

Efecto de la *P*-sinefrina en la oxidación de grasas y el rendimiento deportivo

Trabajo de grado para optar por el título de Especialista en Alimentación y Nutrición

Autor

Pedro Felipe González Palacios
Especialista en Medicina Interna

Asesor

Leonardo Acuña V, MsC

Unilasallista Corporación Universitaria.
Facultad de Ingenierías
Especialización en Alimentación y Nutrición
Caldas-Antioquia
Año 2023

Contenido

Resumen	3
Introducción	4
Justificación	6
Marco teórico:	8
Objetivos	13
General	13
Específicos	13
Metodología	14
Resultados esperados	21
Discusión	22
Conclusiones	24
Recomendaciones	25
BIBLIOGRAFÍA	26
Ilustraciones y tablas	29

Resumen

Introducción: En atletas donde el objetivo es mejorar su composición corporal disminuyendo el porcentaje de grasa, con objetivos estéticos o para mejorar en la disciplina deportiva, cobra gran importancia la p-sinefrina como nutracéutico agonista simpaticomimético similar a la cafeína, en reemplazo de otras sustancias como la efedrina que está prohibida, dando paso a la investigación y formulación de otras moléculas. Objetivo: Esta revisión, analiza el efecto de la p-sinefrina en la oxidación de grasas y el rendimiento deportivo que es la habilidad para realizar de forma efectiva y eficiente, utilizando una combinación de habilidades físicas, técnicas y psicológicas una disciplina deportiva. Métodos: Mediante estudio descriptivo cualitativo, en revisión de la literatura desde 2007 a 2022, limitado en pubmed.gov como “p-synephrine” y limitado con “Fatmax” encontrando 28 estudios, la mayoría enfocados en el ámbito deportivo, y 3 enfocados principalmente en oxidación de ácidos grasos.

Resultados: se identificó aumento en la vía lipolítica, con incremento en el rendimiento de halterofilia, salto y ciclismo. Sin tener otros beneficios en deportes diferentes

Conclusiones: la p-sinefrina podría ser útil para aumentar el rendimiento deportivo en halterofilia, salto y ciclismo, mediado por estímulo de receptores β , y en ausencia de sinergia con cafeína.

Palabras clave: p-synephrine, Beta-Oxidation, exercise

Introducción

Tradicionalmente se ha utilizado la cafeína como un nutracéutico para el rendimiento deportivo y a pesar de que se han tenido en cuenta otras moléculas similares como la efedrina, su uso se ha limitado por el riesgo cardiovascular, repercusión en la salud mental y la prohibición como un dopaje; situaciones que motivan en la investigación de otras alternativas ergogénicas (Ruiz-Moreno, C.; Del Coso, 2021).

La *p*-sinefrina se ha propuesto como alternativa por atletas y deportistas recreativos, ya que tiene mecanismos de acción similares a estímulos sobre los receptores adrenérgicos, pero con diferencias en afinidad por el receptor compartido, además podría promover cambios favorables en la composición corporal (Gutiérrez-Hellín, J., Ruiz-Moreno, 2020). Por muchos años se comercializó la *p*-sinefrina sin un conocimiento profundo sobre su eficacia o sus efectos adversos (Sidney J. Stohs et al., 2011).

Con el tiempo se han reportado efectos positivos tanto el rendimiento de resistencia aeróbica, como de fuerza, con pocos efectos adversos y bajo impacto negativo en la salud de las personas. Siendo más específicos, una reciente investigación demuestran la actividad de esta molécula promoviendo la oxidación de ácidos grasos como sustrato metabólico paralelo a la utilización de glucógeno, mejorando así el desempeño, esta teoría ya se había propuesto con otros suplementos como la taurina, donde su efecto ahorrador de glucógeno se traduce en modificaciones del rendimiento en los atletas (Carvalho, M. 2020).

En palabras sencillas, la *p*-sinefrina potencia la utilización de la vía metabólica de los ácidos grasos de forma más oportuna, permitiendo que el cuerpo disponga de dos fuentes

energéticas y de esta manera, obtener mejor rendimiento en su actividad física, en particular, en disciplinas de fuerza y resistencia (Ruiz-Moreno, C et al., 2021).

Desde el punto de vista fisiológico, la última evidencia, describe que, en ejercicios de intensidades leves a moderadas, con un 30-80 % del Consumo Máximo de Oxígeno (VO_2 máx) se aumenta la Máxima Oxidación de Grasa (FatMax), lo que resulta en ahorro de glucógeno muscular y como consecuencia, aumento del rendimiento deportivo, con posibilidad de reducción de masa grasa (Gutiérrez-Hellín J, Del Coso J.,2016).

En este sentido, se ha documentado el incremento de la β -oxidación (vía metabólica de los ácidos grasos) en disciplinas como el ciclismo de ruta, pero de forma discreta, con significancia estadística; en la fisiología del ejercicio se ha evidenciado que el hecho que se use la vía metabólica de la oxidación de grasas no necesariamente se traduce en la pérdida de la misma, ya que hay otras variables como flujo metabólico, déficit calórico y actividad física no intencional (NAET), que pueden actuar como factor de confusión (J. L Chicharo., A.F vaquero 2006), y las revisiones más recientes han reportado que en cuanto a la masa grasa no hay efectos significativos, por lo que el riesgo de padecer déficit relativo de energía es muy bajo (Koncz, D., Tóth, B., Bahar, M. 2022).

