conducido por Anderson, y el número de par-

ticipantes de los estudios de Anderson y col. llevados a cabo a lo largo de tres inviernos, influyen en los resultados de los análisis debido a su gran número de participantes.

Un problema significativo en esta revisión era la incompatibilidad metodológica entre los diferentes estudios y la falta de precisión de los cálculos aportados en una serie de estudios, que imposibilitaba la inclusión de algún dato en el análisis del efecto terapéutico o profiláctico de los estudios de Elliot, 1973, o Schwartz, 1973.

Conclusiones

En ninguna de las series de estudios profilácticos hubo evidencia de un efecto beneficioso consistente o significativo de la vitamina C en la incidencia de resfriados (media de los episodios respiratorios por persona), tampoco de efectos secundarios de la vitamina C o del placebo en ninguno de los tres grupos principales de estudios.

Un hecho constante a lo largo de los tres grupos de ensayos es el impacto de la vitamina C en la media de días con síntomas por episodio respiratorio —claramente significativo en dos de los tres grupos de estudios— que mostraba una tendencia consistente en cada serie de estudios, y con un efecto, en el caso de los estudios terapéuticos, que podría relacionarse con el tamaño de la dosis de carga.

El grado de beneficio terapéutico reflejado en la revisión varió para cada estudio y tendió a ser mayor en aquellos con menor puntuación de calidad.

Los beneficios descritos en las tablas para los dos estudios con gemelos (Miller, 1977; Carr, 1981, y Carr, 1981^a) son subestimados en su intervalo de confianza, pues evaluamos de manera muy cauta la desviación estándar de la duración media en las tres poblaciones tratadas, midiendo las diferencias entre las parejas y no entre los grupos.

Siendo más estrictos, la evaluación resumen de los efectos calculada por el software Revman también puede estar algo distorsionada, ya que en los estudios más largos (en especial Anderson, 1974, y Karlowski, 1975) el mismo grupo placebo se comparaba con más de un grupo de intervención activo. El efecto resumen absoluto es menos importante en este análisis que la consistencia del modesto beneficio terapéutico visto en el análisis de la media de días con síntomas por episodio en cada uno de los tres grupos de estudios, tanto profilácticos como terapéuticos.

Tan sólo un estudio (Sabiston, 1974) aportó pruebas útiles de una puntuación rigurosa, aunque los números eran muy pequeños; otros aportaron pruebas indirectas de rigor mediante el uso de variables relativas al ausentismo laboral o la permanencia en casa. Esta última variable muestra una tendencia beneficiosa en el gru-

po de la vitamina C, pero cabe destacar que ambas variables fueron evaluadas en relación con el individuo en vez de hacerlo respecto del episodio en sí, por lo tanto estarían afectadas tanto por la incidencia como por la gravedad. De la misma manera, la variable síntomas por día por persona estaría afectada por la incidencia y por la duración. No alcanzó significación estadística en ningún grupo en los que se la analizó.

El rango de beneficio observado en la reducción de la duración de los episodios se situó entre 0,7% y 39%. Un importante y significativo promedio de los beneficios a lo largo de los tres estudios equivale al 8%-9% de días con síntomas para todos los estudios, y representa un ahorro en la morbilidad de un poco menos de medio día con síntomas en los 5.438 episodios respiratorios que recibieron una dosis profiláctica o terapéutica de vitamina C en 21 de los 30 estudios.

Todo ello no tiene en cuenta la susceptibilidad del análisis de grupos y subgrupos, el cual ha sido tema de discusión de muchos investigadores con la intención de explicar las diferencias en la magnitud de los efectos terapéuticos. No podemos hacer ninguna inferencia respecto de esta cuestión a partir de nuestro metaanálisis, pero destacamos la observación, hecha por algunos investigadores, según la cual los beneficios eran aparentemente mayores en ciertos grupos demográficos y en aquellos con baja ingestión nutricional.

Discusión

Observamos un modelo con consistencia. En la población referida, la vitamina C no tiene un efecto convincente en la incidencia, pero parece tenerlo, y claro, en la duración de los síntomas, con alguna indicación de que ello se asocia con una tendencia a la disminución de la gravedad. La amplitud de los beneficios en término de días con síntomas parece ser modesto, pero no parece importante si se considera en el contexto del tamaño de la carga por morbilidad por el resfriado común.

Este grado de beneficio tiene que contrastarse con otras intervenciones terapéuticas en el resfriado, sobre todo teniendo en cuenta la amplia disponibilidad, ausencia de toxicidad y el bajo costo de la vitamina C como agente terapéutico.

Habiendo revisado el principal grupo de ensayos recientes, pretendemos buscar otros estudios que no han encontrado su lugar en las publicaciones y examinar todos los que hallemos en la actual bibliografía, del mismo modo que hemos revisado estos treinta estudios. A pesar de su calidad variable y de que una menor calidad se asocia con proclamar mejores efectos, en los ensayos estudiados hay un modelo de homogeneidad.

Las conclusiones actuales pueden modificarse si reconocemos que hasta que la totalidad de los estudios sobre el tema sean estudiados, de una manera clara y transpa-

rente, podemos haber cometido un sesgo en la selección, como también es posible que haya un sesgo en la publicación de estos estudios. En este sentido, remitimos la responsabilidad en el sesgo de la selección de los estudios a nuestros predecesores en la revisión bibliográfica, Kleijnen y Hemila, y los criterios de inclusión que ellos impusieron a sus revisores. Ediciones posteriores de esta revisión serán más amplias.

