



Universidad de Valladolid

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD DE
SORIA**

GRADO EN FISIOTERAPIA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Análisis del efecto
inmunomodulador de la
suplementación con L-
glutamina en sujetos
físicamente activos: una
revisión sistemática**

Presentado por: Alejandro Amador Bolea
Tutor: Diego Fernández Lázaro

Soria, a 4 de Junio de 2024

RESUMEN

Introducción: La actividad física, particularmente los períodos prolongados y extenuantes de ejercicio intenso, pueden inducir inmunosupresión aumentando la probabilidad de sufrir enfermedades y afectando al rendimiento deportivo. Una estrategia de prevención para evitar las consecuencias negativas sobre el sistema inmune puede ser la ingesta oral de suplementos inmunomoduladores. La GLN, por su acción inmunomoduladora, podría atenuar el impacto del ejercicio sobre la desregulación inmunológica.

Objetivo: El objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar, de una manera crítica, los efectos de la suplementación con L-GLN sobre biomarcadores del sistema inmune en el ejercicio físico.

Materiales y métodos: Siguiendo las directrices de los Elementos de Información Preferidos para las Revisiones Sistemáticas y los Metaanálisis (PRISMA) en las bases de datos *Scopus*, *Web of Science (WOS)* y *Medline (PubMed)* desde la primera publicación hasta marzo de 2022, revisamos sistemáticamente los estudios indexados en estas bases de datos para evaluar los efectos de la L-GLN en el comportamiento inmunológico.

Resultados: De los 746 estudios identificados en la búsqueda, 23 cumplieron con los criterios establecidos para ser incluidos en la revisión sistemática, siendo evaluada la calidad de estos a través del Formulario de Revisión Crítica McMaster. De forma general, los sujetos suplementados con L-GLN únicamente se vieron beneficiados en una reducción en la incidencia de infecciones y aumento de las concentraciones de IgM e IgG, aunque sin observar diferencias significativas sobre biomarcadores hematológicos, inmunológicos y otros marcadores.

Conclusión: Los efectos inmunomoduladores de la L-GLN parece que están directamente relacionados con la mejora en el rendimiento, reducción de la fatiga, mejora de la recuperación y mejora de la salud o la resistencia contra las infecciones menores, que parecen producirse con mayor frecuencia cuando los deportistas se someten a entrenamientos muy intensos.

Palabras claves: Glutamina, ejercicio, sistema inmune, biomarcadores.

ÍNDICE:

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Ejercicio Físico y sistema inmune	1
1.2. Ejercicio Físico y ayudas ergogénicas.....	3
1.3. Ejercicio Físico y L-glutamina.....	4
2. JUSTIFICACION	5
.....5	
3. OBJETIVOS	5
4. METODOLOGÍA	6
4.1. Estrategia de búsqueda.....	6
4.2. Selección de artículos: Criterios de inclusión.....	6
4.3. Extracción y síntesis de datos	7
4.4. Evaluación de calidad metodológica.....	7
5. RESULTADOS	7
5.1. Selección de estudios.....	7
5.2. Calidad metodológica	8
5.3. Características de los participantes y de la intervención.....	11
5.4. Resumen cuantitativo de los resultados del estudio	13
5.4.1 Infecciones	13
5.4.2 Inmunoglobulinas	13
5.4.3 Biomarcadores inmunológicos.....	13
5.4.4 Biomarcadores hematológicos.....	14
5.4.5 Biomarcadores inflamatorios	14
5.4.6 Otros	15
6. DISCUSIÓN	23
6.1. Suplementación con L-glutamina.....	23
6.2. Efectos sobre la salud de los deportistas.....	24
6.2.1 Infecciones	24
6.3. Efectos sobre el sistema inmunitario	24
6.3.1 Inmunoglobulinas	24
6.3.2 Células del sistema inmune	25
6.3.3 Biomarcadores hematológicos.....	37
6.3.4 Biomarcadores inflamatorios	37
6.4. Aplicaciones prácticas y futuras	28

7.	CONCLUSIÓN	
		.29
8.	BIBLIOGRAFÍA	29
9.	ANEXOS	
I	
	8.1 Operadores booleanos utilizados en la búsqueda.....	I
	8.2 Criterios para el Formulario Modificado de Revisión Crítica de McMaster para Estudios Cuantitativos.....	I

INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. Estructura química de la L-glutamina.....	4
FIGURA 2. Selección de estudios.....	8

INDICE DE TABLAS

TABLA 1. Tipos de ayudas ergogénicas.....	3
--	---

TABLA 2. Resultados del Formulario de Revisión Crítica de McMaster para estudios cuantitativos sobre la calidad metodológica de los estudios revisado....10

TABLA 3. Características de los participantes y de la suplementación utilizada.....12

TABLA 4. Resumen de los estudios incluidos en esta revisión sistemática..16

ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AP-1: Proteína activadora 1

ATP: Adenosín trifosfato

Células NK: Células natural killers

CMyc: Protooncógenos y genes codificantes de factores de transcripción

CRP: Proteína c-reactiva

EPO: Eritropoyetina

ERK: Cinasas reguladas por señales extracelulares

GLN: Glutamina

HSP70: Proteína de shock térmico de 70 KDa

Ig: Inmunoglobulina

IkB α : Inhibidor de kappa-B- α

IL: Interleucina

INF- γ : Interferón gamma

JNK: Cinasa c-jun N-terminal

Kg: Kilogramos

LAK: Células killer activadas por linfoquinas

Mg: Miligramos

MPO: Mieloperoxidasa

NADPH: Nicotinamida-Adenina-Dinucleótido-Fosfato

PHA: Fitohemaglutinina

ROS: Especies radicales de oxígeno

SOA: Actividad óptica del suero

TGF β : Factor de crecimiento transformante beta

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa

URTI: Infecciones del tracto respiratorio superior

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, las competiciones deportivas tienen un nivel elevado donde las diferencias son exiguas entre los atletas. Para conseguir mejoras en el rendimiento que proporcionen éxitos deportivos, atletas y entrenados buscan la mejora de los sistemas fisiológicos del organismo, entre los más relevantes se encuentra el sistema inmune (1). La literatura ha reportado que el ejercicio tiene un profundo efecto sobre el comportamiento del sistema inmunitario. Está generalmente aceptado que los períodos prolongados y extenuantes de ejercicio intenso pueden deprimir la inmunidad y causar alteración en las poblaciones celulares, citoquinas y otros mediadores que influyan negativamente sobre el rendimiento (2).

El sistema inmune es una compleja red de células y sistemas cuya finalidad es la de prevenir enfermedades, proteger al organismo frente a microorganismos patógenos y participar en la curación y cicatrización de heridas, pudiendo diferenciarse 2 tipos de inmunidad. Por un lado, la inmunidad innata, que es aquella presente de manera natural y que resulta inespecífica; y, por otro lado, la inmunidad adaptativa, que sí es específica, pero se desarrolla con repetidas exposiciones a antígenos, aunque, de manera general, trabajan de manera sinérgica (2).

1.1 Ejercicio Físico y sistema inmune

El ejercicio físico, puede derivar en una desregulación en el funcionamiento del sistema inmune, de tal manera que, en un estudio ya se ha observado cómo practicantes de ejercicio de manera regular pero con una intensidad moderada, presentaban menos síntomas de URTI (infecciones del tracto respiratorio superior) que las personas sedentarias, pero estas últimas, a su vez, presentaban menos síntomas que las personas que realizaban ejercicio con una frecuencia regular y una intensidad demasiado elevada, siendo el grupo de mayor intensidad de ejercicio el que presentaba mayor riesgo de infecciones (3).

El ejercicio de manera aguda genera una serie de efectos en el número y la composición de las células del sistema inmune, pudiendo aumentar entre 2-3 veces el número de leucocitos en ejercicios dinámicos breves e incluso 5 veces en ejercicios de resistencia prolongados (4), siendo las principales células movilizadas neutrófilos y linfocitos, aunque, en menor medida, también monocitos (5). Estas células restauran su normalidad entre 6-24 horas postejercicio. Aunque, durante la recuperación del ejercicio (entre 30 y 60 minutos), se produce una reducción en el recuento de linfocitos sanguíneos (linfocitopenia) y esto sería el responsable de la mayor susceptibilidad a enfermedad postejercicio (teoría de la ventana abierta). Los posibles factores responsable de la leucocitosis inducida por el ejercicio se dividen en 3 grupos (2):

- 1- Demarginación de leucocitos: Algunos leucocitos se encuentran adheridos al endotelio vascular, de tal manera que el ejercicio provoca un aumento del gasto cardíaco, flujo sanguíneo y vasodilatación, generando mayores fuerzas mecánicas sobre el endotelio, liberando esos leucocitos y aumentando su concentración en sangre (4).

- 2- Acción de las hormonas de estrés: Durante el ejercicio se produce un aumento en la actividad simpática, generando una mayor secreción de catecolaminas y favoreciendo la movilización de algunos linfocitos y monocitos. Además, aumenta la actividad del eje hipotalámico-pituitario-adrenal, provocando la liberación de cortisol

(hormona liberadora de corticotropina) y hormona adenocorticotrópica, favoreciendo la leucocitosis (6).

3- Origen y destino de los leucocitos distribuido debido al ejercicio agudo: Pulmón, bazo e hígado parecen ser la principal fuente de leucocitos movilizados, además de los ganglios linfáticos, médula ósea, timo y músculo, que también son responsables de desplegar leucocitos (6).

Dependiendo de la intensidad y volumen del ejercicio, se observarán unas variaciones u otras en la actividad inmune de los sujetos, pudiendo diferenciar los efectos del ejercicio moderado y los efectos del ejercicio de alto volumen (7).

El entrenamiento de intensidad moderada parece brindar una serie de efectos beneficiosos en el sistema inmunitario desde una mejor respuesta a vacunas (7), aumento en la proliferación de células T (8) o aumento de actividad fagocítica de neutrófilos (9) hasta reducir la inflamación sistemática de bajo grado debido a la liberación de citoquinas antiinflamatorias (10).

También se han asociado con este, otros mecanismos indirectos como el aumento del sistema de defensa antioxidante del organismo (11), el cual previene del daño en el ADN de células inmunes, el aumento en la eficiencia en el tráfico de células del sistema inmune (12) y la reducción de estrés.

En contraposición se encuentra el entrenamiento de alta intensidad, ya que es aceptado de manera general que el ejercicio de alta intensidad y alto volumen puede contribuir de manera transitoria o incluso a largo plazo, a una depresión del sistema inmune y esto puede aumentar el riesgo de infecciones repercutiendo en el desempeño general en el deporte practicado. Sesiones largas de entrenamiento de resistencia parecen producir la denominada “ventana abierta” que presenta una duración de unos 3 días postejercicio y se trata de un período de inmunodepresión del sistema inmune (es como decir lo mismo 2 veces seguidas) en el que las infecciones oportunistas pueden instaurarse en el organismo que la sufre (13). Si estos esfuerzos se repiten sin una recuperación adecuada, este período de ventana abierta se prolonga y se van acumulando depresiones transitorias del sistema inmune, derivando en un posible estado crónico de inmunidad alterada. Por si fuera poco, el estrés físico, psicológico y emocional del entrenamiento de alta intensidad junto con los viajes de competición, aumentan las exposiciones a patógenos suponiendo una carga extra para el sistema inmune del atleta (14). Por otro lado, parece que no se ha podido establecer una relación clara entre la “ventana abierta” y el aumento de síntomas de URTI en atletas que seguían protocolos de entrenamiento muy intensos y de gran volumen. Por ejemplo, un estudio observó que únicamente en el 30% de los casos estudiados con síntomas de URTI presentaban algún patógenos a nivel nasofaríngeo, sugiriendo la necesidad de estudiar factores no infecciosos (15). También se produce un aumento en la concentración de citoquinas proinflamatorias que, junto con otras citoquinas, actúan de mediadoras en una gran cantidad de eventos metabólicos (16).

Se han establecido una serie de factores potenciales envueltos en esta inmunosupresión transitoria, encontrando una disminución en el número de células inmunes circulantes, una reactivación viral latente, una disminución en la función inmune de la mucosa y una alteración del estatus nutricional (2).

1.2 Ejercicio Físico y ayudas ergogénicas

Por lo tanto, para tratar de paliar estos efectos generados por el excesivo volumen e intensidad de ejercicio en atletas, y relacionado con el estatus nutricional, surgen las denominadas ayudas ergogénicas.

Etimológicamente, la palabra ergogénica proviene de 2 palabras griegas tales como “ergos” y “genan”, los cuales significan respectivamente trabajo y generar; por lo tanto, son aquellas sustancias que nos van a ayudar a generar trabajo, asumiendo que el trabajo será el ejercicio. Citando literalmente a Juhn et al. (17), se puede considerar ayuda ergogénica a “cualquier maniobra o método (nutricional, físico, mecánico, psicológico o farmacológico) realizado con el fin de aumentar la capacidad para desempeñar un trabajo físico y mejorar el rendimiento” (17).

