



SUPLEMENTOS DE CETONAS EXÓGENAS COMO AYUDA ERGOGÉNICA EN EL RENDIMIENTO DEPORTIVO: ¿SE DESVANECE UN NUEVO AMANECER?

Brendan Egan, PhD.

Escuela de Salud y Rendimiento Humano, Universidad de la Ciudad de Dublín, Dublín, Irlanda

PUNTOS CLAVE

- Los cuerpos cetónicos acetoacetato (AcAc) y el β -hidroxibutirato (β HB) tienen amplios efectos metabólicos y moleculares en órganos como el cerebro, el corazón y el músculo esquelético, sugiriéndose que algunos de ellos tienen beneficios potenciales sobre el rendimiento y la recuperación de los atletas.
- En los últimos cinco años el desarrollo y la creciente disponibilidad comercial de suplementos exógenos de cuerpos cetónicos (CC) han aumentado el interés en estos productos y han producido muchos estudios en humanos.
- Esta clase de suplementos incluye sales de cetonas, ésteres de cetonas y compuestos cetogénicos como 1,3-butanodiol (BD) y triglicéridos de cadena media (TCM), los cuales producen, en magnitudes y cursos de tiempo variables, un aumento transitorio agudo en las concentraciones circulantes de CC.
- Si bien existen bases mecánicas para los posibles efectos beneficiosos de los suplementos de cetonas exógenas en varios contextos deportivos, en la mayoría de los estudios hasta la fecha no se han logrado demostrar beneficios para el rendimiento o la recuperación.
- En el futuro la investigación debería indagar en otros contextos deportivos en los que los suplementos de cetonas exógenas sean eficaces dados los datos positivos, aunque preliminares, de los estudios en sobre entrenamiento, la exposición aguda a la hipoxia y la lesión cerebral traumática.

INTRODUCCIÓN

Durante mucho tiempo desde finales del siglo XIX, los cuerpos cetónicos (CC) se asociaron a las consecuencias negativas de la diabetes no controlada debido a que la sobreproducción de CC es en gran parte responsable de la cetoacidosis diabética, una manifestación clínica potencialmente mortal (Van Itallie & Nufert, 2003). Por el contrario, el valor terapéutico del aumento de las concentraciones de CC circulantes en estados no patológicos logrados mediante hipercetonemia inducida por la dieta y/o cetosis nutricional aguda es cada vez más reconocido (Poff et al., 2020; VanItallie & Nufert, 2003). Estos CC, a saber, acetoacetato (AcAc), β -hidroxibutirato (β HB) y acetona, son compuestos orgánicos solubles en agua derivados de lípidos producidos casi exclusivamente en el hígado, y cuya producción se amplifica más obviamente durante estados fisiológicos caracterizados por una baja disponibilidad de carbohidratos (CHO), es decir, inanición, ayuno prolongado o dietas cetogénicas (Poff et al., 2020; Robinson & Williamson, 1980).

El AcAc y el β HB tienen efectos pleiotrópicos en múltiples órganos, incluidos el cerebro, el corazón y el músculo esquelético, sirviendo como un sustrato alternativo para el suministro de energía (Robinson & Williamson, 1980), por lo que ha habido un interés permanente en el desarrollo de formas consumibles de CC con fines terapéuticos (Hashim & VanItallie, 2014). Sin embargo, solo recientemente (alrededor de 2015) surgieron suplementos de cetonas exógenas (SCE) disponibles comercialmente (Evans et al., 2022; Poff et al., 2020). Esta clase de suplementos se compone de sales de cetonas, ésteres de cetonas y compuestos cetogénicos como 1,3-butanodiol (BD) y triglicéridos de cadena media (TCM), los cuales producen, en diversas magnitudes y cursos de tiempo, un aumento agudo y transitorio en las concentraciones circulantes de CC (Tabla 1). Este aumento se ha denominado "cetosis nutricional aguda" o "cetosis exógena intermitente" cuando las concentraciones de β HB circulante son ≥ 0.5 mM (Evans et al., 2022; Poff et al., 2020).

En estudios recientes se han identificado otros efectos pleiotrópicos de los CC, incluido la modulación de la inflamación, el estrés oxidativo, los procesos catabólicos y la expresión genética (Puchalska & Crawford, 2021). Además, de particular relevancia para los contextos deportivos, las acciones metabólicas bien establecidas de los CC para alterar la utilización de sustratos mediante la atenuación de la utilización de glucosa en los tejidos periféricos, los efectos anti lipolíticos en el tejido adiposo y la atenuación de la proteólisis en el músculo esquelético (Evans et al., 2017; Robinson y Williamson, 1980). Existe un interés considerable en los SCE y su aplicación en contextos deportivos. Por ejemplo, con el uso aparentemente generalizado de los SCE en el ciclismo profesional (Cary, 2018; VeloNews, 2020) se proyecta que el mercado global alcance ~US \$ 650 millones para 2027 con una tasa de crecimiento anual compuesta de ~5.1% durante este período (ResearchAndMarkets.com, 2021). Por lo tanto, el propósito de este artículo de Sports Science Exchange es describir los tipos de SCE disponibles actualmente, las bases mecanicistas de sus efectos potencialmente beneficiosos (ergogénicos) y perjudiciales (ergolíticos), así como resumir brevemente los hallazgos hasta la fecha que puedan ser relevantes para los atletas en su rendimiento y recuperación.

TIPOS DE SUPLEMENTOS DE CETONAS EXÓGENAS Y SU EFECTO EN LAS CONCENTRACIONES DE CUERPOS CETÓNICOS CIRCULANTES

Usualmente las concentraciones circulantes de CC son ≤ 0.1 mM y ~ 0.2 o ~ 0.3 mM después del ayuno nocturno. Las concentraciones circulantes pueden alcanzar ~ 1.0 mM y ~ 5.0 mM después de 24 h y una semana de ayuno, respectivamente, y ~ 0.5 a 3.0 mM con una dieta cetogénica. La ingesta de SCE se hace con el objetivo de elevar las concentraciones circulantes de β HB. Este efecto puede ocurrir a los pocos minutos de la ingesta y mantenerse durante varias horas según el tipo y la dosis de SCE. También se ve influido por factores como el ayuno o la alimentación, el reposo o el ejercicio, de manera que existen

grandes variaciones en el grado de cetosis que puede producirse (Evans et al., 2022). Los diversos tipos de SCE disponibles comercialmente o que se han empleado en condiciones humanas, así como su efecto sobre las concentraciones de CC circulantes se resumen en la Tabla 1.

El método más directo para inducir cetosis de forma exógena sería ingerir CC aislados. Sin embargo, β HB y AcAc en su forma de ácido libre pueden ser inestables, costosos e ineficaces para producir una cetosis sostenida. Por lo tanto, los ácidos cetónicos se pueden amortiguar con sodio u otros electrolitos para mejorar la eficacia y evitar la sobrecarga de un solo mineral. Hay dos enantiómeros de β HB, a saber, R- β HB y S- β HB (también conocidos como D- y L-, respectivamente). R- β HB es la forma principal de β HB en la circulación en condiciones fisiológicas, pero las concentraciones de S- β HB pueden elevarse con el consumo de SCE que comprende los enantiómeros R- β HB y S- β HB, que suele

ser el caso con las sales de cetonas “racémicas” (es decir, sales de R,S- β HB). Actualmente, la mayoría de las sales de cetonas comercialmente disponibles son una mezcla racémica de enantiómeros R- β HB y S- β HB, en gran parte porque la síntesis de mezclas racémicas es más económica que la de los enantiómeros puros.