Conclusiones

Implicaciones para la práctica

A la vista de estos estudios, hay un claro motivo para desaconsejar el uso generalizado de profilaxis regular con altas dosis de vitamina C en la comunidad, e investigar con atención la mayor aplicación de sus efectos terapéuticos.

Estas conclusiones provisionales han de evaluarse teniendo en cuenta que los estudios no considerados válidos por Kleijnen y Hemila tampoco se tuvieron en cuenta en esta revisión. Ello será remediado en la próxima edición de esta revisión.

Implicaciones para la investigación

Se necesitan más estudios sobre los efectos terapéuticos de altas dosis de vitamina C tomada al iniciarse los síntomas, en particular en los efectos sobre su duración y gravedad.

Una sencilla y rigurosa puntuación, que permita caracterizar un episodio de resfriado por su gravedad y su impacto clínico en quien lo padece, mejorará la capacidad de interpretación de los resultados de estudios posteriores, y éstos deberán prestar más atención en documentar la definición de presunción de un resfriado, especificando cuidadosamente el criterio utilizado para iniciar el tratamiento.

El tema de la dosis-respuesta necesita estudiarse más, pues existen evidencias de Anderson (1974) y Karlowski (1975) de que un aumento de la dosis de hasta 8 g/día puede elevar el efecto terapéutico.

Por último, a pesar de que esta revisión no ha mostrado un beneficio de la dosis profiláctica en los estudios referidos, un informe reciente de Hemila (1996c) sugiere la necesidad de mantener abierta la posibilidad de que algunos grupos, en concreto los desnutridos o los sometidos a una carga física importante, puedan beneficiarse con una suplementación regular de vitamina C. Esta cuestión será estudiada más extensamente en la próxima edición de esta revisión.

Potencial conflicto de intereses

Ninguno de los autores tiene ningún conflicto de intereses a destacar respecto de esta revisión.

Reconocimientos

El profesor Charles McGilchrist nos ayudó con sus consejos en estadística.

Ron D'Souza nos ayudó en muchos aspectos de esta

revisión, en su papel de Revisor del Grupo Coordinador del Grupo Cochrane de Infecciones Agudas Respiratorias y como ayudante de Bob Douglas. Las Sras. Robyn Savory y Leonie Hoorweg soportaron una considerable carga del trabajo como ayudantes.

Estudio

Anderson 1972

- Métodos Estudio a doble ciego de 3 meses de duración con 818 adultos de ambos sexos. Dan pocos datos sobre los que abandonan, solo 28 abandonan por efectos secundarios (15 del grupo intervención y 13 del grupo placebo)
- Participantes 407 en el grupo intervención y 411 en el grupo placebo. Grupos comparables en cuanto a sexo, hábito tabáquico, edad, episodios anteriores de resfriados. El criterio de selección especificaba la predisposición a resfriarse en invierno.
- Intervenciones Vitamina C 1g al día a lo largo del estudio y 4g al día los 3 primeros días de la enfermedad respiratoria comparado con un grupo placebo indistinguible en apariencia y gusto. 3 meses de duración del estudio.
- Resultados 1.01, 1.02, 1.04, 1.05, 1.08
- Notas Puntuación de calidad 27/30. Asignación de encubrimiento A
- Asignación A

Anderson 1974

- Métodos Seguimiento del estudio de 1972 en busca de dosis adecuadas con seis grupos intervención y dos placebos. Doble ciego y rigurosa randomización. Se incluyen datos de un grupo de los seis estudiados. Los otros aparecen designados como Anderson 1974a,b,c,d,e.
- Participantes Estudio Canadiense con voluntarios autoseleccionados de hospitales y empresas. Se seleccionó a los individuos en base a experiencias anteriores de enfermedad en invierno. Adultos de ambos sexos. 3250 voluntarios fueron asignados a 8 grupos y hubo 1171 abandonos quedando algún grupo de los dos grupos placebo. Los datos incluyen 277 individuos del grupo intervención de un total de 440 y 578 de 880 de los dos grupos placebo.
- Intervenciones Fueron testados seis regímenes diferentes contra dos grupos placebo incluyendo 3 dosis profilácticas diarias de 0,25g, 1g diario y 2g diarios, dos dosis terapéuticas de 4g ó 8g en los días sintomáticos y una combinación de 1g diario y 4g en el día que los síntomas aparecían. Los regímenes se ajustaron de manera que 4 grupos tomaban 4 tabletas diarias y 16 en el día en que empezaban los síntomas mientras que los otros 4 grupos tomaban 1 tableta a1 día y 16 el día que empezaban los síntomas. En las tablas de datos identificados como Anderson 1974 presentamos los resultados del estudio profiláctico y terapéutico en el cual la dosis activa era de 1g diaria de ácido ascorbico con una dosis de carga de 4g en el día 1 de la enfermedad.
- Resultados 1.01,1.02,1.03,1.04,1.05,1.06,1.08
- Notas Puntuación de calidad 26/30 Asignación de encubrimiento A. Se demostró que uno de los grupos placebo tenía menos características respiratorias de base que los otros siete grupos después que se descontaron los abandonos, haciendo posible la comparación. Los autores compararon ambos grupos placebo juntos y con el grupo más representativo. Se ha usado los grupos combinados como grupo comparación ya que es el más conservador y refleja la intención original del estudio.
- Asignación A

