



# PRECURSORES DE ÓXIDO NÍTRICO EN LA DIETA Y RENDIMIENTO EN EL EJERCICIO

Andrew M. Jones | Colegio de Ciencias Ambientales y de la Vida | Universidad de Exeter | Reino Unido

## PUNTOS CLAVE

- El óxido nítrico (NO) es una molécula muy importante en la fisiología humana. Está involucrada en la regulación del flujo sanguíneo, la contractilidad del músculo y la respiración mitocondrial. El aumento de la producción de NO puede mejorar el rendimiento en el ejercicio.
- El NO se puede sintetizar por la oxidación del aminoácido L-arginina, o por la reducción del nitrato y nitrito. Los suplementos nutricionales que contienen los precursores de NO, L-arginina y nitrato, se han promocionado como posibles ayudas ergogénicas.
- La eficacia de la suplementación con L-arginina es controversial. Cuando se combina con otros compuestos, hay alguna evidencia de que puede aumentar la tolerancia al ejercicio en sujetos sedentarios o moderadamente entrenados, pero no en los sujetos altamente entrenados. La suplementación con sólo L-arginina tiene un efecto limitado en la producción de NO.
- La suplementación con L-citrulina puede activar un mayor nivel de L-arginina extracelular e incrementar la disponibilidad de NO. En algunos estudios, la L-citrulina con malato ha mejorado la eficiencia del músculo y en algunos otros, la L-citrulina ha aumentado el rendimiento en el ejercicio aeróbico de alta intensidad. Se requieren estudios adicionales para investigar el potencial ergogénico de la L-citrulina.
- Se ha demostrado que la suplementación con nitrato de la dieta, generalmente por medio del consumo de jugo de remolacha (betabel), reduce el costo de oxígeno del ejercicio de baja intensidad y aumenta el tiempo hasta el agotamiento durante ejercicio continuo de alta intensidad e intermitente. La evidencia disponible indica que estos efectos se observan de manera fidedigna en atletas sub-élite. No está claro si los atletas elite podrían beneficiarse de periodos más prolongados, o dosis más altas, de suplementación con nitrato.
- La eficacia de la suplementación de la dieta con precursores de NO probablemente esté relacionada a una variedad de factores que incluyen: la duración/intensidad y tipo de ejercicio a realizarse; el protocolo de suplementación, incluyendo la cantidad y duración de la suplementación; y el nivel de entrenamiento de los sujetos.

## INTRODUCCIÓN

El óxido nítrico (NO) es una molécula gaseosa que se sintetiza en varios lugares en el cuerpo. El NO ha recibido una atención significativa en la fisiología del ejercicio y la nutrición deportiva, vendiéndose muchos “suplementos” de NO como ayudas ergogénicas potenciales. Esto se basa en el papel importante del NO en muchos procesos fisiológicos relacionados al ejercicio y la recuperación, incluyendo la regulación de la contracción muscular, la respiración mitocondrial y el flujo sanguíneo (Stamler and Meissner, 2001).

En la vía “convencional” de producción de NO, enzimas específicas de óxido nítrico sintetasa (NOS) catalizan una reacción compleja llevando a la formación de NO a partir de los sustratos, L-arginina y oxígeno (O<sub>2</sub>) (Moncada y Higgs, 1993). El nitrato y el nitrito son los principales productos de oxidación de NO. También se ha descubierto una vía de síntesis de NO alternativa independiente de NOS, con base en la simple reducción del nitrato y nitrito a NO (Lundberg et al., 1994).

El uso de los precursores de NO como suplementos nutricionales para el aumento del rendimiento en el ejercicio es controversial (Álvarez et al., 2011; Bescós et al., 2012a). Estos suplementos generalmente contienen L-arginina y/o L-citrulina, frecuentemente junto con otros ingredientes. Más recientemente, han surgido productos que contienen nitrato, con frecuencia en la forma de productos naturales tales como jugo de remolacha (betabel). Hay una falta de consenso en las publicaciones científicas acerca de la efectividad de estos suplementos. Esto puede estar relacionado, en parte, con diferencias metodológicas entre estudios, incluyendo la cantidad y duración de la suplementación, el tipo de ejercicio realizado y el nivel de entrenamiento de los sujetos.

El propósito de este artículo de Sports Science Exchange es revisar el efecto de suplementos diseñados para aumentar la síntesis de NO sobre el rendimiento en el ejercicio. Los precursores de NO de la dieta se han empleado en una amplia variedad de modalidades de ejercicio y poblaciones de sujetos pero el enfoque específico de este artículo es la eficacia de los suplementos de NO sobre el rendimiento en el ejercicio aeróbico en atletas jóvenes saludables.