Los triglicéridos/ácidos grasos de cadena media (TCM/AGCM) y los CC son precursores cetogénicos. Por lo tanto, se incluyen en la amplia categoría de SCE en virtud de sus efectos sobre el aumento de las concentraciones circulantes de β HB después de su ingesta aguda. TCM/AGCM o CC pueden ingerirse solos o usarse en combinación con CC, normalmente en forma de formulaciones de AGCM + sal de cetona, o en el caso de CC como columna vertebral en la síntesis de los ésteres de cetona (Tabla 1).

Tipo de suplemento	Breve descripción	Efecto sobre las concentraciones circulantes de β HB
Ácidos grasos de cadena media (AGCM) / Triglicéridos de cadena media (TCM)	Los AGCM son ácidos grasos de 6 a 12 carbonos de longitud absorbidos a través de la circulación portal hepática al hígado, donde se metabolizan rápidamente a CC. Un efecto secundario conocido del alto consumo de TCM es el malestar gastrointestinal, pero esto puede ser mitigado por una introducción lenta y progresiva durante un período de una a dos semanas.	La ingesta de ~30 g de AGCM/TCM normalmente eleva las concentraciones circulantes de β -hidroxibutirato (β HB) a ~0.5 a 1.0 mM durante un transcurso de tiempo de ~45 a 90 min.
1,3- Butanediol (BD)	BD se convierte en β -hidroxibutiraldehído y se oxida a β HB en el hígado a través de la acción del alcohol y el aldehído deshidrogenasa, respectivamente. BD puede aumentar la concentración de β HB circulante de forma aislada, pero también se usa como un componente esterificado de los ésteres de cetonas para incrementar los aumentos en la concentración de β HB circulante.	La ingesta de ~35 a 50 g de BD normalmente eleva las concentraciones de β HB circulante a ~0.5 a 1.0 mM durante un transcurso de tiempo de ~30 a 90 min.
Sales de cetonas (SC)	Las SC suelen ser una mezcla racémica de R,S- β HB (pero pueden ser moléculas de R- β HB no racémicas) unidas a una sal mineral o una combinación de sales minerales, como calcio, sodio o potasio.	La ingesta de ~10 a 40 g de SC racémica eleva la concentración de R- β HB circulante a ~0.4 a 1.0 mM durante un transcurso de tiempo de ~30 a 90 min, mientras que la concentración de S- β HB circulante tiende a ser ~dos veces mayor y permanece elevada por varias horas.
Ácidos grasos de cadena media con sales de cetonas (AGCM+SC)	AGCM+SC es una combinación en proporciones de 1:1 ó 2:1 de sus respectivos componentes, lo que permite una dosificación más baja de cada componente y un potencial menor de efectos gastrointestinales secundarios.	La ingesta de ~7 a 9 g de SC racémica con ~7 g de AGCM eleva la concentración de β HB circulante a ~0.6 mM durante ~60 min.
(R)-3-hidroxibutil (R)-3-hidroxibutirato (R-BD R- β HB) monoéster de cetona (MEC)	Monoéster de cetona producido por síntesis de R-BD y R- β HB.	La ingesta de R-BD R- β HB produce un aumento rápido y sensible a la dosis en la concentración de β HB circulante, por ejemplo ~1.5 mM 20 min después de la ingesta de 141 mg·kg ⁻¹ y ~3.5 mM 10 min después de la ingesta de 573 mg·kg ⁻¹ , y alcanzando ~6.0 y ~6.5 mM 40 y 70 min, respectivamente, después de la ingesta de 573 mg·kg ⁻¹ Una comida previa atenúa el aumento de la concentración de β HB circulante en ~30%.
Acetoacetato de R,S-1,3-butanodiol (R,S-BD AcAc) diéster de cetona (DEC) ¹	Un diéster de cetona producido por transesterificación de t-butilAcAc con R, S-BD No disponible comercialmente en la actualidad.	La ingesta de 500 mg·kg ⁻¹ (2 x 250 mg·kg ⁻¹ con 20 minutos de diferencia) de R,S-BD AcAc elevó la concentración de β HB circulante a ~0.3 a 1.0 mM durante un periodo de ~30 a 120 minutos. La concentración de AcAc circulante se incrementó a ~0.4 mM.
Bishexanoil (R)-1,3-butanodiol (BHBD) Diéster de cetona (DEC) ¹	Un diéster de cetona de ácido hexanoico (un AGCM cetogénico) y R-1,3 butanodiol. No disponible comercialmente en la actualidad.	La ingesta de 12.5 ó 25 g de BH-BD eleva concentración de β HB circulante durante 3 h con picos de ~0.8 mM a los 30 min y 1.4 mM a los 60 min para la dosis más baja y más alta, respectivamente.

Tabla 1: Tipos de suplementos de cetonas exógenas y efectos en las concentraciones circulantes de β -hidroxibutirato (β HB) después de su ingesta aguda.

Notas:

¹ No disponible comercialmente en la actualidad (Q3 2022)

Ésteres de cetona es un término que se usa para describir las moléculas R-βHB y AcAc unidas a otro CC o a un precursor de CC a través de un enlace éster, que luego se divide mediante esterasas gástricas para liberar CC en su forma de ácido libre a partir de una molécula principal como R-BD o R,S-BD. Los ésteres de cetona utilizados en la bibliografía científica del ejercicio incluyen: el monoéster de cetona (MEC) R-3-hidroxitil R-3-hidroxitirato (R-BD R-βHB) (Cox et al., 2016), desarrollado originalmente para mejorar el estado físico y el rendimiento cognitivo en combatientes (Ford & Glymour, 2014), y el diéster de cetona R,S-1,3-butanodiol acetoacetato (R,S-BD AcAc) (DEC) (Leckey et al., 2017). Una adición reciente a la categoría de ésteres de cetona es un diéster de ácido hexanoico (un AGCM cetogénico) y butanodiol R-1,3 (BHBD) (Crabtree et al., 2022). Dadas las numerosas combinaciones posibles de AcAc y βHB con precursores cetogénicos (incluidos BD, AGCM, glicerol y aminoácidos cetogénicos), es probable que se desarrollen formas adicionales de SCE en el futuro.