Existen 5 categorías de ayudas ergogénicas agrupadas en función del modo en el que se aplican en el deporte (18):

- Ayudas mecánicas: Son aquellas cuya función es mejorar la eficiencia energética con el objetivo de lograr una ventaja, en este caso, de naturaleza mecánica. Un ejemplo de este grupo serían las zapatillas de última generación con un peso ínfimo y una capacidad elástica enorme.
- Ayudas fisiológicas: Aquellas que favorecen los procesos biológicos propios del organismo y cuya función es favorecer el desempeño del atleta. Un ejemplo serían las transfusiones de sangre.
- Ayudas psicológicas: Son aquellas cuya función radica en el incremento de la fuerza mental, capacidad de gestión de estrés, y cualquier proceso psicológico común a la competición, como ejemplo sería el *mindfulness* o la visualización previa a la competición.
- Ayudas farmacológicas: Son medicamentos cuyo fin es favorecer la optimización de todos los procesos fisiológicos y psicológicos para generar una ventaja competitiva. Los ejemplos más comunes son los esteroides anabolizantes.
- Ayudas nutricionales: Son nutrientes, alimentos u otras sustancias alimentarias (siempre y cuando no esté prohibido su uso) cuyo fin es favorecer la optimización de todos los procesos fisiológicos y psicológicos para generar una ventaja competitiva, un ejemplo sería la utilización de cafeína o de creatina (Tabla 1).

Tabla 1. Tipos de ayudas ergogénicas.

	Ciencia encargada del estudio	Ejemplo ayudas ergogénicas
Ayudas mecánicas	Biomecánica	Zapatillas, camelbacks, mallas
Ayudas fisiológicas	Fisiología deportiva	Aclimatación al calor, frío, hipoxia
Ayudas psicológicas	Psicología deportiva	Preparación psicológica integral, visualización
Ayudas farmacológicas	Farmacología	Testosterona, esteroides anabolizantes

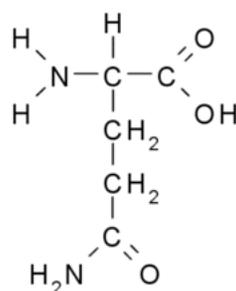
En este último grupo se encuentran los elementos claves de esta revisión, los denominados inmunomoduladores, como puede ser la glutamina, que son sustancias que presentan un enorme potencial en la recuperación o en la prevención de cambios en el sistema inmunológico asociados con el deporte competitivo (16).

1.3 Ejercicio físico y L-GLN

La GLN es el aminoácido más abundante a nivel plasmático y a nivel de músculo esquelético representando alrededor del 60% de los aminoácidos totales contenidos en el músculo esquelético (19) y entre un 20-25% de los aminoácidos en plasma (20). También presenta una tasa extremadamente rápida de recambio celular y es un precursor metabólico fundamental para otros aminoácidos, nucleótidos, proteínas y demás componentes biológicos.

La GLN parece ser en punto de unión entre el metabolismo de los hidratos de carbono y las proteínas en mamíferos y presenta un papel fundamental en el crecimiento de linfocitos y enterocitos (21). A parte, la GLN mejora el balance nitrogenado preservando de igual medida la concentración de GLN en el músculo esquelético (22). De esta manera, cuando la GLN plasmática no es la suficiente para satisfacer las demandas corporales, se produce una síntesis de GLN desde el músculo esquelético y desde el hígado. Por otro lado, podemos considerar que ejerce un papel fundamental en la homeostasis del organismo modulando en mayor o menor medida el balance de fluidos, ritmo cardíaco, además de la temperatura corporal (20), y favoreciendo una óptima función de algunos tejidos corporales, como el tracto gastrointestinal y el sistema inmune, ya que este aminoácido es considerado como la fuente más importante de energía para ciertas células del sistema inmune (23). Durante una gran cantidad de años se asumió que la fuente principal de energía de las células del sistema inmune era la glucosa, pero se encontraron evidencias de que estas células utilizan no solo glucosa, sino también GLN de manera equivalente (24) (Figura 1)

Figura 1. Estructura de la L-GLN



ya que se piensa que un descenso de la GLN plasmática está asociada con la inmunosupresión postejercicio intenso y con el síndrome de sobreentrenamiento,

aunque no existe evidencia directa que demuestre esta afirmación. Este descenso de la GLN plasmática postejercicio puede ser atribuida a un aumento en las demandas corporales de GLN, y esta reducción puede ser atribuida tanto a una reducción de la producción como a un descenso en la liberación de GLN por los músculos. A pesar de que existen afirmaciones acerca del efecto de la GLN en la mejora de la respuesta inmune, el resultado de estos estudios resulta conflictivo, por lo que este estudio fue diseñado para tratar de evaluar el efecto de la suplementación con GLN y el sistema inmune en estudios clínicos.

2. JUSTIFICACIÓN:

En la prevención y tratamiento de lesiones y enfermedades, dentro de las diferentes disciplinas que conforman el equipo multidisciplinar, a parte de la fisioterapia, la nutrición también juega un papel importante.

Dentro de la nutrición, se ha producido en los últimos años un gran auge en el estudio de la suplementación, con sus numerosos beneficios que pueden aportar, tanto a nivel del rendimiento de los atletas como en la restauración de las disfunciones musculoesqueléticas y la posterior readaptación del atleta a la práctica deportiva. Uno de estos es la L-glutamina cuyos efectos como suplemento hemos estudiado en esta revisión.

Es por estos beneficios obtenidos en atletas, que resultaría interesante el uso de la suplementación con L-glutamina en el ámbito deportivo de alto rendimiento, ya que durante la realización de esfuerzos prolongados (ejem: maratón) y/o de alta intensidad, los niveles sanguíneos de glutamina aumentan notablemente para sufrir posteriormente importantes descensos durante el periodo de recuperación, tardando varias horas o días en recuperar los niveles existentes antes del ejercicio.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo principal:

El objetivo principal de esta revisión sistemática es evaluar, de una manera crítica, los efectos de la suplementación con L-GLN sobre biomarcadores del sistema inmune en el ejercicio físico.

3.2 Objetivos secundarios:

1. Determinar los efectos de la L-GLN sobre la protección de los atletas frente a la susceptibilidad a infecciones en personas físicamente activas.
2. Analizar el efecto de la L-GLN sobre biomarcadores inmunológicos, hematológicos, inmunoglobulinas y otros marcadores ROS (especie radicales de oxígeno), SOA (Actividad óptica del suero) MPO (autoanticuerpos dirigidos contra las proteínas mieloperoxidasas) Y EPO (eritropoyetina)
3. Establecer una potencial recomendación sobre ingesta de L-GLN que incluya dosis, momento exacto de la ingesta y especialidad deportiva adecuada para su uso.

4. METODOLOGÍA

4.1 Estrategia de búsqueda

La actual revisión sistemática fue llevada a cabo siguiendo la metodología PRISMA (25) y el modelo de preguntas PICO, con el cual, definiremos los criterios de inclusión. En el caso de la presente revisión podemos definirlo de la siguiente manera: Población (P): "Adultos sanos y físicamente activos (en ausencia de enfermedades crónicas)"; Intervención (I): "Suplementación con L-GLN (de manera aislada)"; Comparación (C): "Grupo placebo, grupo control o comparación pre/post (mismas condiciones de estudio)" y Outcomes (O): "Función inmunitaria y/o parámetros bioquímicos, hematológicos, inflamatorios u otros relacionados con función inmune". Para la selección de artículos se efectuó una búsqueda estructurada utilizando las bases de datos *Medline (PubMed)*, *Scopus* y *Web of Science (WOS)* para los estudios publicados desde el inicio de la base de datos hasta el 15 de mayo de 2024. La estrategia de búsqueda contenía términos relacionados con el L-GLN y los diferentes biomarcadores de resultado, así como una combinación de estos con el índice *Medical Subject Headings (MeSH)* y operadores booleanos: ("Glutamina" (Glutamine) O "L-glutamina" (L-Glutamine) O "Suplementación de glutamina" Glutamine supplementation O "Glutamina oral" (Oral glutamine) O "Suplemento de glutamina" (Supplement of glutamine)) Y ("Deporte" (Sport) O "Ejercicio" (Exercise) O "Entrenamiento" (Training) O "Atletas" (Athletes) O "Ejercicio exhaustivo" (exhaustive exercise)) Y ("Función inmune" (Immune function) O "Inmunidad" (immunity) O "Inmune" (Immune) O "Respuesta inmune" (Immune response) O "Marcadores inmunes" (immune markers) O "Biomarcadores inmunes" (immune biomarkers) O "Resultados inmunes" (immune outcome)) (ANEXO 1). Todos los estudios obtenidos en las 3 bases de datos fueron comparados a fin de delimitar lo máximo posible la búsqueda y evitar la repetición de estudios, y se procedió a una revisión de todos los metaanálisis y revisiones sistemáticas existentes para evitar pérdidas de estudios por ausencia de términos de búsqueda.

4.2 Selección de artículos: Criterios de inclusión

Para la selección de estudios establecimos los siguientes criterios de inclusión: a) adultos sanos, físicamente activos en ausencia de patologías agudas y/o crónicas (Excluyendo estudios realizados en animales e *in vitro*); b) Uso de suplemento de L-GLN de manera aislada; c) Ensayos clínicos, aleatorizados o no y estudios pre-post test (no se tendrán en cuenta revisiones, metaanálisis y otros estudios con diferentes características); d) Estudios que evalúen la relación existente entre la suplementación con L-GLN y los biomarcadores del sistema inmune, ya sea como principal resultado de estudio o resultados secundarios; e) Los estudios con clara información sobre la dosis utilizada, duración total de la suplementación, momento exacto de la toma y forma farmacéutica. Se excluyeron todos aquellos estudios que no cumplieran estos criterios.

4.3 Extracción y síntesis de datos

Tras realizar todos los pasos previos, realizaremos un resumen de los datos más importantes de nuestros estudios seleccionados. En nuestro caso los datos más importantes son: nombre del principal autor junto con el año de publicación, tipo de diseño de estudio y alguna característica de estos, número de participantes y características de estos (nivel de actividad, tipo de actividad, género y edad), intervención (cantidad de suplementación utilizada, momento de la ingesta, acompañamiento de esta), variables analizadas y resultados obtenidos.

4.4 Evaluación de calidad metodológica

Para realizar la evaluación de la calidad metodológica se utilizó el Formulario Modificado de Revisión Crítica de McMaster para Estudios Cuantitativos (26)

5. RESULTADOS

5.1 Selección de estudios

La búsqueda en la literatura científica proporcionó un total de 746 estudios teniendo en cuenta las bases de datos *Scopus*, *Web of Science* y *Medline (Pubmed)*, además 9 estudios fueron identificados a través de fuentes adicionales como *ResearchGate* y las listas de referencias de los estudios pertinentes. Tras la eliminación de 334 estudios debido a duplicación, se analizaron 412 artículos en las bases de datos requeridas, estos fueron evaluados teniendo en cuenta el título, el resumen y las palabras claves, pudiéndose excluir en total 367 estudios: 14 por ser estudios realizados en animales y 353 por tratar temas no relacionados, obteniendo 45 estudios potencialmente elegibles. Tras esto, se procedió a la lectura completa de todos y cada uno de los estudios teniendo en cuenta el tipo de estudio, los criterios de inclusión y exclusión, los resultados obtenidos, la calidad metodológica del estudio, etc. El cribado resultó en la eliminación de un total de 21 estudios: 3 por la utilización de multiingredientes, 9 porque sus resultados no reflejaban ninguna variable referida al sistema inmune, 8 puesto que el diseño de estudios no coincidía con nuestros requerimientos y 2 porque se realizaron en personas físicamente inactivas. De esta manera, se obtuvieron un total de 23 artículos que pudieron ser incluidos en nuestra revisión sistemática (Figura 2).