*Tabla 1.
Características de
los estudios incluidos*

*Tabla 1. (Cont.)
Características de
los estudios incluidos*

Anderson 1974a

- Métodos Ver Anderson 1974. Esta parte de profilaxis de 1g diario sin dosis terapéutica.
- Participantes 275 de 440 sujetos seleccionados en el grupo intervención vs 578 de 880 seleccionados de los dos grupos placebo.
- Intervenciones 1g de ácido ascórbico diario vs un placebo
- Resultados Como en Anderson 1974
- Notas Calidad como en Anderson 1974
- Asignación A

Anderson 1974b

- Métodos Ver Anderson 1974. Profilaxis de 2g diario en el grupo intervención vs placebo, sin usar dosis terapéutica.
- Participantes 275 seleccionados de 440 del grupo intervención vs 578 de 880 seleccionados del grupo placebo en dos grupos
- Intervenciones 2g día vs placebo
- Resultados Como en Anderson 1974
- Notas Calidad como en Anderson 1974
- Asignación A

Anderson 1974c

- Métodos Ver Anderson 1974 Bajas dosis profilácticas de 0,25g diaria sin dosis terapéutica de carga.
- Participantes 331 de 480 voluntarios seleccionados vs 578 de 880 placebo.
- Intervenciones 0,25g diarios de Vitamina C vs un placebo indistinguible
- Resultados Como en 1974, excepto que la dosis es menor de 1G. Así se ve en 2.01, 2.02, 2.03, 2.04, 2.05, 2.06, 2.08
- Notas Calidad como en Anderson 1974
- Asignación A

Anderson 1974d

- Métodos Ver Anderson 1974. Parte terapéutica del estudio en la que no se utiliza dosis profiláctica y en la que el grupo intervención usó una dosis única de 4g de ácido ascórbico al inicio del proceso respiratorio.
- Participantes 275 de 400 voluntarios seleccionados del grupo intervención vs 578 de 880 en el placebo
- Intervenciones Dosis de 4g en el grupo intervención vs placebo indistinguible
- Resultados Como en Anderson 1974 excepto esta es la parte terapéutica del estudio, solo entonces los resultados son considerados en 3,01
- Notas Calidad como en Anderson 1974.
- Asignación A

Anderson 1974e

- Métodos Ver Anderson 1974 En esta parte del estudio el grupo intervención recibió 8g de dosis terapéutica al inicio de los síntomas
- Participantes 305 de 440 voluntarios seleccionados en el grupo intervención vs 578 de 880 voluntarios seleccionados en los dos grupos placebo
- Intervenciones 8g de ácido ascórbico al inicio de los síntomas vs un régimen de placebo
- Resultados Como en Anderson 1974d, sólo 3.01
- Notas Calidad como en Anderson 1974
- Asignación A

Anderson 1975

*Tabla 1. (Cont.)
Características de
los estudios incluidos*

- Métodos Estudio a doble ciego randomizado con tres grupos dos de los cuales (tabletas vs placebo se muestran aquí) y los otros dos en (capsulas vs placebo) en Anderson 1975a
- Participantes Voluntarios adultos de Sanidad de Canadá, hombres y mujeres. 207 seleccionados con 57 abandonos dejando 159 en el grupo de Vit C grupo y 207,61,146 en el grupo placebo.
- Intervenciones 0,5 g semanales y 1,5 g diarios 1 con 1 g diario para los próximos cuatro días a partir del inicio de los síntomas vs un placebo. Duración del estudio 15 semanas.
- Resultados 2.2, 2.4, 2.5, 2.6
- Notas Calidad 26/30 Asignación de encubrimiento A
- Asignación A

Anderson 1975a

- Métodos Comparan Cápsulas con placebo en Anderson 1975b
- Participantes Adultos sanos hombres y mujeres 208 seleccionados con 56 abandonos. Acabaron 152 entre los que recibían cápsulas de Vit.C vs 207 seleccionados y 61 abandonos y acabaron 146 en el grupo placebo
- Intervenciones Como en Anderson 1975. 0,5g semanales de profilaxis y una dosis de 1,5 g el primer día y 1,0g diario durante 4 días a partir del inicio del episodio. Para esta parte el grupo placebo y el intervención no eran similares, pero por algún mecanismo los voluntarios no conocían la naturaleza del placebo.
- Resultados Como en Anderson 1975
- Notas Calidad como en Anderson 1975
- Asignación A

Bancalari 1984

- Métodos Doble ciego, randomizado, sin abandonos en el seguimiento.
- Participantes Chile, niños y niñas sanos de 10-12 años. 32 en el grupo intervención y 30 en el placebo.
- Intervenciones 2g ácido ascórbico vs placebo diario durante 84 días.
- Resultados 1.03, 1.04, 1.06 También se muestra días por persona (4.09 C vs 6.93P) y episodios por persona,(1.19 C vs 1.53 P) pero no muestran la varianza de las estimaciones y no puede usarse en el metaanálisis
- Notas Puntuación de calidad 20/30 Asignación de encubrimiento B
- Asignación B

Briggs 1984

- Métodos Estudio doble ciego randomizado que transcurrió a lo largo de ocho inviernos con un periodo de invierno de tres a seis meses de compromiso de cada voluntario.
- Participantes Australia, adultos sanos, hombres y mujeres. Son excluidos si no completan al menos los tres meses.
- Intervenciones 1g de ácido ascórbico más 4g diarios cuando aparecen los síntomas vs 50 mg diarios más 200 mg mientras duran los síntomas. Placebo idéntico.
- Resultados 1.04. Ampliamente documentado y no se muestran diferencias significativas entre los dos grupos, pero no muestran la varianza y no puede usarse en el metaanálisis
- Notas Puntuación de calidad 20/30 Asignación de encubrimiento A
- Asignación A