A dosis tolerables en humanos, la ingesta aguda de TCM, BD, sales de cetonas y el MEC R,S-BD AcAc normalmente elevan las concentraciones circulantes de βHB entre ~0.3 y 1.0 mM por encima de los valores de reposo, mientras que la ingesta aguda del MEC R-BD R-βHB usualmente eleva las concentraciones circulantes de βHB en el rango de ~3 a 6 mM, y las concentraciones durante el ejercicio en el rango de ~1.5 a 4.0 mM (Evans et al., 2022). Los ésteres de cetona, especialmente el MEC R-BD R-βHB, son los SCE más potentes actualmente disponibles en términos de producir cetosis nutricional aguda de manera confiable y sólida (Tabla 1). Estas diferencias entre los tipos de SCE y su efecto sobre las concentraciones circulantes de βHB son importantes porque es probable que existan efectos dependientes de la concentración de βHB y AcAc. Como resultado, se propuso un umbral > 1.0 mM que debe superar la cetosis nutricional aguda antes de que se observen los efectos sobre el metabolismo del músculo esquelético y el rendimiento del ejercicio (Evans et al., 2017; Shaw et al., 2020).

¿POR QUÉ EXISTE INTERÉS EN LOS SUPLEMENTOS DE CETONAS EXÓGENAS COMO AYUDAS ERGOGÉNICAS?

El principal papel fisiológico de la amplificación de la cetogénesis durante la baja disponibilidad de CHO es que los CC reemplacen a la glucosa como fuente primaria de combustible para el cerebro y, en menor medida, proporcionen un sustrato adicional para otros tejidos periféricos como el corazón y el músculo esquelético (Puchalska & Crawford, 2021; Robinson & Williamson, 1980). Las consecuencias metabólicas de la cetosis nutricional aguda son tales que existen tres mecanismos algo interrelacionados por los cuales los SCE podrían actuar potencialmente como ayudas ergogénicas, concretamente (i) la oxidación de CC como sustrato alternativo en la contracción del músculo esquelético, (ii) una mejor eficiencia de la producción de ATP cuando los CC se utilizan como sustrato durante el ejercicio, y (iii) un efecto de los CC para provocar una menor dependencia de la utilización de CHO durante el ejercicio (Tabla 2). Basados en los datos disponibles obtenidos después de la ingesta del MEC R-BD R-βHB, la oxidación de CC durante el ejercicio contribuye poco (~5 %) a la provisión de ATP (Dearlove et al., 2021a; b), y aunque hay un reporte de eficiencia delta mejorada durante el ciclismo (Dearlove et al., 2021a), la evidencia

de una menor dependencia de la utilización de CHO es equívoca (Cox et al., 2016; Poffé et al., 2020). Por lo tanto, estos mecanismos en gran medida permanecen sin explorar, y en ausencia de beneficios en el rendimiento como se describe a continuación, en la actualidad el potencial ergogénico de la ingesta aguda de SCE es especulativo. Por el contrario, también existen varios mecanismos por los cuales los SCE podrían tener efectos potencialmente ergolíticos sobre el rendimiento físico que se relacionan con patrones alterados de utilización de sustratos, así como con consideraciones gastrointestinales (Tabla 2).

EFFECTOS DE LA INGESTA AGUDA DE SUPLEMENTOS DE CETONAS EXÓGENAS (SCE) SOBRE EL RENDIMIENTO

El primer artículo revisado por pares que detalla los efectos de la ingesta aguda de SCE en humanos sobre el metabolismo del ejercicio y el rendimiento de resistencia se publicó en 2016 (Cox et al., 2016). La ingesta de 573 mg·kg⁻¹ de MEC R-BD R-βHB antes del ejercicio aumentó las concentraciones de βHB circulante de ~2.0 a 2.5 mM durante el ejercicio y mejoró la distancia máxima en una prueba contrarreloj (PCR) de ciclismo de 30 min en ~2% (411±162 m; media±SEM) cuando se realizó después de una precarga de 1 h al 75% W_{máx} (Cox et al., 2016). A partir de este artículo histórico, ha habido un aumento dramático en la cantidad de estudios sobre los efectos de la ingesta aguda de varios tipos de SCE sobre el metabolismo y el rendimiento en el ejercicio en humanos (revisado en Evans et al., 2022; Shaw et al., 2020; Valenzuela et al., 2021). Las siguientes secciones resumen brevemente estos hallazgos.

Sales de cetona

Los estudios sobre los efectos de la ingesta aguda de sales de cetonas sobre el rendimiento generalmente proporcionaron ~7 a 30 g de R,S-βHB, y han sido consistentes en producir solo aumentos modestos en las concentraciones circulantes de βHB con las estrategias de dosificación empleadas hasta la fecha (generalmente ~0.5 a 1.0 mM) (Evans et al., 2022; Valenzuela et al., 2021). El rendimiento en el ejercicio en estos estudios se ha mantenido prácticamente sin cambios con la suplementación de sales de cetonas (Evans et al., 2022; Valenzuela et al., 2021). Sin embargo, en un estudio se observó un deterioro del rendimiento después de la ingesta de 0.3 g·kg⁻¹ de sales de cetonas (~25 g R,S-βHB) 50 min antes del ejercicio, como lo demuestra la producción de potencia promedio ~7% más baja (-16 W) durante una PCR de ciclismo de 150 kJ (~10 km) (O'Malley et al., 2017). Por el contrario, en dos estudios se observó un efecto ergogénico sobre el rendimiento después de la ingesta aguda de sales de cetonas (Kackley et al., 2020; Quinones & Lemon, 2022), pero los resultados son confusos por el hecho de que en la condición de sales de cetonas, antes del entrenamiento, también se proporcionó una fórmula de varios ingredientes que contenían ~100 a 120 mg de cafeína, ~2.8 g de L-taurina y ~2.1 g de L-leucina además de ~7.2 g de R,S-βHB. El rendimiento después de la ingesta de una versión sin cafeína de esta fórmula, no difirió de la ingesta de un placebo de CHO isoenergético, lo que sugiere que es probable que la presencia de cafeína sea una fuerte influencia del efecto ergogénico de esa formulación previa al entrenamiento (Quinones & Limón, 2022). En general, hay poca evidencia de efectos ergogénicos con la ingesta aguda de las sales de

