



Revista Española de Nutrición Humana y Dietética

Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics

INVESTIGACIÓN

Influencia de la baja disponibilidad energética y del balance energético negativo sobre la inflamación inducida por el ejercicio y cambios de hormonas sexuales de atletas: Una revisión sistemática

Influence of low energy availability and negative energy balance on exercise-induced inflammation and sexual hormones changes of athletes: A systematic review

César Iván Ayala-Guzmán^{a,b*}, Luis Ortiz-Hernandez^a, Oralia Najera Medina^a.

^a Departamento de Atención a la Salud, División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Ciudad de México, México.

^b Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana, Ciudad de México, México.

* cayala@correo.xoc.uam.mx

Editor asignado: Alberto Pérez-López. Universidad de Alcalá, Alcalá de Henares, España.

Recibido: 27/10/2020; aceptado: 16/03/2021; publicado: 31/05/2021

CITA: Ayala-Guzmán CI, Ortiz-Hernandez L, Najera Medina O. Influencia de la baja disponibilidad energética y del balance energético negativo sobre la inflamación inducida por el ejercicio y cambios de hormonas sexuales de atletas: Una revisión sistemática. Rev Esp Nutr Hum Diet. 2021; 25 (Supl. 1): e1175. doi: 10.14306/renhyd.25.S1.1175

Esta es la versión del artículo aceptado para publicación en su formato final. El artículo ha sido revisado por pares. La Revista Española de Nutrición Humana y Dietética se esfuerza por mantener a un sistema de publicación continua, de modo que los artículos de este número especial se publican antes de que el número al que pertenecen se haya cerrado.

This is the final version of the article accepted for publication. The article has been peer reviewed. The Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics strives to maintain a continuous publication system, so that the articles in this special issue are published before the issue to which they belong has been closed.

RESUMEN

Introducción: El objetivo del trabajo fue examinar diferencias entre el balance energético (BEN) negativo o la baja disponibilidad energética (DEN) sobre la inflamación inducida por el ejercicio (IIE) y cambios de hormonas sexuales (CHS), de acuerdo con la experiencia deportiva de atletas.

Material y métodos: Fuentes de información: Se realizó una búsqueda de artículos publicados de 1986 a 2020 en las bases de datos de Medline, Science Direct, SciELO, ProQuest y EBSCOhost. Selección de estudios: Se incluyeron artículos que fueron realizados con atletas adultos sanos, con diferentes niveles de experiencia deportiva, en los que se evaluó la asociación del BEN negativo o de la DEN baja con CHS o la IIE. Evaluación y síntesis del estudio: Se identificaron 198 registros, de los cuales se analizaron 26 documentos que cumplieron con los criterios de inclusión.

Resultados: Se obtuvieron asociaciones similares entre el BEN o la DEN (evaluada directamente) con las concentraciones basales de testosterona, de FNT- α y con la presencia de amenorrea, pero no con el estradiol e IL-6. La DEN evaluada directamente, comparada con indicadores subrogados de DEN baja, se asoció con CHS en menos estudios (6 versus 11). En condiciones de reposo, atletas de alto rendimiento con BEN negativo o con DEN baja, en comparación con sus contrapartes con una adecuada IE, presentaron menores concentraciones de LH y estradiol, pero no de progesterona e IL-6; aunque resultados inconsistentes sobre la testosterona, FSH, FNT- α y la presencia de amenorrea.

Conclusiones: La metodología de evaluación o interpretación del BEN o la DEN y de biomarcadores parecen determinar las inconsistencias entre los resultados. Aparentemente la experiencia deportiva puede influir en la IIE o CHS de atletas con DEN baja o BEN negativo.

Palabras clave: Atletas; Ejercicio Físico; Deficiencia Relativa de Energía en el Deporte; Metabolismo Energético; Inflamación; Hormonas; Hormonas Esteroides Gonadales.

Entry Term(s): respuesta inflamatoria.

ABSTRACT

Introduction: The aim of this study was to examine differences between negative energy balance (EB) or low energy availability (EA) on athletes' exercise-induced inflammation (EII) and sexual hormone changes (SHC), and according to participants' sports experience.

Material and methods: Data sources: Medline, Science Direct, SciELO, ProQuest, and EBSCOhost databases were searched for articles published between 1986 and 2020. Study selection: Articles were included if they were carried out with healthy adult athletes of different levels of sports experience, in which the association of negative EB and low EA with SHC and with EII was evaluated. Study Appraisal and Synthesis: Of 198 records identified, 61 studies were assessed, and 26 documents met the inclusion criteria.

Results: Similar associations between EB and EA (directly measured) with basal concentrations of testosterone, TNF- α , and amenorrhea's presence, but not with estradiol and IL-6, were obtained. EA (directly measured), compared to low EA surrogates, was associated with SHC in fewer studies (6 versus 11). At rest, highly trained athletes with low EB or low EA, compared to their counterparts with an adequate energy intake, showed lower levels of LH and estradiol, but not of progesterone and IL-6; although inconsistent results of testosterone, FSH, TNF- α , and amenorrhea's presence.

Conclusions: The methodology for evaluating or interpreting EB or EA and biomarkers seems to determine differences between the studies' results. Sports experience may influence EII or SHC of athletes with low EA or negative EB.

Keywords: Athletes; Exercise; Relative Energy Deficiency in Sport; Energy Metabolism; Inflammation; Hormones; Gonadal Steroid Hormones.

Entry Term(s): inflammatory response.

MENSAJES CLAVE

- La DEN evaluada indirectamente, en comparación con la evaluación directa de ésta, ha mostrado más asociaciones con indicadores de CHS de atletas.
- Atletas de alto rendimiento con DEN baja tienen menores concentraciones de FSH, LH y estradiol y mayor frecuencia de amenorrea; pero sin diferencias en testosterona y progesterona. La testosterona es menor en atletas de alto rendimiento con BEN negativo.
- Las asociaciones de la DEN con la IL-6 y el FNT- α son inconsistentes en deportistas. Sin embargo, no existieron diferencias en las concentraciones de estas citocinas en atletas de alto rendimiento que presentaban BEN positivo o negativo.
- Algunas variables que pueden explicar las diferencias entre estudios y complicar su comparación son: la experiencia deportiva, la metodología de evaluación de los componentes de la DEN y del BEN, la etapa de preparación física de los atletas, la metodología de evaluación e interpretación de biomarcadores.

INTRODUCCIÓN

El término disponibilidad energética (DEN) se utiliza para estudiar la cantidad de energía disponible para satisfacer las demandas fisiológicas y físicas de personas durante una actividad física. La DEN es el producto de la diferencia entre la ingesta de energía (IE) y la termogénesis por actividad física relacionada con el ejercicio (TAE), dividida entre los kilogramos de masa libre de grasa ($DEN = IE - TAE / MLG$)¹. El balance energético (BEN) es la diferencia entre la IE durante un día y el gasto energético total (GET) ($BEN = IE - GET$)^{2,3}.

En 2005, el Comité Olímpico Internacional precisó el término triada atlética femenina, una condición presente en mujeres cuando la DEN es menor a la necesaria para las funciones fisiológicas y para realizar apropiadamente actividades físicas cotidianas. Actualmente se estableció que esta condición no es exclusiva de las mujeres y surgió el término deficiencia energética relativa en el deporte (RED-S, por sus siglas en inglés)⁴. La RED-S se refiere a las alteraciones fisiológicas secundarias a una DEN baja, y pueden influir en la salud y rendimiento físico de deportistas¹.

La RED-S se clasifica a partir de valores de la DEN: baja clínica (<30 kcal/kgMLG/d), baja subclínica (hombres: 30 a 45 kcal/kgMLG/d, mujeres: 30 a 40 kcal/kgMLG/d) y óptima (hombres: >45 kcal/kgMLG/d, mujeres: >40 kcal/kgMLG/d)⁵. Dependiendo del indicador utilizado, la DEN baja puede presentarse entre el 6,0% al 77,0%^{3,5} de deportistas; siendo mayor en mujeres⁴ y en deportes de resistencia⁵, y puede diferir entre etapas de la preparación física (preparatoria: 26,0% a 70,0%, competitiva: 33,0% a 90,0%, transitoria: 12,0% a 80,0%)³. Es común que atletas presenten baja IE⁶, lo cual podría reducir la adaptación al entrenamiento e influir en el riesgo de lesiones⁷, estimulando o inhibiendo funciones inmunes⁶, así como comprometiendo la función sexual⁸. La adaptación del sistema endócrino e inmune al proceso de sobrecarga del entrenamiento ha sido descrita previamente⁹.

