La hiperamonemia en el deportista: efectos tóxicos e implicaciones en el rendimiento

Alberto de Lorenzo[1], Niko Mihic[2]

[1]Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Getafe. Servicio de Nefrología HM Sanchinarro. Sports Doctors Network. Madrid. [2]Consejero Médico Real Madrid CF. Sports Doctors Network. Madrid.

doi: 10.18176/archmeddeporte.00179

Recibido: 16/09/2023
Aceptado: 03/07/2024

Resumen

El amonio ($NH4^+$) es un metabolito derivado del catabolismo proteico que aumenta de manera importante y proporcional a la intensidad del ejercicio siendo la suplementación proteica del deportista otra fuente importante de producción. En determinadas circunstancias la conjunción de un esfuerzo físico de intensidad submáxima/máxima junto con una suplementación proteica adecuada al ejercicio, puede conllevar la saturación de la capacidad para metabolizarlo. Los niveles de $NH4^+$ pueden alcanzar entonces concentraciones similares a las asociadas a la insuficiencia hepática, pudiendo atravesar la barrera hematoencefálica, generando una disminución de la neurotransmisión excitatoria, un incremento de la inhibitoria y un déficit energético cerebral por un aumento del consumo de ATP. Algunos autores han conseguido demostrar niveles elevados de amonio en el sistema nervioso central de deportistas sanos consecuencia del ejercicio intenso, ocasionando alteración en procesos cognitivos, de memoria a corto plazo y de control motor. Esto generaría una percepción negativa del esfuerzo, con ideas y síntomas de fatiga así como dificultades a la hora de afrontar tareas con cierta carga intelectual, incluyendo la toma de decisiones. En este sentido, varios estudios han comprobado cómo el descenso de los niveles de amonio intraejercicio mediante la administración de determinados aminoácidos (arginina + glutamato; glutamina; arginina y citrulina; glutamato + aspartato u ornitina) mejora los resultados de resistencia física en la parte final de la sesión en diferentes disciplinas deportivas. El mejor rendimiento se relacionó con la prevención del aumento de amonio y con una mejor percepción del esfuerzo físico por la inhibición de la síntesis de serotonina gracias a la administración de glutamato. En base a la evidencia disponible subrayamos la importancia de la hiperamonemia como un factor determinante más a tener en cuenta en el rendimiento del deportista, pudiendo ser recomendable la ingesta de glutamina, ornitina o combinaciones de arginina y glutamato o citrulina, previos al ejercicio por su capacidad para reducir la amonemia, pudiendo contribuir a optimizar el rendimiento físico y cognitivo del atleta.

Palabras clave:
Hiperamonemia. Rendimiento físico. Metabolismo proteico.

The role of hyperammonaemia in exercise: toxic effects and performance implications

Summary

Ammonia ($NH4^+$) is a metabolite produced by the catabolism of proteins and increases proportionally to exercise intensity and due to protein supplementation. Under certain circumstances of sustained exhausting exercise and adequate protein intake, the detoxification capacity may become saturated, therefore blood ammonia may reach a concentration similar to that of liver failure. This condition allows $NH4^+$ to cross the blood-brain barrier inducing a decrease in excitatory and a rise in inhibitory neurotransmitters, as well as altering the rate of energy brain production and subsequent ATP depletion. Some authors have demonstrated high $NH4^+$ levels in central nervous system of healthy athletes induced by exercise intensity affecting cognitive and short term memory processes in addition to loss of motor coordination. Consequently, negative perception of performance may appear together with sensations of fatigue and intellectual task difficulties involving decision-making. Several studies have reported a reduction in $NH4^+$ plasma levels during exercise due to certain amino acids pre-workout supplementation (arginine + glutamate; arginine + citrulline; glutamate + aspartate or ornithine) achieving performance-enhancing effects in different sport disciplines. This is explained as a result of the inhibition of serotonin synthesis through glutamate administration with a resultant better perception of performance. Due to this literature review based evidence we highlight the importance of hyperammonaemia as another determinant factor to consider in terms of performance and endurance optimization, assessing the recommendation of previously cited amino acids supplementation.

Key words:
Hyperammonaemia. Performance. Protein metabolism.

Correspondencia: Alberto de Lorenzo
E-mail: albertodelorenzoalvarez@gmail.com

Introducción

Las proteínas sufren de manera constante y simultanea procesos de síntesis y degradación que son estimulados por el ejercicio de resistencia, condicionando entonces su reparación y remodelado. Se trata de un proceso relativamente lento en el caso de las proteínas miofibrilares, ya que requiere una repetición prolongada de dicho estímulo durante al menos 6 u 8 semanas antes de poder objetivar cambios fenotípicos. El ejercicio de resistencia parece no inducir de manera aguda un aumento de este *turnover* proteico así como tampoco de la oxidación de aminoácidos, de hecho múltiples estudios han demostrado que es en el período postejercicio cuando más aumenta la síntesis proteica[1] (Figura 1).

El amonio ($NH4^+$) es un producto tóxico derivado del catabolismo proteico con un metabolismo complejo fundamentalmente hepático, a través del ciclo de la urea (Figura 2). Una sobreproducción de $NH4^+$ motiva una saturación de la capacidad para metabolizarlo produciendo un aumento de su liberación al torrente sanguíneo. Su toxicidad se manifiesta fundamentalmente a nivel de sistema nervioso central y periférico (neuromuscular), especialmente cuando sus niveles superan los 300 mmol/L pudiendo generar edema cerebral, coma, incluso muerte. La existencia de hiperamonemia como ya se ha mencionado, puede deberse a un exceso de producción (nutrición parenteral, suplementos nutricionales, corticoides, ejercicio intenso, mieloma múltiple, hemorragia digestiva), o bien a alteraciones en su metabolismo (insuficiencia hepática, fármacos, metabolopatías congénitas) (Tabla 1)[1].