*Tabla 1. (Cont.)
Características de
los estudios incluidos*

Carr 1981

- Métodos Estudio doble ciego con dos grupos de gemelos, un grupo vivían juntos y el otro separados. Esta parte trata de los que vivían juntos y Carr 1981 trata de los que vivían separados.
- Participantes Australia. Adultos hombres y mujeres, 51 parejas.
- Intervenciones 1g diario más una tableta multivitamínica de 70 mg de vit C diaria en cada grupo, vs placebo idéntico. 100 días de observación.
- Resultados Días sintomáticos por persona, episodios respiratorios por persona. Media de los días sintomáticos por episodio, Puntuación por episodio
- Notas Puntuación de calidad 28/30. Asignación de encubrimiento A
- Asignación A

Carr 1981a

- Métodos Como en Carr 1981, este estudio trata de los gemelos que vivían separados.
- Participantes 44 gemelos viviendo separados.
- Intervenciones Como en Carr 1981
- Resultados Como en Carr 1981
- Notas Como en Carr 1981
- Asignación A

Charleston 1972

- Métodos No se menciona el método de randomización en la carta al Lancet, y no está claro si los participantes podían o no distinguir las dos preparaciones por el sabor. Hubo tres abandonos del grupo original de intervención de 50 y 2 del grupo placebo de 45.
- Participantes 47 participantes en el grupo intervención y 43 en el placebo. No especifican el sexo de los participantes, ni el método de selección pero eran estudiantes y trabajadores de la Universidad de Strathclyde.
- Intervenciones 1g de ácido ascórbico vs placebo de aspecto idéntico. Los síntomas se anotan a diario. Duración del estudio de 15 semanas.
- Resultados 1.01, 1.03, 1.04. Disponemos de la media de días sintomáticos por persona pero no de la DE, 3.32 vs 7.84.
- Notas Puntuación de calidad 12/30 Asignación de encubrimiento C
- Asignación C

Clegg 1975

- Métodos Aparentemente randomizada y a doble ciego pero no explican los detalles y el método.
- Participantes Estudiantes escoceses sanos, fumadores y no fumadores. 67 en el grupo intervención y 70 en el placebo. 18 y 15 abandonos.
- Intervenciones 1g ácido Ascórbico diario vs placebo. 15 semanas de duración
- Resultados 1.01, 1.03, 1.04. Sintomas por día por persona disponible pero no la SD, 7.27 vs 7.90
- Notas Puntuación de calidad 20/30. Asignación de encubrimiento B. Una tercera parte del estudio usa ácido isoascórbico como sustancia alternativa en el grupo intervención mostró efectos positivos, pero no se tuvo en cuenta en este análisis ya que nos interesaba la función del ácido L Ascórbico.
- Asignación B

Coulehan 1974*Tabla 1. (Cont.)
Características de
los estudios incluidos*

- Métodos La asignación se hizo por nombres alternativos en la lista de alumnos de la clase. Los resultados eran monitorizados al acudir al médico (episodios) o por vigilancia en la que una enfermera visitaba cada clase cada día 13 o 7 veces a lo largo del estudio para identificar los niños con sintomatología. Reflejan los días de enfermedad/días de observación para cada grupo. Los observadores y los niños no conocían el tratamiento. Sólo se utilizó los niños que duraron todo el estudio
- Participantes USA. Internos en una escuela, todos los niños de la clase excepto los que abandonan la escuela durante el estudio y los que no eran indios navajos. Dos grupos de edades diferentes con diferentes dosis. Los niños más mayores recibían 2g diarios de la preparación, 131 en el grupo intervención y 128 en el placebo.
- Intervenciones 2g de ácido ascórbico diario o placebo. Administrado en la clase o enviado a casa el fin de semana. Continuado durante 14 semanas.
- Resultados 1.04. Media de días por episodio respiratorio 4.44 vs 6.29, pero no muestran la varianza
- Notas Puntuación de calidad 26/30. Asignación de encubrimiento C. Ver Coulehan 1974a para los datos de los más jóvenes. También documentaron episodios no respiratorios pero no se incluyen en el análisis.
- Asignación B

Coulehan 1974a

- Métodos Ver Coulehan 1974
- Participantes Los niños escolarizados más pequeños. 190 recibían Vitamina C, 192 placebo.
- Intervenciones 1g Vitamina C o placebo diario durante 14 semanas.
- Resultados 1.04. Media de días por episodio 4.44 vs 6.29 pero no muestran la varianza.
- Notas Calidad como en Coulehan 1974
- Asignación C

Coulehan 1976

- Métodos Estudio randomizado a doble ciego. 76 abandonos de los 932 participantes iniciales en dos escuelas de indios navajos internos.
- Participantes Niños de 6-15 años. Ambos sexos. 428 finalistas en cada grupo
- Intervenciones 1g ácido ascórbico diario vs placebo 18 semanas en 1 escuela y 15 semanas en la otra.
- Resultados 1.04. Otras estimaciones no muestran la varianza y no pueden ser usadas en el metaanálisis. 133 niños con Vitamina C tuvieron un total de 166 episodios y 98 fueron respiratorios (24 complicados) comparado con 129 niños en el grupo placebo que tuvieron 159 episodios de los cuales 98 eran respiratorios y 25 complicados. No había diferencias significativas notables entre los dos grupos.
- Notas Puntuación de calidad 24/30. Asignación de encubrimiento A.
- Asignación A