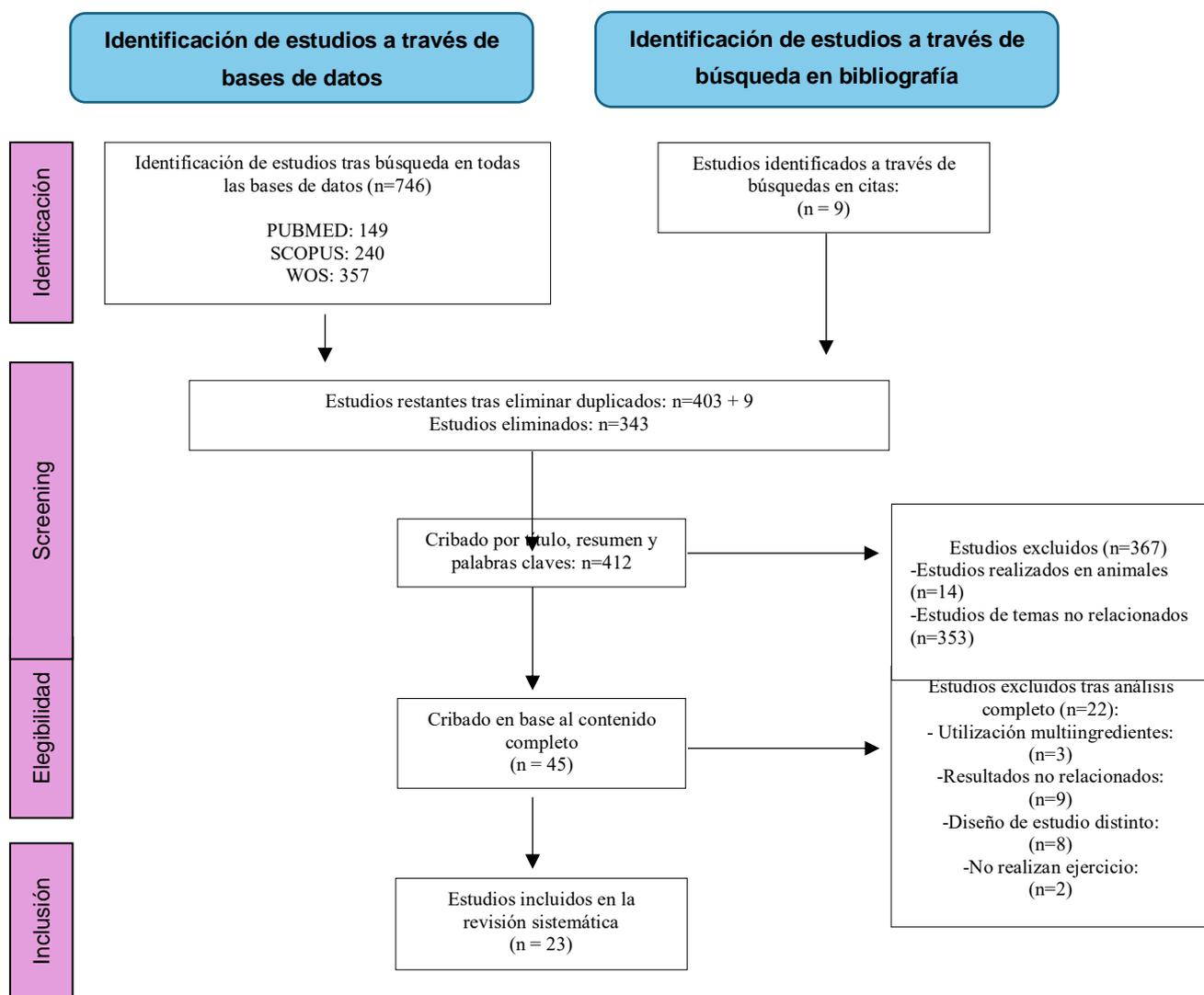


Figura 2. Diagrama de flujo que representa los procesos de identificación y selección de los estudios pertinentes según las directrices de los Elementos de Información Preferidos para las Revisiones Sistemáticas y los Metaanálisis (PRISMA).(25)

5.2 Calidad metodológica

Una vez fueron analizados todos y cada uno de los estudios para evaluar su calidad metodológica se utilizó un Formulario de Revisión Crítica de McMaster para estudios cuantitativos (26), obteniéndose una distribución bastante dispersa de resultados, de tal manera que todos los estudios se encuadraron en resultados comprendidos entre 11-16, ninguno por debajo de estos valores, por lo que su calidad metodológica es como mínimo buena. En la Tabla 2 se puede observar cómo de los 23 estudios, 8 (27, 30-32, 37-40) obtuvieron una calidad “buena”, 7 (28, 29, 35, 43, 44, 46, 47) obtuvieron una calidad “muy buena” y 8 estudios (23, 24, 33, 34, 36, 41, 42, 45)

obtuvieron una calidad “excelente” por lo tanto, ningún estudio fue excluido debido a que todos superaban con creces la calidad mínima para formar parte de la revisión.

Tabla 2. Resultados del Formulario de Revisión Crítica de McMaster (26) para estudios cuantitativos sobre la calidad metodológica de los estudios revisados.

ESTUDIOS	ITEM														Total	%	CM		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14					
Castell, L. M. et al. (1996) (27)	1	1	1	1	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	12	75	B
Castell, L. M. et al. (1997) (24)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	15	93,75	E
Castell, L. M. et al. (1997) (41)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	15	93,75	E
Rohde, T. et al. (1998) (39)	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	12	75	B
Rohde, T. et al. (1998) (40)	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	12	75	B
Walsh, N. P. et al. (2000) (35)	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	13	81,25	MB
Krzywkowski, K. et al. (2001) (36)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	15	93,75	E
Krzywkowski, K. et al. (2001) (23)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	15	93,75	E
Hiscock, N. et al. (2003) (44)	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	13	81,25	MB
Banaeifar, A. (2003) (37)	1	1	1	0	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0	11	68,75	B

Krieger, J. W. et al. (2004) (29)	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	13	81,25	MB
Dabidi Roshan, V. et al. (2007) (28)	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	14	87,5	MB
Alijani, E. et al. (2008) (43)	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	13	81,25	MB
Ziaee, V. et al. (2008) (38)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	11	68,75	B
Sasaki, E. et al. (2013) (30)	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	11	68,75	B
Caris, A. V. et al. (2014) (45)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	15	93,75	E
Nomura, T. et al. (2014) (31)	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	12	75	B
Zuhl, M. et al. (2014) (47)	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	14	87,5	MB
Song, Q. H. et al. (2015) (32)	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	11	68,75	B
Zuhl, M. et al. (2015) (46)	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	14	87,5	MB
Caris, A. V. et al. (2017) (33)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	15	93,75	E
Caris, A. V. et al. (2020) (34)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	15	93,75	E
Córdoba- Martínez, A. et al. (2021) (42)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	16	100	E

(%) Porcentaje de calificación con respecto al total.

Criterio cumplido (1); Criterio no cumplido (0).

Calidad metodológica: CM: (Pobre ≤8 puntos; Aceptable o Justa entre 9 y 10 puntos; Buena entre 11 y 12 puntos; Muy Buena entre 13 y 14 puntos y Excelente ≥15 puntos).

5.3 Características de los participantes y de la intervención:

En la tabla 3 se describen las características de los participantes y de la intervención mediante los siguientes epígrafes: Participantes (físicamente activos, bien entrenados o atletas), formato de administración, dosis total utilizada, duración de la intervención y momento de toma de la suplementación.

El número total de participantes incluidos en esta revisión fue de 507, de los cuales 306 eran hombres, 42 eran mujeres y 159 sujetos no fueron especificados, pero compartían la característica de que eran individuos sanos y sin enfermedades crónicas. De todos los sujetos seleccionados 70 fueron categorizados como sujetos físicamente activos, 120 fueron categorizados como sujetos bien entrenados y 317 fueron categorizados como atletas profesionales o de élite. En la totalidad de los estudios la administración de L-GLN fue realizada de manera oral, por un lado 22 estudios (23, 24, 27-29, 31-47) suministraron la L-GLN en forma de polvo disuelto en líquido y únicamente 1 (30) estudio utilizó la suplementación en forma de pastilla.

En cuanto a la dosis utilizada, podemos observar 4 grupos en los que las características de administración varían encontrándonos: 6 estudios (28, 29, 37-40) en los que se administró L-GLN de acuerdo a g/Kg de peso corporal y la dosis osciló entre 0,05 g/Kg-0,9 g/Kg de peso corporal, 2 estudios (46, 47) en los que se produjo la administración de acuerdo a g/Kg de masa libre de grasa utilizando para ambos estudios 0,9g/Kg de masa libre de grasa, 14 estudios (23, 24, 27, 30-34, 36, 41-45) en los que se produjo la administración únicamente basada en gramos de la propia sustancia oscilando los valores entre 3-20 g y un único estudio (35) en el que la administración de L-GLN se produjo por porcentaje de la bebida en cuestión, para ser más exactos, el 1,2%. En 14 estudios (23, 24, 27-29, 35-37, 39, 40, 44-47) analizaron las diferencias en GLN plasmática, 12 estudios (23, 27, 28, 35-37, 39, 40, 44-47) reportaron aumentos en los niveles de GLN en el grupo de intervención de L-GLN relativo al grupo control. Aunque, los 2 estudios (24, 29) restantes no encontraron diferencias significativas en los niveles de GLN. La administración del suplemento varió en gran medida de unos estudios a otros encontrándonos con que: en 9 estudios (23, 24, 27, 35-37, 39, 41, 44) se produjo la administración de la suplementación tras la realización de ejercicio, en 1 de ellos (40) se produjo durante y postejercicio, en 3 de ellos (33, 34, 45) tanto antes como durante y después del ejercicio, en 1 de ellos (30) tanto antes como después del ejercicio, en 1 de ellos (46) previo a la realización del ejercicio, en 6 de ellos (28, 31, 32, 38, 42, 47) la administración se realizó una vez al día, en 2 estudios (29, 43) se realizó 4 veces al día, en estos 2 últimos grupos se desconoce totalmente el momento de la administración. En cuanto a la duración de la intervención podemos encontrar grandes diferencias en cuanto a la distribución donde se produjo la suplementación de forma aguda (únicamente 1 día) en 11 estudios (23, 24, 27, 35, 36, 39-41, 43, 44, 46), durante 4 días en 1 estudio (28), durante 6 días en 3 estudios (33, 34, 45), durante 7 días en 3 estudios (31, 38, 47), durante 14 días en 2

estudios (29, 30), durante 30 días en 1 estudio (37), durante 40 días en 1 estudio (42) y durante 42 días en 1 estudio (32) (Tabla 3).

Tabla 3. Características de los participantes y de la suplementación utilizada.

Características	Tipos	Estudios
Participantes	Físicamente activos*	4 estudios (28-30, 35)
	Bien entrenados*	8 estudios (23, 31, 33, 34, 37, 44- 46)
	Atletas nivel élite*	11 estudios (24, 27, 32, 36, 38-43, 47)
Formato de administración	Vía oral polvo resuspendido	22 estudios (23, 24, 27-29, 31-47)
	Vía oral en formato pastilla	1 estudio (30)
Dosis total utilizada	0,05 g/Kg peso corporal	1 estudio (37)
	0,1 g/Kg peso corporal	1 estudio (28)
	0,3 g/Kg peso corporal	1 estudio (38)
	0,4 g /Kg peso corporal	2 estudios (29, 39)
	0,9 g/Kg peso corporal	1 estudio (40)
	0,9 g/kg masa libre grasa	2 estudios (46, 47)
	3 g	1 estudio (30)
	5 g	3 estudios (24, 27, 41)
	6 g	2 estudios (31, 42)
	10 g	1 estudio (32)
Duración de la intervención	14 g	1 estudio (43)
	17,5 g	3 estudios (23, 36, 44)
	20 g	3 estudios (33, 34, 45)
	Bebida con 1,2% GLN	1 estudio (35)
	1 día	11 estudios (23, 24, 27, 35, 36, 39-41, 43, 44, 46)
	4 días	1 estudio (28)
	6 días	3 estudios (33, 34, 45)
	7 días	3 estudios (31, 38, 47)
14 días	2 estudios (29, 30)	
Momento de toma de la suplementación	30 días	1 estudio (37)
	40 días	1 estudio (42)
	42 días	1 estudio (32)
	Postejercicio	9 estudios (23, 24, 27, 35-37, 39, 41, 44)
	Durante y postejercicio	1 estudio (40)
	Pre, durante y postejercicio	3 estudios (33, 34, 45)
	Pre y postejercicio	1 estudio (30)
1 vez al día	Pre ejercicio	1 estudio (46)
	4 veces al día	6 estudios (28, 31, 32, 38, 42, 47)
		2 estudios (29, 43)

*: Este símbolo indica que el término en cuestión será explicado.

Físicamente activos: realizan ejercicio al menos 3 veces por semana de manera recreacional, al menos 1 hora de entrenamiento; Bien entrenados: Realizan ejercicio como mínimo 4 veces por semana, con un mínimo de 2 horas de entrenamiento, con una finalidad de obtención de rendimiento; Atletas nivel élite: Aquellos que realizan entrenamientos de manera diaria, con entre 3-4 horas de entrenamiento y cuya finalidad es tratar de conseguir algún hito importante en el deporte que realiza.