Figura 1. El pool intracelular de aminoácidos es el precursor de la síntesis muscular proteica. Estos aminoácidos proceden bien del catabolismo muscular proteico, bien del torrente sanguíneo. Además de servir como fuente para la síntesis proteica pueden ser oxidados para la obtención de energía, o según las necesidades, devueltos al plasma.

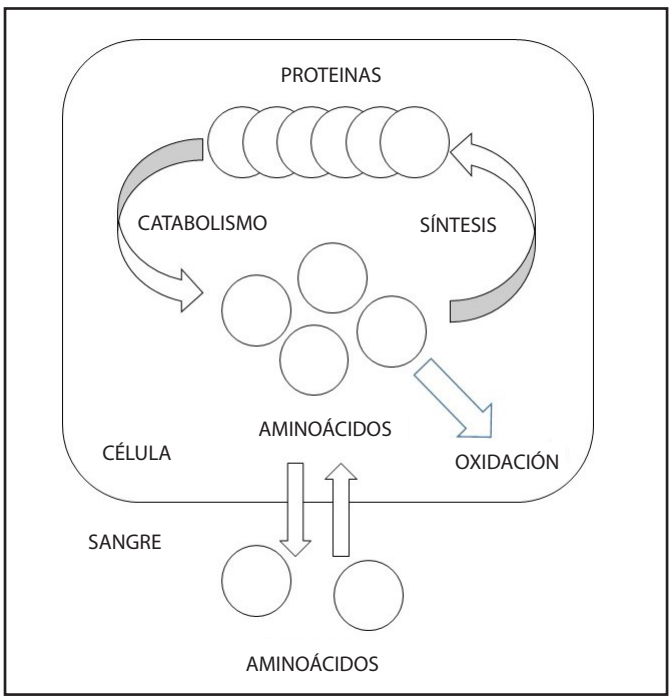
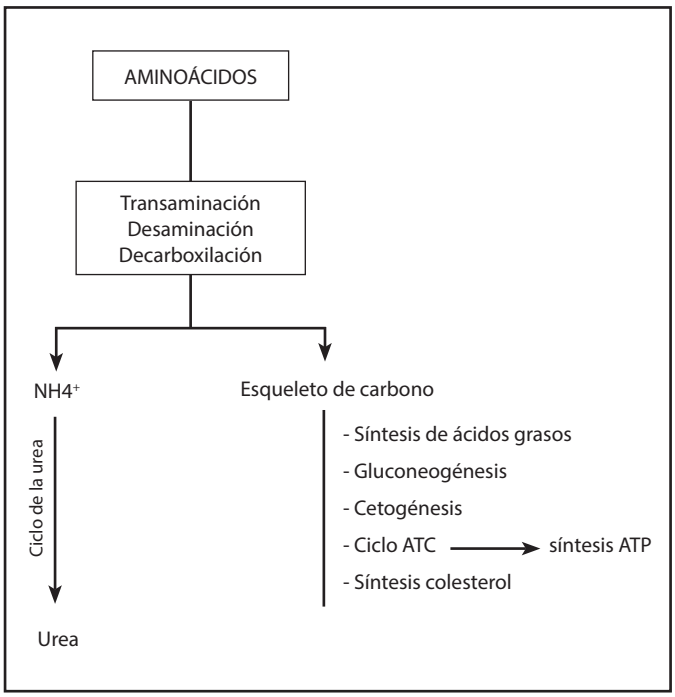


Figura 2. El catabolismo de los aminoácidos incluye tanto la descomposición de los esqueletos de carbono para la síntesis de diferentes moléculas, como la eliminación de los grupos funcionales ($NH4^+$) cuyo metabolismo produce en último término urea.



*$NH4^+$: amonio; ATC: ciclo del ácido tricarboxílico; ATP: adenosín trifosfato.

Tabla1. Causas de hiperamonemia.

Aumento de producción	Alteración metabólica
Nutrición parenteral	Insuficiencia hepática
Suplementos nutricionales	Fármacos
Corticoides	Metabolopatías congénitas:
Ejercicio intenso	- Metabolismo de aminoácidos: Síndrome de Hiperornitinemia-hiperamonemia-homocitrulinemia
Mieloma múltiple	- Trastornos del ciclo de la urea: Hiperamonemia transitoria del RN (deficiencia de ornitina transcarbalimasa; deficiencia de carbamilfosfato sintetasa)
Hemorragia digestiva	- Trastornos del metabolismo de ácidos orgánicos: deficiencia de HGM-CoA liasa
	- Trastornos de la oxidación de ácidos grasos
	- Aciduria orgánica
	- Tirosinemia hepatorrenal
	- Fenilcetonuria