Elliott 1973

- Métodos Doble ciego en el que el grupo placebo y el intervención eran indistinguibles. 2 abandonos del grupo de ácido ascórbico y 5 del placebo.
- Participantes Hombres adultos 70 de 140 individuos de la tripulación de un submarino polonés.
- Intervenciones 2g ácido ascórbico o un ácido cítrico de placebo diario durante 10 semanas
- Resultados 1.02, (días de dolor de cuello) pero sólo si DE se puede calcular.
- Notas Puntuación de calidad 24/30. Asignación de encubrimiento B. Sólo se dispone del Abstract
- Asignación B

*Tabla 1. (Cont.)
Características de
los estudios incluidos*

Elwood 1976

- Métodos Estudio randomizado doble ciego pero no indican los detalles de la asignación. 233 participantes, se excluyeron 228 debido a poco cumplimiento.
- Participantes Jóvenes madres de Gales participantes en un estudio de nutrición en niños. 339 del grupo de vitamina C finalizaron y 349 del grupo placebo.
- Intervenciones 1g ácido ascórbico vs un placebo indistinguible efervescente. 100 días de duración.
- Resultados 1.01,1.02, (si DE calculable) 1.03 1.04 (la media de resfriados de torax era menor y menos severa en el grupo de ácido ascórbico pero no es una variable que se incluya en el metaanálisis ya que es el único estudio que lo presenta como criterio de severidad)
- Notas Puntuación de calidad 20/30 Asignación de encubrimiento B
- Asignación B

Karlowski 1975

- Métodos Cuatro grupos asignados por randomización. 121 abandonos de 311 por un periodo de estudio de nueve meses. Los que no completaron los 9 meses se incluyen en el análisis. A través de diferentes regímenes el estudio pretendía evaluar la profilaxis y el tratamiento por separado.
- Participantes USA. Voluntarios adultos del NIH. 311 seleccionados empezaron un estudio de 9 meses en 4 grupos y hubo 121 abandonos cuando el estudio se interrumpió ante la sospecha de los voluntarios a qué grupo pertenecían.
- Intervenciones Tres grupos de tratamiento se comparan con un placebo asignado "0" (46 acaban) "1"=3 g ácido ascórbico diario (5 días) cuando empiezan los síntomas (acaban 44) "2"=3g ácido ascorbico diario todo el estudio (acaban 57) "3"=3g ácido ascórbico diario y 3g diarios adicionales (5 días) cuando aparece el resfriado (acaban 43)
- Resultados Este estudio compara pacientes con dosis de mantenimiento de 3g diarios y el placebo, grupo 2 vs grupo 0 1.01, 1.03.(44 en el grupo intervención vs 46 en el placebo)
- Notas Puntuación de calidad 21/30. Asignación de encubrimiento A. Los autores están convencidos que los beneficios observados sean probablemente debidos a la interrupción de la condición de ciego del estudio.
- Asignación A

Karlowski 1975a

- Métodos Ver Karlowski 1975
- Participantes Grupo 3 vs placebo, 57 en el grupo intervención vs 46 en el placebo.
- Intervenciones 3g de dosis de mantenimiento y 3g de suplementación cuando los síntomas del resfriado ocurrían.
- Resultados 1.01, 1.03.
- Notas Calidad ver Karlowski 1975.
- Asignación A

Karlowski 1975b

- Métodos Ver Karlowski 1975
- Participantes Grupo 1 vs grupo 0 43 en el grupo intervención vs 46 en el placebo.
- Intervenciones 3g de dosis terapéutica.
- Resultados 3.01,3.03.
- Notas Calidad ver Karlowski 1975.
- Asignación A

*Tabla 1. (Cont.)
Características de
los estudios incluidos*

Ludvigsson 1977

- Métodos Estudio piloto randomizado a doble ciego usando clases agrupadas
- Participantes Niños estudiantes suecos sanos. Empezaron 172 y 158 acabaron el estudio, 80 en el grupo intervención y 78 en el control
- Intervenciones 1g ácido ascórbico vs tabletas efervescentes idénticas que contenían 30 mg ácido ascórbico. 7 semanas de mantenimiento.
- Resultados 1.01, 1.02, 1.03, 1.04, 1.06, 1.08.
- Notas Puntuación de calidad 26/30 Asignación de encubrimiento B. Estudio piloto Ludvigsson 1977a
- Asignación B

Ludvigsson 1977a

- Métodos Estudio principal siguiendo el piloto que se indica arriba, randomizado a doble ciego usando clases agrupadas
- Participantes Niños estudiantes suecos sanos de media de edad de 9,3 años, empezaron 642 y 615 acabaron el estudio, 304 en el grupo intervención y 311 en el placebo.
- Intervenciones 1g ácido ascórbico efervescente vs tabletas efervescentes idénticas que contenían 10 mg de ácido ascórbico diario durante 3 meses.
- Resultados 1.01, 1.02, 1.03, 1.04, 1.06, 1.08.
- Notas Calidad ver Ludvigsson 1977
- Asignación B

Miller 1977

- Métodos Randomizado a doble ciego idéntico al estudio de gemelos.
- Participantes Niños de 6-15 años.
- Intervenciones Ajuste de la dosis por edad y peso con un rango de 0.5g, 0.75g y 1.0g diario para los cinco meses de duración del estudio vs un almidón de apariencia idéntica conteniendo la cápsula con placebo. Se utiliza la dosis de 1g en esta revisión.
- Resultados Días de síntomas respiratorios por persona, episodios respiratorios por persona, duración media de la enfermedad por episodio, días en cama. Media de la puntuación de la severidad por episodio. A pesar de que no había diferencias entre los dos grupos, el análisis de los subgrupos mostraba beneficios para dos grupos de niñas más jóvenes y para el grupo de niños más joven (ver abstract)
- Notas Puntuación de calidad 28/30. Asignación de encubrimiento A.
- Asignación A