Cuando existe una DEN crónicamente baja y/o estrés fisiológico por ejercicio excesivo¹⁰ surge un proceso de adaptación del gasto energético y fisiológico con el objetivo de lograr la homeostasis y sobrevivir^{3,11}. La inadecuada IE se asocia con supresión del eje hipotálamo-pituitario-gonadal, produciendo la disminución de la producción de hormonas gonadales (i.e., testosterona, progesterona y estradiol), hormona liberadora de gonadotropina y hormona luteinizante (LH) y hormona foliculoestimulante (FSH)¹².

La adaptación al entrenamiento resulta del equilibrio entre el entrenamiento y la recuperación¹³, por lo que parece estar mediada por el BEN y la DEN³. La DEN baja en conjunto con el

entrenamiento excesivo y prolongado, comunes en varios deportes, podrían ser factores clave para la supresión de la función del sistema inmune¹⁴. La inflamación inducida por el ejercicio (IIE) es la respuesta secundaria al daño tisular por una sesión de entrenamiento¹⁵, puede conllevar a inmunosupresión y comprometer la salud y rendimiento físico¹⁶. Este daño muscular puede resultar en una inflamación local o sistémica cuando el atleta continúa con las sesiones de entrenamiento sin descanso y recuperación adecuadas¹⁶. La severidad de la IIE está mediada por la respuesta de citocinas pro-inflamatorias (IL-1, IL-2, IL-8, FNT- α , IFN- γ)¹⁷⁻²⁰, anti-inflamatorias (IL-1ra, IL-4, IL-10)¹⁷⁻¹⁹ o con ambas propiedades (IL-6)^{19,20}. El equilibrio entre las citocinas influye en el proceso de daño-inflamación-regeneración¹⁸.

Previamente se ha revisado el impacto potencial de la RED-S en la salud y rendimiento físico de atletas^{3,8,21}. Sin embargo, se han centrado en reportar diferencias en la estimación e interpretación de la DEN³; en estudiar la función inmune a partir de inmunoglobulinas, de la mucosa y de la frecuencia de infecciones del tracto respiratorio superior²¹. Los estudios sobre el eje hipotálamo-pituitario-gonadal estudiaron muestras de adolescentes y adultos, de personas sedentarias o moderadamente activas⁸. Hasta el conocimiento de los autores del presente documento, no existen estudios de revisión en los que se haya analizado la influencia del BEN y la DEN en la IIE o en cambios de hormonas sexuales (CHS) de muestras exclusivas de atletas, considerando diferencias de acuerdo con el nivel competitivo.

Por lo tanto, el objetivo de esta revisión fue el de examinar diferencias entre el BEN negativo o la DEN baja (evaluada directa e indirectamente) sobre la IIE y CHS de atletas, de acuerdo con la experiencia deportiva. Se hipotetiza que en atletas el BEN negativo y la DEN baja se relacionarán del mismo modo con indicadores de IIE y CHS.

MATERIAL Y MÉTODOS

La revisión sistemática se realizó siguiendo los elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y meta-análisis²².

Estrategia de búsqueda

La revisión fue realizada entre el 1 de enero y el 8 de junio de 2020. Se consultaron las bases de datos de Medline, Science Direct, SciELO, ProQuest y EBSCOhost. Para la búsqueda de los estudios se utilizó el método "PICOS"²². En la tabla 1 se muestran los términos de búsqueda que fueron seleccionados con base en el *Medical Subject Headings* de la Librería Nacional de Medicina de los Estados Unidos. La estrategia de búsqueda para una base de datos se encuentra en el los Materiales Adicionales (Tabla MA1).

Tabla 1. Términos para búsqueda de los estudios de acuerdo con el método PICOS.

	Término MESH	Todos los campos
Participantes	athletes	"college athletes", "elite athletes", exercise*, sport*
Intervención	"energy metabolism", "female athlete triad syndrome", "relative energy deficiency in sport"	"energy expenditure", "energy availability", "energy balance", "eating disorders", "hypogonadism", "leanness sport", "low body mass index", "low testosterone", "prolonged exercise", "amenorrhea", "rnr ratio"
Control		"sedentary controls"
Resultado	cytokines, interleukins, "systemic inflammatory response syndrome", inflammation, "tumor necrosis factors", hormones, androgens, estrogens, testosterone, progesterone, "luteinizing hormone", "follicle stimulating hormone"	"inflammatory response", IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, OR IL-17
Diseño	"case-control studies", "retrospective studies", "control groups", "cross-sectional studies", prevalence,	"case-control", "cross-sectional", "transversal study", "clinical trial", "controlled clinical trial"

Cuando la DEN no ha sido evaluada directamente, ha sido estudiada mediante indicadores subrogados⁸: bajo índice del gasto energético en reposo²³, desórdenes alimentarios, disfunción menstrual, entrenamiento prolongado, bajo índice de masa corporal, participación en deportes “magros” (i.e. calificación competitiva o estética con base en la percepción de una composición corporal ideal)⁸. Por lo tanto, estos indicadores fueron considerados en la estrategia de búsqueda.

La IIE fue considerada a partir de estudios que evaluaron citocinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias (FNT- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-17)²⁴. Las concentraciones de las hormonas del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal (FSH, LH, estradiol, progesterona, testosterona) fueron consideradas como indicadores de CHS⁸. No hubo restricciones del método de evaluación de hormonas o citocinas.

Selección de estudios, criterios de inclusión y exclusión

Se elaboró una hoja de selección de artículos potenciales para la revisión sistemática con base en la metodología “PICOS”^{22,25} y, por medio de un consenso del equipo de investigación, se excluyeron estudios no relevantes o clasificados como dudosos. Se incluyeron estudios en los que se evaluó la asociación del BEN negativo o de la DEN baja con la IIE o CHS de atletas adultos (≥ 18 años) con diferente experiencia deportiva (i.e., amateur, universitarios o alto rendimiento). Se consideraron estudios experimentales y, debido a posibles conflictos éticos por la naturaleza de la exposición y por la mayoría de producción científica en el campo, estudios observacionales. Se incluyeron estudios cuyo objetivo no fuera evaluar la asociación entre las variables de interés.

Los criterios de elección fueron: artículos con la descarga del texto completo disponible, en español o inglés y realizados con humanos adultos. Aunque no se estableció un rango de tiempo en la estrategia de búsqueda, el estudio más antiguo fue de 1986. Se excluyeron estudios realizados con personas con enfermedades y sin acceso a la descarga del texto completo, documentos no publicados o que no se adecuaron al tema de estudio.

Extracción y síntesis de datos

La información de los documentos incluidos se encuentra compilada y resumida en los Materiales Adicionales (tablas MA2 a MA4).