Sin embargo, hay que decir que, aunque existe un número creciente de evidencia al respecto, hasta el momento no se puede afirmar que la literatura disponible sea totalmente concluyente (Ruiz-Moreno, C.; Del Coso, J. 2021).

Pese a lo anterior, la misma evidencia, también ha demostrado la no significancia estadística en los cambios de rendimiento físico en otros deportes, respecto al placebo (Gutiérrez-Hellín J., 2018). Sin embargo, un factor común de los estudios es que la ausencia de efectos adversos medidos hasta el momento, por lo que estos mismos recomiendan mayor profundización

en el análisis de esta molécula, sus consecuencias metabólicas y de salud, en distintos escenarios, para categorizar de manera más robusta su riesgo para la salud humana (Lynch,. 2013).

Justificación

Para deportistas de profesión y aficionados hay múltiples causas por las que el entrenamiento puede ser ineficiente, siendo explicado por diversas variables tanto psicológicas como físicas, en estas se encuentran dolores musculares por entrenamientos con alta carga, fatiga central, periférica, insomnio y condiciones emocionales y cognitivas entre otros, condicionando un desempeño inferior particularmente en deportes de fuerza y de resistencia, en los cuales la ayuda ergogénica más usada de forma legal es la cafeína (Gutiérrez-Hellín J, Del Coso J., 2018).

Asimismo, la cafeína conlleva algunos problemas de intolerancia por efectos adversos como ansiedad, temblor, palpitaciones y gastrointestinales, al igual que disminución del efecto en el tiempo con dosis sostenida por regulación a la baja, es decir que hay tolerancia por regulación a la baja donde la misma cantidad no produce el efecto inicial; esta es la razón por lo que llegan sustancias nuevas con mejor perfil de seguridad que podrían resultar en mejoría de marcas, composición corporal y concentración (Gutiérrez-Hellín, J., Del Coso, 2018).

La p-sinefrina es un activo que se encuentra en la *Citrus aurantium*, también conocida como naranja amarga. Esta sustancia química tiene la capacidad de unirse a los receptores β -adrenérgicos 3 en la célula, los cuales están encargados de regular el metabolismo de las grasas. Al establecer esta unión, la p-sinefrina actúa como agonista en el receptor, lo que aumenta la oxidación de grasas e hipotéticamente podría ayudar en la pérdida de peso. Adicional a esto por su efecto en el sistema adrenérgico podría tener impacto sobre la fatiga y esto es de suma importancia ya que en ausencia de prohibición por parte de la World Anti-Doping Agency (WADA), podría tener gran aplicación en la población en general que tenga ausencia de enfermedad ya que los escasos documentos académicos que hay, son realizados en personas sanas (Agencia Mundial Antidopaje. (2021)).

Por lo tanto, la p-sinefrina podría usarse en deportistas con alta sensibilidad a las metilxantinas y que desean evitarla, o personas con tolerancia que desean bajar la dosis o para

mejoría de rendimiento, además de su efecto ahorrador de glucógeno (Gutiérrez-Hellín, J., Del Coso, 2018).

Debido a la creciente popularidad del uso de suplementos nutricionales en el ámbito deportivo, se ha generado interés en la investigación del potencial efecto ergogénico de la p-sinefrina, ya que pareciera que contribuye con al ahorro energético al favorecer vías energéticas por la β -oxidación mejorando la biodisponibilidad de los carbohidratos de forma temprana.

Marco teórico

La *Citrus aurantium*, al igual que la mayoría de las especies del género citrus, tiene su origen en el sureste asiático e islas del Pacífico, esta variedad está más estrechamente relacionada con el limón que con otras naranjas (Stampella, 2014). Fue introducida en Europa por los moros en el siglo X y posteriormente llevada a Latinoamérica a través de expediciones botánicas. A lo largo de la historia, ha sido utilizada tanto en la gastronomía del Imperio Romano como en la medicina tradicional china, donde se conoce como *Fructus aurantii immaturus*. En esta última, se utiliza con frecuencia para tratar enfermedades relacionadas con el tracto gastrointestinal, como la diarrea y el dolor abdominal (Stohs SJ, 2017).

Cabe destacar que la *Citrus aurantium* no se limita solo a sus usos históricos y tradicionales. En investigaciones más recientes, se ha explorado su potencial en otros campos, como el deportivo y el de la salud. Estudios han investigado los efectos de sus componentes activos, como la *p*-sinefrina, en la mejora del rendimiento físico y la composición corporal. Estos avances científicos han contribuido a una comprensión más completa de las propiedades y beneficios de esta planta, ampliando su utilidad en diferentes ámbitos (Ruiz-Moreno, 2021).