Factores que determinan la hiperamonemia en el deportista

Factores nutricionales

En el sujeto deportista en concreto, son bien conocidos los beneficios de la suplementación proteica, ya sea mediante alimentos o bien mediante suplementos nutricionales, consiguiendo en ambos casos estimular la síntesis muscular de proteínas. Sabemos que existen 20 aminoácidos de los cuales, 9 son esenciales (AEE), no sintetizados por el cuerpo y por lo tanto provenientes exclusivamente de la dieta. De ellos, son fundamentalmente los ramificados (AAR) leucina, isoleucina y valina, los responsables mediante su desaminación, de la mayor producción de amonio ($NH4^+$). Además, cabe reseñar que la Sociedad Internacional de Nutrición Deportiva (ISSN) en su informe sobre proteína y ejercicio publicado en 2017[2], recomienda una ingesta que contenga 700-3.000 mg de leucina y/o una proporción mayor de leucina respecto al resto de AEE. Son numerosos los estudios que han demostrado como la ingesta de AEE en cantidad suficiente estimulan la síntesis proteica de igual manera y magnitud que la ingesta de proteína completa con el mismo contenido en EAA[3,4]. En este sentido y en consecuencia, los niveles plasmáticos de $NH4^+$ son independientes del tipo de producto ingerido (suplemento o alimento) siempre y cuando la cantidad y composición de aminoácidos sea la misma.

Intensidad del esfuerzo

Otro estímulo para la síntesis de amonio en el deportista es el propio ejercicio. Son muchos los estudios que se centran en los cambios de concentración de amonio plasmático consecuencia del ejercicio físico, correlacionándose dichos niveles con la intensidad y duración de la sesión, determinando éstas últimas la demanda de producción de ATP[5-8]. El aumento de la contractilidad muscular a través de la desaminación de la adenosina monofosfato (AMP) genera $NH4^+$[9-11]. Esta relación entre intensidad del ejercicio y producción del metabolito se ha demostrado tanto en modelos animales como humanos, disparándose su síntesis por encima del 50%-65% de $VO_{2máx}$ (capacidad aeróbica)[12-16]. No hay datos concluyentes sobre el momento en el que se alcanzan los valores más elevados de amonio en sangre. Varios estudios estiman que la liberación de $NH4^+$ durante el entrenamiento es sólo de 10-25% del total producido, quedando el resto (75-90%) almacenado hasta la finalización del ejercicio para ser posteriormente liberado durante el periodo de recuperación física[17,18]. Otros autores han comprobado como sus niveles aumentan progresivamente con la intensidad y duración del ejercicio[19,20] manteniéndose elevados tras el esfuerzo durante un período de tiempo variable[9]. En el momento de la redacción de esta revisión, sólo tres estudios en la literatura (Eto *et al.,* Chen *et al.,* y Kantanista *et al.*) han medido y demostrado que los niveles basales de amonio previos al ejercicio son recuperados tras un período de entre 20 y 60 minutos postesfuerzo[21-23].

Como ya se ha comentado previamente, la desaminación de AAR (leucina, isoleucina y valina) produce en último lugar amonio. Este proceso se utiliza como fuente energética suplementaria y suele aparecer en sesiones de entrenamiento/actividad de intensidad submáxima (60%-75% $VO_{2máx}$) y duración superior a 60 minutos[24,25].

Otro aspecto relacionado con el esfuerzo físico, en concreto con el ejercicio prolongado de resistencia, es la disminución del flujo hepático y renal. Por este motivo, durante el ejercicio el hígado no aumenta su capacidad de metabolizar $NH4^+$ (estimada en torno a 12-15 µmol/min), sumando además una menor excreción urinaria del mismo[8,19,20,26], lo que conlleva a una mayor exposición del resto de órganos de la economía a la hiperamonemia[19,20].

La combinación de suplementación proteica y ejercicio físico de intensidad submáxima prolongada, junto con la conjunción de la saturación de los sistemas de detoxificación y el descenso del flujo plasmático a órganos vitales, deja más expuesto al sistema nervioso central a la hiperamonemia y a sus potenciales efectos tóxicos. El $NH4^+$ por diferencia de concentración y gradiente de pH atraviesa la barrera hematoencefálica[25] pudiendo generar alteraciones neuropsicológicas y neuromusculares como ocurre en pacientes cirróticos. La evidencia de este hecho en sujetos sanos deportistas es escasa en la literatura[27], pero sí ha sido estudiada en ratas con hiperamonemia inducida por ejercicio.

Últimamente han surgido numerosas publicaciones que han intentado relacionar la hiperamonemia asociada al esfuerzo físico tanto con el síndrome de fatiga crónica o sobreentrenamiento, como con la incapacidad para mantener un esfuerzo eficiente o máximo durante la sesión deportiva.