5.4 Resumen cuantitativo de los resultados de estudio:

En la tabla nº4 se describen los resultados de los 23 artículos incluidos en la revisión sistemática. Los resultados se describen en base a: Autor, diseño, población, intervención, parámetros y resultados. (tabla 4)

5.4.1 Infecciones

Únicamente un estudio evaluó la incidencia de infecciones en atletas encontrándose una reducción significativa de las mismas tras una suplementación de manera aguda durante 7 días (27).

También, únicamente en un estudio (28) se evaluó la cantidad de días con URTI en comparación con un grupo control sin obtener diferencias significativas entre ambos. Puede que coincida el mismo artículo.

5.4.2 Inmunoglobulinas

Los niveles de IgA fueron examinados en 8 estudios (23, 28-34) y no se observaron cambios significativos a nivel de IgA plasmática ni salival, pero en 1 estudio (29) se observó un aumento de la concentración de IgA nasal en el grupo de atletas suplementados con L-GLN. Si se observó un aumento significativo en las concentraciones de IgM e IgG en el grupo suplementado con L-GLN con respecto al grupo control en 2 estudios (30, 31) y en unos de ellos (32) no se observaron diferencias significativas.

5.4.3 Biomarcadores inmunológicos

La concentración de leucocitos fue analizada en 7 estudios (24, 27, 31, 35-38) en los que 6 de ellos (24, 27, 35-38) no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, aunque en un estudio (31) se observó un aumento de la concentración de leucocitos en el grupo de suplementación con L-GLN comparado con el grupo placebo. En cuanto a linfocitos, se encontraron un total de 9 estudios (24, 35-42) de los cuales 7 de ellos (24, 35-37, 39-41) no encontraron diferencias significativas, uno de ellos (38) observó un aumento de los niveles de linfocitos en el grupo de suplementación con L-GLN y otro de ellos (42) observó una disminución de los niveles de linfocitos en el grupo de suplementación con L-GLN. 10 estudios (30, 31, 35-40, 42, 43) analizaron la modificación de los niveles de neutrófilos con la suplementación de L-GLN obteniendo que en 8 estudios (30, 31, 35-40) no existen diferencias significativas entre ambos grupos, en un estudio (42) se produjo un aumento significativo en los niveles de neutrófilos en el grupo suplementado con L-GLN, y en otro estudio (43) se produjo una disminución de los niveles de neutrófilos en el grupo suplementado con L-GLN en comparación con el grupo placebo. Con respecto a los monocitos se encontraron únicamente 3 estudios (36, 38, 40) en los que no existían diferencias significativas entre el grupo de intervención con L-GLN y el grupo control.

Por otro lado, con respecto al estudio de las células NK (natural killer) se observó en un único estudio (32) un aumento de la actividad de estas en el grupo de atletas suplementados con L-GLN, aunque en 3 estudios (24, 36, 40) no se encontraron efectos de la suplementación con respecto a la actividad de NK.

Un estudio (24) evaluó las concentraciones de células B y células T, observando una disminución de la concentración de células T en el grupo suplementado con L-GLN mientras que no existieron diferencias en la concentración de células B.

Un estudio (41) mostró una disminución en el ratio CD4/CD8 en el grupo control respecto al grupo suplementado con L-GLN, aunque otro estudio (32) observó un aumento del Ratio CD4/CD8 en el grupo de intervención pudiendo ser explicado por el descenso provocado por la suplementación en CD8. A pesar de esto, se pudo observar de manera aislada en 1 estudio (43) un aumento de la concentración de CD4 en el grupo de intervención con respecto al grupo control, pero en 3 estudios (24, 39, 40) no se observaron diferencias entre grupos al igual que con la concentración de CD8, no mostrando diferencias entre grupos en 2 estudios (39, 40). También se analizaron tanto CD16 como CD19 y, en referencia a CD16 no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en 2 estudios (39, 40) al igual que con CD19 en un estudio (39). Además de esto, de acuerdo con estudios que evaluaron la relación existente entre la suplementación con L-GLN y la función inmune de los atletas podemos encontrar que, en 2 estudios (30, 31) no se encontraron diferencias significativas en la concentración de complementos (C3 y C4) y en 1 estudio no se encontraron diferencias en C5a (24). En 2 estudios (39, 40) podemos encontrar que no existen diferencias significativas en cuanto a la respuesta proliferativa estimulada por PHA, en 3 estudios (36, 39, 40) encontramos que tampoco existen diferencias en cuanto a la actividad celular de LAK en ambos grupos, tampoco parecen apreciarse diferencias significativas en la actividad fagocitaria en 2 estudios (30, 31) y se encontraron 2 estudios (46, 47) en los que Ikb α incrementó en el grupo suplementado con GLN comparado con el grupo control. También fueron analizadas variables como concentración de ROS, SOA, MPO Y EPO en diferentes estudios (30; 30; 34; 45, respectivamente), no pudiendo encontrar diferencias significativas entre ambos grupos. Finalmente, también se analizó en un estudio (46) la concentración de endotoxinas observándose una concentración menor en el grupo suplementado con L-GLN (Tabla 4).

5.4.4 Biomarcadores hematológicos

Un estudio (42) analizó el recuento de eritrocitos, el % de hematocrito y la concentración de hemoglobina, no encontrando diferencias entre el grupo suplementado con L-GLN y el grupo control, aunque en este mismo estudio también se analizaron las concentraciones de células sanguíneas de la línea blanca, observando una disminución de estas en el grupo suplementado con L-GLN, aunque otro estudio (30) sostiene que no existen diferencias significativas entre ambos grupos.

5.4.5 Biomarcadores inflamatorios

También se analizaron los distintos tipos de interleucina empezando por IL-6 donde se encontraron un total de 5 estudios (24, 33, 34, 44, 45). En 4 de ellos (24, 33, 34, 45) no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, aunque en 1 (44) se produjo un aumento de IL-6 en el grupo suplementado con L-GLN en comparación al grupo control. Con respecto a IL-1b, un estudio (34) no encontró diferencias significativas entre ambos grupos al igual que para IL-2 (45), IL-4 (45) e IL-10 (33).

Con respecto a TNF- α , se observaron 3 estudios (33, 34, 45) en los que no existían diferencias significativas entre grupos, pero en otro estudio (46) se observó una

disminución en el grupo suplementado con GLN en comparación con el grupo control. Tampoco se encontraron diferencias significativas en la concentración de INF- γ en 2 estudios (24, 45).

Además, en un estudio (24) tampoco se encontró una diferencia significativa en CRP ni en Neopterina.

5.4.6 Biomarcadores hormonales

Con respecto al cortisol, 2 estudios (28, 35) no encontraron diferencias significativas entre grupos.

Tabla 4. Resumen de los estudios incluidos en esta revisión sistemática.

Autor/s – Año	Diseño de estudio	Población	Intervención	Resultados analizados	Resultados obtenidos
Castell, L. M. et al., 1996 (27)	Ensayo aleatorio, doble ciego y paralelo	151 ♂ y ♀ Atletas No se especifica ninguna característica. 0 pérdidas en el seguimiento 72 participantes GI 79 participantes GC	5 g de GLN en 2 tomas: 2,5 g 15' post carrera 2,5 60' post toma 1 día	GLN Incidencia de infecciones	<u>GI vs GC</u> ↑GLN ↓Incidencia de infecciones
Castell, L. M. et al., 1997 (24)	Ensayo aleatorio, doble ciego y paralelo	18 ♂ atletas No se especifica ninguna característica. 0 pérdidas en el seguimiento 10 participantes GI 8 participantes GC	5 g de GLN en 2 tomas: 2,5 g 15' post carrera 2,5 g 60' post toma 1 día	Células B Células CD4 Células NK Células T CRP C5a GLN IL-6 INF-γ Leucocitos Linfocitos Neopterin.	<u>GI vs GC</u> ↔Células B ↔Células CD4 ↔Células NK ↓Células T ↔CRP ↔C5a ↔GLN ↔IL-6 ↔ INF-γ ↔Leucocitos ↔Linfocitos ↔Neopterin.
Castell, L. M. et al., 1997 (41)	Ensayo aleatorio, doble ciego y paralelo	18 ♂ atletas No se especifica ninguna característica. 0 pérdidas en el seguimiento 10 participantes GI 8 participantes GC	5 g de GLN en 2 tomas: 2,5 g 15' post carrera 2,5 g 60' post toma 1 día	CD4/CD8 Leucocitos Linfocitos	<u>GI vs GC</u> ↑CD4/CD8 ↔Leucocitos ↔Linfocitos

Rohde, T. et al., 1998 (39)	Ensayo aleatorio, ciego simple y paralelo	16 ♂ atletas Edad (media ± DE): 30,5 ± 1,9 años 0 pérdidas en el seguimiento 9 participantes GI 7 participantes GC	100 mg GLN/Kg nada más terminar la carrera y 3 tomas de 100 mg GLN/Kg 30´, 60´ y 90´ post carrera 1 día	Actividad celular de LAK CD4 CD8 CD19 CD16 GLN Linfocitos Neutrófilos Respuesta proliferativa de PHA	<u>GI vs GC</u> ↔Actividad celular de LAK ↔CD4 ↔CD8 ↔CD19 ↔CD16 ↑GLN ↔Linfocitos ↔Neutrófilos. ↔Respuesta proliferativa de PHA
Rohde, T. et al., 1998 (40)	Ensayo aleatorio, doble ciego y crossover	9 ♂ atletas. Edad (media ± DE): 26,9 ± 1,4 años 0 pérdidas en el seguimiento 8 participantes GI 8 participantes GC	9 tomas de 100 mg/kg de peso de L-GLN (3 tomas cada prueba y 3 pruebas) 30´ prefinal ejercicio, 0´ post ejercicio y 30´ post ejercicio 1 día	Actividad celular de LAK Actividad celular de células NK CD4 CD8 GLN Linfocitos Monocitos Neutrófilos Respuesta proliferativa linfocítica por PHA	<u>GI vs GC</u> ↔Actividad celular de LAK ↔Actividad celular de células NK ↔CD4 ↔CD8 ↑GLN ↔Linfocitos ↔Monocitos ↔Neutrófilos ↔Respuesta proliferativa linfocítica por PHA
Walsh, N. P. et al., 2000 (35)	Ensayo aleatorio, ciego simple y crossover	7 ♂ activos Edad (media ± DE): 28 ± 6 años 0 pérdidas en el seguimiento 7 participantes GI 7 participantes GC	Bebida 1,2% de GLN cada 15´ minutos hasta finalizar y misma toma durante 120´ post ejercicio 1 día	Cortisol GLN Leucocitos Linfocitos Neutrófilos	<u>GI vs GC</u> ↔Cortisol ↑GLN ↔Leucocitos ↔Linfocitos ↔Neutrófilos

Krzywkowski, K. et al., 2001 (36)	Ensayo aleatorio, doble ciego y crossover	10 ♂ atletas. Edad (rango): 25-48 años 0 pérdidas en el seguimiento 10 participantes GI 10 participantes GC	17,5 gramos de L-GLN 3,5 g 60' post ejercicio y 4 tomas de 3,5 g cada 45' 1 día	Actividad células LAK Actividad celular NK GLN Leucocitos Linfocitos Monocitos Neutrófilos	<u>GI vs GC</u> ↔Actividad células LAK ↑GLN ↔Actividad celular NK ↔Leucocitos ↔Linfocitos ↔Monocitos ↔Neutrófilos
Krzywkowski, K. et al., 2001 (23)	Ensayo aleatorio, doble ciego y crossover	11 ♂ bien entrenados Edad (rango): 23-48 años 0 pérdidas en el seguimiento 11 participantes GI 11 participantes GC	17,5 gramos de L-GLN 3,5 g 60' post ejercicio y 4 tomas de 3,5 g cada 45' 1 día	GLN IgA salival Prod-IgA	<u>GI vs GC</u> ↑GLN ↔ IgA salival ↔ Producción de IgA
Hiscock, N. et al., 2003 (44)	Ensayo aleatorio, doble ciego y crossover	8 ♂ altamente entrenados Edad (rango): 25-48 años 0 pérdidas en el seguimiento 8 participantes GI 8 participantes GC	17,5 gramos de L-GLN 3,5 g 60' post ejercicio y 4 tomas de 3,5 g cada 45' 1 día	GLN IL-6	<u>GI vs GC</u> ↑GLN ↑IL-6
Banaeifar, A., 2003 (37)	Ensayo aleatorio, ciego simple y paralelo	20 ♂ atletas Edad (rango): 19-22 años 0 pérdidas en el seguimiento 10 participantes GI 10 participantes GC	50 mg/Kg peso después de las sesiones de entrenamiento 30 días	GLN Leucocitos Linfocitos Neutrófilos	<u>GI vs GC</u> ↑GLN ↔Leucocitos ↔Linfocitos ↔Neutrófilos