Se conoce también como naranja de Sevilla, y se destaca que el 90 % de la composición es *p*-sinefrina, la cual tiene similitud estructural con la efedrina (derivada de la fenilpropilamina), de forma natural puede estar de 3 maneras (isómeros) diferentes orto (*o*), para (*p*) y meta (*m*) (Ruiz-Moreno, C, 2021), la forma "o" y "m" de modo natural no están presentes en el fruto y al someterse a revisiones realizadas por Intertek-Cantox (base de datos de toxicología), carece de efectos adversos cardiovasculares (Lynch, 2013). Otra explicación es que dado que tiene un grupo hidroxilo en la posición *para* adherido al anillo de benceno, esto hace que se parezca de forma importante a la efedrina, pero esta molécula prohibida se deriva de fenilpropilamina que no tiene este grupo, lo que tiene directa relación en la afinidad menor de la *p*-sinefrina al receptor (Lynch, 2013), (Stohs, S. J. (2017)).

En cuanto al contexto social- cultural, En el ámbito deportivo se usan moléculas que algunas veces son ilícitas con potencial tóxico y muertes en deportistas de élite y amateur (como es el caso de los esteroides anabólicos y otras sustancias) por lo que han cobrado más importancia por la pobre regulación de entes gubernamentales. Estas sustancias son evaluadas de forma

frecuente mediante monitoreo de la WADA, y cuando se evidencia toxicidad o efectividad desproporcionada en marcas, rendimiento y composición corporal son socializadas y prohibidas de forma oficial (Gutiérrez-Hellín J, Del Coso J, 2018).

La *p*-sinefrina tiene diferencias en la afinidad por los receptores adrenérgicos en comparación con la efedra, describiéndose hasta 40.000 veces menos (Ruiz-Moreno, C.; Del Coso, J.; Giráldez-Costas, 2021), la efedrina se basa en la estimulación de receptores β - α y se retiró en 2004 (Ruiz-Moreno, C.; Del Coso, J. 2021).

A partir de este momento se inició la suplementación con *p*-sinefrina o extracto de naranja agria (*Citrus aurantium*), sin estudios suficientes dado que el interés comercial en ese momento era poco; ante la posibilidad de tener mejoras en el rendimiento deportivo, se iniciaron investigaciones donde se enfocaban en β -oxidación y Fatmax, en ese momento se tenían pocos datos sobre este compuesto, uno de esos era la selectividad sobre los receptores β -3 en adipocitos, posterior a esto se usaron reportes en modelos murinos y algunos en humanos donde su toxicidad era poco reportada, incluso a dosis altas. (Deshmukh, N. S., Stohs, S. J. (2017)).

En línea cronológica se iniciaron estudios siempre con poblaciones pequeñas de atletas en modalidades deportivas con diferentes capacidades físicas como en levantamiento de pesas (fuerza sostenida) y salto largo (fuerza explosiva) donde los resultados fueron no significativos y discordantes, pero otros trabajos en ciclismo de ruta evidenciaron cambios significativos en la Fatmax, expresada en porcentajes del máximo consumo de oxígeno VO_2 máx medido por ergometría, la situación es que esta flexibilidad metabólica no necesariamente es dependiente de cambios en la composición corporal o masa grasa, si bien podría aumentar el rendimiento por tratarse de medida que ahorra (favoreciendo la vía lipólisis) otros sustratos musculares como glucógeno, es posible impactar en el porcentaje de grasa corporal pero este efecto no se ha demostrado (Ruiz-Moreno, C.; Del Coso 2021).

1. Estructura química y origen

La *p*-sinefrina es un alcaloide con fórmula (4-[1-hidroxi-2-(metilamino)etil]fenol), se clasifica como una feniletialamina (Ruiz-Moreno, 2021), donde se incluyen algunas hormonas alucinógenas como las sintéticas (metilamfetaminas) (Gutiérrez-Hellín J,) que son estimulantes del sistema nervioso central y con acción en neurotransmisores. Está, la *p*-sinefrina en especial

se deriva de las plantas de la familia Rutaceae, coloquialmente llamada naranja agria (*Citrus aurantium*), pero también es probable encontrar este alcaloide en otras especies como mandarinas nova, (híbrido de Clementina y Tangelo Orlando) es el componente principal, pero de forma natural oscila entre 0.10 a 0.35% (Gutiérrez-Hellín J, 2018).

En su estructura química la Sinefrina puede estar de 3 maneras (isómeros) diferentes (orto (*o*), Para (*p*) y meta (*m*)) (Ruiz-Moreno, 2021), la forma "*o*" y "*m*", de modo natural, no están presentes en el fruto. El tipo "*m*" es la llamada fenilefrina que tiene más efecto sobre el sistema adrenérgico, la forma "*o*" es anérgica en sistemas humanos, la diferencias entre las isoformas "*p*" y "*m*" son sutiles pero suficientes para actuar de forma diferente en los receptores (Stohs SJ, 2017). Esto se evidencia por la ausencia de efectos adversos en el sistema cardiovascular de la "*p*" en comparación con la "*m*". También hay diferencias en la interacción con el receptor dentro de la variación "*p*" teniendo tipos de enantiómeros, donde en conclusión hay diferencias entre la sintética (la forma hcl) que solo lleva la mitad de la acción que la forma natural; esta aclaración se hace relevante dado que la mayoría de formas comerciales son la forma sintética (50% menos efectiva), la forma natural (que continúa siendo la misma es decir la forma "*p*" pero con orígenes diferentes) representa más del 90% de los protoalcaloides que se encuentran en la *Citrus aurantium*.(Ruiz-Moreno, 2021)

2. Fuentes de extracción

En su estado natural, la *p*-sinefrina es el principal alcaloide en la *Citrus aurantium*, y está presente en el rango de 0.10–0.35% en la naranja agria en estado natural, en la forma seca de 3.0 a 3.08% (Ruiz-Moreno, 2021). La variabilidad en la concentración del principio activo ha llevado a que en evaluaciones cromatográficas se encuentren diferencias importantes en la proporción de *p*-sinefrina con valores que van desde 0.65 hasta 27.41 mg/gramo (Pellati F 2007) y con la forma artificial se puede aumentar la concentración hasta 19% (Ruiz-Moreno, 2021), lo que sería práctico dado que se evitaría ingerir gran cantidad del fruto con mejores efectos.