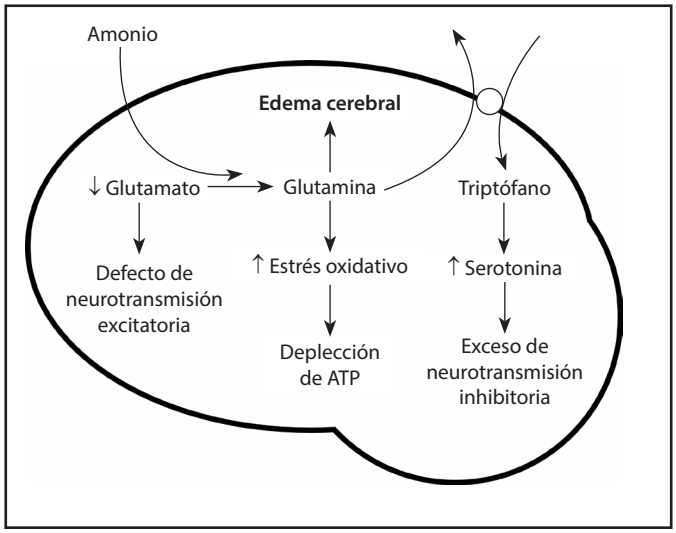
Implicaciones clínicas

Efectos sobre el sistema nervioso central

El $NH4^+$ es un producto tóxico cuyos efectos están bien definidos a nivel experimental, animal y *ex vivo*, siendo bien conocidos en el paciente hepatópata. En base al conocimiento de la fisiopatología de la encefalopatía hepática, sabemos que el $NH4^+$ atraviesa la barrea hematoencefálica generando efectos deletéreos fundamentalmente sobre el sistema nervioso central pero afectando también al periférico. A diferencia de otros tejidos, el sistema nervioso central no dispone de la posibilidad de metabolizar amonio a través del ciclo de la urea por lo que precisa de otros mecanismos para su eliminación. En el cerebro este proceso metabólico tiene lugar en el astrocito. En su interior, la glutamina sintetasa transforma el amonio (NH3+) y el glutamato en glutamina. La acumulación de glutamina en el astrocito crea un gradiente osmótico que genera edema celular y producción de especies reactivas de oxígeno por reducción de las enzimas antioxidantes cerebrales, induciendo estrés oxidativo. Cabe reseñar que todo ello provoca un déficit energético cerebral por un aumento del consumo de ATP de hasta el 80%.

Más allá de este efecto citotóxico, el amonio tiene el potencial de disminuir la neurotransmisión excitatoria (por consumo de glutamato), y de incrementar la neurotransmisión inhibitoria (a través de la activación de los receptores GABA A aumentando la actividad serotoninérgica) (Figura 3)[28]. Se genera, por lo tanto, la "tormenta perfecta", apareciendo alteración de procesos cognitivos y motores, que en el caso del deportista, puede conducir a una sensación de fatiga que conlleva a la reducción de la intensidad del ejercicio o incluso a detenerse[8,9,15,29-31]. De manera muy somera, señalamos aquí como durante el ejercicio decrece el balance AAR/AEE por aumento de captación de AEE por el cerebro. Dado que algunos de los AEE como el triptófano son precur-

Figura 3. Efectos neurotóxicos del amonio a nivel del sistema nervioso central.



ROS: Especies reactivas de oxígeno *(reactive oxygen species)*; ATP: Adenosín trifosfato.

sores de la serotonina, varios autores han demostrado el aumento de los niveles de dicho neurotransmisor en estas condiciones, hecho que incrementaría aún más la neurotransmisión inhibitoria y por tanto la sensación de fatiga[27,32-35].

Por último, sabemos que para un adecuado control motor periférico se precisa una normofunción de la conectividad entre distintas áreas cerebrales (núcleo accumbens, núcleo pálido, tálamo y córtex prefrontal) la cual depende directamente de dopamina, glutamato y GABA[11]. Sabiendo el papel fundamental de $NH4^+$ en estos procesos induciendo el consumo de glutamato, podemos imaginar cómo podría influir sobre el atleta un disbalance de este tipo[36]. Es importante reseñar que la literatura subraya que este aspecto no ha sido demostrado de momento en el modelo humano, aunque en formas más livianas sí ha demostrado interferir en los procesos de memoria y aprendizaje, particularmente en el aprendizaje espacial[37,38].

Efectos sobre sistema nervioso periférico

Numerosos investigadores postulan la existencia de una fatiga periférica o muscular dependiente de la concentración de amonio ya que genera una disminución de la contractilidad muscular y de la tensión de contracción mediada por la desaminación oxidativa de glutamina y glutamato en el nervio periférico[9]. Este aspecto fue recientemente demostrado por McDaniel *et al.* mediante la medición de parámetros de fuerza y fatiga en ratas cirróticas frente a controles. Se objetivó menor fuerza y mayor fatiga en las ratas enfermas, independientemente de su masa muscular, tomando muestras de amonio plasmático y muscular *ex vivo*[39]. Aunque este hecho sólo ha podido ser demostrado a nivel experimental, existen indicios basados en pequeñas series de casos publicados (en distintas modalidades deportivas), en los que el descenso de los niveles de amonio intraejercicio mediante la administración de aminoácidos (arginina + glutamato; glutamina; arginina + citrulina; glutamato + aspartato u ornitina) mejoraba los resultados de resistencia física en la parte final de la sesión[11]. Por otro lado, subrayaremos que no hay evidencia de que la hiperamonemia afecte a la recuperación muscular.

Discusión

El amonio es una molécula procedente del metabolismo proteico que, en determinadas circunstancias, puede llegar a ser tóxico. Numerosos autores han comprobado como los niveles de $NH4^+$ se correlacionan de una manera proporcional con la intensidad del ejercicio, llegando a acercarse en condiciones de esfuerzo de intensidad máxima o submáxima, a aquellos vistos en el paciente hepatópata. La necesidad del deportista de recibir suplementación proteica para alimentar el *turn over* muscular y mejorar la síntesis proteica pudiera agravar esta situación[9,11-16,24]. Según la ISSN en su informe de posicionamiento sobre proteínas y ejercicio, la suplementación previa al esfuerzo con aminoácidos combinados con hidratos de carbono no ha demostrado de una manera clara y evidente mejorar el rendimiento físico[2]. De hecho, los estudios de Tipton *et al.*, y Fujita *et al.*, ambos con un adecuado diseño y publicados en 2004 y 2009 respectivamente, no mostraron diferencias en cuanto a la tasa de síntesis muscular de proteínas por la ingestión previa o posterior al ejercicio de 35 gr de hidratos de carbono asociado a 6 gr de AEE[40,41]. Conociendo las recomendaciones sobre la necesidad de suplementar con una mayor proporción de leucina por ser éste el AAR que mayor y más rápida síntesis proteica genera[2,42-47], es fácil adivinar cómo la ingestión de este tipo de suplementos previa al ejercicio, condiciona unos niveles aún mayores de $NH4^+$.