Mink 1988

- Métodos Doble ciego y aparentemente asignación randomizada, pero no muestra los detalles en el abstract. Los voluntarios estaban en contacto con otros voluntarios que se habían infectado con el rinovirus 16.
- Participantes Hombres adultos, 8 en el grupo intervención y 8 en el placebo.
- Intervenciones 2g diarios vs placebo el cual no está bien descrito. Seguimiento durante 21 días.
- Resultados 1.04. La severidad de los síntomas es significativamente menor en el grupo de vitamina C, pero no muestran la varianza.
- Notas Puntuación de calidad 20/30 Asignación de encubrimiento B.
- Asignación B

Tabla 1. (Cont.)
Características de los estudios incluidos

Pitt 1979

- Métodos Marines, doble ciego randomizado. 862 empezaron y 674 acabaron. 64 cambiaron de domicilio durante el estudio y 123 no cumplieron el protocolo. Se retiró 1 por urticaria.
- Participantes USA, Resultados finales en 331 del grupo intervención y 343 del placebo.
- Intervenciones 2g diarios de ácido ascórbico vs un placebo idéntico de gusto y de aspecto de ácido cítrico 8 semanas de duración del estudio.
- Resultados 1.01, 1.02, 1.03 si SD es calculable, 1.04, 1.08.
- Notas Puntuación de calidad 23/30. Asignación de encubrimiento A.
- Asignación A

Sabiston 1974

- Métodos Randomizado, pero no describen el método. El estudio se realizó durante unos ejercicios militares y la medicación la daban los tenientes y desconocían la medicación que daban a cada hombre.
- Participantes Estudio canadiense. Militares durante unos ejercicios. 56 hombres de edad similar en ambos grupos.
- Intervenciones 1g ácido ascórbico diario o placebo durante la duración del ejercicio que no se especifica.
- Resultados 1.03, 1.04, 1.07.
- Notas Puntuación de calidad 24/30. Asignación de encubrimiento B
- Asignación B

Schwartz 1973

- Métodos Estudio experimental en el que hombres adultos sin anticuerpos para el Rhinovirus 44 eran inoculados con el virus después de 2 semanas de recibir o 3g diarios de ácido ascórbico o placebo. La dosis se mantenía una semana más. No hay evidencia que los participantes estuviesen randomizados. Aunque se dice que los participantes y los observadores desconocían el tratamiento.
- Participantes 11 individuos en el grupo intervención y 10 placebos.

Referencias

Anderson 1972 {sólo datos publicados}

Anderson 1972 Anderson TW, Reid DBW, Beaton GH, Vitamin C and the common cold: a double-blind trial. *Can Med Assoc J.* 1972; 503-8 vol 107

Anderson 1974 {sólo datos publicados}

Anderson TW, Suranyi G, Beaton GH. The effect on winter illness of large doses of vitamin C. *Can Med Assoc J.* 1974;31-6. vol 111

Anderson 1975 {sólo datos publicados}

Anderson TW, Beaton GH, Corey P, Spero L. Winter illness and vitamin C: the effect of relatively low doses. *Can Med Assoc J* 1975;112(7):823-6.

Bancalari 1984 {sólo datos publicados}

Bancalari M, Seguel c et al (1984) Valor Profiláctico de la Vitamina C en infecciones Respiratorias Agudas del escolar. *Rev Med Chile* 112:871-876

Briggs 1984 {sólo datos publicados}

Briggs, M. (1984) Vitamin C and Infectious Disease: A Review of the Literature and the Results of a Randomised Double Blind Prospective Study Over Eight Years. In: *Recent Vitamin Research*, p. 39-82 (Ed: Briggs, M.H.), Boca Raton: CRC Press.

Carr 1981 {sólo datos publicados}

Carr AB, Einstein R, Lai LY, Martin NG, Starmer GA. Vitamin C and the common cold: a second MZ Cotwin control study. *Acta Genet Med Gemellol Roma* 1981;30(4):249-55.

Charleston 1972 {sólo datos publicados}

Charleston SS, Clegg KM. Ascorbic acid and the common cold. *Lancet* 1972;1(765):1401-2.

Clegg 1975 {sólo datos publicados}

Clegg KM, Macdonald JM. L-Ascorbic acid and D-isoascorbic acid in a common cold survey. *Am J Clin Nutr* 1975;28(9): 973-6.

Coulehan 1974 {sólo datos publicados}

Coulehan JL, Reisinger KS, Rogers KD, Bradley DW. Vitamin C prophylaxis in a boarding school. *N Engl J Med* 1974;290(1): 6-10.

Coulehan 1976 {sólo datos publicados}

Coulehan JL, Eberhard S, Kapner L, Taylor F, Rogers K, Garry P. Vitamin C and acute illness in Navajo school children. *N Engl J Med* 1976;295(18):973-7.

Elliott 1973 {sólo datos publicados}

Elliott 1973. Elliott B, Ascorbic Acid efficacy in the prevention of symptoms of respiratory infection on a Polaris submarine. *Int Res Com Sys* 1973 (73-5)12-3-1.