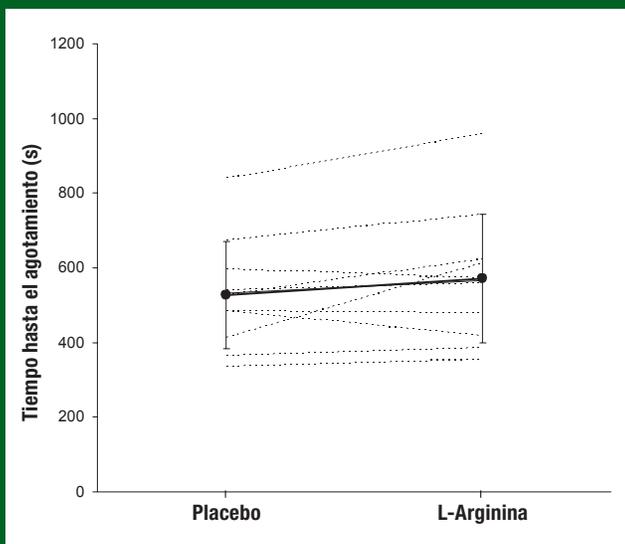
## REVISIÓN DE LAS INVESTIGACIONES

### Suplementación con L-Arginina

El aminoácido semi-esencial L-arginina, es un componente natural de las proteínas de la dieta. La L-arginina es particularmente abundante en el jugo de sandía, mariscos, nueces y proteínas de la carne. El consumo en la dieta de L-arginina es ~4–5 g/día pero la L-arginina también puede sintetizarse en el riñón y el hígado, donde se forma a partir de la L-citrulina. La L-arginina también puede ser ocupada por las células endoteliales y oxidarse para producir NO (Moncada y Higgs, 1993).

La influencia de la suplementación con L-arginina sobre el rendimiento en el ejercicio se ha investigado muy ampliamente (Bescós et al., 2012a). Koppo y colaboradores (2009) reportaron que dos semanas de suplementación con L-arginina (6 g/día) resultó en una aceleración significativa de la fase II de la cinética del consumo de O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>) al inicio del ciclo de ejercicio de intensidad moderada. Puede esperarse que la reducción en el déficit de O<sub>2</sub> incremente el rendimiento en el ejercicio. Desafortunadamente, ni el rendimiento ni los cambios en los índices de biodisponibilidad de NO, tales como las concentraciones en plasma de L-arginina o nitrato, se midieron en este estudio. Olek y colaboradores (2010) reportaron que la suplementación

aguda de L-arginina (2 g tomados 60 min antes del ejercicio) no alteraron el rendimiento en la prueba de Wingate de 30 s en bicicleta o el  $\text{VO}_2$ . Sin embargo, esto no debe considerarse sorprendente, dado que los valores en plasma de nitrato/nitrito (biomarcadores de la producción de NO) no cambiaron después de la suplementación con L-arginina al comparar con el placebo. En una investigación extensa reciente, 15 sujetos activos de manera recreativa completaron episodios de carrera de intensidad moderada y severa después de la suplementación aguda con 6 g de L-arginina o placebo (Vanhatalo et al., 2013). La concentración de nitrito en plasma no fue diferente después de la L-arginina al comparar con el placebo. Más aún, ni el costo de  $\text{O}_2$  del ejercicio de moderada intensidad ni el tiempo hasta el agotamiento durante el ejercicio de severa intensidad fueron diferentes después del consumo de L-arginina al comparar con el placebo (Figura 1). En el mismo estudio, la L-arginina con carbohidratos no alteraron los biomarcadores de la síntesis de NO, la eficiencia del ejercicio o el tiempo hasta el agotamiento durante el ejercicio en bicicleta comparado con la bebida placebo que contenía carbohidratos.



**Figura 1:** Tiempo hasta el agotamiento durante carrera en banda rodante de intensidad severa después de la suplementación aguda con L-arginina o placebo. Las líneas sólidas representan la respuesta grupal (media + d.e.) y las líneas punteadas muestra la respuesta individual de cada sujeto. No hubo efecto significativo de la suplementación con L-arginina. De Vanhatalo et al., (2013).

Cuando se han evaluado sujetos bien entrenados, la suplementación con L-arginina no fue efectiva en alterar las respuestas fisiológicas al ejercicio o mejorar el rendimiento en el ejercicio (Bescós et al., 2009; Forbes et al., 2013). Esto puede ser porque las concentraciones en plasma de nitrato/nitrito generalmente parecen ser insensibles a la suplementación con L-arginina a pesar del uso de diferentes duraciones (1-28 días) y dosis (6-12 g) (Álvarez et al., 2011; Forbes et al., 2013). La biodisponibilidad de L-arginina en la dieta es relativamente baja (~60%) y por lo tanto algunos estudios han realizado infusiones intravenosas de L-arginina (por ej., McConell et al., 2006). Sin embargo, aun en estos estudios, no se encontró efecto positivo sobre el rendimiento en el ejercicio.