Aunque su efecto tóxico sobre el SNC (edema astrocitario, alteración de la neurotransmisión, alteración de la permeabilidad mitocondrial y producción de especies reactivas de oxígeno) no ha sido demostrado en el modelo humano[36,48], son bien conocidas las alteraciones neuropsicológicas y neuromusculares que genera en el paciente cirrótico.

La repercusión de la hiperamonemia sobre el atleta no está suficientemente estudiada, aunque se dispone de cierta evidencia sobre sus efectos adversos a nivel central y periférico en base a series de casos publicadas. Sabemos que puede implicar alteraciones en la membrana neuronal como despolarización de los potenciales de reposo, inhibición de los potenciales de acción axonales o depresión de los potenciales excitatorios postsinápticos. Sin embargo, ni la cantidad de amonio producida por el ejercicio, ni el tiempo de exposición al mismo, son capaces de generar estos trastornos, al menos con una relevancia clínica importante[18]. De hecho, cabría pensar que la disfunción cerebral típica de la encefalopatía hepática apareciera también a consecuencia del esfuerzo físico, sobre todo en la parte final de la sesión o entrenamiento. Ésta es la base de la teoría de la fatiga central y muscular asociada al amonio propuesta por Banister *et al.*[8] que, además de ser plausible, va progresivamente ganando evidencia para su validación. La piedra angular de esta teoría, publicada en 1990 en *International Journal of Sports Medicine*, es la consecución de sesiones de ejercicio más largas mediante la reducción de los niveles de $NH4^+$ durante el ejercicio gracias a la administración de suplementos de glutamato y aspartato. Aunque estudios posteriores como los llevados a cabo por Lancha *et al.* (1995),

Abel *et al.* (2005) y Parisi *et al.* (2007) fracasaron en demostrar esta teoría[49-51], la evidencia sobre los efectos perniciosos de la hiperamonemia ha ido creciendo. Nybo *et al.* y Dalsgarrd *et al.*, consiguieron objetivar niveles elevados de amonio en sistema nervioso central de deportistas como consecuencia de ejercicio intenso si bien dichos niveles no llegaron a ser de magnitud suficiente para generar las alteraciones típicas de la encefalopatía hepática[52,53]. Por el contrario, Cian *et al.* parecen demostrar cierta alteración en los procesos de memoria a corto plazo y de control motor tras 2 horas de ejercicio submáximo[54]. En este sentido Grego *et al.* objetivó cambios en potenciales cerebrales asociados a evento también tras 2 horas de ejercicio aunque no resultaron estadísticamente significativos. Es importante reseñar que en 2007 se demostró que dichos cambios en los procesos cognitivos eran independientes del estado de hidratación del deportista[55].

En los últimos años son varios los autores cuyos resultados están en consonancia con aquellos publicados por Banister *et al.*[8] y su teoría de la fatiga central. En 2015 Mikulski *et al.* estudiaron a 11 sujetos que fueron divididos en 2 grupos: el primero recibió 16 gr de AAR junto con 12 gr de L-orinitina y L-aspartato, el segundo recibió placebo. Tras 90 minutos de esfuerzo al 60% de su capacidad aeróbica, el grupo tratado obtuvo unos mejores resultados en un test tipo *multiple choice*, diferencia que alcanzó la significación estadística, siendo además sus niveles de amonio más bajos durante la recuperación ($p < 0,05$)[56]. Cheng *et al.* en 2016 randomizaron 10 corredores de fondo (7 hombres y 3 mujeres) para recibir bien placebo, bien 0,17 gr/Kg de AAR junto con 0,05 gr/ Kg de arginina y 0,05 gr/Kg de citrulina. Se les sometió a 2 carreras de 5.000 m y 10.000 m en dos días consecutivos. El grupo tratado obtuvo mejores resultados en ambas pruebas cronometradas (5000 m: 1065,7 ± 33,9 seg. *Vs* 1.100,5 ± 40,4 seg.; 10.000 m: 2.292,0 ± 211,3 seg. *Vs* 2375,6 ± 244,2 seg.) con niveles de urea significativamente mayores ($p < 0,05$), una relación triptófano/AAR significativamente menor, sin objetivar diferencias entre ambos grupos en cuanto a cifras de amonemia. El mejor rendimiento de los atletas se atribuyó a la prevención del aumento de amonio mediante su metabolismo a urea y a la mejor percepción del esfuerzo físico por la inhibición de la síntesis de serotonina. Estos autores no encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de amonio pre y postejercicio[57]. La suplementación crónica con glutamina (100 mg/ Kg) a 18 futbolistas profesionales inmediatamente antes del esfuerzo, demostró disminuir los niveles de amonio frente al grupo placebo, sin evidenciarse diferencias estadísticamente significativas en cuanto a cifras de urato y creatinina[58]. Resultados similares habían sido publicados por Eto *et al.* con sólo 3 sujetos sanos administrando 20 gr de glutamato-arginina frente placebo, objetivando además descenso de los niveles de amonio hasta los niveles previos al ejercicio a los 30-60 minutos[21]. En una cohorte de 39 luchadores de Jiu-Jitsu la suplementación con arginina (100 mg/Kg/día) redujo a la mitad los niveles de amonio frente al grupo de placebo[59]. En un estudio publicado recientemente por Chen *et al.* se administró 0,17g/kg de aminoácidos ramificados, 0,05 g/kg de arginina y 0,05 g/kg de citrulina a 12 luchadores de taekwondo. Se comparó su actuación frente a placebo. En el grupo tratado no hubo diferencias en la reacción motora ni en el retraso entre el estímulo y la señal electromiográfica del músculo tras tres combates. Diferencia que sí se demostró en el grupo placebo, empeorando estas variables[22].