- Elwood 1976 {sólo datos publicados}
- Elwood PC, Lee HP, St LA, Baird M, Howard AN. A randomized controlled trial of vitamin C in the prevention and amelioration of the common cold. *Br J Prev Soc Med* 1976;30(3):193-6.
- Karlowski 1975 {sólo datos publicados}
- Karlowski TR, Chalmers TC, Frenkel LD, Kapikian AZ, Lewis TL, Lynch JM. Ascorbic acid for the common cold. A prophylactic and therapeutic trial. *JAMA* 1975;231(10):1038-42.
- Karlowski 1975a {sólo datos publicados}
- Karlowski 1975b {sólo datos publicados}
- Ludvigsson 1977 {sólo datos publicados}
- Ludvigsson J, Hansson LO, Tibbling G. Vitamin C as a preventive medicine against common colds in children. *Scand J Infect Dis* 1977;9:91-8.
- Ludvigsson 1977a {sólo datos publicados}
- Ludvigsson J, Hansson LO, Tibbling G. Vitamin C as a preventive medicine against common colds in children. *Scand J Infect Dis* 1977;9:91-8.
- Miller 1977 {sólo datos publicados}
- Miller JZ, Nance WE, Norton JA, Wolen RL, Griffith RS, Rose RJ. Therapeutic effect of vitamin C. A co-twin control study. *Jama* 1977;237(3):248-51.
- Mink 1988 {sólo datos publicados}
- Mink, K.A., Dick, E.C., Jennings, L.C. and Inhorn, S.L. (1987) Amelioration of Rhinovirus Colds by Vitamin C (ascorbic acid) supplementation - Medical Virology VII. Proceedings of the 1987 International Symposium on Medical Virology. (Eds: de la Maza, L.M., Petersen, E.M.) Elsevier, Amsterdam 1988, p.356.
- Pitt 1979 {sólo datos publicados}
- Pitt HA, Costrini AM. Vitamin C prophylaxis in marine recruits. *JAMA* 1979;241(9):908-11.
- Sabiston 1974 {sólo datos publicados}
- Sabiston BH, Radomski MW, (1974) Health Problems and Vitamin C in Canadian Northern Military operations, Defence Research Board DCIEM Report No 74-R-102
- Schwartz 1973 {sólo datos publicados}
- Schwartz AR, Togo Y, Hornick RB, Tominaga S, Gleckman RA. Evaluation of the efficacy of ascorbic acid in prophylaxis of induced rhinovirus 44 infection in man. *J Infect Dis* 1973;128(4):500-5.
- *indica la publicación principal para el estudio*
- Barnes 1955
- Barnes FE, Bendel A. Redoxon als Prophylaktikum bei Erkältungskrankheiten. *Ther Umsch Med Bibliograph* 1955;12:87-8.
- Barnes 1961
- Barnes FE. Vitamin supplements and the incidence of colds in high school basketball players. *North Carolina Medical Journal*. 1961:22-6.
- Bibile 1966
- Bibile S. Vitamin C in the prophylaxis and treatment of the common cold. Proceedings of the Ceylon Association of Advanced Science 1966;1(9):7.
- Brown 1945
- Brown WMB, Mahoney F, Niedringhaus A, Locke A. Weather and susceptibility in relation to the spread of common cold; effect of ascorbic acid, in massive dosage, on duration. *J Immunol* 1945;50:161-77. Carson 1974 Carson M, Corbett M, Coz H, Pollitt N. Vitamin C and the common cold. *BMJ* 1974;23 March 1974:577.
- Carson 1974a
- Carson M, Corbett M, Cox H, Pollitt N. Letter: Vitamin C and the common cold. *Br Med J* 1974;1(907).
- Cowan 1942
- Cowan DW, Diehl HS, Baker AB. Vitamins for the prevention of colds. *JAMA* 1942;120:1268-71.
- Cowan 1950
- Cowan DW, Diehl HS. Antihistaminic agents and ascorbic acid in the early treatment of the common cold. *JAMA* 1950;143:421-4.
- Dahlberg 1944
- Dahlberg G, Engel A, Rydin H. The value of ascorbic acid as a prophylactic against common colds. *Acta Medica Scandinavica* 1944;119:540-61.
- Elwood 1977
- Elwood PC, Hughes SJ, Leger AS. A randomized controlled trial of the therapeutic effect of vitamin C in the common cold. *Practitioner* 1977;218(1303):133-7.
- Franz 1956
- Franz WL, Sands GW, Heyl HL, Hanover NH. Blood ascorbic acid level in bioflavonoid and ascorbic acid therapy of common cold. *JAMA* 1956;162:1224-6.
- Gormly 1977
- Gormly PJ. Megadosage of ascorbic acid in an Antarctic expedition. *Br J Nutr* 1977;37(2):269-77. Group 1968 Group MmotGPR. General practitioner clinical trials: ineffectiveness of Vitamin C in treating coryza. *The Practitioner* 1968;200 (March 1968):442-445.
- Ketz 1970
- Ketz HA. [Prophylactic effect of vitamin C and vitamin C requirements of a healthy adult]. *Dtsch Gesundheitsw* 1970;25(9):414-7.
- Masek 1972
- Masek J, Neradilova M, Hejda S. Vitamin C and respiratory infections. *Rev Czech Med* 1972;18:228-35.
- Ritzel 1962
- Ritzel G. Kritische beurteilung des vitamins C als prophylacticum und therapeuticum der erkältungskrankheiten. *Helvetica Medica Acta* 1961;28:63-8.
- Asfora 1977
- Asfora J. Vitamin C in high doses in the treatment of the common cold. *Int J of Vitamin and Nutrition Research. Supplement* 1977;16:219-234. Baird 1979 Baird IM, Hughes RE, Wilson HK, Davies JE, Howard AN. The effects of ascorbic acid and flavonoids on the occurrence of symptoms normally associated with the common cold. *Am J Clin Nutr* 1979;32(8, August 1979):1686-90.
- Banks 1968
- Banks HS. Controlled trials in the early antibiotic treatment of colds. *The Medical Officer* 1968;5 January (paper contains more than one trial)