Posibles mecanismos de los efectos ergogénicos sobre el rendimiento	
Oxidación de cuerpos cetónicos (CC) como sustrato alternativo del músculo esquelético en el ejercicio.	La disponibilidad de CC en el músculo esquelético aumenta durante el ejercicio y contribuye al suministro de energía (estimado en ~2 a 10%). Las tasas de oxidación de β hidroxibutirato (β HB) son de ~0.1 a 0.3 g·min ⁻¹ después de la ingesta aguda de monoéster de cetona (MEC) R-BD R- β HB.
Mejor eficiencia en la producción de adenosín trifosfato (ATP) cuando se utilizan CC como sustrato durante el ejercicio.	En comparación con la glucosa y/o el piruvato, la energía libre disponible para realizar trabajo (energía libre de hidrólisis de ATP de Gibbs; ΔG° ATP) es mayor con β HB. β HB también produce un mayor rendimiento energético por unidad de carbono, es decir, expresado como kJ/C ₂ o ATP/C ₂ .
Efecto de los CC para provocar una menor dependencia de la utilización de carbohidratos (CHO) durante el ejercicio.	Dado que el rendimiento en muchos deportes de resistencia depende de los CHO y el rendimiento puede estar limitado por las reservas de glucógeno del hígado y/o del músculo esquelético, las estrategias que utilizan el glucógeno "de reserva" pueden ser ergogénicas. Se ha observado una utilización atenuada de CHO y un aumento en la utilización de triglicéridos intramusculares después de la ingesta del MEC R-BD R- β HB en un estudio (Cox et al., 2016), pero no en otro (Poffé et al., 2020).
Posibles mecanismos de los efectos ergolíticos sobre el rendimiento	
Inhibición de la piruvato deshidrogenasa (PDH) y "deterioro" de la utilización de carbohidratos.	Las estrategias nutricionales que atenúan la utilización de CHO a través de la inhibición de las enzimas metabólicas, incluidas la fosfofructoquinasa y la PDH, paradójicamente, también podrían tener un impacto negativo en el rendimiento durante el ejercicio de alta intensidad, como se observó en estudios de dietas cetogénicas y bajas en CHO y altas en grasas.
Consecuencias metabólicas de la inhibición de la lipólisis del tejido adiposo.	La lipólisis del tejido adiposo contribuye de manera importante a la provisión de energía durante el ejercicio, por lo que la inhibición de la lipólisis puede afectar el rendimiento de resistencia, particularmente en actividades de larga duración. La ingesta aguda del MEC R-BD R- β HB o R,S-BD acetoacetato (AcAc) cetona diéster (DEC) disminuye las concentraciones de ácidos grasos libres circulantes durante el ejercicio.
Alteraciones y síntomas gastrointestinales (GI).	Las alteraciones GI pueden afectar negativamente el rendimiento a través de malestares y/o la atenuación de la entrega de fuentes de combustible exógenas. En algunos estudios (pero no en todos) se han informado incidentes de trastornos y síntomas GI (es decir, flatulencia, diarrea, calambres, náuseas y vómitos) después de la ingesta aguda de SCE antes del ejercicio.
Acidosis leve asociada con cetosis nutricional aguda.	La acidosis leve a veces se asocia con efectos ergolíticos sobre el rendimiento. Se ha observado que la ingesta aguda del MEC R-BD R- β HB produce una acidosis leve (disminución del pH de ~0.05 a 0.10) durante el ejercicio (Dearlove et al., 2019; Poffé et al., 2021a; b).

Tabla 2: Resumen de los posibles mecanismos por los cuales la ingesta aguda de suplementos de cetonas exógenas (SCE) podría tener efectos ergogénicos o ergolíticos en el rendimiento.

cetonas que están disponibles actualmente en el mercado. Además, una limitación es que la mayoría de los resultados sobre el rendimiento se han centrado en pruebas de ejercicio de alta intensidad y corta duración (Evans et al., 2022).

Precusores cetogénicos: Triglicéridos de cadena media (TGCM) y 1,3-butanodiol (BD)

Los TCM se investigaron inicialmente como un medio para aumentar las concentraciones circulantes de AGCM, en lugar de las concentraciones circulantes de CC y, por lo tanto, para proporcionar una fuente de energía adicional durante el ejercicio cuando las tasas de oxidación de la glucosa ingerida por vía oral alcanzaron un máximo de ~1.2 g·min⁻¹. Sin embargo, los efectos de la ingesta de TCM/AGCM sobre el rendimiento son equívocos (Clegg, 2010). El interés más reciente sobre los AGCM es como precursores cetogénicos en combinación con sales de cetonas para provocar concentraciones circulantes de β HB más altas que cualquiera de los compuestos solos. Hasta la fecha, en dos estudios se han investigado los efectos metabólicos y de rendimiento de la ingesta simultánea de AGCM y sales de cetona en humanos (Prins et al., 2020a; b). En ambos estudios se empleó el mismo diseño de ingesta 60 min antes de realizar una PCR de carrera en cinta rodante de 5 km, con el suplemento AGCM+Sales de Cetona que contenía ~7 g AGCM y ~7 a 9 g R,S- β HB por porción,

consumidos como una toma individual (Prins et al., 2020a; b), o toma doble (Prins et al., 2020a). Las concentraciones circulantes de β HB aumentaron a ~0.6 a 0.7 mM 60 min después de la ingesta, pero en ningún estudio se observó un efecto sobre el tiempo de ejecución para completar los 5 km en la PCR en comparación con un placebo no calórico del mismo sabor.

Hasta la fecha, dos estudios han investigado el efecto de la ingesta aguda de BD antes del ejercicio en el rendimiento de resistencia posterior (Scott et al., 2019; Shaw et al., 2019). En el primer estudio se empleó una precarga de 60 min de carrera submáxima seguida de una carrera contrarreloj de 5 km en cinta rodante (Scott et al., 2019), mientras que en el segundo estudio se empleó una prueba contrarreloj de ciclismo de 7 kJ·kg⁻¹ (Shaw et al., 2019), y tampoco se observaron efectos ergogénicos de la ingesta de BD. En ambos estudios, las concentraciones circulantes de β HB promediaron por debajo de 1 mM durante todo el período de ejercicio, ya sea después de la ingesta de 0.5 g·kg⁻¹ BD (Scott et al., 2019), o 2 x 0.35 g·kg⁻¹ BD (Shaw et al., 2019). Por lo tanto, el bajo nivel de síntomas perceptuales (euforia, mareos) y gastrointestinales (náuseas, eructos y eructos de bajo nivel), junto con el efecto modesto en las concentraciones circulantes de β HB, sugiere que es poco probable que BD tenga potencial ergogénico en los atletas.

Ésteres de cetona

Desde la observación original de una mejoría en el rendimiento durante el ciclismo contrarreloj de ~2% después de la ingesta del MEC R-BD R-βHB (Cox et al., 2016), se han producido muchos estudios que examinan los efectos de la ingesta aguda de ésteres de cetona sobre el rendimiento (Dearlove et al., 2019; Evans & Egan, 2018; Evans et al., 2019; Leckey et al., 2017; McCarthy et al., 2021; Peacock et al., 2022; Poffé et al., 2020) ; 2021a; b; c; Waldman et al., 2022) (Tabla 3). Solo en uno de estos estudios se investigó la ingesta de R,S-BD AcAc di-ésteres de cetona (DEC) junto con una estrategia de aporte de combustible basada en CHO y se observó una disminución de $2\pm 1\%$ (58.2 s) en el rendimiento de 31.2 km contrarreloj, así como una reducción de 3.7% en la producción de potencia promedio de ciclistas profesionales (Leckey et al., 2017). Las concentraciones circulantes de βHB fueron ~0.4 mM, marcadamente más bajas que las alcanzadas con la ingesta del MEC R-BD R-βHB. Además, estuvieron acompañadas de una alta prevalencia de síntomas gastrointestinales que no se presentaron con los CHO solamente (Leckey et al., 2017).