Conclusiones

Existe evidencia científica suficiente que demuestra cómo el ejercicio físico produce elevación de los niveles plasmáticos de amonio por saturación de la capacidad para metabolizarlo dada su liberación masiva, fundamentalmente en el ejercicio de intensidad máxima/submáxima. Los niveles de $NH4^+$ pueden alcanzar concentraciones similares a las asociadas a la insuficiencia hepática, atravesando la barrera hematoencefálica y generando una serie de efectos deletéreos a nivel central y periférico. Aunque varios autores han demostrado niveles de amonio elevados en el SNC de deportistas, no se han objetivado los signos y síntomas típicos de la encefalopatía hepática probablemente por un menor tiempo de exposición al tóxico. Sí disponemos de cierta evidencia sobre su impacto en procesos cognitivos cuanto mayor sea la duración del esfuerzo, siendo más evidente en sesiones superiores a 90-120 minutos. Este efecto sería sobre todo manifiesto en una percepción negativa del esfuerzo, con ideas y síntomas de fatiga, alteración de los procesos de memoria y aprendizaje, (particularmente aprendizaje espacial), así como dificultades a la hora de afrontar tareas con cierta carga intelectual y/o cognitiva, incluyendo la toma de decisiones. En la literatura no hay trabajos dirigidos a definir con precisión las características y duración de tales efectos nocivos, por lo que sería preciso elaborar estudios que los evaluaran con el objetivo de optimizar el rendimiento del deportista, ya que al éxito de un resultado puede contribuir una adecuada toma de decisiones durante el ejercicio. Tal vez la cuestión sea identificar aspectos cognitivos no medidos ni estudiados hasta ahora durante sesiones prolongadas cuya alteración pueda suponer un deterioro del rendimiento y resultado del deportista.

No se han podido demostrar diferencias en cuanto a la síntesis proteica y el rendimiento del deportista en función del momento de la administración de suplementos proteicos ya sea pre o post esfuerzo. Dadas las recomendaciones sobre la mayor carga de AAR en éstos y su relación con mayores niveles de $NH4^+$, podría ser recomendable, en base a los estudios reseñados, la ingesta de arginina + glutamato; glutamina; arginina + citrulina u ornitina previos al ejercicio. La administración de estos aminoácidos es capaz de reducir la amonemia pudiendo contribuir tal vez a mejorar el rendimiento físico y cognitivo del atleta. Éste hecho ha de ser comprobado con estudios controlados y aleatorizados, con una muestra adecuada de sujetos que permita sacar conclusiones extrapolables.

En resumen, en base a la evidencia recogida en esta revisión y según los modelos animales y humanos reseñados, concluimos que la hiperamonemia es un factor determinante más a tener en cuenta en el rendimiento del deportista.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de ayuda económica, material o de cualquier otra naturaleza para la realización de este artículo.

Conflicto de interés

Los autores no declaran conflicto de interés alguno.