Calidad de los estudios analizados y riesgo de sesgo

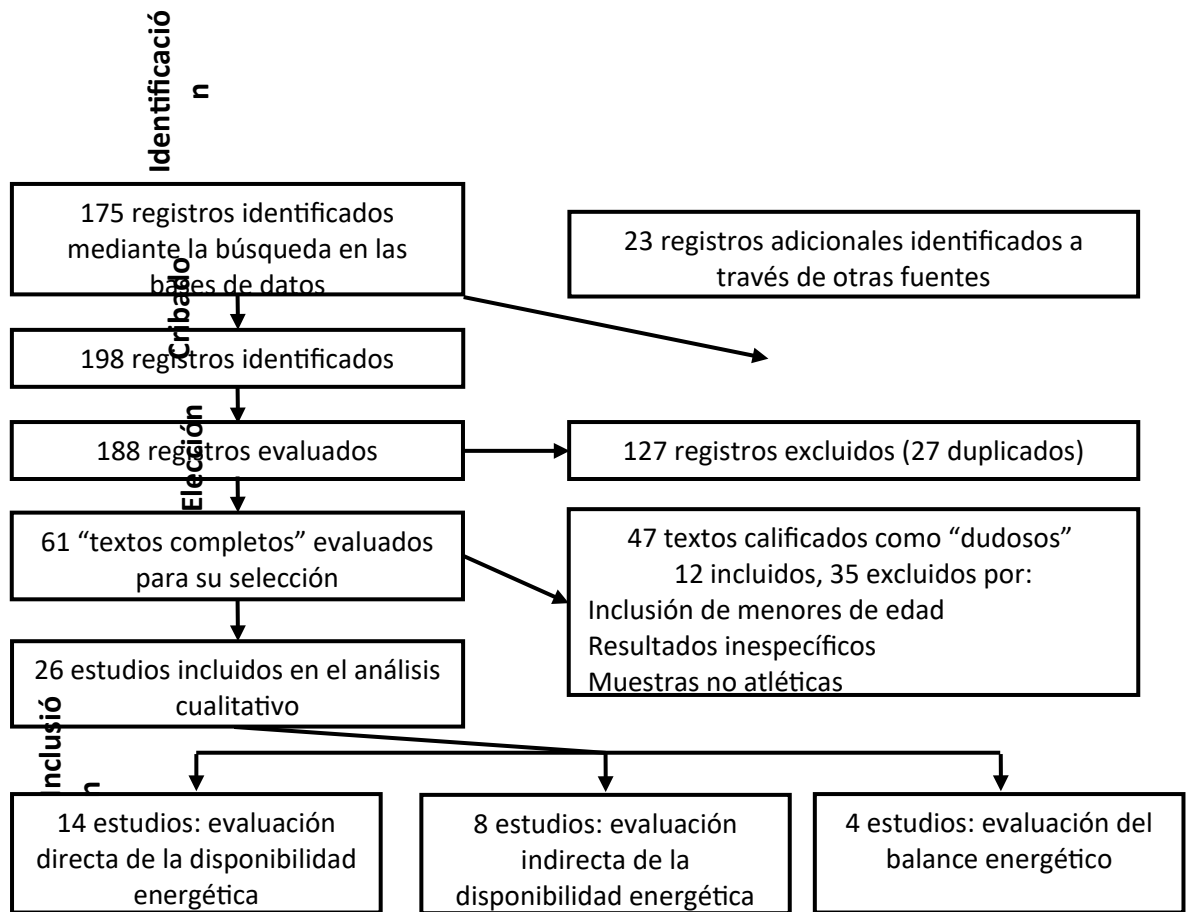
Se realizó una revisión de la calidad y riesgo de sesgo de los documentos (Materiales Adicionales: Tabla MA5; Figura MA1) utilizando las herramientas de evaluación crítica²⁶ para este tipo de revisiones²⁷. Debido a que se incluyeron estudios observacionales, el principal riesgo de sesgo es

propio del diseño (i.e., no se puede determinar causalidad), y no de indicadores del riesgo de error de estudios experimentales²².

RESULTADOS

Se identificaron 175 referencias a partir de la búsqueda, se incluyeron 23 registros adicionales identificados a través de otras fuentes (p.ej., recomendaciones de profesionales de inmunología y endocrinología), por lo que se identificaron 198 registros (Figura 1). No se tuvo acceso a 10 documentos. Se revisaron 188 estudios y se excluyeron 127 por no cumplir con los criterios de inclusión o por ser duplicados. Se evaluaron 61 textos, 47 documentos fueron clasificados como dudosos y se excluyeron 35. Finalmente, se incluyeron 26 estudios.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA sobre la inclusión y exclusión de estudios.



Nota: Algunos estudios evaluaron una o más de las variables independientes (i.e., la disponibilidad energética, el balance energético y/o la evaluación indirecta de la disponibilidad energética), sin embargo, no se consideraron para incluirse en los últimos tres recuadros.

Características de los participantes

El 47,0% de los estudios incluidos tuvo como objetivo principal analizar la asociación de la DEN y/o del BEN con indicadores de CHS e IIE de atletas. Los deportes incluidos fueron: carrera de fondo o medio fondo (30,8%), judo (7,7%), remo (7,7%), ballet (3,8%), fisicoculturismo (3,8%). No se especificó la disciplina deportiva en el 30,8% de los estudios y se incluyó más de un deporte en el 15,4%. La experiencia deportiva de los atletas fue heterogénea: alto rendimiento (57,1%), universitarios (17,1%), amateur o recreativos (11,4%) o no se especificó (14,3%). El volumen del entrenamiento fue reportado en el 90,9% de los trabajos. El 79,4% de los estudios no reportaron el periodo de preparación física en el que se encontraban los atletas y éste fue disímil en el resto de los documentos: preparatorio (14,3%), precompetitivo (28,6%), competitivo (14,3%) o diferentes periodos (42,8%) (Materiales Adicionales: Tablas MA2 a MA4).

En la tabla 2 se resumen los resultados de estudios en los que se analizó la influencia de la DEN baja o del BEN negativo sobre CHS e IIE.

Tabla 2. Resumen de resultados sobre la asociación de la baja disponibilidad energética y del balance energético negativo con CHSe IIE de atletas (los valores mostrados son las citas de los artículos).

	Alto rendimiento		Universitarios		Amateur o recreativos		Sin especificar nivel competitivo	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Baja disponibilidad energética								
Muestra*								
FSH	28‡	↓29‡†					30‡	31‡,32
LH	↓28‡	↓33,29‡†					30‡	31‡,32
Testosterona	28‡	35‡,36‡,37‡				39	↓34‡	
Progesterona		↓38					↓30‡	
Estradiol		35‡					↓34‡	31‡,32
		↓40‡,35‡,29‡†						31‡,32
Amenorrea		37‡,36‡		↑42‡§				32
		↑41,23‡§						
IL1-β					↑11			↓14‡
IL-6		40‡			↑11			↓14‡
IL-8					↑11			↓14‡
IL-10					↑11			↑14‡
IL-12p70					11			↓14‡
FNT-α		↓40‡			11			↓14‡
Muestra**								
FSH	28‡							
LH	28‡						↓34‡	
Testosterona	↑28‡						↑34‡	
Amenorrea				43				
Balance energético negativo								
Muestra*								

Testosterona	↓44,45†,46 47			
Progesterona				↓48
Estradiol		↓48		
Amenorrea		33	↑43†	32
				↑48
IL-6	44			
FNT-α	44			
Muestra**				
Testosterona	↑44			
	↓46			
IL-6	↑44		↑49	
FNT-α	↑44		↑49	

Abreviaturas: FSH, hormona foliculoestimulante; LH, hormona luteinizante; IL-, interleucina; FNT-α, factor de necrosis tumoral alfa; ↓, disminución; ↑, aumento; , sin asociación. *Muestra en condiciones de reposo; **Muestra post-esfuerzo físico; ‡, indicador subgrado de la DEN; †, resultados a partir de la observación de los resultados pero no se analizó asociación en el estudio; §, riesgo de presentar la condición.

DEN baja y CHS en hombres

Evaluación indirecta de la DEN (en reposo)

En atletas clasificados con hipogonadismo relacionado con el ejercicio, la DEN estuvo asociada con menores concentraciones de testosterona, aunque no con la LH ni con la FSH³⁰.

Evaluación indirecta de la DEN (en reposo y post-esfuerzo)

En deportistas de resistencia de alto rendimiento, la DEN baja se asoció con menor frecuencia y amplitud de pulso de LH en condiciones de reposo, pero sin diferencias con la FSH y testosterona. Mientras que, hubo mayor concentración de testosterona post-esfuerzo, pero sin diferencias en LH y FSH²⁸. En atletas de resistencia de los que no se especificó su nivel competitivo³⁴, aumentó la concentración de testosterona y disminuyó la de LH de deportistas con DEN baja, post-esfuerzo físico.

DEN baja y CHS en mujeres

Evaluación directa de la DEN (en reposo)

En atletas de resistencia de alto rendimiento, aquellas con DEN baja presentaron menores concentraciones de LH³³ y testosterona³⁸, pero no de estradiol³⁸. Atletas de remo de alto rendimiento⁴⁰, tuvieron una DEN óptima y adecuadas concentraciones de estradiol durante toda la temporada, sin embargo, aunque no se estimaron asociaciones entre estas variables, se identificó que cuando la DEN fue más baja, también lo fue la concentración de estradiol. En atletas recreativas en las que no se especificó la disciplina deportiva³⁹, no hubo asociación entre la DEN con la testosterona en saliva.