De manera interesante, varios estudios reportaron una mejoría en el rendimiento en el ejercicio con la suplementación de L-arginina cuando se combinaba con otros componentes, al menos en sujetos desentrenados o moderadamente entrenados. Bailey y colaboradores

(2010a) reportaron que la L-arginina (6 g/día por 3 días) consumida en combinación con otros aminoácidos (incluyendo L-citrulina), antioxidantes y vitaminas, resultó en un  $\text{VO}_2$  más bajo durante ejercicio en bicicleta de baja intensidad y un aumento en el tiempo hasta el agotamiento durante ciclismo de alta intensidad. También, Camic y colaboradores (2010a) encontraron un aumento en el tiempo hasta el agotamiento durante una prueba incremental en bicicleta cuando se consumía L-arginina (3 g) más extracto de semilla de uva por 28 días. De forma similar, en ciclistas mayores, Chen y colegas (2010) encontraron que la suplementación de L-arginina (5 g/día por 21 días) con L-citrulina y antioxidantes aumentó el rendimiento durante una prueba incremental en bicicleta. Uno de los mecanismos sugeridos para la mejoría en el rendimiento notado en estos estudios es que un mayor flujo sanguíneo mediado por NO puede permitir una remoción más rápida de la circulación de los metabolitos que se han relacionado al proceso de fatiga tales como potasio, amonio y lactato (Camic et al., 2010b). Aunque esta explicación puede ser atractiva, es contradictoria a la evidencia de que la suplementación con L-arginina no aumenta significativamente el flujo sanguíneo en humanos saludables (Adams et al., 1995).

En sujetos bien entrenados, la suplementación con L-arginina parece ser menos efectiva, aun cuando se tome en combinación con otros compuestos. Por ejemplo, Abel y colegas (2005) encontraron que ni el rendimiento en el ejercicio de resistencia ni las respuestas fisiológicas al ejercicio se alteraron cuando ciclistas de resistencia tomaron L-arginina (5.7 g) y aspartato por 28 días. Como mencionan Bescós y colaboradores (2012a), esto puede ser porque las mejorías inducidas por el entrenamiento en la función cardiovascular y metabólica del músculo en atletas puede anular cualquiera de los efectos positivos potenciales de la suplementación de la dieta con L-arginina.

Por lo tanto, la evidencia disponible sugiere que la L-arginina no mejora el rendimiento en el ejercicio aeróbico ni en atletas activos de forma recreativa ni en atletas bien entrenados. Es posible que la L-arginina en combinación con algunos otros componentes puedan beneficiar el rendimiento en el ejercicio en sujetos desentrenados o moderadamente entrenados. Sin embargo, en estos casos no está claro que la suplementación con L-arginina aumentó la síntesis de NO y es posible que la mejoría observada en el rendimiento en el ejercicio pueda resultar de los efectos de otros ingredientes más que de la L-arginina, *per se*.

### SUPLEMENTACIÓN CON L-CITRULINA

La L-citrulina es un aminoácido no esencial que se encuentra principalmente en la sandía pero que también puede producirse de forma endógena por medio de la síntesis a partir de glutamina y vía la conversión de L-arginina a NO. El interés en la L-citrulina ha aumentado recientemente debido a su importancia como un precursor de la L-arginina. A diferencia de la L-arginina, evita el metabolismo hepático y no es un sustrato de las enzimas arginasas. Por lo tanto, es posible que la administración de L-citrulina pueda ser una manera más eficiente de elevar la L-arginina en el cuerpo humano.

Se han publicado relativamente pocos estudios que involucren la suplementación de L-citrulina pura. Hickner y colaboradores (2006) evaluaron el efecto de una dosis de L-citrulina consumida ya sea 3 h (3 g) o 24 h (9 g) antes de una prueba incremental en banda rodante

en sujetos jóvenes saludables. Sorprendentemente, la L-citrulina disminuyó las concentraciones en plasma de insulina y nitrito y perjudicó el rendimiento en el ejercicio comparado con el placebo. Más recientemente, Bailey y colegas (2015) reportaron que, comparado tanto con la suplementación con L-arginina como con placebo, la suplementación con L-citrulina (6 g/día por 7 días) aumentó la tolerancia al ejercicio y el trabajo total hecho durante una prueba de rendimiento aeróbico. Consistente con esto, Suzuki et al. (2016) encontraron que 7 días de suplementación con L-citrulina (2.4 g/día) llevó a una reducción significativa de 1.5% en el tiempo para completar una prueba contrarreloj de 4 km en bicicleta al comparar con el placebo. Por otra parte, la suplementación aguda de L-citrulina (6 g tomados 1 ó 2 h antes del ejercicio) no alteró significativamente el rendimiento durante una serie de pruebas de ejercicio aeróbico y anaeróbico (Cutrufello et al., 2015).

En otros estudios, la L-citrulina se ha combinado con malato, un intermediario del ciclo del ácido tricarboxílico. En un estudio, se reportó que 6 g/día de L-citrulina con malato por 16 días resultó en aumentos significativos en la tasa de producción oxidativa de ATP durante el ejercicio y la tasa de recuperación de fosfocreatina después del ejercicio (Bendahan et al., 2002). También se ha reportado que la L-citrulina con malato mejora la eficiencia de la contracción muscular en ratas (Giannesini et al., 2011). Además se encontró que una sola dosis de L-citrulina con malato (8 g) aumenta el número de repeticiones en press de banca realizadas al 80% de 1 repetición máxima (RM) (Pérez -Guisado y Jakeman, 2010). En otro estudio, sin embargo, la L-citrulina con malato (12 g) no mejoró el rendimiento en sprints múltiples o el tiempo hasta el agotamiento durante ejercicio aeróbico de alta intensidad comparado con placebo (Cunniffe et al., 2016).