3. Mecanismo de acción

En cuanto a su mecanismo de acción, está ligado a la capacidad de unirse a los adrenoreceptores y aumentar la lipólisis en reposo, teniendo más protagonismo la grasa parda y el músculo esquelético, aumentando el gasto de energía, aunque el mayor efecto se ha documentado en compañía de otros ingredientes; otros datos han respaldado que ayuda a la diferenciación de grasa beige por vía de los receptores β -3 (que en combinación con la baja afinidad de receptores 1 y 2, se tomó como referencia la noradrenalina, y su efecto está descrito como 40.000 veces menor, lo que explicaría la ausencia de efectos sobre parámetros cardiovasculares (Gutiérrez-Hellín, J., Del Coso, J., & Pérez-López, A. 2018), (Deshmukh, N. S., Stohs, S. J. (2017)), (Koncz, D., Tóth, B., Bahar, M. 2022)).

Adicional a esto, tiene penetrancia en el Sistema Nervioso Central (SNC), su liposolubilidad, le permite atravesar la barrera hematoencefálica, pero es mucho menor que la efedrina (Stohs SJ., 2011), siendo selectivo con los receptores de Neuromedina U2 (NMU2R) en el hipotálamo que son los que regulan las funciones de ingesta de alimentos, respuesta al estrés y estímulos nociceptivos. Datos en modelos murinos encontraron que a nivel hepático la *p*-sinefrina inhibió la piruvato deshidrogenasa, enzima que media reacciones de los carbohidratos a grasas, por otras vías de señalización (PPAR) redujo la diferenciación de pre-adipocitos en adipocitos (Ruiz-Moreno, 2021).

La información disponible que tiene que ver en la actividad física y sus efectos ergogénicos, se basa en la capacidad de estimular adreno receptores, por vía del sistema nervioso simpático, como se había documentado el efecto sobre el (SNC) (α , β -1 y β -2) es bajo, pero a concentraciones orales grandes (por encima de 3 mg/kg) puede haber un efecto discreto en las presiones vasculares periféricas (Stohs SJ, 2011).

La oxidación de grasas durante el ejercicio es una de las propuestas de uso de este suplemento, en el contexto de cambio de sustrato energético de carbohidratos a lípidos, los datos iniciaron con la publicación de protocolos desde el 2016 con dosis de 3 mg/kg en ciclismo con aumento de la oxidación de grasas, con resultados que la aumentaban de 0.29 a 0,4 g/min, sin verse afectado por la dosis de ejercicio, y estos efectos son independientes del nivel de

entrenamiento del individuo. Con estos datos se dedujo que se necesitan al menos 2 mg/kg para tener este efecto que se estabiliza con 3 mg/kg y más de esta dosis no produjo efectos adicionales en su efectividad, con aumento de oxidación del 30 al 80% medido por el VO_2 máx, por lo que se concluyó que es eficaz cuando se realiza ejercicio de baja a moderada intensidad. Y en reportes la asociación de cafeína no tuvo efectos sinérgicos, cuando se ingieren aisladamente (Ruiz-Moreno, 2021).

Cambios en sustratos energéticos

El efecto que se demostró, pudo registrarse en el cambio de sustrato energético, pero el gasto total no se afectó, aproximadamente se aumentó 0,1 g de grasa oxidada por minuto de ejercicio, esto puede verse de forma frustrante en cuanto a pérdida de grasa, pero podría ser beneficioso como medida de ahorro de glucógeno durante la actividad física, en otros reportes se ha asociado a menor fatiga, sin embargo este resultado fue en combinación con cafeína por lo que no es claro si en este caso de fatiga es efecto sinérgico o solo debido a cafeína por metodología del estudio (Haller CA, 2008).

4. Aplicación en el deporte y actividad física

Su gran popularidad se dio hacia el año 2004 cuando hubo 2 eventos importantes en el contexto de la nutrición deportiva, la salida de la cafeína como sustancia ilegal (con advertencia de ingesta a dosis mayores de 9 mg/kg) y la prohibición de la efedrina. Con este acontecimiento y la búsqueda del sustituto, en acuerdo con la similitud de la fórmula química, se propuso la *p*-sinefrina como suplemento facilitador de oxidación de grasas, termogénico y como ayuda para aumentar la tasa metabólica basal, con metabolismo mayormente hepático, pero también con eliminación renal, tiene muy poca evidencia y se ha comercializado con estas propiedades similares a la efedrina. Sin embargo, la cantidad de *p*-sinefrina se puede aumentar artificialmente al concentrar el extracto de productos naturales, y puede estar en una concentración de hasta 19% en algunos suplementos dietéticos disponibles comercialmente. Lo que permite su ingesta moderada (Gutiérrez-Hellín J, 2018)(Pellati-Benvenuti, 2007)