En atletas de alto rendimiento de disciplinas de resistencia⁴¹, se observó mayor proporción de amenorrea en deportistas con DEN baja. Sin embargo, esto no ocurrió en atletas universitarias en deportes de resistencia⁴³ y en deportistas de las que no se especificó su nivel competitivo³².

Evaluación indirecta de la DEN (en reposo)

En deportes de resistencia de alto rendimiento, mujeres con amenorrea presentaron menores concentraciones de estradiol³⁵, pero sin diferencias en las concentraciones de testosterona³⁶ y progesterona^{35,36}. En un estudio prospectivo²⁹, después de 5 meses de entrenamiento, aumentó la prevalencia de riesgo de DEN baja y la deficiencia de estradiol, LH y FSH; pero disminuyó la proporción de bajo GER.

Con atletas de alto rendimiento en los que no se especificó la disciplina deportiva²³, aquellas con bajo índice GER presentaron mayor riesgo de amenorrea y DEN baja, y el número de condiciones asociadas con DEN baja (p.ej., desorden alimentario o baja densidad mineral ósea).

En atletas de resistencia univertarias con desórdenes alimentarios, el riesgo de presentar amenorrea fue 4,6 mayor en quienes tuvieron mayores puntuaciones de síntomas de trastornos de la alimentación⁴².

En atletas de deportes de resistencia de alto rendimiento³⁶ y recreativas-universitarias³⁷, no hubo asociación entre los desórdenes alimentarios con la concentración de testosterona y la presencia de amenorrea. En estudios en los que no se especificó el nivel competitivo de atletas de resistencia^{31,32}, no hubo asociación entre la presencia de amenorrea con la LH, FSH, estradiol y progesterona.

DEN baja e IIE en hombres

Evaluación directa de la DEN (en reposo)

En atletas amateur de deportes de resistencia¹¹, se identificaron correlaciones negativas y de baja a moderada fuerza entre la IL-6 e IL-8 con la IE, de macronutrientos y de vitaminas y minerales, además de una asociación entre la DEN baja con mayores concentraciones de FNT- α e IL-1 β , pero sin asociaciones con IL-6, IL-8, IL-10 e IL-12p70.

DEN baja e IIE de mujeres

Evaluación directa de la DEN (en reposo)

Atletas de remo de alto rendimiento⁴⁰ tuvieron adecuadas concentraciones de estradiol cuando tuvieron una DEN óptima. En la última semana de preparación física se observó menor DEN y en ese momento el FNT- α fue menor, pero sin diferencias en la concentración de IL-6, aunque no se analizaron asociaciones entre estas variables.

En mujeres de deportes atléticos o gimnásticos en los que no se especificó la experiencia deportiva¹⁴, durante un periodo de pérdida de peso se observaron menores concentraciones de FNT- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-12p70, pero mayores de IL-10. Cuando se recuperó el peso perdido, la mayoría de citocinas regresaron a los valores basales, excepto el FNT- α .

BEN negativo y CHS de hombres

Biomarcadores evaluados en reposo

En atletas de resistencia de alto rendimiento⁴⁷, no hubo relación entre la concentración de testosterona con el BEN negativo. Similar a lo anterior, en un estudio experimental con fisicoculturistas amateur⁴⁵, aunque los autores no analizaron asociaciones entre variables, se observó que la concentración de testosterona fue menor cuando hubo mayor restricción energética.

Biomarcadores evaluados en reposo y post-esfuerzo

En atletas de alto rendimiento de judo^{44,46}, el BEN negativo se asoció con menores concentraciones de testosterona en condiciones basales. Sin embargo, los resultados son inconsistentes con respecto a la respuesta de la testosterona post-esfuerzo, ya que en un estudio⁴⁴ aumentó la concentración de testosterona inmediatamente post-esfuerzo físico. Mientras que, en otro estudio⁴⁶, la testosterona disminuyó 10 minutos post-esfuerzo.

BEN negativo y CHS en mujeres

Biomarcadores evaluados en reposo

En deportistas de resistencia de alto rendimiento³³ y de quienes no se especificó el nivel competitivo³², no hubo una asociación entre el BEN con la presencia de amenorrea. Sin embargo, en deportistas de resistencia universitarias⁴³, el BEN negativo fue mayor en mujeres con amenorrea, aunque los autores no probaron formalmente las diferencias entre grupos. En deportistas en las que no se especificó la disciplina deportiva que practicaban ni el nivel competitivo⁴⁸, el BEN negativo se relacionó con mayor presencia de amenorrea y menores concentraciones de estradiol.

BEN negativo e IIE en hombres

BEN y biomarcadores (evaluación en reposo y post-esfuerzo)

En atletas de judo de alto rendimiento⁴⁴, en condiciones basales no hubo asociación entre el BEN negativo con las concentraciones de citocinas pro-inflamatorias, sin embargo, éstas aumentaron post-esfuerzo físico. En atletas de remo universitarios⁴⁹, la concentración de citocinas pro-inflamatorias fue mayor post-esfuerzo físico, en momentos de la preparación física donde hubo menor IE.

DISCUSIÓN

El objetivo de esta revisión fue el de examinar la relación del BEN negativo o la DEN baja con la IIE y CHS en atletas, considerando la experiencia deportiva. Se obtuvieron asociaciones similares entre el BEN o la DEN (evaluada directamente) con las concentraciones basales de testosterona, de FNT- α y con la presencia de amenorrea, pero no con las de estradiol e IL-6. Mientras que, la DEN evaluada directamente, comparada con indicadores subrogados de DEN baja, se asoció con CHS en menos estudios (6 versus 11). Además, la experiencia deportiva parece influir en la IIE o en CHS, ya que, en atletas de alto rendimiento, comparados con deportistas menos experimentados, se observó que hubo diferencias en las concentraciones basales de testosterona, LH, FSH, estradiol, FNT- α , IL-6 y con la presencia de amenorrea, pero no en la de progesterona.

Burke y Lundy³, han promovido el uso de la DEN, en lugar del BEN, debido a que la IE y la TAE pueden controlarse por los atletas, facilitando la estimación de la DEN, ya que no requiere del cálculo de todos los factores que influyen en el GET. Sin embargo, esta recomendación debe usarse con cautela ya que los resultados difieren cuando la DEN se evalúa directa- o indirectamente. El 63,64% de los estudios incluidos evaluaron la DEN directamente, aunque no existe una metodología estándar para estimar sus componentes. A continuación, se discutirá la metodología de evaluación de la DEN, ya que esto podría explicar diferencias entre estudios (Materiales Adicionales: Tablas MA2 y MA3).

La TAE es el componente del gasto energético más variable de atletas. En los estudios incluidos, ésta fue evaluada mediante diversos métodos: monitoreo de frecuencia cardiaca, equivalentes metabólicos para actividades reportadas u observadas, acelerometría. Incluso cuando se utilizó el mismo método de evaluación de la TAE, no se utilizó una metodología estándar para el análisis de los datos, lo cual podría generar diferencias en la estimación del gasto energético. Por ejemplo, en el monitoreo de la frecuencia cardiaca se usaron ecuaciones de predicción⁴⁷, se asignaron los valores de una prueba de esfuerzo a los registros del monitoreo⁴³, o no se especificó cómo se analizaron los registros³³. En el caso de la acelerometría^{32,43,47,48,50}, con excepción de un documento⁵⁰, no se reportaron los puntos de corte utilizados para definir la intensidad de la actividad a partir de las cuentas. Por lo tanto, aunque no se puede recomendar un método estándar para la estimación de la TAE, futuros estudios deberían de utilizar un método que haya sido validado con muestras de atletas.