A pesar de los efectos positivos observados en algunos estudios realizados hasta la fecha, se ha demostrado que es difícil relacionar la mejoría en el rendimiento en el ejercicio con L-citrulina a un aumento en la producción de NO. Se necesita investigación adicional para determinar los efectos de la suplementación con L-citrulina sobre la biodisponibilidad de NO, las respuestas fisiológicas al ejercicio y el rendimiento en el ejercicio. Parece que la suplementación con L-citrulina puede ser más efectiva si se toma durante varios días que sólo de forma aguda antes del ejercicio.

## SUPLEMENTACIÓN CON NITRATO

La vía de producción de NO independiente de la óxido nítrico sintetasa (NOS) involucra la reducción del nitrato y nitrito. Mientras que la vía de NOS es dependiente de  $O_2$ , la vía de nitrato/nitrito es más activa cuando la tensión de  $O_2$  es baja, sugiriendo que esta vía podría preferirse durante el ejercicio (Lundberg y Weitzberg, 2009).

La principal fuente de nitrato en la dieta son los vegetales de hojas verdes tales como la lechuga, espinaca, arúgula y remolacha (betabel), así como el agua para beber. La vía de síntesis de NO dependiente de NOS también contribuye a la producción total de nitrato y nitrito. Las concentraciones normales de nitrato y nitrito en plasma son 10-50 mM y 50-150 nM, respectivamente, aunque estos valores son altamente sensibles a la dieta y el entrenamiento (Wylie et al., 2013a). Después de su consumo, el nitrato circulante es tomado activamente por las

glándulas salivales donde se concentra antes de que las bacterias en la boca lo reduzcan de nitrato a nitrito. Entonces, algo del nitrito que se traga se absorbe y sirve para aumentar el nitrito circulante en plasma que puede convertirse a NO en la sangre y los tejidos bajo condiciones fisiológicas apropiadas (Lundberg y Weitzberg, 2009).

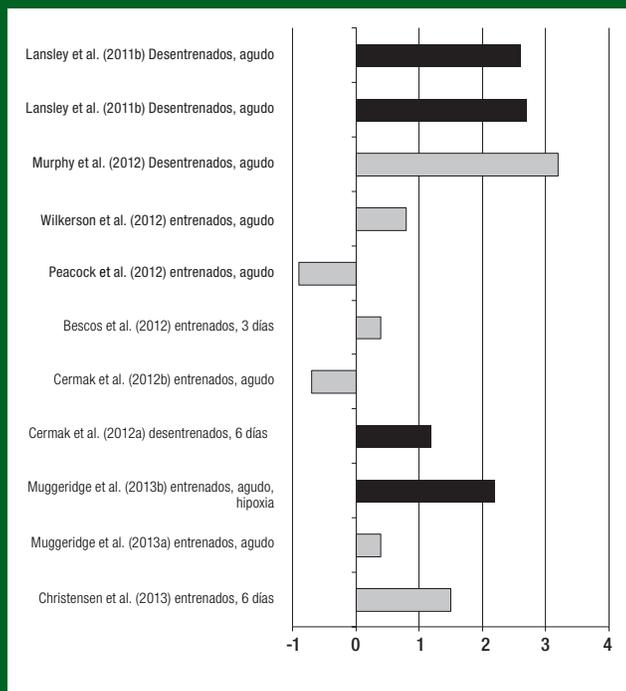
El efecto de la suplementación con nitrato de la dieta en forma de nitrato de sodio se ha investigado en varios estudios. En el primero de estos, Larsen y colaboradores (2007) reportaron que el consumo de nitrato de sodio (0.1 mmol/kg por 3 días) redujo el  $VO_2$  (~160 mL/min) durante ejercicio sub-máximo en bicicleta. Este efecto sorprendente ocurrió sin cambios en la ventilación, frecuencia cardíaca, tasa de intercambio respiratorio o concentración de lactato en sangre, lo que sugiere una mejoría en la eficiencia muscular después del consumo de nitrato de la dieta. Sin embargo, un estudio reciente con sujetos entrenados encontró que la suplementación aguda de nitrato de sodio (10 mg/kg de masa corporal (MC)) 3 h antes del ejercicio no redujo significativamente el  $VO_2$  durante ejercicio de intensidad moderada ni mejoró el rendimiento en el ejercicio (Bescós et al., 2012b).

Varios otros estudios han investigado el efecto de la suplementación con nitrato de la dieta en forma de jugo de remolacha (betabel) sobre el rendimiento en el ejercicio. Después de la suplementación con 500 mL/día de jugo de remolacha rico en nitrato por 6 días, Bailey y colaboradores (2009) reportaron una reducción significativa del costo de  $O_2$  del ejercicio de intensidad moderada y mejoría en el tiempo hasta el agotamiento durante ejercicio de alta intensidad al comparar con el placebo. El mismo grupo de investigación encontró efectos similares durante carrera en banda rodante (Lansley, et al., 2011).