Referencias de los estudios a la espera de ser valorados

- Ritzel 1976
Ritzel G. Letter: Ascorbic acid and the common cold. JAMA 1976;235(11):1108 issn: 0098-7484.
- Scheffler 1966
Scheffler W. Über die betriebsärztliche prophylaxe der grippe- und erkältungskrankheiten unter besonderer berücksichtigung der vitamin-C-verabreichung. Leipzig, 1966.
- Tebrock 1956
Tebrock HE, Arminio JJ, Ossining NY, Johnston JH. Usefulness of bioflavonoids and ascorbic acid in treatments of common cold. JAMA 1956;162:1227-33.
- Tyrrell 1977
Tyrrell DA, Craig JW, Meada TW, White T. A trial of ascorbic acid in the treatment of the common cold. Br J Prev Soc Med 1977;31(3):189-91.
- Walker 1967
Walker GH, Bynoe ML, Tyrrell DA. Trial of ascorbic acid in prevention of colds. Br Med J 1967;1(540):603-6.
- Wilson 1973
Wilson CWM, Loh, H.S. Common Cold and Vitamin C. The Lancet 1973(March 24).
- Wilson 1973a
Wilson CW, Loh HS, Foster FG. The beneficial effect of vitamin C on the treatment of the common cold. Eur J Clin Pharmacol 1973;6(1):26-32.
- Woolstone 1954
Woolstone AS. Treatment of the common cold. British Medical Journal 1954;2:1290.
- Hemila 1992
Hemila H. Vitamin C and the common cold. British Journal of Nutrition 1992;67:3-16.
- Hemila 1994
Hemila H. Does VitaminC Alleviate the Symptoms of the Common Cold? A Review of Current Evidence. Scand. J. Infect. Dis. 1994;26:1-6.
- Hemila 1995
Hemila H, Herman, Zelek S. Vitamin C and the common Cold: A Retrospective Analysis of Chalmers' Review. Journal of the American College of Nutrition 1995;14(2):116-123.
- Hemila 1996
Hemila H. Vitamin C, the Placebo Effect, and the Common Cold: A Case Study of How Preconceptions Influence the Analysis of Results. J Clin Epidemiol 1996;49(10):1079-1084.
- Hemila 1996a
Hemila H. Vitamin C and Common Cold Incidence: A Review of Studies with Subjects Under Heavy Physical Stress. International Journal of Sports Medicine 1996;17(5):379-383.
- Hemila 1996b
Hemila H. Vitamin C Supplementation and Common Cold Symptoms: Problems with Inaccurate Reviews. Nutrition 1996;12(11/12):804-809.
- Hemila 1997
Hemila H, Vitamin C intake and susceptibility to the common cold. Br J Nutr. 1997, 77,59-72: 78,861-866.
- Hunt 1994
Hunt CC, N.K.; Annan, G.; HabibzedeH, N.; Schorah, C.J. The Clinical Effects of Vitamin C Supplementation in elderly Hospitalised Patients with Acute Respiratory Infections. Internat. J. Vit. Nutr. Res. 1994;64:212-219.
- Kleijnen 1989
Kleijnen JtR, Gerben; Knipschild, Paul. Vitamin C and the Common Cold; Review of a Megadose of Literature. Ned Tijdschr Geneeskde 1989;133:1532-35.
- Pauling 1971
Pauling L. The Significance of the Evidence about Ascorbic Acid and the Common Cold. Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1971;68(11):2678-2681.

Referencias adicionales

- Chalmers 1975
Chalmers TC. Effects of Ascorbic Acid on the Common Cold. The American Journal of Medicine 1975;58:532-536.
- Dykes 1975
Dykes MH, Meier P. Ascorbic acid and the common cold. Evaluation of its efficacy and toxicity. Jama 1975;231(10):1073-9.

Ficha técnica**Título**

Vitamina C y resfriado común

Título corto

Vitamina C y resfriado común

Revisores

Douglas RM, Chalker EB, Treacy B

Traducción al español

Román B, Serra-Majem L

Fecha de la modificación más reciente

28 de noviembre de 1997

Esta revisión debe citarse así

Douglas RM, Chalker EB, Treacy B. Vitamin C for the common cold. (Cochrane Review) In: The Cochrane Library, Issue 2. Oxford: Update Software; 1998. Updated quarterly.

Dirección de contacto

Prof Robert Douglas Director National Centre for Epidemiology and Population Health The Australian National University Canberra Australian Capital Territory AUSTRALIA 0200 Telephone: 61 2 6249 4578 Facsimile: 61 2 6249 5608 E-mail: Bob.Douglas@anu.edu.au

Para información del Grupo Editorial ver

Cochrane Acute Respiratory Infections Group

Recursos externos de apoyo a la revisión

Commonwealth Department of Health and Family Services Australia

Recursos internos de apoyo a la revisión: Australian National University Australia**Palabras clave:** HUMAN; COMMON-COLD / drug-therapy; COMMON-COLD / prevention- &-control; ADMINISTRATION-ORAL; ASCORBIC-ACID / administration- &-dosage; META-ANALYSIS; RESPIRATORY-TRACT-INFECTIONS / drug-therapy; PLACEBOS; RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIALS;**Código del CRG**

HM-ARI