La información de la IE ha sido recolectada a partir de diferentes técnicas (cuestionarios de frecuencia de consumo^{30,42}, registro de alimentos^{32,33,38,41,43,45,47,48}, recordatorio de 24 horas⁵⁰) y durante diferentes lapsos de tiempo (7 días (50,0%), 3 días (28,6%) y 4 días (14,3%)). Además, la IE de atletas difiere entre etapas de la preparación física⁵¹. Sin embargo, la comparabilidad también puede ser limitada cuando se utilizan diferentes bases de datos del contenido nutrimental de energía (bancos de datos de los alimentos de sus países^{33,41,46} versus base de datos del Departamento de Agricultura de Estados Unidos^{11,42}). Por lo tanto, se recomienda recolectar la información durante 3 a 14 días⁵² y usar programas computacionales validados, como el software ASA-24⁵³⁻⁵⁶.

El 78,6% de los estudios evaluó la MLG por medio de DXA, pero solo un estudio⁵⁰ reportó el protocolo de escaneo utilizado. Se ha recomendado el uso de protocolos estandarizados para los escaneos⁵² ya que la posición del cuerpo puede producir subestimaciones de la masa grasa y sobre-estimación de la MLG⁵⁷. El protocolo de Nana y cols.⁵⁸, es el más recomendable para escaneos con DXA⁵⁹, por lo que sugerimos ampliamente su uso en futuros estudios.

A pesar de que el consenso del Comité Olímpico Internacional¹ se ha basado en algunos estudios que usaron indicadores subrogados de la DEN, existe variabilidad en el uso de instrumentos o los criterios de clasificación o interpretación (Materiales Adicionales: Tabla MA6). Por lo tanto, no se motiva al uso de éstos como indicadores de la DEN baja, ya que su presencia no necesariamente implica que la persona se encuentra en una situación de DEN baja.

Los resultados de esta revisión sugieren que la influencia del BEN o la DEN sobre la IIE y CHS puede variar por diferencias en metodologías de evaluación e interpretación de biomarcadores (en reposo o post-esfuerzo). Por lo tanto, la comparación entre estudios resulta complicada y a esto podría atribuirse la variabilidad en los resultados obtenidos entre estudios.

Las técnicas de análisis de biomarcadores de CHS fueron el inmunoensayo^{28,31,33,34,36,45,46,60} y ELISA^{30,32,37,40,44} (Materiales Adicionales: Tabla MA6). Mientras que, en el caso de indicadores de la IIE, la técnica ELISA^{40,44,49} fue el principal método de análisis. No hay una técnica estándar para la evaluación de los biomarcadores; lo que podría implicar diferencias entre estudios y dificultar su comparación. La elección del método dependerá de los recursos económicos y materiales de los equipos de investigación. Por lo que, no se puede recomendar un método estándar para futuros estudios, pero se debe de asegurar que los análisis sean realizados apropiadamente.

A pesar de la escasa información sobre valores de referencia de biomarcadores de atletas⁶¹, el uso de puntos de corte a partir de límites inferiores de normalidad^{38,62}, de los establecidos por fabricantes o de población promedio puede ser inapropiado⁵² o puede sesgar la interpretación⁶³ debido a la amplia variabilidad en valores de biomarcadores entre deportistas⁶⁴. Las diferencias en la interpretación de biomarcadores podrían sesgar la comparación de estudios donde se categoricen las variables, por lo que recomendamos ampliamente que futuros estudios analicen los biomarcadores como variables continuas.

El 76,9% de los estudios evaluaron los biomarcadores en condiciones de reposo y el resto los evaluó post-esfuerzo (tabla 2). Hubo diferencias en los cuidados previos a las evaluaciones basales: entrenamiento de ligera a moderada intensidad un día previo³³ o evitar realizar ejercicio 12 horas^{50,65} a 24 horas^{23,49} previas. Esto podría influir en la recolección e interpretación de datos ya que, algunos biomarcadores pueden alterarse post- esfuerzo⁵² y demorar 24 a 72 horas en regresar a valores basales^{11,66}. Por lo tanto, se sugiere que futuros estudios consideren y reporten los cuidados previos a la evaluación basal de biomarcadores.

Una posible limitación de la revisión es que la mayoría de los estudios incluidos no tenían como objetivo evaluar la asociación de la DEN o del BEN con indicadores de la IIE y CHS, por lo que algunos de los resultados fueron obtenidos por la interpretación de tablas e identificación de tendencias. Una fortaleza es que, hasta el conocimiento de los autores, es el primer estudio de revisión que considera importante la etapa de preparación física de deportistas. Se han observado cambios en los hábitos alimentarios⁵², del GET e IE⁵¹, así como en adaptaciones metabólicas⁶⁷ y en biomarcadores^{68,69} durante la preparación física de atletas. Por lo anterior, sugerimos que futuras investigaciones analicen cambios en indicadores de CHS y la IIE en diferentes etapas de preparación física de atletas.

CONCLUSIONES

En condiciones de reposo, atletas de alto rendimiento con DEN baja tuvieron menores concentraciones de FSH, LH y estradiol; pero sin diferencias en las concentraciones de testosterona y progesterona; y mayor presencia de amenorrea. En evaluaciones post-esfuerzo, atletas con DEN baja no presentaron cambios en las concentraciones de FSH y LH, pero sí aumento de la testosterona. Teniendo en mente el aumento de testosterona, ésta no presentó un cambio consistente post-esfuerzo de atletas de alto rendimiento con BEN negativo. En el caso de

la IIE, las asociaciones de la DEN con la IL-6 y el FNT- α fueron inconsistentes. Mientras que, atletas masculinos de alto rendimiento con BEN negativo, no tuvieron diferencias en las concentraciones de IL-6, FNT- α en reposo, pero aumentaron post-esfuerzo. En general, en condiciones de reposo, atletas de alto rendimiento con BEN negativo o con DEN baja, presentaron menores concentraciones de LH y estradiol, pero no de progesterona e IL-6; aunque resultados inconsistentes sobre la testosterona, FSH, FNT- α y la presencia de amenorrea. Tales resultados fueron diferentes en deportistas menos entrenados para las concentraciones basales de LH, estradiol, FSH e IL-6; lo cual sugiere que la experiencia deportiva debe de considerarse al estudiar la relación del BEN o la DEN sobre la IIE y CHS de atletas. La metodología de evaluación o interpretación de los componentes del BEN, la DEN y de biomarcadores parecen determinar inconsistencias entre resultados. Con el objetivo de promover el uso de la DEN sobre el BEN como indicador de una adecuada función fisiológica y física de atletas, futuras investigaciones deberían enfocarse en establecer un protocolo de evaluación estándar y relativamente sencillo para estimar los componentes de la DEN; así como estudiar la influencia de la DEN baja y del BEN negativo sobre IIE, debido a que actualmente existe poca evidencia científica.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Los autores son responsables de la investigación y han participado en el concepto, diseño, análisis e interpretación de los datos, escritura y corrección del manuscrito.

FINANCIACIÓN

Los autores expresan que no ha existido financiación para realizar este estudio.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en la elaboración del manuscrito.

REFERENCIAS

- (1) Mountjoy M, Sundgot-Borgen J, Burke L, Ackerman KE, Blauwet C, Constantini N, et al. International Olympic Committee (IOC) Consensus Statement on Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S): 2018 Update. *Br J Sports Med.* 2018; 52(11):687-697.
- (2) Westerterp KR. Exercise, energy balance and body composition. *Eur J Clin Nutr.* 2018; 72(9):1246-50.
- (3) Burke LM, Lundy B, Fahrenholtz IL, Melin AK. Pitfalls of Conducting and Interpreting Estimates of Energy Availability in Free-Living Athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2018; 28(4):350-63.
- (4) Mountjoy M, Sundgot-Borgen J, Burke L, Carter S, Constantini N, Lebrun C, et al. The IOC consensus statement: beyond the Female Athlete Triad--Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S). *Br J Sports Med.* 2014;48(7):491-7.
- (5) Melin AK, Heikura IA, Tenforde A, Mountjoy M. Energy Availability in Athletics: Health, Performance, and Physique. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2019; 29(2):152-64.
- (6) Bermon S, Castell LM, Calder PC, Bishop NC, Blomstrand E, Mooren FC, et al. Consensus Statement Immunonutrition and Exercise. *Exerc Immunol Rev.* 2017;23:8-50.
- (7) Ackerman KE, Stellingwerff T, Elliott-Sale KJ, Baltzell A, Cain M, Goucher K, et al. #REDS (Relative Energy Deficiency in Sport): time for a revolution in sports culture and systems to improve athlete health and performance. *Br J Sports Med.* 2020;54(7):369-70.
- (8) Elliott-Sale KJ, Tenforde AS, Parziale AL, Holtzman B, Ackerman KE. Endocrine Effects of Relative Energy Deficiency in Sport. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2018; 28(4):335-49.
- (9) Fragala MS, Kraemer WJ, Denegar CR, Maresh CM, Mastro AM, Volek JS. Neuroendocrine-immune interactions and responses to exercise. *Sports Med.* 2011;41(8):621-39.
- (10) Wong HK, Hoermann R, Grossmann M. Reversible male hypogonadotropic hypogonadism due to energy deficit. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;91(1):3-9.
- (11) Passos BN, Lima MC, Sierra APR, Oliveira RA, Maciel JFS, Manoel R, et al. Association of Daily Dietary Intake and Inflammation Induced by Marathon Race. *Mediators Inflamm.* 2019; 2019:1537274.
- (12) Hackney AC. Hypogonadism in Exercising Males: Dysfunction or Adaptive-Regulatory Adjustment? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11:11.