Krieger, J. W. et al., 2004 (29)	Ensayo aleatorio, doble ciego y paralelo	9 ♂ Y 4 ♀ atletas Edad (rango): 18-49 años 0 pérdidas en el seguimiento 6 participantes GI 7 participantes GC	0,1 g/ Kg de L-GLN 4 tomas/día 14 días	GLN IgA nasal IgA salival	<u>GI vs GC</u> ↔GLN ↑IgA nasal ↔IgA salival
Dabidi Roshan, V. et al., 2007 (28)	Ensayo aleatorio, doble ciego y paralelo	24 ♂ activos Edad (media ± DE): GI: 18.58 ± 1.18 GC: 18.98 ± 1.26 1 pérdida en el seguimiento 12 participantes GI 11 participantes GC	0,1 g/Kg de L-GLN intraentreno 4 días	Cortisol Días con síntomas de URTI GLN IgA salival	<u>GI vs GC</u> ↔ Cortisol salival ↔ Días con síntomas de URTI ↑ GLN ↔ IgA salival
Alijani, E. et al., 2008 (43)	Ensayo aleatorio, doble ciego y paralelo	30 ♀ atletas No se especifica ninguna característica 0 pérdidas en el seguimiento 10 participantes GI 10 participantes GC	14 g de L-GLN en 4 tomas de 3,5 g 45', 90', 135' y 180' 1 día	CD4 Neutrófilos	<u>GI vs GC</u> ↑CD4 ↓Neutrófilos
Ziaee, V. et al., 2008 (38)	Ensayo aleatorio, ciego simple y paralelo	21 ♂ atletas Edad (media ± DE): 22,23 ± 2,50 años 0 pérdidas en el seguimiento 7 participantes GI 7 participantes GC	0,3 g/Kg peso/día de GLN 7 días	Leucocitos Linfocitos Monocitos Neutrófilos	<u>GI vs GC</u> ↔Leucocitos ↑Linfocitos ↔Monocitos ↔Neutrófilos

Sasaki, E. et al., 2013 (30)	Ensayo aleatorio, ciego simple y paralelo	26 ♂ activos Edad (media ± DE): 19,4 ± 0,6 años 0 pérdidas en el seguimiento 13 participantes GI 13 participantes GC	2 pastillas/ día de 1500 mg de L-GLN (3g/día) 1 pre y 1 post ejercicio 14 días	Actividad fagocítica Células blancas sanguíneas C3 y C4 IgA IgG IgM Neutrófilos ROS SOA	<u>GI vs GC</u> ↔Actividad fagocítica ↔Células blancas sanguíneas ↔C3 y C4 ↔IgA ↑IgG ↑IgM ↔Neutrófilos ↔ROS ↔SOA
Caris, A. V. et al., 2014 (45)	Ensayo aleatorio, doble ciego y crossover	9 ♂ bien entrenados Edad (media ± DE): 26.4 ± 3.5 años 0 pérdidas en el seguimiento 9 participantes GI 9 participantes GC	20 g/día de GLN 6 días	EPO GLN HSP-70 IL-2 IL-4 IL-6 INF-γ TNF-α	<u>GI vs GC</u> ↔EPO ↑GLN ↔HSP-70 ↔IL-2 ↔IL-4 ↔IL-6 ↔INF-γ ↔TNF-α
Nomura, T. et al., 2014 (31)	Ensayo aleatorio, ciego simple y paralelo	35 ♂ bien entrenados No se especifica ninguna característica 0 pérdidas en el seguimiento 18 participantes GI 17 participantes GC	6 g de L-GLN/día 7 días	Actividad fagocitaria C3 y C4 IgA IgG IgM Leucocitos Neutrófilos	<u>GI vs GC</u> ↔Actividad fagocitaria ↔C3 y C4 ↔IgA ↑IgG ↑IgM ↑Leucocitos ↔Neutrófilos
Zuhl, M. et al., 2014 (47)	Ensayo aleatorio, doble ciego y crossover	5 ♂ Y 3 ♀ atletas Edad (rango): 18-45 años 0 pérdidas en el seguimiento 8 participantes GI 8 participantes GC	0,9 g/kg de masa libre de grasa/día 7 días	GLN HSP70 IkBα	<u>GI vs GC</u> ↑GLN ↑HSP70 ↑IkBα

Song, Q. H. et al., 2015 (32)	Ensayo aleatorio, ciego simple y paralelo	24 ♂ atletas No se especifica ninguna característica 0 pérdidas en el seguimiento 12 participantes GI 12 participantes GC	10 g/día L-GLN 6 semanas	Actividad de NK CD4 ⁺ /CD8 ⁺ IgA IgG IgM	<u>GI vs GC</u> ↑Actividad de NK ↑CD4 ⁺ /CD8 ⁺ ↔IgA ↔IgG ↔IgM
Zuhl, M. et al., 2015 (46)	Ensayo aleatorio, doble ciego y crossover	2 ♂ Y 5 ♀ atletas Edad (rango): 18-45 años 0 pérdidas en el seguimiento 7 participantes GI 7 participantes GC	0,9 g/kg de masa libre de grasa 120' pre-ejercicio. 1 día	Endotoxina GLN HSP70 IkBα TNF-α	<u>GI vs GC</u> ↓Endotoxina ↑GLN ↑HSP70 ↑IkBα ↓TNF-α
Caris, A. V. et al., 2017 (33)	Ensayo aleatorio, doble ciego y crossover	15 ♂ bien entrenados Edad (media ± DE): 26.4 ± 3.9 años 0 pérdidas en el seguimiento 12 participantes GI 12 participantes GC	20 g/día de GLN 6 días	IgA IL-6 IL-10 TNF-α	<u>GI vs GC</u> ↔IgA ↔IL-6 ↔IL-10 ↔TNF-α
Caris, A. V. et al., 2020 (34)	Ensayo aleatorio, doble ciego y crossover	15 ♂ bien entrenados Edad (media ± DE): 26.4 ± 3.9 años 0 pérdidas en el seguimiento 12 participantes GI 12 participantes GC	20 g/día de GLN 6 días	IgA IL-6 IL-10 TNF-α MPO	<u>GI vs GC</u> ↔IgA ↔IL-6 ↔IL-10 ↔TNF-α ↔MPO

Córdova-Martínez, A. et al., 2021 (42)	Ensayo aleatorio, doble ciego y crossover	12 ♂ atletas Edad (media ± DE): 25.3 ± 4.4 años 0 pérdidas en el seguimiento 12 participantes GI 12 participantes GC	6 g/día de L-GLN 40 días	Células sanguíneas blancas Eritrocitos % Hematocrito Hemoglobina Linfocitos Neutrófilos	<u>GI vs GC</u> ↓Células sanguíneas blancas ↔Eritrocitos ↔% Hematocrito ↔Hemoglobina ↓Linfocitos ↑Neutrófilos
---	---	---	---------------------------------	--	---

: Aumento estadísticamente significativo; ↔: cambio sin significación estadística; ↓: Disminución estadísticamente significativa; ♂: hombres; ♀: mujeres; ´: minutos; g: gramos; mg: miligramos; DE: desviación estándar; GI: grupo intervención; GC: grupo control; GLN: glutamine; Células NK: natural killers; CRP: proteína c-reactiva; C5a: proteína de complemento 5a; IL-6: interleucina 6; INF-γ: interferon gamma; LAK: células killer activadas por linfoquinas; PHA: fitohemaglutinina; IgA: inmunoglobulina A; URTI: Infecciones del tracto respiratorio superior; C3 y C4: proteína de complemento 3 y 4; IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M; ROS: especies reactivas de oxígeno; SOA: actividad óptica del suero; EPO: eritropoyetina; HSP70: proteína de shock térmico de 70 KDa; IL-2: interleucina 2; IL 4: interleucina 4; TNF- α: factor de necrosis tumoral alfa; IκBα: Inhibidor de kappa-B-α; IL-10: interleucina 10; MPO: mieloperoxidasa.

6. DISCUSIÓN

El objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar de manera crítica los efectos de la suplementación con L-GLN sobre marcadores inmunológicos en adultos físicamente activos. Un total de 23 estudios cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. De forma general, los participantes suplementados con L-GLN no observaron mejoras en inmunoglobulinas, biomarcadores inmunológicos, biomarcadores hematológicos, biomarcadores inflamatorios y en otros parámetros como proteínas de complemento o GLN plasmática comparados con el grupo placebo; sin embargo, se observó una disminución en la incidencia de infecciones en el grupo suplementado con L-GLN, pero no se observaron diferencias significativas en el número de días en el que los participantes presentaban síntomas compatible con URTI. No se reportó ningún problema de toxicidad por la utilización de GLN en ningún estudio.

6.1 Suplementación con L-GLN

Las dosis de suplementación administradas variaron en función de si éstas fueron realizadas en base a Kg de peso corporal, oscilando entre 0,05 g/Kg (37) y 0,9 g/Kg (40); en base a Kg de masa libre de grasa, con una única suplementación de 0,9 g/Kg (46,47); en base a gramos totales, oscilando entre 3 g (30) y 20 g (33, 34, 45) y en relación con el porcentaje utilizado en bebidas con una única suplementación del 1,2% (35), desde 1 día (23, 24, 27, 35, 36, 39-41, 43, 44, 46) hasta 42 días (32).

Ninguno de los 507 participantes (306 hombres, 42 mujeres y 159 sujetos que no fueron especificados) incluidos en esta revisión sistemática reportaron ningún efecto adverso durante el protocolo de suplementación con L-GLN. Tampoco se reportó nefrotoxicidad, hepatotoxicidad o algún otro efecto secundario en ningún estudio asociado a la suplementación, si bien en un estudio (28) uno de los participantes tuvo que abandonar el estudio, pero por causas de salud ajenas a la suplementación. La GLN parece ser segura en función de lo determinado en un estudio (48) tanto para adultos como para neonatos, pero no dispone de suficientes datos como para identificar efectos adversos ocasionados por su consumo. La Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) propuso que la cantidad máxima diaria de consumo de L-GLN se establecía en 2000 mg, aunque esta propuesta se basaba en la autorización de Dinamarca (49). Por otro lado, países como Italia no establecen una cantidad máxima diaria de este suplemento (50). Este es un dato muy interesante puesto que en esta revisión se analizan estudios con una suplementación mayor que la cantidad máxima recomendada por España, sin la presencia de ningún efecto secundario adverso pudiendo suponer un punto de partida a la hora de establecer nuevas recomendaciones basadas en la realización de nuevos estudios que infieran sobre la seguridad de esta. Además, la L-GLN no se encuentra en la lista de la Agencia Mundial de Antidopaje (WADA) (51) por lo que su suplementación no debería suponer ningún problema para deportistas que quieran competir en alto nivel.

6.2 Efectos sobre la salud de los deportistas

6.2.1 Infecciones

Las URTI son un problema muy recurrente en atletas. Algunas de las URTI que habitualmente sufren los deportistas son: sinusitis, amigdalitis, faringitis, otitis media, laringitis y resfriado común (52), siendo un problema de tal magnitud que, en 2 estudios se observó cómo el 6,7 % (53) y el 7,1% (54) de los atletas reportaron síntomas de enfermedad compatible con este tipo de infecciones, reduciendo de manera significativa su capacidad para entrenar y, en momentos previos a competición, dificultando el rendimiento del atleta.

Por tanto, la importancia de reducir al máximo este tipo de infecciones resultaría esencial. De esta manera, únicamente el estudio de Dabidi Roushan et al. (28) reportó que una suplementación de L-GLN de 0,1 g/ Kg en 4 días consecutivos durante la práctica de ejercicio no observó diferencias significativas en el número de días de padecimiento de URTI con respecto al grupo control. Este estudio no consigue determinar una explicación acerca de por qué no se observan diferencias únicamente pudiendo establecer que una disminución en GLN plasmática no se asocia con deterioro inmunológico.

Por otro lado, el estudio realizado por Castell et al. (27), incluido en esta revisión sistemática, observó una disminución en la incidencia de infecciones (no estableciendo tipo de infecciones) en atletas con una suplementación de 5 gramos de L-GLN de manera aguda. La explicación por parte del estudio radica en que la toma de este suplemento restaura a niveles fisiológicos o incluso a mayores las concentraciones de GLN plasmática, que durante el ejercicio exhaustivo experimentan una disminución considerable. Además, la importancia de la mayor susceptibilidad a infecciones post ejercicio intenso sería subsanada al aumentar la disponibilidad de GLN para la correcta función de las células clave del sistema inmunitario y, por tanto, mayor función de estas y mayor protección contra enfermedades.

Estos resultados pueden resultar contradictorios, aunque, tal vez, la acción de la L-GLN tenga carácter preventivo al disminuir la incidencia de infecciones, pero una vez instaurada la infección, no tendría eficacia sobre la sintomatología.