En los estudios restantes que utilizan ésteres de cetona se ha investigado la ingesta aguda del MEC R-BD R-βHB. En la mayoría de estos estudios se han observado efectos insignificantes sobre el rendimiento del ejercicio (Tabla 3). Sin embargo, en un estudio se observó un efecto ergogénico en jugadores profesionales de rugby que realizaban un protocolo que simulaba un partido (Peacock et al., 2022). En comparación con CHO solamente, la ingesta de 590 mg·kg⁻¹ del MEC R-BD R-βHB con CHO antes y durante el ejercicio produjo concentraciones circulantes de βHB de > 2.0 mM y una mejoría de 0.33 ± 0.41 s (2.1%) en el tiempo promedio para completar una prueba de rendimiento de alta intensidad realizada regularmente a lo largo del protocolo. Sin embargo, los tiempos de sprint de 15 m y el rendimiento del empuje del trineo durante la prueba no fueron diferentes entre las condiciones (Peacock et al., 2022). Por el contrario, el rendimiento en una PCR de 30 min (precedido por una precarga de 60 min de ejercicio de ciclismo de intensidad intermitente) se vio afectado en ~1.5% en ciclistas entrenados después de la ingesta de 50 g del MEC R-BD R-βHB junto con una estrategia de abastecimiento de combustible basada en CHO que dió como resultado concentraciones circulantes de βHB de ~3.5 mM en todo la PCR (Poffé et al., 2021c).

Como era de esperarse, revisiones recientes en el campo concluyeron que en la actualidad no hay evidencias del efecto ergogénico de los ésteres de cetona (Evans et al., 2022; Valenzuela et al., 2021). Sin embargo, dada la variedad de factores que pueden influir en la eficacia de los suplementos dietéticos en contextos de ejercicio, por ejemplo, los detalles de la prueba de rendimiento, el nivel de entrenamiento de los participantes, el estado de alimentación/ayuno, la ingesta simultánea de nutrientes antes y durante el ejercicio y detalles específicos de los SCE como la concentración de βHB circulante alcanzada, sigue existiendo la posibilidad de que haya contextos de rendimiento específicos donde la ingesta aguda de ésteres de cetona proporcionaría un efecto ergogénico.

¿HACIA DÓNDE VAN LOS SUPLEMENTOS DE CETONAS EXÓGENAS EN CONTEXTOS DEPORTIVOS?

Es difícil conciliar la falta de evidencia de efectos ergogénicos en la bibliografía publicada con la aparente popularidad de los SCE en el ciclismo de élite profesional (Cary, 2018; Velo News, 2020). Debido a que los estudios de laboratorio de suplementos dietéticos rara vez evalúan atletas de élite en contextos de rendimiento ecológicamente válidos, ni los estudios publicados actualmente imitan fielmente la duración y el contexto del ciclismo profesional en competencias de tres semanas, puede ser que los beneficios de rendimiento que son obvios para estos equipos y atletas no están siendo capturados por estudios de laboratorio de SCE realizados hasta la fecha. Es posible que se justifiquen más estudios para investigar si existen estrategias de dosificación óptimas, poblaciones atléticas específicas y/o desafíos de ejercicio específicos, en los que la ingesta aguda de SCE pueda proporcionar un beneficio ergogénico. Otras vías de posible interés incluyen el aumento de la recuperación del ejercicio agudo y la mitigación de los efectos nocivos de la exposición hipóxica aguda, la lesión cerebral traumática y los estados catabólicos.

Recuperación del ejercicio agudo

Se ha investigado la ingesta aguda de SCE como un método para complementar las estrategias de nutrición durante la recuperación, que se basan en proteínas y CHO para aumentar la resíntesis de glucógeno y la síntesis de proteínas musculares (SPM), pero los efectos son equívocos. En un estudio se investigó la ingesta de 573 mg·kg⁻¹ del MEC R-BD R-βHB junto con una carga hiperglicémica de 10 mM durante 2 h realizada inmediatamente después de una sesión de ejercicio de agotamiento de glucógeno, y se informó que las concentraciones absolutas de glucógeno muscular eran ~50% mayores en comparación con la condición de control (Holdsworth et al., 2017). Sin embargo, la diferencia entre las condiciones expresada como cambio relativo en la concentración de glucógeno muscular en comparación con los respectivos valores posteriores al ejercicio fue modesta. En otro estudio de ingesta del MEC R-BD R-βHB combinado con bebidas de recuperación que proporcionaban 1.0 g·kg⁻¹·h⁻¹ de CHO y 0.3 g·kg⁻¹·h⁻¹ de hidrolizado de proteína de suero de leche posterior al ejercicio no se observó ningún efecto sobre la resíntesis de glucógeno muscular durante un período de recuperación de 5 h después de 90 min de ejercicio de extensión unilateral de pierna (Vandoorne et al., 2017). Un resultado secundario notable fue que la ingesta del MEC R-BD R-βHB produjo una mayor fosforilación de S6K1 y 4E-BP1 durante la recuperación, los cuales son dos reguladores clave de la SPM a través de la vía de la diana de rapamicina (mTOR por sus siglas en inglés).

Exposición aguda a la hipoxia

Las estrategias alternativas de alimentación que atenúen las disminuciones en la oxigenación sistémica, del músculo esquelético, el rendimiento y los síntomas del mal de montaña pueden proporcionar beneficios ergogénicos durante la exposición a altitudes moderadas o altas. La ingesta aguda del MEC R-BD R-βHB puede aumentar la oxigenación sistémica y del músculo esquelético en reposo y durante