Se han realizado estudios con consumo agudo y rendimiento deportivo a dosis de 3 mg/kg, en carrera de 60 y 100 mts sin tener diferencias significativas comparado con placebo, lo que responde a que en actividades de resistencia aeróbica podría no ser efectiva (Ruiz-Moreno, 2021);

Pero sí hubo diferencias en sentadillas durante 6 series con 80% de la carga, sin embargo el protocolo fue diferente, ya que se administró 1 mg/kg por día 3 días antes de la prueba, pero se requieren más investigaciones para determinar su efectividad, por el momento la Asociación Mundial Antidopaje la tiene rotulada como molécula en vigilancia y todavía no está prohibida (Agencia Mundial Antidopaje. (2021)).

Objetivos

General

Analizar el efecto de la *p*-sinefrina en la oxidación de grasas durante la actividad física, mediante una revisión narrativa de la literatura científica

Específicos

Establecer la seguridad del uso de *p*-sinefrina en el ejercicio.

Determinar la dosis, vías de administración y duración óptimas del consumo de *p*-sinefrina que se relacionan con mejoras en el rendimiento deportivo y la oxidación de grasas.

Identificar las ventajas y limitaciones del uso de la *p*-sinefrina de acuerdo con la modalidad deportiva.

Metodología

Se realizó un estudio cuantitativo de revisión descriptiva y retrospectivo con búsqueda de revisión en la literatura, por medio del motor de búsqueda de PubMed, la base de datos de Embase y la biblioteca de Cochrane hasta 2022, con el término clave “p-synephrine”, con limitación a 20 años documentado 78 estudios, con 1 metaanálisis y 15 ensayos clínicos, se excluyeron publicaciones de modelos celulares, niños, adolescentes y gestantes.

También se incluyeron los correspondientes a la producción de la materia prima. La mayoría enfocados en el ámbito deportivo, dentro de los límites de búsqueda se tomaron también “Fatmax”, frecuencia cardíaca, composición corporal, masa libre de grasa, hipertensión arterial, peso corporal, masa grasa.

Se trata de tener una estrategia exploratoria de información realizada sobre la eficacia en rendimiento, oxidación de ácidos grasos, mejoría en rendimiento con diferentes parámetros de *Citrus aurantium* (*p*-sinefrina).

Con la variable independiente (experimental) que pretende identificar el poder de la *p*-sinefrina para alterar el VO_2 máx, frecuencia cardíaca y otros efectos cardiovasculares, rendimiento deportivo con o sin asociación a otras moléculas (variables dependientes), incluso evaluar datos que pueden correlacionar efectos tardíos como el aumento de consumo calórico post ejercicio como efecto termogénico, donde se tienen pocos datos.

De los 56 estudios revisados, se excluyeron 44 y finalmente se incluyeron 12 artículos que cumplen con los objetivos de la presente monografía.

Tabla 1: artículos admitidos en el estudio

ESTUDIO	AUTORES	TIPO DE ESTUDIO	POB TOTAL	CONCLUSIONES
Effects of p-Syneprine during Exercise: A Brief Narrative Review	Carlos Ruiz-Moreno , Juan Del Coso , Verónica Giráldez-Costas , Jaime González-García, Jorge Gutiérrez-Hellín	Revisión narrativa	No aplica	2 a 3 mg/kg de <i>p</i> -sinefrina aumentan la tasa de la oxidación de grasas en el ejercicio en un rango de cargas de trabajo de ejercicio entre el 30% y el 80% del consumo máximo de oxígeno. La <i>p</i> -sinefrina tiene la capacidad de aumentar la tasa máxima de oxidación de grasas durante el ejercicio de intensidad creciente
Acute p-syneprine ingestion increases fat oxidation rate during exercise	Jorge Gutiérrez-Hellín , Juan Del Coso	Doble ciego, aleatorizado y controlado	18	La ingesta <i>p</i> -sinefrina agudamente incrementó la tasa de oxidación de grasas mientras que redujo la tasa de oxidación de carbohidratos cuando se ejercitaba a intensidades de ejercicio bajas a moderadas
Effects of p-Syneprine and Caffeine Ingestion on Substrate Oxidation during Exercise	Gutiérrez-Hellín J, Del Coso J	Experimental doble ciego y controlado por placebo	13	La ingesta aislada de cafeína y <i>p</i> -sinefrina aumenta la tasa de oxidación de grasas durante el ejercicio, mientras que la ingesta combinada de ambas sustancias no tiene efectos adicionales en la tasa de oxidación de

				grasas.
A review of the receptor-binding properties of <i>p</i> -synephrine as related to its pharmacological effects	Stohs, S. J., Preuss, H. G., & Shara, M	Revisión narrativa	No aplica	Pequeños cambios estructurales de la <i>p</i> -sinefrina han dado como resultado que las características de unión al receptor en comparación con la efedrina sean diferentes, lo que brinda una explicación plausible de la escasez de efectos adversos asociados con el consumo generalizado
Human pharmacology of a performance-enhancing dietary supplement under resting and exercise conditions	Haller, C. A., Duan, M., Jacob, P., 3rd, & Benowitz, N.	Cruzado de tres brazos, doble ciego, controlado con placebo	10	No se produjeron eventos adversos significativos. La farmacocinética de <i>p</i> -sinefrina y cafeína no se vio afectada por el ejercicio