- (13) Kreher JB, Schwartz JB. Overtraining syndrome: a practical guide. *Sports health*. 2012;4(2):128-38.
- (14) Sarin HV, Gudelj I, Honkanen J, Ihalainen JK, Vuorela A, Lee JH, et al. Molecular Pathways Mediating Immunosuppression in Response to Prolonged Intensive Physical Training, Low-Energy Availability, and Intensive Weight Loss. *Front Immunol*. 2019; 10:907.
- (15) Malm C. Exercise-induced muscle damage and inflammation: fact or fiction? *Acta Physiol Scand*. 2001; 171(3):233-9.
- (16) Hackney AC, Koltun KJ. The immune system and overtraining in athletes: clinical implications. *Acta Clin Croat*. 2012; 51(4):633-41.
- (17) Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci*. 2002; 966:290-303.
- (18) Philippou A, Maridaki M, Psarros C, Koutsilieris M. Systemic Responses of Inflammation-Related Factors Following Eccentric Exercise in Humans. *AJSS*. 2018;6(2):32-7.
- (19) Filella X, Molina R, Ballesta AM. Estructura y función de las citocinas. *Medicina Integral*. 2002;39(2):63-71.
- (20) Scheffer DDL, Latini A. Exercise-induced immune system response: Anti-inflammatory status on peripheral and central organs. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2020;1866(10):165823.
- (21) Logue D, Madigan SM, Delahunt E, Heinen M, Mc Donnell S-J, Corish CA. Low Energy Availability in Athletes: A Review of Prevalence, Dietary Patterns, Physiological Health, and Sports Performance. *Sports Med*. 2018;48(1):73-96.
- (22) Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000100-e.
- (23) Staal S, Sjödín A, Fahrenholtz I, Bonnesen K, Melin AK. Low RMR(ratio) as a Surrogate Marker for Energy Deficiency, the Choice of Predictive Equation Vital for Correctly Identifying Male and Female Ballet Dancers at Risk. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2018;28(4):412-8.
- (24) Suzuki K. Cytokine Response to Exercise and Its Modulation. *Antioxidants (Basel)*. 2018;7(1):17.

- (25) González IG, Urrútia G, Alonso-Coello P. Enfoque: Métodos contemporáneos en bioestadística (III). Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64(8):688-96.
- (26) Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, Currie M, Qureshi R, Mattis P, Lisy K, Mu P-F. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. En: Aromataris E, Munn Z (Editors). *JBIManual for Evidence Synthesis*. JBI, 2020. Disponible en: <https://jbi.global/critical-appraisal-tools>
- (27) Pollock A, Berge E. How to do a systematic review. *Int J Stroke*. 2018;13(2):138-56.
- (28) MacConnie SE, Barkan A, Lampman RM, Schork MA, Beitins IZ. Decreased hypothalamic gonadotropin-releasing hormone secretion in male marathon runners. *N Engl J Med*. 1986;315(7):411-7.
- (29) Sygo J, Coates AM, Sesbreno E, Mountjoy ML, Burr JF. Prevalence of Indicators of Low Energy Availability in Elite Female Sprinters. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2018;28(5):490-6.
- (30) Hooper DR, Kraemer WJ, Saenz C, Schill KE, Focht BC, Volek JS. The presence of symptoms of testosterone deficiency in the exercise-hypogonadal male condition and the role of nutrition. *Eur J Appl Physiol*. 2017;117(7):1349-57.
- (31) Laughlin GA, Yen SS. Nutritional and endocrine-metabolic aberrations in amenorrheic athletes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(12):4301-9.
- (32) Cialdella-Kam L, Guebels CP, Maddalozzo GF, Manore MM. Dietary intervention restored menses in female athletes with exercise-associated menstrual dysfunction with limited impact on bone and muscle health. *Nutrients*. 2014;6(8):3018-39.
- (33) Melin A, Tornberg AB, Skouby S, Moller SS, Sundgot-Borgen J, Faber J, et al. Energy availability and the female athlete triad in elite endurance athletes. *Scand J Med Sci Sports*. 2015;25(5):610-22.
- (34) McColl EM, Wheeler GD, Gomes P, Bhambhani Y, Cumming DC. The effects of acute exercise on pulsatile LH release in high-mileage male runners. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1989;31(5):617-21.
- (35) Shimizu K, Suzuki N, Nakamura M, Aizawa K, Imai T, Suzuki S, et al. Mucosal immune function comparison between amenorrheic and eumenorrheic distance runners. *J Strength Cond Res*. 2012;26(5):1402-6.

- (36) Tornberg ÅB, Melin A, Koivula FM, Johansson A, Skouby S, Faber J, et al. Reduced Neuromuscular Performance in Amenorrheic Elite Endurance Athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2017;49(12):2478-85.
- (37) Meng K, Qiu J, Benardot D, Carr A, Yi L, Wang J, et al. The risk of low energy availability in Chinese elite and recreational female aesthetic sports athletes. *J Int Soc Sports Nutr.* 2020;17(1):13.
- (38) Heikura IA, Uusitalo ALT, Stellingwerff T, Bergland D, Mero AA, Burke LM. Low Energy Availability Is Difficult to Assess but Outcomes Have Large Impact on Bone Injury Rates in Elite Distance Athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2018;28(4):403-11.
- (39) Black K, Slater J, Brown RC, Cooke R. Low Energy Availability, Plasma Lipids, and Hormonal Profiles of Recreational Athletes. *J Strength Cond Res.* 2018;32(10):2816-24.
- (40) Kurgan N, Logan-Sprenger H, Falk B, Klentrou P. Bone and Inflammatory Responses to Training in Female Rowers over an Olympic Year. *Med Sci Sports Exerc.* 2018;50(9):1810-7.
- (41) Melin A, Tornberg ÅB, Skouby S, Møller SS, Faber J, Sundgot-Borgen J, et al. Low-energy density and high fiber intake are dietary concerns in female endurance athletes. *Scand J Med Sci Sports.* 2016;26(9):1060-71.
- (42) Cobb KL, Bachrach LK, Greendale G, Marcus R, Neer RM, Nieves J, et al. Disordered eating, menstrual irregularity, and bone mineral density in female runners. *Med Sci Sports Exerc.* 2003;35(5):711-9.
- (43) Schaal K, Van Loan MD, Casazza GA. Reduced catecholamine response to exercise in amenorrheic athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2011;43(1):34-43.
- (44) Abdelmalek S, Chtourou H, Souissi N, Tabka Z. Caloric Restriction Effect on Proinflammatory Cytokines, Growth Hormone, and Steroid Hormone Concentrations during Exercise in Judokas. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015:809492.
- (45) Mäestu J, Eliakim A, Jürim.e J, Valter I, Jürim.e T. Anabolic and catabolic hormones and energy balance of the male bodybuilders during the preparation for the competition. *J Strength Cond Res.* 2010;24(4):1074-81.
- (46) Degoutte F, Jouanel P, Bègue RJ, Colombier M, Lac G, Pequignot JM, et al. Food restriction, performance, biochemical, psychological, and endocrine changes in judo athletes. *Int J Sports Med.* 2006;27(1):9-18.