6.3 Efectos sobre el sistema inmunitario

6.3.1 Inmunoglobulinas

El tejido linfoide asociado al intestino es un componente esencial de la defensa intestinal. En bastantes estudios se ha comprobado cómo existen 2 componentes esenciales para la optimización de la función inmune de las células inmunes y del intestino, así como la secreción de IgA por las células de lámina propia (55) y estos son tanto la ingesta proteica total como la disponibilidad de aminoácidos específicos y, en especial, de GLN, glutamato, metionina, arginina, treonina y cisteína. También se ha determinado que la L-GLN produce un incremento de la expresión de TGF β y de IgA, produciendo una mejora en la respuesta inmune adaptativa y humoral de la mucosa intestinal (56). Además, la L-GLN parece tener un rol crítico cómo regulador en la expresión de IgA (57). Sorprendentemente, los niveles de IgA fueron analizados en 8 estudios (23, 28-34) donde en ninguno de ellos se observaron diferencias significativas en las concentraciones de IgA con respecto al grupo placebo contradiciendo a lo

explicado previamente, aunque en consonancia a lo hipotetizado por Halson et al. (58) donde incluso en ejercicios realizados hasta la extenuación, no se observaron diferencias significativas en los niveles de IgA de los grupos de estudio.

Con respecto a las concentraciones de IgM e IgG, (59) observa un aumento en las concentraciones de IgG como de IgM debido a que la L-GLN podría aliviar a la ciclofosfamida del efecto inhibitor sobre las células formadoras de anticuerpos, mejorar la función de las células B y reforzar la activación de los linfocitos derivando en esta mejora en los niveles de IgM e IgG, pero, a su vez no observa diferencias en las concentraciones de IgA. En esta revisión se observa como 2 estudios (30, 31) cumplen con lo establecido por Newsholme et al. (59) al observar un aumento significativo en la concentración de IgM e IgG sin un aumento asociado de IgA mientras que otro estudio (32) no observa diferencias significativas en ninguno de los parámetros.

6.3.2 Células del sistema inmune

La GLN juega un rol importante en la función y en la homeostasis de las células inmunes, siendo este aminoácido la principal fuente de glutamato, la L-GLN regula la síntesis de glutatión, el cual se trata de un tripéptido crucial a la hora de defender las células del estrés oxidativo (60). Además, la conversión de GLN en glutamato desempeña un papel fundamental en el funcionamiento eficaz de todas las células del sistema inmune y también se ha observado cómo la expresión de varios genes en las células del sistema inmunitario depende de la concentración de la disponibilidad de GLN en el organismo (61), de tal manera que su efecto sobre el control de la proliferación celular de las células inmunes está basado en la activación de proteína como las quinasas ERK y JNK que actúan en la activación de ciertos factores de transcripción como JNK y AP-1 y conduce a la transcripción de genes relacionados con la proliferación celular (62). Sobre los leucocitos podríamos determinar que la GLN actúa como sustrato de energía cumpliendo un rol importante en la proliferación celular, en la actividad del proceso de reparación de tejido y en las vías intracelulares asociadas al reconocimiento de patógenos (63). En esta revisión se analizó la concentración total de leucocitos en 7 estudios (24, 27, 31, 35-38) sin encontrar ninguna diferencia entre ambos grupos lo cual, según el efecto de la GLN en las células del sistema inmune, no parecería tener sentido, pero un estudio (42) si encontró un aumento de la concentración de leucocitos en el grupo suplementado con L-GLN por lo tanto existía una gran controversia entre resultados y, analizando los estudios, sí que es cierto que podíamos observar que el estudio que observó diferencias presentaba una pérdida de peso durante la intervención mientras que los demás no la presentaban, siendo el único factor diferencial y pudiendo hipotetizar que una disminución de peso corporal podría llegar a suponer una depresión en las concentraciones de GLN plasmática tales que se vieran beneficiados por la utilización de L-GLN, siendo una hipótesis puesto que no hay nada en la literatura científica que trate este tema.

Respecto a los neutrófilos tenemos la certeza de que la suplementación con L-GLN aumenta la producción de superóxido por parte de los neutrófilos a través de la generación de ATP y de la regulación en la expresión de componentes del complejo NADPH oxidasa (64) ejerciendo una función clave en la función de estos, pero en nuestro estudio nos encontramos grandes contradicciones con lo estudiado de tal manera que 8 estudios (30, 31, 35-40) no observaron diferencias significativas mientras que 2 estudios obtuvieron resultados totalmente contradictorios, Córdova-Martínez et al. (42) observó un aumento significativo en las concentraciones de neutrófilos en el grupo

suplementado con L-GLN mientras que Alijani et al. (43) observó una disminución en la concentración de neutrófilos en el grupo de intervención. Al igual que el anterior apartado, existen diferencias tan significativas que no son explicadas por ningún mecanismo en la literatura por lo que deberíamos observar cuales son las características de estudio y si existen diferencias entre todas las investigaciones, pero no se encontraron diferencias en la pauta de suplementación y momento de la ingesta en la amplia mayoría de estudios. Además, tenemos otras investigaciones como la de Ziegler et al. (65) donde no se observan variaciones en las concentraciones de neutrófilos en pacientes administrados con L-GLN tras un trasplante de médula ósea e incluso un estudio (66) donde no se observó una relación clara entre la reducción en la función de los neutrófilos y los cambios en las concentraciones plasmáticas de GLN.

Con los linfocitos observamos cómo la literatura también presenta una gran cantidad de contradicciones, por un lado apoya que la GLN ejerce una función clave en estas células pero, se muestran bastante críticos antes el proceso de conversión de GLN a piruvato en los linfocitos (proceso denominado glutaminólisis) debido a que a nivel teórico parece coincidir pero, se han observado varias incidencias en la práctica en laboratorio como pueden ser que, a pesar de poder medir el producto final de este proceso, también se producen los mismos productos en ausencia de GLN exógena por lo que no está claro si la adición de L-GLN exógena suprime al metabolismo endógeno de la GLN y, por otro lado, sólo el 89% de la GLN utilizada por los linfocitos pueden ser cuantificada en función de producto dando un 11% que no se sabe en qué se utiliza o, si pueden ser limitaciones experimentales (67). Nuestra revisión observa bastantes diferencias entre investigaciones donde 7 estudios (24, 35-37, 39-41) no muestran diferencias significativas apoyando la hipótesis de una supresión del metabolismo endógeno por adición exógena; Ziaei et al. (38) observó un aumento en la concentración de linfocitos en el grupo suplementado con L-GLN, apoyando la hipótesis de que esta es necesaria para el correcto funcionamiento del sistema inmune mientras que Córdova-Martínez et al. (42) observó una disminución en la concentración de linfocitos en el grupo suplementado con L-GLN. Algo muy interesante es que se ha visto cómo en estudios realizados a pacientes con quemaduras entre el 30-75% de su organismo, la suplementación con L-GLN parece mejorar el ratio de transformación de linfocitos (68). El nivel de expresión en la superficie celular de algunas moléculas implicadas en el proceso de fagocitosis y en las interacciones celular de los monocitos fue influenciado por la concentración de GLN en modelos in-vitro, asociándose un aumento de la función y concentración de monocitos directamente proporcional a la concentración de GLN, por lo que la adición de L-GLN produciría un aumento en la concentración de los mismos (69), sin embargo, en esta revisión no se observaron cambios en la concentración de monocitos en ninguno de los estudios analizados, además la literatura no contempla una explicación para este escenario por lo que es necesario desentrañar el mecanismo que la L-GLN exógena produce en este tipo de células.

Un estudio (24) evaluó las concentraciones de células B y T tras una suplementación con 5 g de L-GLN durante 1 día, de tal manera que se produjo una disminución en la concentración de células T, mientras que las células B se mantuvieron sin diferencias significativas. Aunque, por un lado, esto encaja con los resultados obtenidos en la concentración total de leucocitos, debemos tener en cuenta que esto parece contradecir el hecho de que la GLN sea utilizada para realizar división celular por linfocitos, neutrófilos y monocitos (70), esto puede deberse a que estas células también pueden utilizar glucosa para realizar sus funciones (70). Parece ser que una disminución en la

concentración de GLN, pero no la inhibición de la glutaminólisis, da lugar a la pérdida de una proteína denominada cMyc, así como al deterioro de la respuesta y del crecimiento celular en las células NK, siendo esta también dependiente de las concentraciones de GLN (71), pero, en nuestra revisión, se observa cómo a pesar de las diferencias en la suplementación con L-GLN no se observan diferencias significativas en la actividad de NK en 3 estudios (24, 36, 40), mientras que Song et al. (32) observó un aumento en la actividad de estas células. La suplementación de este estudio fue la más duradera en el tiempo con un total de 42 días de suplementación por lo que la concentración final de L-GLN suplementada correspondía con la mayor cantidad administrada en todos los estudios pudiendo ser un factor diferencial debido a relación directamente proporcional con la actividad de las células NK.

6.3.3 Biomarcadores hematológicos

No existen estudios que valoren el mecanismo de interacción entre la L-GLN y las células de la serie roja por lo que no podemos establecer nada en este apartado salvo la necesidad de realizar futuras investigaciones en este campo, en nuestra revisión, un único estudio (42) analizó el recuento de eritrocitos, el % de hematocrito y la concentración de hemoglobina tras una suplementación con 6 g de L-GLN durante unos 20 días, llegando a la conclusión de que no existen diferencias significativas entre el grupo de la intervención y el grupo control.

6.3.4 Biomarcadores inflamatorios

En la literatura científica se ha estudiado como una adecuada concentración de GLN, cuyos niveles parecen aumentar con la suplementación de L-GLN, favorece la producción de citoquinas como el INF- γ , el TNF- α y varios tipos de interleucinas como pueden ser la IL-1B, IL-2, IL-4, IL-6 e IL-10 (62).

Estos parámetros fueron analizados en nuestro estudio encontrando que no se encontraron diferencias significativas para IL-1B (34), IL-2 e IL-4 (45) ni para IL-10 (33), esto contradice lo esperado y serán necesarios un mayor número de estudios para entender esta relación.

Por otro lado, al referirnos a IL-6 podemos encontrar resultados que si bien coinciden con lo transmitido por la literatura científica (44) no coinciden con lo reportado en la mayoría de los estudios de esta revisión (24, 33, 34, 45), el factor diferencial del aumento de IL-6 parece ser que es la altitud, ya que es el único estudio que analiza IL-6 que se realiza en altitud, este aumento en la concentración de IL-6 coincide con lo analizado en otro estudio (72) pero, al igual que en toda la bibliografía, no existe un mecanismo causal que pueda explicar esta elevación siendo necesario un mayor número de estudios.

Finalmente, se analizaron también TNF- α e INF- γ , dónde no se encontraron diferencias significativas en 2 estudios (24, 45) con respecto a la concentración de INF- γ , por lo tanto, al igual que los marcadores anteriores, es necesario realizar una labor de estudio sobre cómo afectaría la suplementación con L-GLN y desentrañar, si es que existe, un posible mecanismo de esta acción más allá de aumentos en la concentración de L-GLN. Un dato muy curioso es que, en el estudio realizado por Castell et al. (24) no se observa un aumento de la concentración de GLN tras la administración de L-GLN por lo que en ese estudio cabría esperar la ausencia de diferencias significativas.

Para concluir, en cuanto al TNF- α , permaneció estable en 3 estudios (33, 34, 45) pero, en el estudio realizado por Zuhl et al. (46) se encontró una disminución en el grupo suplementado con L-GLN lo cual, contradice lo expuesto previamente, pero, según los

autores del estudio, esta disminución a pesar de ser estadísticamente significativa no presenta ningún tipo de significancia biológica, aunque no puede ser explicada actualmente por ningún mecanismo fisiológico.

6.4 Aplicaciones prácticas y futuras

En la actualidad, las ayudas ergogénicas han alcanzado una gran importancia y suponen una parte importante en la estrategia de muchos deportistas, cuya meta final es alcanzar el máximo rendimiento deportivo (73). Nuestra labor es tratar de explotar al máximo posible las capacidades tanto físicas como mentales de estos deportistas, y para ello debemos buscar soluciones para estos, cobrando gran relevancia la utilización de suplementos nutricionales. A pesar de la limitada existencia de estudios que valoren la relación existente entre la suplementación con L-GLN y la modulación del sistema inmune en deportistas, podemos decir que, en este campo, la evidencia parece poco prometedora. Si bien es cierto, que lo más relevante que encontramos es que parece que la suplementación disminuye la incidencia de infecciones, pero no el número de días con síntomas de URTI. Por lo que, en un futuro, serán necesarias un mayor número de investigaciones a fin de tratar de dilucidar esta relación, además, como hemos comentado en apartados anteriores, existe una gran heterogeneidad a la hora de establecer un criterio de consumo máximo posible entre países, por lo que una verdadera aplicación sería establecer su rango de consumo, sus posibles efectos secundarios (que en estudios son casi inexistentes), el desarrollo de protocolos para mejorar los métodos de administración de L-GLN según edad, sexo o deporte realizado, a su vez que se enfoque en la cantidad y momento de la toma del suplemento. Como sugerencia convendría realizar una investigación a gran escala sobre los posibles beneficios de la L-GLN sobre rendimiento, parámetros de salud, sistema inmune y todos aquellos parámetros que puedan afectar al rendimiento del deportista. Por último, debemos tener especial cuidado debido a que la suplementación debe ser individual y adaptada a cada persona, con la existencia de respondedores y no respondedores además de tratar de establecer qué población es susceptible de obtener un beneficio en base a la suplementación con L-GLN.