Autores	Participantes	Condiciones	Pruebas de rendimiento y resultados
Cox et al., 2016	Atletas de resistencia 6 hombres, 2 mujeres	MEC+CHO versus CHO Toma única de MEC	60 min de ciclismo (75% $W_{m\acute{a}x}$) seguidos de 30 min de PCR de ciclismo (distancia máxima) Pedalearon ~2% más (media±SEM, 411±162 m) en MEC+CHO en comparación con CHO
Leckey et al., 2017	Ciclistas internacionalmente competitivos 10 hombres	DEC +CHO+CAFF vs. CHO+CAFF 2 tomas de DEC	4 x 5 min de ciclismo como calentamiento estandarizado seguido de 31.17 km de ciclismo contrarreloj La producción de potencia media fue un 3.7% más baja y el tiempo de ejecución fue un 2±1 % (58.2 s) más largo DEC+CHO+CAFF en comparación con CHO+CAFF
Evans & Egan, 2018	Atletas de deportes de equipo, 11 hombres	MEC +CHO vs. CHO Tres tomas de MEC	5x15 min de actividad intermitente (Loughborough Intermittent Shuttle Test) seguida de carreras lanzadas de 20 m hasta el agotamiento (alternando la velocidad entre el 55 y el 95 % del $VO_{2m\acute{a}x}$) No hubo diferencia entre las condiciones en el tiempo hasta el agotamiento
Evans et al., 2019	Corredores de mediana y larga distancia 7 hombres y 1 mujer	MEC +CHO vs. CHO Tres tomas de MEC	60 min de carrera en cinta rodante (65% $VO_{2m\acute{a}x}$) seguidos de 10 km PCR No hubo diferencias en el tiempo para completar la prueba contrarreloj
Dearlove et al., 2019	Atletas sanos 9 hombres, 3 mujeres	MEC Vs. PLA sin calorías Toma única de MEC	Prueba de ciclismo progresiva hasta el agotamiento No hubo diferencia entre las condiciones en la producción de potencia máxima
Poffé et al., 2020	Ciclistas entrenados, 12 hombres	MEC +CHO vs. PC+CHO Tres tomas de MEC	180 min de ciclismo (bloques de 6x30 min a diferentes intensidades) seguido de (A) una PCR de ciclismo de 15 min y (B) pedaleo hasta el agotamiento al 175% UL W No hubo diferencia entre las condiciones en la producción de potencia promedio durante A, o el tiempo hasta el agotamiento durante B
Poffé et al., 2021a ¹	Ciclistas entrenados, 9 hombres	MEC +CHO vs. PC+CHO Tres tomas de MEC	180 min de ciclismo (bloques de 6x30 min a diferentes intensidades) seguido de (A) una PCR de ciclismo de 15 min y (B) un ciclo hasta el agotamiento al 175% UL W No hubo diferencia entre las condiciones en la producción de potencia promedio durante A, o el tiempo hasta el agotamiento durante B
Poffé et al., 2021b ¹	Ciclistas altamente entrenados, 14 hombres	MEC +CHO vs. PC+CHO Tres tomas de MEC	180 min de ciclismo (bloques de 6x30 min a diferentes intensidades) seguido de (A) una PCR de ciclismo de 15 min y (B) un ciclo hasta el agotamiento al 175% UL W Realizadas en condiciones de altitud hipobárica con un pico de 3000 m a los 150 min de ejercicio No hubo diferencia entre las condiciones en la producción de potencia promedio durante A, o el tiempo hasta el agotamiento durante B
Poffé et al., 2021c ¹	Ciclistas altamente entrenados, 14 hombres	MEC + CHO vs. PC + CHO Dos tomas de MEC	Calentamiento estandarizado de 60 min seguido de (A) una PCR de ciclismo de 30 min y (B) un ciclo hasta el agotamiento al 175% UL W La producción de potencia promedio fue 3.8±1.5 W (~1.5 %) más baja en MEC+CHO en comparación con CP+CHO durante A No hubo diferencia en el tiempo hasta el agotamiento entre las condiciones durante B.
McCarthy et al., 2021	Atletas sanos, 10 hombres y 9 mujeres	MEC + CHO vs CHO Una toma de MEC	5 min de calentamiento, 30 min en UV (71±3% VO_{2pico}) y 15 min de descanso antes de una PCR de ciclismo de 3 kJ·kg ⁻¹ No hubo diferencia en la producción de potencia promedio o el tiempo para completar la PCR entre las condiciones
Waldman et al., 2022	Bomberos profesionales, 14 hombres	MEC + PLA sin calorías Una toma de MEC	Ejercicio de entrenamiento de búsqueda y rescate durante extinción de incendios (~11 min; ambiente cálido) No hay diferencia en el tiempo para completar la tarea entre condiciones
Peacock et al., 2022	Jugadores profesionales de rugby, 9 hombres	MEC + CHO vs. CHO Dos tomas de MEC	Prueba intermitente de 4x21 min (Bath University Rugby Shuttle Test) que incluye ejercicios sostenidos de alta intensidad, sprints de 15 m y prueba de empuje de trineo durante el protocolo El tiempo medio para completar las pruebas de rendimiento sostenido de alta intensidad mejoró en 0.33±0.41 s (2.1%) en MEC+CHO en comparación con CHO No hay diferencia para sprints de 15 m y el rendimiento de empuje de trineo entre condiciones

Tabla 3: Resumen de estudios de ingesta aguda de suplementos de cetonas exógenas en forma de ésteres de cetonas sobre el rendimiento.

Notas:

¹ El estudio también incluye condiciones de bicarbonato de sodio solo y bicarbonato de sodio más MEC que no están incluidas en este resumen.

Abreviaturas: BD, 1-3-butanodiol; CAFF, cafeína; CHO, carbohidrato; PC, péptidos de colágeno; DEC, diéster de cetona R,S-1,3-butanodiol acetoacetato (R,S-BD AcAc); MEC, (R)-3-hidroxibutil (R)-3-hidroxibutirato (R-BD R-βHB) cetona monoéster; UL, umbral de lactato; PLA, condición de placebo; PCR, prueba contrarreloj; UV, umbral ventilatorio.

el ejercicio con exposición hipóxica (Coleman et al., 2021; Poffé et al., 2021b). En reposo, la disminución del rendimiento cognitivo durante la exposición hipóxica severa (simulando una altitud de ~5000 m) se vio atenuada por la cetosis nutricional aguda (Coleman et al., 2021).

Lesión cerebral traumática

Una lesión cerebral traumática (LCT) puede ocurrir en contextos deportivos, con una gravedad que varía desde episodios subconmocionales pequeños, pero repetidos, hasta episodios manifiestos de alto impacto que producen la pérdida del conocimiento. Se ha planteado ampliamente la hipótesis prometedora de que la cetosis producida mediante una dieta cetogénica o la ingesta de SCE sean una estrategia terapéutica profiláctica y/o posterior a la lesión para LCT a través de un mecanismo por el cual los CC sirven como sustrato alternativo para el suministro de energía durante el período posterior a la lesión donde ocurre un deterioro del metabolismo glucolítico. En última instancia, la glucosa se convierte en un sustrato energético menos favorable y la provisión de ATP disminuye, mientras que los CC son un sustrato alternativo que puede contribuir significativamente al metabolismo cerebral (Daines, 2021; Stubbs et al., 2021). Recientemente, la administración oral diaria del MEC R-BD R-βHB posterior a la lesión, protegió contra los déficits morfológicos y funcionales inducidos por LCT en ratas Sprague-Dawley sujetas a un impacto cortical controlado (Almeida-Suhett et al., 2022).

Estados catabólicos

Efectos anticatabólicos de los CC (Koutnik et al., 2019), junto con los posibles efectos anabólicos de la cetosis nutricional aguda, es decir, un aumento del 10% en la SPM durante 6 h de infusión de sodio R,S-βHB (Nair et al., 1988), sugieren que los SCE puede apoyar el mantenimiento de la masa muscular esquelética en ambientes de alto estrés (Stubbs et al., 2021). De particular relevancia para los atletas serían los escenarios en los que corren el riesgo de una degradación excesiva de proteínas, una recuperación inadecuada y un esfuerzo excesivo, como durante el entrenamiento intenso, las fases de pérdida de peso intencional a través de la restricción de energía, como en los deportes de categoría de peso, y los períodos de inactividad forzada debido a una lesión.

En un estudio se sugirió que el consumo diario del MEC R-BD R-βHB (75 g·d⁻¹ como 3 x 25 g) mitigó los síntomas de sobre esfuerzo durante tres semanas de entrenamiento intensivo del ciclismo en hombres jóvenes físicamente activos (Poffé et al., 2019). Un factor de confusión en este estudio fue una diferencia importante entre los grupos que surgió en los datos de ingesta dietética, ya que se observó un aumento "espontáneo" de ~20 % en la ingesta de energía en el grupo que consumió MEC (Poffé et al., 2019). Si bien varias medidas de rendimiento no mostraron diferencias entre las condiciones durante el estudio, en el día 18 de entrenamiento la producción de potencia durante una PCR de ciclismo de 30 min realizado después de una precarga de 90 min fue ~15% mayor con el MEC R-BD R-βHB en comparación con el control (Poffé et al., 2019).