Hay varios mecanismos por los cuales se puede apoyar un posible efecto ergogénico de la suplementación con nitrato. Bailey et al. (2010b) utilizaron espectroscopía de resonancia magnética para examinar las respuestas metabólicas del músculo al ejercicio y reportaron que la reducción del costo de  $O_2$  a intensidades moderadas y altas después del consumo de jugo de remolacha estuvo acompañado por un ahorro de la fosfocreatina del músculo. Consistente con esto, hay evidencia de que el NO puede alterar el manejo del calcio y potencialmente reducir el costo de ATP de la producción de fuerza (Hernández et al., 2012). Además, Larsen y colaboradores (2011) reportaron que la eficiencia mitocondrial humana, medida como la cantidad de  $O_2$  consumida por ATP producido (radio P/O), mejoró significativamente después del consumo de nitrato de sodio comparado con el placebo. Sin embargo, esta mejoría en la eficiencia mitocondrial no se confirmó en un estudio reciente utilizando jugo de remolacha (Whitfield et al., 2016). Estas mejorías en la energética intracelular posterior a la suplementación con nitrato puede complementarse por el incremento del flujo sanguíneo al músculo, con una mayor distribución de  $O_2$  al músculo de contracción rápida (Ferguson et al., 2012).

Varios estudios han sugerido que el consumo de jugo de remolacha puede mejorar el rendimiento en el ejercicio en atletas sub-elite (Figura 2). Por ejemplo, tanto Lansley et al. (2011) como Cermak et al. (2012) encontraron que el tiempo de término durante pruebas de ciclismo contrarreloj (4, 10 y 16 km) se redujo significativamente con suplementación con jugo de remolacha al comparar con el placebo.

También se ha reportado que aumenta el rendimiento en el ejercicio intermitente de alta intensidad en jugadores recreativos de deportes de equipo (Thompson et al., 2015; Wylie et al., 2013b) después de la suplementación con jugo de remolacha. Hasta la fecha, los intentos para reproducir estos hallazgos en atletas altamente entrenados han resultado menos exitosos (Boorsma et al., 2014; Christensen et al., 2013; Peacock et al., 2012), con algunas excepciones (Bond et al., 2012; Peeling et al., 2015). Como se mencionó también para la suplementación con L-arginina, es posible que las adaptaciones fisiológicas asociadas con el entrenamiento crónico anulen los posibles beneficios sobre el rendimiento de la suplementación con nitrato de la dieta. Sin embargo, es interesante que algunos atletas bien entrenados “responden” a la suplementación con nitrato mientras otros no (Boorsma et al., 2014; Wilkerson et al., 2012; Christensen et al., 2013). Con respecto al aumento en el rendimiento con nitrato, se necesita investigación adicional para determinar las interacciones de: 1) nivel de entrenamiento; 2) tipo, intensidad y modalidad de ejercicio; y 3) régimen de suplementación incluyendo duración (aguda vs. crónica) y la dosificación apropiada (Figura 2).



**Figura 2:** Efectos de la suplementación con nitrato de la dieta vs. placebo en rendimiento contrarreloj. Las barras negras representan una mejora significativa en el rendimiento y las barras grises representan cambios no significativos en el rendimiento.

### CONSIDERACIONES DE SEGURIDAD

La suplementación con L-arginina y L-citrulina generalmente se tolera bien. De manera similar, la suplementación de nitrato con jugo de remolacha (betabel) no tiene efectos secundarios significativos, además de la inofensiva coloración púrpura de orina y heces. La cantidad de nitrato inorgánico en alimentos y agua se ha regulado estrictamente debido a su papel sugerido en el desarrollo de metahemoglobinemia y cáncer, y actualmente hay una ingesta diaria aceptable (ADI por sus siglas en inglés) para humanos de 3.7 mg de nitrato por kg de MC (aunque el nivel de referencia de la Agencia de Protección Ambiental de EUA de nitrato en agua para beber es más alto que la ADI actual de 7 mg/kg). Sin embargo, es improbable que las concentraciones

de nitrato en alimentos y agua causen metahemoglobinemia (Katan, 2009) y no se ha establecido una relación causal entre el consumo de nitrato de la dieta y el cáncer gástrico en humanos (McKnight et al., 1999). Una ensalada verde grande podría tener un contenido de nitrato que exceda la ADI actual y hay una creciente evidencia de que el nitrato es beneficioso más que dañino a la salud humana y que debe revisarse la ADI.