<p>Effects of p-synephrine alone and in combination with selected bioflavonoids on resting metabolism, blood pressure, heart rate and self-reported mood changes</p>	<p>Stohs, S. J., Preuss, H. G., Keith, S. C., Keith, P. L., Miller, H., & Kaats, G. R</p>	<p>doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo</p>	<p>50</p>	<p>50 mg de <i>p</i>-sinefrina sola duplicó el consumo en 65 kcal sobre placebo. Agregar 600 mg de naringina a los 50 mg de <i>p</i>-sinefrina aumentó aún más el consumo de calorías más del triple a 122 kcal . La adición de 100 mg de hesperidina a la sinefrina más naringina en el Grupo 4 dio como resultado un aumento en consumo de Kcal de 5 veces a 183 kcal.</p>
<p>Safety, Efficacy, and Mechanistic Studies Regarding <i>Citrus aurantium</i> (Bitter Orange) Extract and p-Synephrine</p>	<p>Stohs S. J</p>	<p>Revisión.</p>	<p>No Aplica</p>	<p><i>p</i>-sinefrina tiene similitud con la efedrina. con revisión en humanos, que abordan la seguridad, la eficacia y los mecanismos de acción de los extractos de naranja amarga y la <i>p</i>-sinefrina. no produce efectos cardiovasculares , con mayor unión al receptor adrenérgico en roedores que en humanos y se concluye que el extracto de naranja amarga y <i>p</i>-sinefrina es segura para su uso en suplementos dietéticos en dosis establecidas.</p>

<p>Fast high-performance liquid chromatography analysis of phenethylamine alkaloids in Citrus natural products on a pentafluorophenylpropyl stationary phase</p>	<p>Federica Pellati Stefania Benvenuti</p>	<p>Estudio de validación.</p>	<p>No Aplica</p>	<p>Se identificaron y cuantificaron los alcaloides de cítricos en muestras de plantas de cítricos, extractos y suplementos dietéticos utilizando el método de HPLC validado, siendo la <i>p</i>-sinefrina el principal alcaloide, en dichos productos osciló entre 0,65 y 27,41 mg/g.</p>
<p>Historia local de naranja amarga (<i>Citrus × Aurantium</i> L., Rutaceae) del viejo mundo asilvestrada en el corredor de las antiguas misiones jesuíticas de la provincia de Misiones (Argentina), Caracterización desde una perspectiva interdisciplinaria</p>	<p>Stampella, Pablo César</p>	<p>Tesis de doctorado</p>	<p>No Aplica</p>	<p>Se documenta cómo se expandió y se inició el uso de <i>Citrus aurantium</i> en el continente.</p>

<p>Taurine Supplementation Increases Post- Exercise Lipid Oxidation at Moderate Intensity in Fasted Healthy Males</p>	<p>Carvalho, M. B., Brandao, C. F. C., Fassini</p>	<p>Estudio doble ciego, agudo y cruzado.</p>	<p>17</p>	<p>La suplementación con TAU (6 g) aumentó la oxidación de lípidos (38%) y redujo el coeficiente respiratorio (4%) en comparación con el placebo. No hubo diferencias en la oxidación de lípidos entre las diferentes dosis de taurina (3 g y 6 g). 6 gr de taurina fueron suficientes para aumentar la oxidación de lípidos en jóvenes hombres sanos.</p>
<p>Bitter orange (<i>Citrus aurantium</i> L.) extract subchronic 90-day safety study in rats</p>	<p>Deshmukh, N. S., Stohs, S. J.</p>	<p>Experimento en modelos murinos</p>	<p>40</p>	<p>La conclusión del estudio fue que la administración oral diaria de un extracto de <i>Citrus aurantium</i> con 50% de <i>p</i>-sinefrina a dosis de hasta 1000 mg/kg durante 90 días no tuvo efectos adversos en la supervivencia, el examen general</p>

<p>The Safety and Efficacy of <i>Citrus aurantium</i> (Bitter Orange) Extracts and p-Synephrine: A Systematic Review and Meta-Analysis</p>	<p>Koncz, D., Tóth, B., Bahar</p>	<p>Revisión sistemática y metanálisis.</p>	<p>18</p>	<p>El uso prolongado de <i>p</i>-sinefrina, puede aumentar significativamente la presión arterial sistólica y diastólica, no afectó los parámetros de composición corporal.</p>
--	-----------------------------------	--	-----------	---

Resultados

1. En el presente estudio no se encontraron diferencias significativas en términos de modificación de la composición corporal en cuanto a pérdida de peso y disminución de masa grasa con el consumo de *p*-sinefrina.
2. En cuanto al rendimiento en ejercicio se documentaron mejoras significativas en el VO_2 máx, específicamente para deportes como ciclismo de ruta, halterofilia y salto largo, sin que hasta la fecha haya claridad sobre el mecanismo ergonómico.
3. El uso de *p*-sinefrina en el ejercicio físico hasta el momento es seguro, a pesar del aumento leve en presión arterial sistólica y diastólica, no se reportaron casos de sufrimiento miocárdico.
4. La dosis usada y aprobada para la mayoría de los estudios es de 3 mg/kg, una mayor cantidad no demostró efectos adicionales.
5. Los reportes donde se han adicionado otros nutracéuticos o ayudas ergogénicas no demostraron sinergia. Tampoco hay datos que orienten hacia beneficio o disminución de la fatiga central o periférica.