7. CONCLUSIONES

- La suplementación con L-GLN reduce la incidencia de infecciones en atletas.
- La suplementación con L-GLN no reduce el número de días con síntomas de URTI.
- Biomarcadores hematológicos no se modifican por la administración de la L-GNL a pesar de que en un estudio se analizaron las concentraciones de células sanguíneas de la línea blanca, y se observó una disminución de estas en el grupo suplementado con L-GLN, otro estudio sostiene que no existen diferencias significativas.
- Algunos biomarcadores inmunológicos se modifican por la administración de la L-GNL como es el caso de las concentraciones de IgM e IgG que se ven aumentadas mientras que las concentraciones de IgA no varían.

- Los biomarcadores inflamatorios apenas sufren un cambio significativo tras la administración de L-GNL.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández Lázaro, Diego. Estrategias ergogénicas para la optimización del rendimiento y la salud en practicantes de actividad física regular: evaluación de la eficacia de la crioterapia compresiva, de la exposición a hipoxia intermitente en reposo y entrenamiento sectorizado de la musculatura inspiratoria. Diss. Universidad de León, 2020.
2. Simpson RJ, Kunz H, Agha N, Graff R. Exercise and the Regulation of Immune Functions. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015;135:355-380. Available from: <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.08.001>
3. Nieman DC, Henson DA, Gusewitch G, et al. Physical activity and immune function in elderly women. *Med Sci Sports Exerc.* 1993;25(7):823-831. Available from: <https://doi.org/10.1249/00005768-199307000-00011>
4. Simpson RJ. The effects of exercise on blood leukocyte numbers. In *Exercise Immunology.* Taylor and Francis. 2013;p64-105. Available from: <https://doi.org/10.4324/9780203126417>
5. Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, et al. Position statement. Part one: Immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev.* 2011;17:6-63.
6. Okutsu M, Ishii K, Niu KJ, Nagatomi R. Cortisol-induced CXCR4 augmentation mobilizes T lymphocytes after acute physical stress. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005;288(3):R591-R599. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00438.2004>
7. Woods JA, Keylock KT, Lowder T, et al. Cardiovascular exercise training extends influenza vaccine seroprotection in sedentary older adults: the immune function intervention trial. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(12):2183-2191. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02563>
8. Shinkai S, Kohno H, Kimura K, et al. Physical activity and immune senescence in men. *Med Sci Sports Exerc.* 1995;27(11):1516-1526.
9. Yan H, Kuroiwa A, Tanaka H, Shindo M, Kiyonaga A, Nagayama A. Effect of moderate exercise on immune senescence in men. *Eur J Appl Physiol.* 2001;86(2):105-111. Available from: <https://doi.org/10.1007/s004210100521>
10. Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Møller K, Pedersen BK. IL-6 enhances plasma IL-1ra, IL-10, and cortisol in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;285(2):E433-E437. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00074.2003>
11. Sachdev S, Davies KJ. Production, detection, and adaptive responses to free radicals in exercise. *Free Radic Biol Med.* 2008;44(2):215-223. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2007.07.019>
12. Simpson RJ, Lowder TW, Spielmann G, Bigley AB, LaVoy EC, Kunz H. Exercise and the aging immune system. *Ageing Res Rev.* 2012;11(3):404-420. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2012.03.003>
13. Pedersen BK, Ullum H. NK cell response to physical activity: possible mechanisms of action. *Med Sci Sports Exerc.* 1994;26(2):140-146. Available from: <https://doi.org/10.1249/00005768-199402000-00003>.
14. Spence L, Brown WJ, Pyne DB, et al. Incidence, etiology, and symptomatology of upper respiratory illness in elite athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39(4):577-586. Available from: <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e31802e851a>
15. Walsh NP, Gleeson M, Pyne DB, et al. Position statement. Part two: Maintaining immune health. *Exerc Immunol Rev.* 2011;17:64-103.

16. Córdova Martínez A, Fernández Lázaro D. New trends in biological aids to recovery afterexercise: Immunomodulators. *Journal of Human Sport and Exercise*. 2018;13(1):116-128. Available from: <https://doi.org/10.14198/jhse.2018.131.11>
17. Juhn M. Popular sports supplements and ergogenic aids. *Sports Med*. 2003;33(12):921-939. Available from: <https://doi.org/10.2165/00007256-200333120-00004>
18. Williams, MH. *Nutrición para la salud la condición física y el deporte (Bicolor)*. Editorial Paidotribo, 2002.
19. Antonio J, Street C. Glutamine: a potentially useful supplement for athletes. *Can J Appl Physiol*. 1999;24(1):1-14. Available from: <https://doi.org/10.1139/h99-001>.
20. Akbarnezhad A, Ravasi A, Aminian Razavi T, Nourmohammadi I. The effect of creatine and glutamine supplements on athletic performance in elite wrestlers after one acute period of weight losing. *Harakat*. 2006;27:173-188. Available from: <https://www.sid.ir/en/journal/ViewPaper.aspx?id=59943>
21. Cao Y, Feng Z, Hoos A, Klimberg VS. Glutamine enhances gut glutathione production. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*. 1998;22(4):224–227. Available from: <https://doi.org/10.1177/0148607198022004224>
22. Boelens PG, Nijveldt RJ, Houdijk AP, Meijer S, van Leeuwen PA. Glutamine alimentation in catabolic state. *J Nutr*. 2001;131(9 Suppl):2569S-2590S. Available from: <https://doi.org/10.1093/jn/131.9.2569S>

23. Krzywkowski K, Petersen EW, Ostrowski K, et al. Effect of glutamine and protein supplementation on exercise-induced decreases in salivary IgA. *J Appl Physiol* (1985). 2001;91(2):832-838. Available from: <https://doi.org/10.1152/jappl.2001.91.2.832>
24. Castell LM, Poortmans JR, Leclercq R, Brasseur M, Duchateau J, Newsholme EA. Some aspects of the acute phase response after a marathon race, and the effects of glutamine supplementation. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1997;75(1):47-53. Available from: <https://doi.org/10.1007/s004210050125>.
25. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2021;372:160. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.n160>
26. Law M, Stewart D, Pollock N, Letts L, Bosch J W. Guidelines for Critical Review Form-Quantitative Studies. Hamilton, McMaster Univ. 1998. Available from: https://www.unisa.edu.au/siteassets/episerver-6/files/global/health/sansom/documents/icahe/cats/mcmasters_quantitative-review.pdf
27. Castell LM, Poortmans JR, Newsholme EA. Does glutamine have a role in reducing infections in athletes?. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1996;73(5):488-490. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF00334429>
28. Dabidi Roushan V, Falah Mohammadi Z, Barzegarzadeh H. The effect of short term L-glutamine supplementation on salivary immunoglobulin a in active boys after one bout of exhaustive exercise. *Olympic*. 2007;15(2 (SERIAL 38)):7-15. Available from: <https://www.sid.ir/en/journal/ViewPaper.aspx?id=104145>
29. Krieger JW, Crowe M, Blank SE. Chronic glutamine supplementation increases nasal but not salivary IgA during 9 days of interval training. *J Appl Physiol* (1985). 2004;97(2):585-591. Available from: <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00971.2003>
30. Sasaki E, Umeda T, Takahashi I, et al. Effect of glutamine supplementation on neutrophil function in male judoists. *Luminescence*. 2013;28(4):442-449. Available from: <https://doi.org/10.1002/bio.2474>
31. Nomura T, Umeda T, Takahashi I, Iwane K, Okubo N, Chiba Y et al. Effects of L-glutamine intake on muscle fatigue and neutrophil functions during a judo training camp. *Hiroasaki Medical Journal*. 2014;64(2-4):144-157.
32. Song QH, Xu RM, Zhang QH, et al. Glutamine supplementation and immune function during heavy load training. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2015;53(5):372-376. Available from: <https://doi.org/10.5414/CP202227>
33. Caris AV, Da Silva ET, Dos Santos SA, Tufik S, Dos Santos RVT. Effects of Carbohydrate and Glutamine Supplementation on Oral Mucosa Immunity after Strenuous Exercise at High Altitude: A Double-Blind Randomized Trial. *Nutrients*. 2017;9(7):692. Published 2017 Jul 3. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu9070692>.
34. Caris AV, Tavares-Silva E, Thomatieli-Santos RV. Effects of carbohydrate and glutamine supplementation on cytokine production by monocytes after exercise in hypoxia: A crossover, randomized, double-blind pilot study. *Nutrition*. 2020;70:110592. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.110592>
35. Walsh NP, Blannin AK, Bishop NC, Robson PJ, Gleeson M. Effect of oral glutamine supplementation on human neutrophil lipopolysaccharide-stimulated degranulation following prolonged exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2000;10(1):39-50. Available from: <https://doi.org/10.1123/ijsnem.10.1.39>
36. Krzywkowski K, Petersen EW, Ostrowski K, Kristensen JH, Boza J, Pedersen BK. Effect of glutamine supplementation on exercise-induced changes in lymphocyte function. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001;281(4):C1259-C1265. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajpcell.2001.281.4.C1259>

37. Banaeifar A, Nikbakht H, Javadi E, Namazi Zadeh M. The effect of glutamine supplement on changes in levels of plasma glutamine and immune factors in wrestling. *Harakat*. 2003;17:123-136. Available from: <https://www.sid.ir/en/journal/ViewPaper.aspx?id=3654>.
38. Ziaei V, Akbarnejad A, Kordi R, Ahmadinejad Z, Ravasi A, et al. The Effects of Weight Loss and Glutamine-Creatine Supplementation on Peripheral White Blood Cells in Elite Athletes. *Zahedan J Res Med Sci*. 2008;10(3):e94522
39. Rohde T, MacLean DA, Pedersen BK. Effect of glutamine supplementation on changes in the immune system induced by repeated exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 1998;30(6):856-862. Available from: <https://doi.org/10.1097/00005768-199806000-00013>
40. Rohde T, Asp S, MacLean DA, Pedersen BK. Competitive sustained exercise in humans, lymphokine activated killer cell activity, and glutamine--an intervention study. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1998;78(5):448-453. Available from: <https://doi.org/10.1007/s004210050444>
41. Castell LM, Newsholme EA. The effects of oral glutamine supplementation on athletes after prolonged, exhaustive exercise. *Nutrition*. 1997;13(7-8):738-742. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(97\)83036-5](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(97)83036-5)
42. Córdova-Martínez A, Caballero-García A, Bello HJ, Pérez-Valdecantos D, Roche E. Effect of Glutamine Supplementation on Muscular Damage Biomarkers in Professional Basketball Players. *Nutrients*. 2021;13(6):2073. Available from: <https://doi.org/10.3390/nu13062073>.
43. Alijani E, Hosseini Z. The effect of glutamine supplementation on immune system in female athlete students of shahid chamran university. *Harakat*. 2008;37:155-169. Available from: <https://www.sid.ir/en/journal/ViewPaper.aspx?id=120861>
44. Hiscock N, Petersen EW, Krzykowski K, Boza J, Halkjaer-Kristensen J, Pedersen BK. Glutamine supplementation further enhances exercise-induced plasma IL-6. *J Appl Physiol* (1985). 2003;95(1):145-148. Available from: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00471.2002>
45. Caris AV, Lira FS, de Mello MT, Oyama LM, dos Santos RV. Carbohydrate and glutamine supplementation modulates the Th1/Th2 balance after exercise performed at a simulated altitude of 4500 m. *Nutrition*. 2014;30(11-12):1331-1336. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.03.019>
46. Zuhl M, Dokladny K, Mermier C, Schneider S, Salgado R, Moseley P. The effects of acute oral glutamine supplementation on exercise-induced gastrointestinal permeability and heat shock protein expression in peripheral blood mononuclear cells. *Cell Stress Chaperones*. 2015;20(1):85-93. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12192-014-0528-1>
47. Zuhl MN, Lanphere KR, Kravitz L, et al. Effects of oral glutamine supplementation on exercise-induced gastrointestinal permeability and tight junction protein expression. *J Appl Physiol* (1985). 2014;116(2):183-191. Available from: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00646.2013>
48. Garlick PJ. Assessment of the safety of glutamine and other amino acids. *J Nutr*. 2001;131(9 Suppl):2556S-61S. Available from: <https://doi.org/10.1093/jn/131.9.2556S>
49. Ministerio de alimentación, agricultura y pesca de Dinamarca. Gaceta legislativa A: Decreto sobre la adición de determinadas sustancias distintas de las vitaminas y los minerales a los productos alimenticios. Dinamarca. 2011: nº888. [Consultado 10 mayo 2022].
50. Ministry of Labour, Health and Social Policies. Regulation of use of substances other than vitamins and minerals in food supplements. Italy. 2012. [Consultado 10 mayo 2022].
51. World Anti-Doping Agency (WADA). The Prohibited List. 2022. [Consultado 10 mayo 2022]. Available from: <https://www.wada-ama.org/en/prohibited-list>