### APLICACIONES PRÁCTICAS

- La evidencia científica que soporta el uso de suplementos de L-arginina y L-citrulina es limitada. En general, hay evidencia insuficiente para mostrar que estos suplementos aumentan la producción de NO, mejoran el rendimiento en el ejercicio, o que las mejoras en el rendimiento (cuando se presentan) están relacionadas a un aumento de la síntesis de NO.
- Sigue siendo posible que la suplementación con L-arginina, al menos cuando se combina con otros compuestos, pueda aumentar el rendimiento en el ejercicio en sujetos sedentarios o activos recreativamente, pero parece que los atletas entrenados no se benefician.
- La suplementación con L-citrulina puede otorgar una estrategia más efectiva para elevar la concentración extracelular de L-arginina y, al menos cuando se consume en combinación con malato, la L-citrulina conserva alguna promesa para el incremento en el rendimiento en el ejercicio.
- La vía de síntesis de NO independiente de NOS puede ser más favorable en la intervención de la dieta. Hay evidencia de que la suplementación con nitrato puede reducir el costo de  $O_2$  del ejercicio, mejorar la eficiencia del músculo y aumentar el rendimiento en el ejercicio. Sin embargo, la intensidad y la duración del ejercicio junto con el nivel de entrenamiento del individuo parecen ser importantes para determinar si la suplementación con nitrato es ergogénica.
- Actualmente, parece que los sujetos altamente entrenados responden sólo mínimamente, si lo hacen, a la suplementación aguda de nitrato. Queda por determinarse si se requieren periodos más prolongados de suplementación, o dosis más altas de nitrato, para obtener beneficios en el rendimiento.

### RESUMEN

En general, hay una falta de consenso sobre si la suplementación de la dieta con los sustratos requeridos para la síntesis de NO mejora el rendimiento en el ejercicio. No se ha demostrado convincentemente que la L-arginina aumente los marcadores de síntesis de NO o altere las respuestas fisiológicas al ejercicio. La L-citrulina y el nitrato parecen mantener más promesa y requieren más estudio. La efectividad de la suplementación de la dieta con precursores de NO parece estar relacionada al nivel de entrenamiento. Es bien conocido que el entrenamiento puede sobre regular el metabolismo del NO y esto puede anular cualquier posible beneficio de la suplementación. No obstante, puede haber algunas circunstancias, tales como cuando se compromete la oxigenación del músculo, donde la suplementación con un precursor de NO de la dieta puede ser beneficioso. También, debido a que la disponibilidad de NO y la función vascular se perjudican con la edad adulta, es posible que los precursores de NO de la dieta puedan aumentar tanto la salud cardiovascular como el rendimiento en el ejercicio en adultos de mediana y tercera edad.