Bibliografía

1. Coelho WS, Viveiros de Castro L, Deane E, Magno-França A, Bassini A, Cameron LC. Investigating the Cellular and Metabolic Responses of WorldClass Canoeists training: a sportomics approach. *Nutrients.* 2016;8:719-36.
2. Jäger R, Kerksick CM, Campbell BI, Cribb PJ, Wells SD, Skwiat TM, *et al.* International society of sports nutrition position stand: protein and exercise. *J Int Soc Sports Nutr.* 2017;14:20-4.
3. Phillips SM, Tipton KD, Aarsland A, Wolf SE, Wolfe RR. Mixed muscle proteinsynthesis and breakdown after resistance exercise in humans. *Am J Phys.* 1997;273:99-107.
4. Katsanos CS, Chinkes DL, Paddon-Jones D, Zhang XJ, Aarsland A, Wolfe RR. Whey protein ingestion in elderly persons results in greater muscle protein accrual than ingestion of its constituent essential amino acid content. *Nutr Res*. 2008;28:651-8.
5. Babij P, Matthews SM, Rennie MJ. Changes in blood ammonia, lactate and amino acids in relation to workload during bicycle ergometer exercise in man. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1983;50:405-11.
6. Banister EW, Allen ME, Mekjavic IB, Singh AK, Legge B, Mutch BJC. The time course of ammonia and lactate accumulation in blood during bicycle exercise. *Eur J Appl Physiol.* 1983;51:195-202.
7. Buono MJ, Clancy TR, Cook JR. Blood lactate and ammonium ion accumulation during graded exercise in humans. *J Appl Physiol.* 1984;57:135-9.
8. Banister EW, Cameron BJ. Exercise-Induced Hyperammonemia: Peripheral and Central Effects. *Int J Sports Med.* 1990;11:129-42.
9. Nybo L, Dalsgaard MK, Steensberg A, Møller K, Secher NH. Cerebral ammonia uptake and accumulation during prolonged exercise in humans. *J Physiol.* 2005;563:285-90.
10. Nybo L, Secher NH. Cerebral perturbations provoked by prolonged exercise. *Prog Neurobiol.* 2004;72:223-61.
11. Wilkinson DJ, Smeeton NJ, Watt PW. Ammonia metabolism, the brain and fatigue; revisiting the link. *Prog Neurobiol.* 2010;91:200-19.
12. De Almeida RD, Prado ES, Llosa CD, Magalhães-Neto A, Cameron LC. Acute supplementation with keto analogues and amino acids in rats during resistance exercise. *Br J Nutr*. 2010;104:1438-42.
13. Prado ES, de Rezende Neto JM, de Almeida RD, Dória de Melo MG, Cameron LC. Keto analogue and amino acid supplementation affects the ammonaemia response during exercise under ketogenic conditions. *Br J Nutr.* 2011;105:1729-33.
14. Kasperek GJ, Dohm GL, Snider RD. Activation of branched-chain keto acid dehydrogenase by exercise. *Am J Physiol.* 1985;248:166-71.
15. Van Hall G, van der Vusse GJ, Söderlund K, Wagenmakers AJ. Deamination of amino acids as a source for ammonia production in human skeletal muscle during prolonged exercise. *J Physiol.* 1995;489:251-61.
16. Camerino SR, Lima RC, França TC, Herculano Ede A, Rodrigues DS, Gouveia MG, *et al.* Keto analogues and amino acid supplementation and its effects on ammonemia and performance under thermoneutral conditions. *Food Funct*. 2016;7:872-80.
17. Broberg S, Sahlin K. Adenine nucleotide degradation in human skeletal muscle during prolonged exercise. *Appl Physiol*. 1989;67:116-22.
18. Graham TE, Kiens B, Hargreaves M, Richter EA. Influence of fatty acids on ammonia and amino acid flux from active human muscle. *Am J Physiol.* 1991;261:168-76.
19. Eriksson LS, Broberg S, Bjorkman 0, Wahren J. Ammonia metabolism during exercise in man. *Clin Physiol.* 1985;5:325-36.
20. Katz A, Broberg S, Sahlin K, Wahren J. Muscle ammonia and amino acid metabolism during dynamic exercise in man. *Clin Physiol.* 1986;6:365-79.
21. Eto B, Peres G, Le Moel G. Effects of an ingested glutamate arginine salt on ammonemia during and after long lasting cycling. *Arch Int Physiol Biochim Biophys.* 1994;102:161-2.
22. Chen IF, Wu HJ, Chen CY, Chou KM, Chang CK. Branched-chain amino acids, arginine, citrulline alleviate central fatigue after 3 simulated matches in taekwondo athletes: a randomized controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr.* 2016;13:28-38.
23. Kantanista A, Kusy K, Dopierała K, Trinschek J, Król H, Włodarczyk H, *et al.* Blood lactate, ammonia and kinematic indices during a speed-endurance training session in elite sprinters. *Trend in Sport Sci.* 2016;2:73-9.
24. Beaubernard C, Salomon F, Grange D, Thangapregassam MJ, Bismuth J. Experimental hepatic encephalopathy: changes of the level of wakefulness in the rat with portocaval shunt. *Biomedicine*. 1977;27:169-71.
25. Lockwood AH, McDonald JM, Reirnan RE, Gelbard AS, Laughlin JS, Duffy TE, *et al.* The dynamics of ammonia metabolism in man. Effects of liver disease and hyperammonemia. *J Clin Invest.* 1979;63:449-60.
26. Felig P, Wahren J. Amino acid metabolism in exercising man. *J Clin Invest.* 1971;50: 2703-14.
27. Okamura K, Matsubura F, Yoshioka Y, Kikuchi N, Kikuchi Y, Kohri H. Exercise induced changes in branched chain amino acid/aromatic amino acid ratio in the rat brain and plasma. *Jpn J Fharmacol.* 1987;45:243-8.
28. Romanowski W, Grabiec S. The role of serotonin in the mechanism of central fatigue. *Acta Physiol Pol.* 1974;25:127-34.
29. Wang DD, Bordey A. The astrocyte odyssey. *Prog Neurobiol.* 2008;86:342-67.
30. Bak LK, Schousboe A, Waagepetersen HS. The glutamate/GABAglutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer. *J Neurochem.* 2008;98:641-53.
31. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopahty. Definition, nomenclature, diagnosis and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology. Viena, 1998. *Hepatol.* 2002;35:716-21.
32. Acworth I, Nicholass J, Morgan B, Newsholme EA: Effect of sustained exercise on concentrations of plasma aromatic and branched-chain amino acids and brain amines. *Biochem Biophys Res Comm.* 1986;137:149-53.
33. Blomstrand E, Celsing F, Newsholme EA. Changes in plasma concentrations of aromatic and branched-chain amino acids during sustained exercise in man and their possible role in fatigue. *Acta Physiol Scand.* 1988;33:115-21.
34. Chaouloff F, Laude D, Guezennec Y, Elghozi JL. Motor activity increases tryptophan, 5-hydroxyindoleacetic acid, and homovanillic acid in ventricular cerebrospinal fluid of the conscious rat. *J Neurochem.* 1986;46:1313-6.
35. Clarke DD, Mycek MJ, Neidle A, Waelsch H. The incorporation of amines into proteins. *Arch Biochem Biophys.* 1959;79:338-54.
36. Rose C, Kresse W, Kettenmann H. Acute insult of ammonia leads to calcium-dependent glutamate release from cultured astrocytes, an effect of pH. *J Biol Chem.* 2005;280: 20937-44.
37. Bernabeu R, Schroder N, Quevedo J, Cammarota M, Izquierdo I, Medina JH. Further evidence for the involvement of a hippocampal cGMP/cGMPD dependent protein kinase cascade in memory consolidation. *Neuroesport.* 1997;8:2221-4.
38. Monfort P, Cauli O, Montoliu C, Rodrigo R, Llansola M, Piedrafita B, *et al.* Mechanisms of cognitive alterations in hyperammonemia and hepatic encephalopathy: therapeutical implications. *Neurochem Int.* 2009;55:106-12.
39. McDaniel J, Davuluri G, Hill EA, Moyer M, Runkana A, Prayson R, *et al.* Hyperammonemia results in reduced muscle function independent of muscle mass. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016;310:163-70.
40. Tipton KD, Elliott TA, Cree MG, Wolf SE, Sanford AP, Wolfe RR. Ingestion of casein and whey proteins result in muscle anabolism after resistance exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 2004;36:2073-81.
41. Fujita S, Dreyer HC, Drummond MJ, Glynn EL, Volpi E, Rasmussen BB. Essential amino acid and carbohydrate ingestion before resistance exercise does not enhance postexercise muscle protein synthesis. *J Appl Physiol.* 2009;106:1730-9.
42. Blomstrand E. A role for branched-chain amino acids in reducing central fatigue. *J Nutr.* 2006;136:544-7.
43. Davis JM. Carbohydrates, branched-chain amino acids, and endurance: the central fatigue hypothesis. *Int J Sport Nutr.* 1995;5:29-38.
44. Newsholme EA, Blomstrand E. Branched-chain amino acids and central fatigue. *J Nutr.* 2006;136:274-6.
45. Brosnan JT, Brosnan ME. Branched-chain amino acids: enzyme and substrate regulation. *J Nutr.* 2006;136:207-11.
46. Stoll B, Burrin DG. Measuring splanchnic amino acid metabolism in vivo using stable isotopic tracers. *J Anim Sci.* 2006;84:60-72.
47. Glynn EL, Fry CS, Drummond MJ, Timmerman KL, Dhanani S, Volpi E, *et al.* Excess leucine intake enhances muscle anabolic signaling but not net protein anabolism in young men and women. *J Nutr.* 2010;140:1970-6.
48. Kosenko E, Kaminsky Y, Solomadin I, Marov N, Venediktova N, Felipo V, *et al.* Acute ammonia neurotoxicity in vivo involves increase in cytoplasmic protein P53 without alterations in other markers of apoptosis. *J Neurosci Res.* 2007;85, 2491-9.
49. Lancha AH, Recco MB, Abdalla DSP, Curi R. Effect of aspartate, asparagine, and carnitine supplementation in the diet on metabolism of skeletal muscle during a moderate exercise. *Physiol Behav.* 1995;57:367-71.
50. Abel T, Knechtle B, Perret C, Eser P, von Arx P, Knecht H. Influence of chronic supplementation of arginine aspartate in endurance athletes on performance and substrate metabolism a randomized, double-blind, placebocontrolled study. *Int J Sports Med.* 2005;26:344-9.
51. Parisi A, Quaranta F, Masala D, Fagnani F, Di Salvo V, Casasco M, *et al.* Do aspartate and asparagine acute supplementation influence the onset of fatigue in intense exercise? *J Sports Med Phys Fitness.* 2007;47:422-6.