Discusión

Al analizar el efecto del extracto de naranja agria, se documentó que fisiológicamente favorece la vía metabólica de la β -oxidación por estímulo de los receptores β del sistema simpático o adrenoreceptores, este evento puede traer la hipótesis que al estimular la vía de las grasas es posible favorecer la pérdida de masa grasa en composición corporal, sin embargo este efecto en los documentos revisados no se evidenció a pesar de aumentar la tasa de forma discreta, pero eso no se tradujo en disminución significativa de las reservas lipídicas corporales, por otra parte el favorecer esta vía metabólica y aumentar la utilización de otros sustratos metabólicos aparte del glucógeno puede ser la variable que esté detrás del posible aumento del rendimiento en algunos deportes.

Durante el tiempo se han intentado usar fármacos y nutraceuticos para mejorar el rendimiento en deporte, algunos con efectos deletéreos en sistema cardiovascular, endocrino, respiratorio etc; otro impacto es sobre la fatiga donde por competencia también fueron evaluados y regulados por autoridades en deporte y de forma consecuente se prohibió su uso, secundario a esto se comenzaron a evaluar otros nutraceuticos como la *p*-sinefrina y su asociación con algunas moléculas ergogénicas, este es el caso de la cafeína que no está prohibida por la WADA y su uso está autorizado y extendido de forma mundial.

Por los efectos en diferentes vías se propuso una sinergia con extracto de *Citrus aurantium*, sin embargo, los trabajos realizados no se vieron efectos potenciadores, si bien hay algunas dificultades en el diseño de los estudios hasta el momento no hay un sustrato que pueda hacer recomendar el uso combinado de cafeína con *p*-sinefrina.

Solo en determinados deportes hubo resultados significativos, posiblemente se deba a que al favorecer algunas vías metabólicas se usan más eficientemente las reservas de glucógeno, pero hay otras actividades en actividad física que no se han evaluado. Por otra parte, no se determinó una pérdida de peso significativa por lo que hay cierta seguridad en atletas con porcentajes de grasa muy bajos.

En cuanto a las dosis se evaluaron en modelos animales concentraciones altas y en adultos con limitación hasta 3 mg /Kg es probable que la ausencia de efectos adicionales se deba a saturación de receptores adrenérgicos, y su toxicidad escasa por la afinidad reducida del isomero “p”, lo que le daría seguridad incluso en posible sobre uso.

La *p*-sinefrina se ha evaluado en ámbito clínico verificando dos formas, una de extracción natural y otra sintética, sin embargo, no hay trabajos que documenten biodisponibilidad por modelos estáticos o dinámicos, y esta podría ser una posibilidad no identificada hasta la fecha de ausencia de efecto en los estudios realizados.

Conclusiones

Los efectos en las vías metabólicas por parte de la *p*-sinefrina favorecen la vía de la β -oxidación, pero este efecto no se tradujo en pérdida de masa grasa, su consumo es seguro sin reportarse ningún evento adverso a corto plazo, y hasta el momento es útil en rendimiento de deportes como salto largo, ciclismo de ruta y halterofilia sin sinergia con cafeína.

En el mundo de la suplementación deportiva hay múltiples opciones para diferentes efectos, pero en la mayoría de escenarios hay carencia de evidencia de calidad, la *p*-sinefrina es una molécula segura, por lo menos a corto plazo, si bien los datos de metabolitos no están documentados de forma clara, los efectos cardiovasculares fueron leves y no se evidenció patología cardiocerebrovascular en los documentos expuestos.

Los mecanismos de acción son interesantes, pero es necesario la realización de modelos de investigación más robustos para diferentes modalidades competitivas.

Recomendaciones

1. No se recomienda el uso de la *p*-sinefrina de forma rutinaria, podría ser útil en actividades como salto largo, ciclismo de ruta o halterofilia.
2. Podría ser útil en adaptaciones metabólicas sin exponer al atleta a protocolos de baja disponibilidad energética para favorecer el ahorro de glucógeno favoreciendo la vía de la β -oxidación
3. No demostró disminuir la composición corporal en las variables de pérdida de peso o disminución de grasa corporal, por lo que no está justificado para este fin.
4. Su uso se recomienda en ausencia de enfermedad y previamente tamizaje de hipertensión arterial.
5. No se recomienda su uso con otros fármacos que favorecen disfunción endotelial como esteroides anabólicos.
6. No hay evidencia robusta para recomendar de forma rutinaria la *p*-sinefrina. Sin embargo la calidad de los estudios es baja, hace falta esperar resultados en otros deportes para documentar con claridad su efecto.
7. Por su efecto metabólico es posible que la combinación de carbohidratos de absorción rápida como fructuosa y glucosa (que tienen vías de absorción diferente), potenciando el ahorro de glucógeno y posible aumento del rendimiento, pero este efecto no está descrito de forma cuantitativa.