APLICACIONES PRÁCTICAS

- Se sigue trabajando sobre la hipótesis de que existe un umbral (probablemente >1.0 mM) por encima del cual deben superarse las concentraciones de βHB para provocar efectos metabólicos agudos relevantes para el rendimiento durante el ejercicio.
- El alto costo actual y/o la disponibilidad limitada de ésteres de cetonas o las consecuencias negativas de los efectos similares a una intoxicación de los CC, así como la alta carga mineral con sales de cetonas, son barreras que deben superarse si se quiere que los SCE se usen ampliamente en el deporte.
- Actualmente, la mayoría de la evidencia disponible no respalda que la ingesta aguda de SCE produzca beneficios directos en el rendimiento en contextos deportivos.
- Quedan dudas sobre las estrategias de dosificación óptimas (especialmente con el uso de ésteres de cetona), poblaciones atléticas específicas y/o desafíos de ejercicio específicos, mediante los cuales la ingesta aguda de SCE puedan proporcionar un beneficio ergogénico.

CONCLUSIÓN

Hay pocas dudas de que el AcAc y R-βHB tengan efectos metabólicos y moleculares de amplio alcance, y que la disponibilidad comercial de SCE ingeribles ha llevado al interés reciente en CC en contextos deportivos y terapéuticos. A pesar de las bases mecanicistas de los posibles efectos beneficiosos de SCE, estos supuestos mecanismos están en gran parte sin explorar y siguen siendo algo especulativos, mientras que la evidencia actual es abrumadoramente contraria a que los SCE sean una ayuda ergogénica para el rendimiento deportivo. Muchos nodos de la regulación metabólica que influyen en la utilización de sustratos en el ejercicio del músculo esquelético están potencialmente alterados por la cetosis nutricional aguda y, por lo tanto, se necesita más investigación para explorar la regulación de la utilización de sustratos durante el ejercicio después de la ingesta de SCE, y si los efectos ergogénicos o ergolíticos se observan de manera más consistente. En general, los datos sobre recuperación y sobreentrenamiento, exposición hipóxica aguda y lesión cerebral traumática son preliminares, pero sugieren que puede haber eficacia de los SCE en estos contextos.

Las opiniones expresadas pertenecen a los autores y no reflejan necesariamente la posición o política de PepsiCo, Inc.

REFERENCIAS

- Almeida-Suhett, C., A.M. Nambodiri, K. Clarke, and P.A. Deuster (2022). The ketone ester, 3-hydroxybutyl-3-hydroxybutyrate, attenuates neurobehavioral deficits and improves neuropathology following controlled cortical impact in male rats. *Nutr. Neurosci.* 25:1287-1299.
- Cary T. (2018) Tour de France riders ready to fuel up on ketones – the mysterious energy drink developed at Oxford University. <https://www.telegraph.co.uk/cycling/2018/07/05/tour-de-france-riders-ready-fuel-ketones-mysterious-energy/>. Accessed 05/07/2018.
- Clegg, M.E. (2010). Medium-chain triglycerides are advantageous in promoting weight loss although not beneficial to exercise performance. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 61:653-679.
- Coleman, K., J. Phillips, M. Sciarini, B. Stubbs, O. Jackson, and D. Kernagis (2021). A metabolic intervention for improving human cognitive performance during hypoxia.