## REFERENCIAS

- Abel, T., B. Knechtle, C. Perret, P. Eser, P. von Arx, and H. Knecht (2005). Influence of chronic supplementation of arginine aspartate in endurance athletes on performance and substrate metabolism - a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int. J. Sports Med.* 26:344-349.
- Adams, M.R., C.J. Forsyth, W. Jessup, J. Robinson, and D.S. Celermajer (1995). Oral L-arginine inhibits platelet aggregation but does not enhance endothelium-dependent dilation in healthy young men. *J. Am. Coll. Cardiol.* 26:1054-1061.
- Álvares, T.S., C.M. Meirelles, Y.N. Bhambhani, V.M. Paschoalin, and P.S. Gomes (2011). L-Arginine as a potential ergogenic aid in healthy subjects. *Sports Med.* 41: 233-248.
- Bailey, S.J., P. Winyard, A. Vanhatalo, J.R. Blackwell, F.J. Dimenna, D.P. Wilkerson, J. Tarr, N. Benjamin, and A.M. Jones (2009). Dietary nitrate supplementation reduces the O<sub>2</sub> cost of low-intensity exercise and enhances tolerance to high-intensity exercise in humans. *J. Appl. Physiol.* 107:1144-1155.
- Bailey, S.J., P.G. Winyard, A. Vanhatalo, J.R. Blackwell, F.J. DiMenna, D.P. Wilkerson, and A.M. Jones (2010a). Acute L-arginine supplementation reduces the O<sub>2</sub> cost of moderate-intensity exercise and enhances high-intensity exercise tolerance. *J. Appl. Physiol.* 109:1394-1403.
- Bailey, S.J., J. Fulford, A. Vanhatalo, P.G. Winyard, J.R. Blackwell, F.J. DiMenna, D.P. Wilkerson, N. Benjamin, and A.M. Jones (2010b). Dietary nitrate supplementation enhances muscle contractile efficiency during knee-extensor exercise in humans. *J. Appl. Physiol.* 109:135-148.
- Bailey, S.J., J.R. Blackwell, T. Lord, A. Vanhatalo, P.G. Winyard, and A.M. Jones (2015). L-citrulline supplementation improves O<sub>2</sub> uptake kinetics and high-intensity exercise performance in humans. *J. Appl. Physiol.* 119:385-395.
- Bendahan, D., J.P. Mattei, B. Ghattas, S. Confort-Gouny, M.E. Le Guern, and P.J. Cozzone (2002). Citrulline/malate promotes aerobic energy production in human exercising muscle. *Br. J. Sports Med.* 36:282-289.
- Bescós, R., C. Gonzalez-Haro, P. Pujol, F. Drobnic, E. Alonso, M.L. Santolaria, O. Ruiz, M. Esteve, and P. Galilea (2009). Effects of dietary L-arginine intake on cardiorespiratory and metabolic adaptation in athletes. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 19:355-365.
- Bescós, R., A. Sureda, J.A. Tur, and A. Pons (2012a). The effect of nitric-oxide-related supplements on human performance. *Sports Med.* 42:99-117.
- Bescós, R., V. Ferrer-Roca, P.A. Galilea, A. Roig, F. Drobnic, A. Sureda, M. Martorell, A. Cordova, J.A. Tur, and A. Pons (2012b). Sodium nitrate supplementation does not enhance performance of endurance athletes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 44:2400-2409.
- Bond, H., L. Morton, and A.J. Braakhuis (2012). Dietary nitrate supplementation improves rowing performance in well-trained rowers. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 22:251-256.
- Boorsma, R.K., J. Whitfield, and L.L. Spriet (2014). Beetroot juice supplementation does not improve performance of elite 1500-m runners. *Med. Sci. Sports Exerc.* 46:2326-2334.
- Camic, C.L., T.J. Housh, M. Mielke, J.M. Zuniga, C.R. Hendrix, G.O. Johnson, R.J. Schmidt, and D.J. Housh (2010a). The effects of 4 weeks of an arginine-based supplement on the gas exchange threshold and peak oxygen uptake. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 35:286-293.
- Camic, C.L., T.J. Housh, J.M. Zuniga, R.C. Hendrix, M. Mielke, G.O. Johnson, and R.J. Schmidt (2010b). Effects of arginine-based supplements on the physical working capacity at the fatigue threshold. *J. Strength Cond. Res.* 24:1306-1312.
- Cermak, N.M., M.J. Gibala, and L.J. van Loon (2012). Nitrate supplementation's improvement of 10-km time-trial performance in trained cyclists. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 22:64-71.
- Chen, S., W. Kim, S.M. Henning, C.L. Carpenter, and Z. Li (2010). Arginine and antioxidant supplement on performance in elderly male cyclists: a randomized controlled trial. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 7:13 (abstract).
- Christensen, P.M., M. Nyberg, and J. Bangsbo (2013). Influence of nitrate supplementation on VO<sub>2</sub> kinetics and endurance of elite cyclists. *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 23:21-31.
- Cunniffe, B., M. Papageorgiou, B. O'Brien, N.A. Davies, G.K. Grimble, and M. Cardinale (2016). Acute citrulline-malate supplementation and high-intensity cycling performance. *J. Strength Cond. Res.* [Epub ahead of print].
- Cutrufello, P.T., S.J. Gadomski, and G.S. Zavorsky (2015). The effect of l-citrulline and watermelon juice supplementation on anaerobic and aerobic exercise performance. *J. Sports Sci.* 33:1459-1466.
- Ferguson, S.K., D.M. Hirai, S.W. Copp, C.T. Holdsworth, J.D. Allen, A.M. Jones, T.I. Musch, and D.C. Poole (2012). Impact of dietary nitrate supplementation via beetroot juice on exercising muscle vascular control in rats. *J. Physiol.* 591:547-557.
- Forbes, S.C., V. Harber, and G.J. Bell (2013). The acute effects of L-arginine on hormonal and metabolic responses during submaximal exercise in trained cyclists. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 23:369-377.
- Giannesini, B., Y. Le Fur, P.J. Cozzone, M. Verleye, M.E. Le Guern, and D. Bendahan (2011). Citrulline malate supplementation increases muscle efficiency in rat skeletal muscle. *Eur. J. Pharmacol.* 667:100-104.
- Hernández, A., T.A. Schiffer, N. Ivarsson, A.J. Cheng, J.D. Bruton, J.O. Lundberg, E. Weitzberg, and H. Westerblad (2012). Dietary nitrate increases tetanic [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> and contractile force in mouse fast-twitch muscle. *J. Physiol.* 590:3575-3583.
- Hickner, R.C., C.J. Tanner, C.A. Evans, P.D. Clark, A. Haddock, C. Fortune, H. Geddis, W. Waugh, and M. McCammon (2006). L-citrulline reduces time to exhaustion and insulin response to a graded exercise test. *Med. Sci. Sports Exerc.* 38:660-666.
- Katan, M.B. (2009). Nitrate in foods: harmful or healthy? *Am. J. Clin. Nutr.* 90:11-12.
- Koppo, K., Y.E. Taes, A. Pottier, J. Boone, J. Bouckaert, and W. Derave (2009). Dietary arginine supplementation speeds pulmonary O<sub>2</sub>-kinetics during cycle exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 41:1626-1632.
- Lansley, K.E., P.G. Winyard, S.J. Bailey, A. Vanhatalo, D.P. Wilkerson, J.R. Blackwell, M. Gilchrist, N. Benjamin, and A.M. Jones (2011). Acute dietary nitrate supplementation improves cycling time trial performance. *Med. Sci. Sports Exerc.* 43:1125-1131.
- Larsen, F.J., E. Weitzberg, J.O. Lundberg, and B. Ekblom (2007). Effects of dietary nitrate on oxygen cost during exercise. *Acta Physiol (Oxf).* 191:59-66.
- Larsen, F.J., T.A. Schiffer, S. Borniquel, K. Sahlin, B. Ekblom, J.O. Lundberg, and E. Weitzberg (2011). Dietary inorganic nitrate improves mitochondrial efficiency in humans. *Cell Metab.* 13:149-159.
- Lundberg, J.O., and E. Weitzberg (2009). NO generation from inorganic nitrate and nitrite: Role in physiology, nutrition and therapeutics. *Arch. Pharm. Res.* 32:1119-1126.
- Lundberg, J.O., E. Weitzberg, J.M. Lundberg, and K. Alving (1994). Intra-gastric nitric oxide production in humans: measurements in expelled air. *Gut* 35:1543-1546.
- McConell, G.K., R.S. Lee-Young, B.J. Canny, and G.D. Wadley (2006). L-Arginine infusion increases glucose clearance during prolonged exercise in humans. *Am. J. Physiol.* 290:E60-E66.
- McKnight, G.M., C.W. Duncan, C. Leifert, and M.H. Golden (1999). Dietary nitrate in man: friend or foe? *Br. J. Nutr.* 81:349-358.
- Moncada, S., and A. Higgs (1993). The L-arginine-nitric oxide pathway. *N. Engl. J. Med.* 329:2002-2012.
- Olek, R.A., E. Ziemann, T. Grzywacz, S. Kujach, M. Luszczczyk, J. Antosiewicz, and R. Laskowski (2010). A single oral intake of arginine does not affect performance during repeated Wingate anaerobic test. *J. Sports Med. Phys. Fitness.* 50:52-56.
- Peacock, O., A.E. Tjønnå, P. James, U. Wisløff, B. Welde, N. Böhle, A. Smith, K. Stokes, C. Cook, and O. Sandbakk (2012). Dietary nitrate does not enhance running performance in elite cross-country skiers. *Med. Sci. Sports Exerc.* 44:2213-2219.
- Peeling, P., G.R. Cox, N. Bullock, and L.M. Burke (2015). Beetroot juice improves on-water 500 m time-trial performance, and laboratory-based paddling economy in national and international-level kayak athletes. *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 25:278-284.
- Pérez-Guisado, J., and P.M. Jakeman (2010). Citrulline malate enhances athletic anaerobic performance and relieves muscle soreness. *J. Strength Cond. Res.* 24:1215-1222.
- Stamler, J.S., and G. Meissner (2001). Physiology of nitric oxide in skeletal muscle. *Physiol. Rev.* 81:209-237.
- Suzuki, T., M. Morita, Y. Kobayashi, and A. Kamimura (2016). Oral L-citrulline supplementation enhances cycling time trial performance in healthy trained men: Double-blind randomized placebo-controlled 2-way crossover study. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 13:6.
- Thompson, C., L.J. Wylie, J. Fulford, J. Kelly, M.I. Black, S.T. McDonagh, A.E. Jeukendrup, A. Vanhatalo, and A.M. Jones (2015). Dietary nitrate improves sprint performance and cognitive function during prolonged intermittent exercise. *Eur. J. Appl. Physiol.* 115:1825-1834.
- Vanhatalo, A., S.J. Bailey, F.J. DiMenna, J.R. Blackwell, G.A. Wallis, and A.M. Jones (2013). No effect of acute L-arginine supplementation on O<sub>2</sub> cost or exercise tolerance. *Eur. J. Appl. Physiol.* 113:1805-1819.