- (47) Torstveit MK, Fahrenholtz I, Stenqvist TB, Sylta O, Melin A. Within-Day Energy Deficiency and Metabolic Perturbation in Male Endurance Athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2018;28(4):419-27.
- (48) Fahrenholtz IL, Sjödin A, Benardot D, Tornberg Å B, Skouby S, Faber J, et al. Within-day energy deficiency and reproductive function in female endurance athletes. *Scand J Med Sci Sports.* 2018;28(3):1139-46.
- (49) Rämson R, Jürim.e J, Jürim.e T, Mäestu J. The influence of increased training volume on cytokines and ghrelin concentration in college level male rowers. *Eur J Appl Physiol.* 2008;104(5):839-46.
- (50) Civil R, Lamb A, Loosmore D, Ross L, Livingstone K, Strachan F, et al. Assessment of Dietary Intake, Energy Status, and Factors Associated With RED-S in Vocational Female Ballet Students. *Front Nutr.* 2018;5:136.
- (51) Silva AM, Matias CN, Santos DA, Thomas D, Bosy-Westphal A, Müller MJ, et al. Energy Balance over One Athletic Season. *Med Sci Sports Exerc.* 2017;49(8):1724-33.
- (52) Larson-Meyer DE, Woolf K, Burke L. Assessment of Nutrient Status in Athletes and the Need for Supplementation. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2018;28(2):139-58.
- (53) Moshfegh AJ, Rhodes DG, Baer DJ, Murayi T, Clemens JC, Rumpler WV, et al. The US Department of Agriculture Automated Multiple-Pass Method reduces bias in the collection of energy intakes. *The American journal of clinical nutrition.* 2008;88(2):324-32.
- (54) Kirkpatrick SI, Subar AF, Douglass D, Zimmerman TP, Thompson FE, Kahle LL, et al. Performance of the Automated Self-Administered 24-hour Recall relative to a measure of true intakes and to an interviewer-administered 24-h recall. *The American journal of clinical nutrition.* 2014;100(1):233-40.
- (55) Thompson FE, Dixit-Joshi S, Potischman N, Dodd KW, Kirkpatrick SI, Kushi LH, et al. Comparison of Interviewer-Administered and Automated Self-Administered 24-Hour Dietary Recalls in 3 Diverse Integrated Health Systems. *Am J Epidemiol.* 2015;181(12):970-8.
- (56) Kirkpatrick SI, Potischman N, Dodd KW, Douglass D, Zimmerman TP, Kahle LL, et al. The Use of Digital Images in 24-Hour Recalls May Lead to Less Misestimation of Portion Size Compared with Traditional Interviewer-Administered Recalls. *J Nutr.* 2016;146(12):2567-73.
- (57) Thurlow S, Oldroyd B, Hind K. Effect of Hand Positioning on DXA Total and Regional Bone and Body Composition Parameters, Precision Error, and Least Significant Change. *J Clin Densitom.* 2018;21(3):375-82.

- (58) Nana A, Slater GJ, Hopkins WG, Burke LM. Techniques for undertaking dual-energy X-ray absorptiometry whole-body scans to estimate body composition in tall and/or broad subjects. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2012;22(5):313-22.
- (59) Shiel F, Persson C, Furness J, Simas V, Pope R, Climstein M, et al. Dual energy X-ray absorptiometry positioning protocols in assessing body composition: A systematic review of the literature. *J Sci Med Sport.* 2018;21(10):1038-44.
- (60) Shimizu K, Suzuki N, Nakamura M, Aizawa K, Imai T, Suzuki S, et al. Mucosal immune function comparison between amenorrheic and eumenorrheic distance runners. *J Strength Cond Res.* 2012;26(5):1402-6.
- (61) Urdampilleta A, Martínez-Sanz JM, Lopez-Grueso R. Valoración bioquímica del entrenamiento: herramienta para el dietista-nutricionista deportivo. *Rev Esp Nutr Hum Diet.* 2013;17(2):73-83.
- (62) Hooper DR, Kraemer WJ, Stearns RL, Kupchak BR, Volk BM, DuPont WH, et al. Evidence of the Exercise-Hypogonadal Male Condition at the 2011 Kona Ironman World Championships. *Int J Sports Physiol Perform.* 2019;14(2):170-5.
- (63) Burden RJ, Pedlar CR, Lewis NA. Biomarkers in elite sport: Where innovations in technology and application combine. *Exp Physiol.* 2019;104(3):275-7.
- (64) Lee EC, Fragala MS, Kavouras SA, Queen RM, Pryor JL, Casa DJ. Biomarkers in Sports and Exercise: Tracking Health, Performance, and Recovery in Athletes. *J Strength Cond Res.* 2017;31(10):2920-37.
- (65) Roupas ND, Mamali I, Maragkos S, Leonidou L, Armeni AK, Markantes GK, et al. The effect of prolonged aerobic exercise on serum adipokine levels during an ultra-marathon endurance race. *Hormones (Athens).* 2013;12(2):275-82.
- (66) Allen J, Sun Y, Woods JA. Exercise and the Regulation of Inflammatory Responses. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015;135:337-54.
- (67) Silva AM, Matias CN, Santos DA, Thomas D, Bosity-Westphal A, Müller MJ, et al. Compensatory Changes in Energy Balance Regulation over One Athletic Season. *Med Sci Sports Exerc.* 2017;49(6):1229-35.
- (68) Walker AJ, McFadden BA, Sanders DJ, Rabideau MM, Hofacker ML, Arent SM. Biomarker Response to a Competitive Season in Division I Female Soccer Players. *J Strength Cond Res.* 2019;33(10):2622-8.

- (69) San-Millán I. Blood Biomarkers in Sports Medicine and Performance and the Future of Metabolomics. En: D'Alessandro A, editor. High-Throughput Metabolomics. Methods and protocols. New York, USA: Humana Press; 2019. p. 431-46.
- (70) Melin A, Tornberg AB, Skouby S, Faber J, Ritz C, Sjodin A, et al. The LEAF questionnaire: a screening tool for the identification of female athletes at risk for the female athlete triad. Br J Sports Med. 2014;48(7):540-5.
- (71) De Souza MJ, Nattiv A, Joy E, Misra M, Williams NI, Mallinson RJ, et al. 2014 Female Athlete Triad Coalition Consensus Statement on Treatment and Return to Play of the Female Athlete Triad: 1st International Conference held in San Francisco, California, May 2012 and 2nd International Conference held in Indianapolis, Indiana, May 2013. Br J Sports Med. 2014;48(4):289
- (72) Loucks AB, Kiens B, Wright HH. Energy availability in athletes. J Sports Sci. 2011;29(1):S7-15.

MATERIALES ADICIONALES

Tabla MA1. Estrategia de búsqueda detallada.

Medline

- athletes[MeSH Terms]/
- "college athletes"/
- "elite athletes"/
- exercise*/
- sport*/
- OR/1-5
- "energy metabolism"[MeSH Terms]
- "female athlete triad syndrome"[MeSH Terms]
- "relative energy deficiency in sport"[MeSH Terms]
- "energy expenditure"/
- "energy availability"/
- "energy balance"/
- "eating disorders"/
- "hypogonadism"/
- "leanness sport"/
- "low body mass index"/
- "low testosterone"/
- "prolonged exercise"/
- "amenorrhea"/
- "rmr ratio"/
- OR/7-20
- "sedentary controls"
- cytokines[MeSH Terms]/
- interleukins[MeSH Terms]/
- "systemic inflammatory response syndrome"/
- Inflammation/
- "tumor necrosis factors"/
- hormones, androgens/
- estrogens/
- testosterone/
- progesterone/
- "luteinizing hormone"/
- "follicle stimulating hormone"/
- "inflammatory response"/
- IL-1/
- IL-6/
- IL-8/
- IL-10/
- IL-12/
- IL-17/
- OR/23-40
- "case-control studies"[Mesh:noexp]/
- "retrospective studies"[Mesh:noexp]/
- "control groups" [Mesh:noexp]/
- "cross-sectional studies" [Mesh:noexp]/
- prevalence[Mesh:noexp]/
- transversal study[TIAB]/
- "Clinical Trial"[PT:NoExp]/
- **"controlled clinical trial"[pt]/**
- OR/42-49
- 6 AND 21
- 22 AND 51
- 41 AND 52
- 50 AND 53
- Límites (español AND inglés AND humanos AND adultos (+19 años))

Tabla MA2. Resumen de estudios sobre la evaluación directa de la disponibilidad energética y de CHS e IIE en diferentes muestras de atletas.