Bibliografía

Agencia Mundial Antidopaje. (2021). Lista de sustancias y métodos prohibidos.

https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2021list_spanish.pdf

Carvalho, M. B. de, Brandao, C. F. C., Fassini, P. G., Bianco, T. M., Batitucci, G., Galan, B.

S. M., De Carvalho, F. G., Vieira, T. S., Ferriolli, E., Marchini, J. S., Silva, A. S. R. da, & de

Freitas, E. C. (2020). Taurine Supplementation Increases Post-Exercise Lipid Oxidation at

Moderate Intensity in Fasted Healthy Males. *Nutrients*, *12*(5), 1540.

<https://doi.org/10.3390/nu12051540>

Chicharro, J. L., & Vaquero, A. F. (2006). *Fisiología del Ejercicio*. Editorial Médica

Panamericana S.A.

Deshmukh, N. S., Stohs, S. J., Magar, C. C., Kale, A., & Sowmya, B. (2017). Bitter orange

(*Citrus aurantium* L.) extract subchronic 90-day safety study in rats. *Toxicology Reports*, *4*,

598-613. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2017.11.002>

Gutiérrez-Hellín, J., & Del Coso, J. (2016). Acute p-synephrine ingestion increases fat

oxidation rate during exercise. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *82*(2), 362-368.

<https://doi.org/10.1111/bcp.12952>

Gutiérrez-Hellín, J., & Del Coso, J. (2018). Effects of p-Synephrine and Caffeine Ingestion on Substrate Oxidation during Exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 50(9), 1899-1906. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001653>.

Haller, C. A., Duan, M., Jacob, P., & Benowitz, N. (2008). Human pharmacology of a performance-enhancing dietary supplement under resting and exercise conditions. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 65(6), 833-840. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03144.x>.

Koncz, D., Tóth, B., Bahar, M. A., Roza, O., & Csupor, D. (2022). The Safety and Efficacy of Citrus aurantium (Bitter Orange) Extracts and p-Synephrine: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 14(19), 4019. <https://doi.org/10.3390/nu14194019>.

Pellati, F., & Benvenuti, S. (2007). Fast high-performance liquid chromatography analysis of phenethylamine alkaloids in Citrus natural products on a pentafluorophenylpropyl stationary phase. *Journal of Chromatography. A*, 1165(1-2), 58-66. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2007.07.041>.

Ruiz-Moreno, C., Del Coso, J., Giráldez-Costas, V., González-García, J., & Gutiérrez-Hellín, J. (2021). Effects of p-Synephrine during Exercise: A Brief Narrative Review. *Nutrients*, 13(1), Art. 1. <https://doi.org/10.3390/nu13010233>

Stampella, P. C. (2015). *Historia local de naranja amarga (Citrus × Aurantium L., Rutaceae) del viejo mundo asilvestrada en el corredor de las antiguas misiones jesuíticas de la provincia de Misiones (Argentina)* [Tesis, Universidad Nacional de La Plata]. <https://doi.org/10.35537/10915/44653>

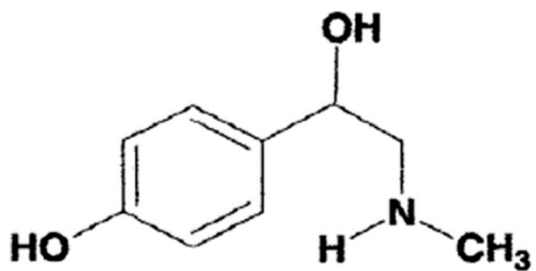
Stohs, S. J. (2017). Safety, Efficacy, and Mechanistic Studies Regarding Citrus aurantium (Bitter Orange) Extract and p-Synephrine. *Phytotherapy Research: PTR*, 31(10), 1463-1474. <https://doi.org/10.1002/ptr.5879>.

Stohs, S. J. (2017). Safety, Efficacy, and Mechanistic Studies Regarding Citrus aurantium (Bitter Orange) Extract and p -Synephrine: Studies Regarding Citrus aurantium Extract and p -Synephrine. *Phytotherapy Research*, 31(10), 1463-1474. <https://doi.org/10.1002/ptr.5879>

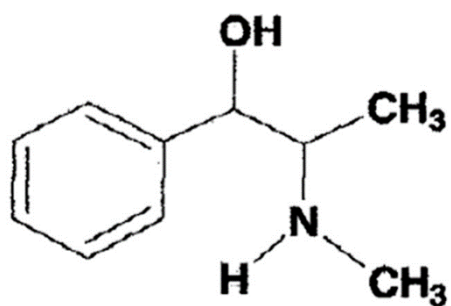
Stohs, S. J., Preuss, H. G., & Shara, M. (2011). A review of the receptor-binding properties of p-synephrine as related to its pharmacological effects. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2011, 482973. <https://doi.org/10.1155/2011/482973>

Stohs, S. J., Preuss, H. G., Keith, S. C., Keith, P. L., Miller, H., & Kaats, G. R. (2011). Effects of p-synephrine alone and in combination with selected bioflavonoids on resting metabolism, blood pressure, heart rate and self-reported mood changes. *International Journal of Medical Sciences*, 8(4), 295-301. <https://doi.org/10.7150/ijms.8.295>.

Lista de ilustraciones



p-sinefrina (9)



Efedrina (9)