- Whitfield, J., A. Ludzki, G.J. Heigenhauser, J.M. Senden, L.B. Verdijk, L.J. van Loon, L.L. Spriet, and G.P. Holloway (2016). Beetroot juice supplementation reduces whole body oxygen consumption but does not improve indices of mitochondrial efficiency in human skeletal muscle. *J. Physiol.* 594:421-435.
- Wilkerson, D.P., G.M. Hayward, S.J. Bailey, A. Vanhatalo, J.R. Blackwell, and A.M. Jones (2012). Influence of acute dietary nitrate supplementation on 50 mile time trial performance in well-trained cyclists. *Eur. J. Appl. Physiol.* 112:4127-4134.
- Wylie, L.J., J. Kelly, S.J. Bailey, J.R. Blackwell, P.F. Skiba, P.G. Winyard, A.E. Jeukendrup, A. Vanhatalo, and A.M. Jones (2013a). Beetroot juice and exercise: pharmacodynamic and dose-response relationships. *J. Appl. Physiol.* 115:325-336.
- Wylie, L.J., M. Mohr, P. Krstrup, S.R. Jackman, G. Ermidis, J. Kelly, M.I. Black, S.J. Bailey, A. Vanhatalo, and A.M. Jones (2013b). Dietary nitrate supplementation improves team sport-specific intense intermittent exercise performance. *Eur. J. Appl. Physiol.* 113:1673-1684.

## TRADUCCIÓN

Este artículo ha sido traducido y adaptado de: Jones, A. Dietary nitric oxide precursors and exercise performance. *Sports Science Exchange* (2016) Vol. 28, No. 156, 1-6, por Lourdes Mayol Soto, M.Sc.