52. Nybo L, Moller K, Volianitis S, Nielsen B, Secher NH. Effects of hyperthermia on cerebral blood flow and metabolism during prolonged exercise in humans. *J Appl Physiol.* 2002;93:58-64.

53. Dalsgaard MK, Ott P, Dela F, Juul A, Pederson BK, Warberg J, *et al.* The CSF and arterial to jugular venous hormonal differences during exercise in humans. *Exp Physiol.* 2004;89:271-7.

54. Cian C, Koulmann N, Barraud PA, Raphel C, Jimenez C, Melin B. Influences of variations in body hydration on cognitive function: Effects of hyperhydration, heat stress, and exercise-induced dehydration. *J Psychophysiol*. 2000;14:29-36.

55. Grego F, Vallier JM, Collardeau M, Bermon S, Ferrari P, Candito M, *et al.* Effects of long duration exercise on cognitive function, blood glucose, and counterregulatory hormones in male cyclists. *Neurosci Lett.* 2004;364:76-80.

56. Mikulski T, Dabrowski J, Hilgier W, Ziemba A, Krzeminski K. Effects of supplementation with branched chain amino acids and ornithine aspartate on plasma ammonia and central fatigue during exercise in healthy men. *Folia Neuropathol.* 2015;53:377-86.

57. Cheng IS, Wang YW, Chen IF, Hsu GS, Hsueh CF, Chang CK. The supplementation of branched-chain amino acids, arginine, and citrulline improves endurance exercise performance in two consecutive days. *J Sports Sci Med.* 2016;15:509-15.

58. Bassini-Cameron A, Monteiro A, Gomes A, Werneck de Castro JP, Cameron L. Glutamine protects against increases in blood ammonia in football players in an exercise intensity-dependent way. *Br J Sports Med*. 2008;42:260-6.

59. Gonçalves LC, Bessa A, Freitas-Dias R, Luzes R, Werneck de Castro JP, Bassini A, *et al.* A sportomics strategy to analyze the ability of arginine to modulate both ammonia and lymphocyte levels in blood after high-intensity exercise. *J Int Soc Sports Nutr.* 2012;9:30-9.