- Aerosp. Med. Hum. Perform. 92:556-562.
- Cox, P.J., T. Kirk, T. Ashmore, K. Willerton, R. Evans, A. Smith, A.J. Murray, B. Stubbs, J. West, S.W. McLure, M.T. King, M.S. Dodd, C. Holloway, S. Neubauer, S. Drawer, R.L. Veech, J.L. Griffin, and K. Clarke (2016). Nutritional ketosis alters fuel preference and thereby endurance performance in athletes. *Cell Metab.* 24:256-268.
- Crabtree, C.D., T. Blade, P.N. Hyde, A. Buga, M.L. Kackley, T.N. Sapper, O. Panda, S. Roa-Diaz, J.C. Anthony, J.C. Newman, J.S. Volek, and B.J. Stubbs (2022). Bis hexanoyl (R)-1,3-butanediol, a novel ketogenic ester, acutely increases circulating R- and S-B-hydroxybutyrate concentrations in healthy adults. *J. Am. Nutr. Assoc.* Online ahead of print. PMID: 35512774.
- Daines, S.A. (2021). The therapeutic potential and limitations of ketones in traumatic brain injury. *Front. Neurol.* 12:723148.
- Dearlove, D.J., O.K. Faull, E. Rolls, K. Clarke, and P.J. Cox (2019). Nutritional ketoacidosis during incremental exercise in healthy athletes. *Front. Physiol.* 10:290.
- Dearlove, D.J., O.K. Harrison, L. Hodson, A. Jefferson, K. Clarke, and P.J. Cox (2021a). The Effect of Blood Ketone Concentration and Exercise Intensity on Exogenous Ketone Oxidation Rates in Athletes. *Med Sci Sports Exerc* 53:505-516.
- Dearlove D.J., D. Holdsworth, T. Kirk, L. Hodson, E. Charidemou, E. Kvalheim, B. Stubbs, A. Beevers, J.L. Griffin, R. Evans, J. Robertson, K. Clarke, and P.J. Cox (2021b). β -hydroxybutyrate oxidation in exercise is impaired by low-carbohydrate and high-fat availability. *Front. Med.* 8:721673.
- Evans, M., and B. Egan (2018). Intermittent running and cognitive performance after ketone ester ingestion. *Med. Sci. Sports Exerc.* 50:2330-2338.
- Evans, M., K.E. Cogan, and B. Egan (2017). Metabolism of ketone bodies during exercise and training: physiological basis for exogenous supplementation. *J. Physiol.* 595:2857-2871.
- Evans, M., F.T. McSwiney, A.J. Brady, and B. Egan (2019). No benefit of ingestion of a ketone monoester supplement on 10-km running performance. *Med. Sci. Sports Exerc.* 51:2506-2515.
- Evans, M., T.S. McClure, A.P. Koutnik, and B. Egan (2022). Exogenous ketone supplements in athletic contexts: past, present, and future. *Sports Med.* doi:10.1007/s40279-022-01756-2.
- Ford, K., and C. Glymour (2014). The enhanced warfighter. *Bull. At. Sci.* 70:43-53.
- Hashim, S.A., and T.B. VanItallie (2014). Ketone body therapy: from the ketogenic diet to the oral administration of ketone ester. *J. Lipid Res.* 55:1818-1826.
- Holdsworth, D.A., P.J. Cox, T. Kirk, H. Stradling, S.G. Impey, and K. Clarke (2017). A ketone ester drink increases postexercise muscle glycogen synthesis in humans. *Med. Sci. Sports Exerc.* 49:1789-1795.
- Kackley, M.L., J.A. Short, P.N. Hyde, R.A. LaFountain, A. Buga, V.J. Miller, R.M. Dickerson, T.N. Sapper, E.C. Barnhart, D. Krishnan, C.A. McElroy, C.M. Maresh, W.J. Kraemer, and J.S. Volek (2020). A Pre-workout supplement of ketone salts, caffeine, and amino acids improves high-intensity exercise performance in keto-naïve and keto-adapted individuals. *J. Am. Coll. Nutr.* 39:290-300.
- Koutnik, A.P., D.P. D'Agostino, and B. Egan (2019). Anticatabolic effects of ketone bodies in skeletal muscle. *Trends Endocrinol. Metab.* 30:227-229.
- Leckey, J.J., M.L. Ross, M. Quod, J.A. Hawley, and L.M. Burke (2017). Ketone diester ingestion impairs time-trial performance in professional cyclists. *Front. Physiol.* 8:806.
- McCarthy, D.G., W. Bostad, F.J. Powley, J.P. Little, D.L. Richards, and M.J. Gibala (2021). Increased cardiorespiratory stress during submaximal cycling after ketone monoester ingestion in endurance-trained adults. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 46:986-993.
- Nair, K.S., S.L. Welle, D. Halliday, and R.G. Campbell (1988). Effect of beta-hydroxybutyrate on whole-body leucine kinetics and fractional mixed skeletal muscle protein synthesis in humans. *J. Clin. Invest.* 82:198-205.
- O'Malley, T., E. Myette-Cote, C. Durrer, and J.P. Little (2017). Nutritional ketone salts increase fat oxidation but impair high-intensity exercise performance in healthy adult males. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 42:1031-1035.
- Peacock, O.J., J.T. Gonzalez, S.P. Roberts, A. Smith, S. Drawer, and K.A. Stokes (2022). Ketone monoester ingestion alters metabolism and simulated rugby performance in professional players. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 32:334-341.
- Poff, A.M., A.P. Koutnik, and B. Egan (2020). Nutritional ketosis with ketogenic diets or exogenous ketones: Features, convergence, and divergence. *Curr. Sports Med. Rep.* 19:251-259.
- Poffé, C., M. Ramaekers, R. Van Thienen, and P. Hespel (2019). Ketone ester supplementation blunts overreaching symptoms during endurance training overload. *J. Physiol.* 597:3009-3027.
- Poffé, C., M. Ramaekers, S. Bogaerts, and P. Hespel (2020). Exogenous ketosis impacts neither performance nor muscle glycogen breakdown in prolonged endurance exercise. *J. Appl. Physiol.* 128:1643-1653.
- Poffé, C., M. Ramaekers, S. Bogaerts, and P. Hespel (2021a). Bicarbonate unlocks the ergogenic action of ketone monoester intake in endurance exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 53:431-441.
- Poffé, C., R. Robberechts, T. Podlogar, M. Kusters, T. Debevec, and P. Hespel (2021b). Exogenous ketosis increases blood and muscle oxygenation but not performance during exercise in hypoxia. *Am. J. Physiol.* 321:R844-R857.
- Poffé, C., F. Wyns, M. Ramaekers, and P. Hespel (2021c). Exogenous ketosis impairs 30-min time-trial performance independent of bicarbonate supplementation. *Med. Sci. Sports Exerc.* 53:1068-1078.
- Prins, P.J., D.P. D'Agostino, C.Q. Rogers, D.L. Ault, G.L. Welton, D.W. Jones, S.R. Henson, T.J. Rothfuss, K.G. Aiken, J.L. Hose, E.L. England, A.D. Atwell, J.D. Buxton, and A.P. Koutnik (2020a). Dose response of a novel exogenous ketone supplement on physiological, perceptual and performance parameters. *Nutr. Metab.* 17:81.
- Prins, P.J., A.P. Koutnik, D.P. D'Agostino, C.Q. Rogers, J.F. Seibert, J.A. Breckenridge, D.S. Jackson, E.J. Ryan, J.D. Buxton, and D.L. Ault (2020b). Effects of an exogenous ketone supplement on five-kilometer running performance. *J. Hum. Kinet.* 72:115-127.
- Puchalska, P., and P.A. Crawford (2021). Metabolic and signaling roles of ketone bodies in health and disease. *Annu. Rev. Nutr.* 41:49-77.
- Quinones, M.D., and P.W.R. Lemon (2022). Acute ketone salts-caffeine-taurine-leucine supplementation but not ketone salts-caffeine-taurine-leucine, improves endurance cycling performance. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 32:238-245.
- ResearchAndMarkets.com (2021). Ketones - Global Market Trajectory & Analytics. <https://www.researchandmarkets.com/r/pzjgq>. Accessed 02/04/2022 2022
- Robinson, A.M., and D.H. Williamson (1980). Physiological roles of ketone bodies as substrates and signals in mammalian tissues. *Physiol. Rev.* 60:143-187.
- Scott, B.E., P.B. Laursen, L.J. James, B. Boxer, Z. Chandler, E. Lam, T. Gascoyne, J. Messenger, and S.A. Mears (2019). The effect of 1,3-butanediol and carbohydrate supplementation on running performance. *J. Sci. Med. Sport* 22:702-706.
- Shaw, D.M., F. Merien, A. Braakhuis, D. Plews, P. Laursen, and D.K. Dulson (2019). The effect of 1,3-butanediol on cycling time-trial performance. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 29:466-473.
- Shaw, D.M., F. Merien, A. Braakhuis, E. Maunder, and D.K. Dulson (2020). Exogenous ketone supplementation and keto-adaptation for endurance performance: disentangling the effects of two distinct metabolic states. *Sports Med.* 50:641-656.
- Stubbs, B.J., A.P. Koutnik, J.S. Volek, and J.C. Newman (2021). From bedside to battlefield: intersection of ketone body mechanisms in geroscience with military resilience. *Geroscience* 43:1071-1081.
- Valenzuela, P.L., A. Castillo-García, J.S. Morales, and A. Lucia (2021). Perspective: Ketone supplementation in sports-does it work? *Adv. Nutr.* 12:305-315.
- Vandoorne, T., S. De Smet, M. Ramaekers, R. Van Thienen, K. De Bock, K. Clarke, and P. Hespel (2017). Intake of a ketone ester drink during recovery from exercise promotes mtorc1 signaling but not glycogen resynthesis in human muscle. *Front. Physiol.* 8:310.
- VanItallie, T.B., and T.H. Nufert (2003). Ketones: metabolism's ugly duckling. *Nutr. Rev.* 61:327-341.
- VeloNews (2020) Tour de France leader Primož Roglić confirms Jumbo-Visma's use of ketones: 'For the real effects, it's hard to say'. <https://www.velonews.com/events/tourde-france/primo-roglic-confirms-jumbo-vismas-use-of-ketones-for-the-real-effectsits-hard-to-say/>. Accessed 17/09/2020 2020
- Waldman, H.S., A.R. Bryant, B.D. Shepherd, B. Egan, and M.J. McAllister (2022). No effect of a ketone monoester on markers of stress and performance in a live-burn search and rescue in firefighters. *J. Strength Cond. Res.* 36:763-771.

TRADUCCIÓN

Este artículo ha sido traducido y adaptado de: Brendan Egan. Exogenous ketone supplements as ergogenic aids in athletic performance: A new dawn fades? Sports Science Exchange, Vol. 35, No. 232, 1-9, 2022. por el M.Sc. Pedro Reinaldo García.