52. Eccles MP, Grimshaw JM, Johnston M, et al. Applying psychological theories to evidence-based clinical practice: identifying factors predictive of managing upper respiratory tract infections without antibiotics. *Implement Sci.* 2007;2:26. Available from: <https://doi.org/10.1186/1748-5908-2-26>
53. Engebretsen L, Soligard T, Steffen K, et al. Sports injuries and illnesses during the London Summer Olympic Games 2012. *Br J Sports Med.* 2013;47(7):407-414. Available from: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2013-092380>
54. Engebretsen L, Steffen K, Alonso JM, et al. Sports injuries and illnesses during the Winter Olympic Games 2010. *Br J Sports Med.* 2010;44(11):772-780. Available from: <https://doi.org/10.1136/bjism.2010.076992>
55. Ruth MR, Field CJ. The immune modifying effects of amino acids on gut-associated lymphoid tissue. *J Anim Sci Biotechnol.* 2013;4(1):27. Available from: <https://doi.org/10.1186/2049-1891-4-27>
56. Bejarano LE, Manchego SA, Castro SG, Pérez GG, Sandoval CN, Ramírez VM. Efecto de la suplementación de L-Glutamina sobre la expresión de genes de la respuesta inmune humoral de la mucosa intestinal de crías de alpacas (*Vicugna pacos*). *Rev. investig. vet. Perú [Internet].* 2017 [citado 2022 Jun 05];28(2):387-396. Available from: <http://dx.doi.org/10.15381/rivep.v28i2.13078>.
57. Moustakas A, Pardali K, Gaal A, Heldin CH. Mechanisms of TGF-beta signaling in regulation of cell growth and differentiation. *Immunol Lett.* 2002;82(1-2):85-91. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0165-2478\(02\)00023-8](https://doi.org/10.1016/S0165-2478(02)00023-8)
58. Halson SL, Lancaster GI, Jeukendrup AE, Gleeson M. Immunological responses to overreaching in cyclists. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(5):854-861. Available from: <https://doi.org/10.1249/01.MSS.0000064964.80040.E9>
59. Newsholme P, Curi R, Pithon Curi TC, Murphy CJ, Garcia C, Pires de Melo M. Glutamine metabolism by lymphocytes, macrophages, and neutrophils: its importance in health and disease. *J Nutr Biochem.* 1999;10(6):316-324. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0955-2863\(99\)00022-4](https://doi.org/10.1016/S0955-2863(99)00022-4)
60. Wu G, Fang YZ, Yang S, Lupton JR, Turner ND. Glutathione metabolism and its implications for health. *J Nutr.* 2004;134(3):489-492. Available from: <https://doi.org/10.1093/jn/134.3.489>
61. Curi R, Newsholme P, Marzuca-Nassr GN, et al. Regulatory principles in metabolism—then and now. *Biochem J.* 2016;473(13):1845-1857. Available from: <https://doi.org/10.1042/BCJ20160103>
62. Roth E, Oehler R, Manhart N, Exner R, Wessner B, Strasser E et al. Regulative potential of glutamine—Relation to glutathione metabolism. *Nutrition.* 2002;18(3):217–221. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(01\)00797-3](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(01)00797-3)
63. Mills EL, Kelly B, O'Neill LAJ. Mitochondria are the powerhouses of immunity. *Nat Immunol.* 2017;18(5):488-498. Available from: <https://doi.org/10.1038/ni.3704>
64. Pithon-Curi TC, Levada AC, Lopes LR, Doi SQ, Curi R. Glutamine plays a role in superoxide production and the expression of p47phox, p22phox and gp91phox in rat neutrophils. *Clin Sci (Lond).* 2002;103(4):403-408. Available from: <https://doi.org/10.1042/cs1030403>
65. Ziegler TR, Young LS, Benfell K, et al. Clinical and metabolic efficacy of glutamine-supplemented parenteral nutrition after bone marrow transplantation. A randomized, double-blind, controlled study. *Ann Intern Med.* 1992;116(10):821-828. Available from: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-116-10-821>
66. Robson PJ, Blannin AK, Walsh NP, Castell LM, Gleeson M. Effects of exercise intensity, duration and recovery on in vitro neutrophil function in male athletes. *Int J Sports Med.* 1999;20(2):128-135. Available from: <https://doi.org/10.1055/s-2007-971106>
67. Newsholme EA, Crabtree B, Ardawi MS. Glutamine metabolism in lymphocytes: its biochemical, physiological and clinical importance. *Q J Exp Physiol.* 1985;70(4):473-489. Available from: <https://doi.org/10.1113/expphysiol.1985.sp002935>

68. Peng X, Yan H, You Z, Wang P, Wang S. Glutamine granule-supplemented enteral nutrition maintains immunological function in severely burned patients. *Burns*. 2006;32(5):589-593. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.burns.2005.11.020>
69. Spittler A, Holzer S, Oehler R, Boltz-Nitulescu G, Roth E. A glutamine deficiency impairs the function of cultured human monocytes. *Clin Nutr*. 1997;16(2):97-99. Available from: [https://doi.org/10.1016/s0261-5614\(97\)80031-3](https://doi.org/10.1016/s0261-5614(97)80031-3)
70. Wasinski F, Gregnani MF, Ornellas FH, et al. Lymphocyte glucose and glutamine metabolism as targets of the anti-inflammatory and immunomodulatory effects of exercise. *Mediators Inflamm*. 2014;2014:326803. Available from: <https://doi.org/10.1155/2014/326803>
71. Loftus RM, Assmann N, Kedia-Mehta N et al. Amino acid-dependent cMyc expression is essential for NK cell metabolic and functional responses in mice. *Nat Commun*. 2018;9:2341. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04719-2>
72. Wang JS, Wu CK. Systemic hypoxia affects exercise-mediated antitumor cytotoxicity of natural killer cells. *J Appl Physiol* (1985). 2009;107(6):1817-1824. Available from: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00687.2009>
73. Jeukendrup A, Gleeson M. *Nutrición deportiva*. Human kinetics. 2019;1st ed:325.

9. ANEXOS

8.1 Operadores Boleanos utilizados en la búsqueda:

("Glutamine" OR "L-Glutamine" OR "Glutamine supplementation" OR "Oral glutamine" OR "Supplement of glutamine") AND ("Sport" OR "Exercise" OR "Training" OR "Athletes" OR "exhaustive exercise") AND ("Immune function" OR "immunity" OR "Immune" OR "Immune response" OR "immune markers" OR "immune biomarkers" OR "immune outcome")

Esta búsqueda fue realizada en *Pubmed*, *Scopus* y *Web of Science*, a fin de obtener la mayor cantidad de estudios posibles.

8.2 Criterios para el Formulario Modificado de Revisión Crítica de McMaster para Estudios Cuantitativos:

ITEM	PREGUNTA REALIZADA	RESULTADOS Y PUNTUACIONES	
1. Fin o propósito de estudio	¿Los autores identificaron con claridad el objetivo del estudio?	Si	1
		No o imposible determinar	0
2. Revisión bibliográfica	¿Identificaron los autores alguna laguna en la literatura con la que surja la necesidad de realizar nuevas investigaciones sobre el tema estudiado?	Si	1
		No o imposible determinar	0
3. Diseño de estudio	¿Se ha utilizado un ensayo controlado aleatorio a fin de responder a la hipótesis del estudio?	Si	1
		No o imposible determinar	0
4. Existencia y tipo de ciego	¿Han utilizado el ciego del evaluador para minimizar el riesgo de estudio?	Si	1
		No o imposible determinar	0

5.Descripción muestral	¿Han descrito la muestra en términos de edad, género y, al menos, una medida de la condición de síntomas?	<table border="1"> <tr> <td>Si</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>No o imposible determinar</td> <td>0</td> </tr> </table>	Si	1	No o imposible determinar	0
Si	1					
No o imposible determinar	0					
6.Tamaño muestral	¿Han justificado el tamaño muestral con un análisis post-hoc o un cálculo de la potencia?	<table border="1"> <tr> <td>Si</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>No o imposible determinar</td> <td>0</td> </tr> </table>	Si	1	No o imposible determinar	0
Si	1					
No o imposible determinar	0					
7.Comité ético y consentimiento informado	¿Han obtenido la aprobación ética de la investigación realizada y el consentimiento informado de los participantes?	<table border="1"> <tr> <td>Si</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>No o imposible determinar</td> <td>0</td> </tr> </table>	Si	1	No o imposible determinar	0
Si	1					
No o imposible determinar	0					
8.Validez de los resultados	¿Utilizaron medidas de resultados validadas para su uso en la población objetivo a fin de evaluar las variables de resultados relevantes?	<table border="1"> <tr> <td>Si</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>No o imposible determinar</td> <td>0</td> </tr> </table>	Si	1	No o imposible determinar	0
Si	1					
No o imposible determinar	0					
9.Fiabilidad de los resultados	¿Utilizaron medidas de resultados cuya fiabilidad se ha establecido para su utilización en poblaciones objetivo?	<table border="1"> <tr> <td>Si</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>No o imposible determinar</td> <td>0</td> </tr> </table>	Si	1	No o imposible determinar	0
Si	1					
No o imposible determinar	0					
10.Descripción de la intervención realizada	¿Proporcionaron suficiente información para poder reproducir el estudio?	<table border="1"> <tr> <td>Si</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>No o imposible determinar</td> <td>0</td> </tr> </table>	Si	1	No o imposible determinar	0
Si	1					
No o imposible determinar	0					
11.Significancia estadística	¿Informaron de al menos una medida de resultado de acuerdo con el objetivo de estudio en términos de significancia estadística?	<table border="1"> <tr> <td>Si</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>No o imposible determinar</td> <td>0</td> </tr> </table>	Si	1	No o imposible determinar	0
Si	1					
No o imposible determinar	0					
12.Análisis estadístico	¿Utilizaron análisis estadísticos apropiados para evaluar los resultados acordes al objetivo?	<table border="1"> <tr> <td>Si</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>No o imposible determinar</td> <td>0</td> </tr> </table>	Si	1	No o imposible determinar	0
Si	1					
No o imposible determinar	0					

13.Importancia clínica	¿Reflejaron la importancia clínica de los resultados para la población investigada en el estudio?	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1066 226 1458 304">Si</td> <td data-bbox="1458 226 1522 304">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1066 304 1458 383">No o imposible determinar</td> <td data-bbox="1458 304 1522 383">0</td> </tr> </table>	Si	1	No o imposible determinar	0
Si	1					
No o imposible determinar	0					
14.Conclusiones	¿Proporcionaron conclusiones adecuadas al método de estudio y a los resultados?	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1066 427 1458 506">Si</td> <td data-bbox="1458 427 1522 506">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1066 506 1458 584">No o imposible determinar</td> <td data-bbox="1458 506 1522 584">0</td> </tr> </table>	Si	1	No o imposible determinar	0
Si	1					
No o imposible determinar	0					
15.Implicaciones clínicas	¿Discutieron las implicaciones clínicas de los resultados y las orientaciones de futuras investigaciones?	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1066 629 1458 707">Si</td> <td data-bbox="1458 629 1522 707">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1066 707 1458 786">No o imposible determinar</td> <td data-bbox="1458 707 1522 786">0</td> </tr> </table>	Si	1	No o imposible determinar	0
Si	1					
No o imposible determinar	0					
16.Limitaciones de estudio	¿Identificaron limitaciones en la metodología y en los resultados del estudio?	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="1066 831 1458 909">Si</td> <td data-bbox="1458 831 1522 909">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="1066 909 1458 987">No o imposible determinar</td> <td data-bbox="1458 909 1522 987">0</td> </tr> </table>	Si	1	No o imposible determinar	0
Si	1					
No o imposible determinar	0					