Población, edad/Deporte (nivel; volumen de entrenamiento, periodo de preparación física)	Disponibilidad energética			Indicadores de cambios de biomarcadores u otras variables	Resultados
	MLG	IE	GEE		
<p>CAS: 9 hombres, \bar{x}=36,3 años/carrera de larga distancia (NE; 81 km/sem durante 12 meses, NE),</p> <p>CON: 8 hombres, \bar{x}=30,8 años/(NE; sin competencias durante 12 meses, NE)³⁰</p>	DXA	<p>FCA (NE duración)</p> <p>Análisis: software <i>Nutritionist Pro</i></p>	METs	<p>TESTO, LH, FSH</p> <p>Síntomas de hipogonadismo: <i>Aging Male Symptoms</i> (mes previo)</p> <p>Método: ELISA</p>	<p>CAS: ↑síntomas de hipogonadismo*</p> <p>CAS: ↓TESTO*, ↓DEN*</p> <p>Sin diferencias en LH y FSH, frecuencia de pulso de LH, amplitud de pulso de FSH**</p>
<p>59 atletas (59,0% mujeres), 18-40 años/medio fondo y carrera de larga distancia (AR; \bar{x}=90-117 km/sem, precompetitivo)³⁸</p>	DXA	<p>Registros (7 días)</p> <p>Análisis: software <i>Nutriflow y Food Processor</i></p>	METs	<p>TESTO, ESTRA</p> <p>Amenorrea: <i>Low Energy Availability in Females Questionnaire</i>, LEAF-Q</p> <p>Baja TESTO: <i>Trial tool</i></p> <p>Método: análisis inmunológico quimio-luminométrico</p>	<p>CAS mujeres (37%), CAS hombres (40%)</p> <p>DEN baja: ↓TESTO*</p> <p>Sin diferencias en: DEN y ESTRA**</p>
<p>40 mujeres, 18-38 años/resistencia (AR; >5 veces/sem, NE)³³</p>	DXA	Reportes (7 días)	Monitores de FC y registros de entrenamientos	ESTRO, PROGE, LH, FSH, TESTO	DEN: reducida (42,5%), baja (20%)

		Análisis: software <i>Dankost</i> <i>2000</i>		DEN: <i>Low Energy Availability</i> <i>in Females Questionnaire</i> , LEAF-Q	DEN baja: ↓LH*
				Método: inmunoensayo ADVIA Centaur	No reportaron resultados de: ESTRO, PROGE, FSH, TESTO
10 mujeres, 30-31 años/resistencia (UNI; >32 km/sem, NE) ⁴³	DXA	Registros (7 días) Análisis: <i>Software</i> <i>Food</i> <i>Processor</i> <i>SQL</i>	Valores de prueba de esfuerzo: FC y EEP	Amenorrea: auto-reporte	Sin diferencias en DEN (eumenorrea: 29, amenorrea: 18 kcal/kgMLG/d)**
18 mujeres/resistencia (NE; ≥7h/sem, NE) ³²	DXA	Registros (7 días) Análisis: <i>Food</i> <i>Processor</i> <i>SQL</i>	GET: registros durante 7 días (GEE: >4 METs) y ACEL	ESTRA, LH, FSH, PROGE Amenorrea: auto-reporte Método: ELISA	Sin diferencias en: DEN, ESTRA, PROGE, LH, FSH**
31 hombres, 18-50 años/ciclismo, triatlón y carrera de fondo (AR; >4 sesiones/sem, NE) CAS: bajo índice GER (n=20), CON: índice GER normal (n=11) ⁴⁷	DXA	Registro (4 días) Análisis: <i>Dietist Net</i>	Estimación a partir de registros de la FC en el entrenamiento	TESTO Método: NE	No se evaluó asociación de: DEN con TESTO Sin diferencias en DEN de acuerdo con el índice GER**
45 mujeres, 18-38 años/NE	DXA	Registro (4	Monitoreo de	ESTRA	No se evaluó asociación de:

(AR; >5 veces/sem, NE) ⁴⁸		días) Análisis: <i>Madlog Vita o Dietist XP</i>	FC y registros de entrenamiento NEAT: ACEL	Amenorrea: <i>Low Energy Availability in Females Questionnaire</i> , LEAF-Q Método: NE	DEN evaluada con TESTO
44 mujeres, \bar{x} =22 años/NE (REC; NE, NE) ³⁹	BIA	Pesaje de alimentos (3 días) Análisis: software <i>Kai- culator</i>	METs	TESTO (saliva) Amenorrea: <i>Low Energy Availability in Females Questionnaire</i> , LEAF-Q Método: NE	Riesgo de DEN baja (54,5%) ↓DEN: Riesgo (36,3 kcal/kgMLG/d)* Sin diferencias en TESTO**
20 mujeres, \bar{x} =18 años/ballet (UNI; 30 h/sem, NE) ⁵⁰	DXA	Registro y R- 24h (7 días) Análisis: <i>software Nutritics</i>	Monitor de FC y ACEL	Amenorrea y riesgo de la triada: <i>Low Energy Availability in Females Questionnaire</i> , LEAF-Q Desorden alimentario: <i>Three Factor Eating Questionnaire</i>	Amenorrea: 40% Riesgo de triada: 60% Sin diferencias en DEN entre semana y fin de semana** No se evaluó asociación entre LEAF-Q o amenorrea con la DEN
15 mujeres, \bar{x} =27,0 años/remo (AR, 16,5-22,8 h/sem, transitorio y preparatorio) ⁴⁰	DXA	Registro por 3 días Análisis: software <i>Food Procesor Nutrition</i>	NE	ESTRA Método: ELISA	DEN óptima durante toda la preparación física ↑DEN en eval 1, ↓DEN eval 5 y eval 6 ↓ESTRA eval 3, ↑ESTRA eval

Analysis					6
					No se evaluó asociación entre DEN con ESTRA
25 mujeres, 18-38 años/carrera de media y larga distancia, triatlón y orientación (AR; >5 veces/semana, NE) ⁴¹	DXA	Reportes (7 días) Análisis: software <i>Dankost 2000</i>	Monitores de FC y registros de entrenamiento	Desorden alimentario: <i>Eating Disorder Inventory (EDI-3)</i> DEN: <i>Low Energy Availability in Females Questionnaire, LEAF-Q</i>	DEN baja: 56,0% Amenorrea: 60,0% ↓DE en grupo de DEN baja* Sin diferencias en: DEN y amenorrea** ↑desorden alimentario en amenorrea,* pero no en DEN baja
30 mujeres, 19-39 años/resistencia (AR; \bar{x} =49-128 min/sem, NE) ³⁶	DXA	Registros (7 días) Análisis: NE	Predicción a partir de FC en prueba de esfuerzo	PROGE, TESTO Método (PROGE): inmunoensayo ADVIA Centaur; Método (TESTO): Espectrometría de masas en tándem Estado hormonal: <i>Low Energy Availability in Females Questionnaire, LEAF-Q</i>	Sin diferencias en DEN y presencia de amenorrea** No se evaluó asociación entre la DEN con PROGE, TESTO

44 hombres, 30-55 años/maratón (AM; 56 km/sem, competitivo) ¹¹	NE	Registro (3 días) Análisis aplicación web: <i>dietbox</i>	NE	IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-8, IL-12p70, FNT- α Método: Citometría de flujo	DEN baja: 63.6% \uparrow IL-1 β en DEN baja (post-esfuerzo)* \uparrow FNT- α en DEN baja subclínica* Sin diferencias en: IL-6, IL-10, IL-8, IL-12p70**
15 mujeres, \bar{x} =27,0 años/remo (AR; 16,5-22,8 h/sem, transitorio y preparatorio) ⁴⁰	DXA	Registro (3 días) Análisis: <i>software Food Procesor Nutrition Analysis</i>	NE	IL-6, FNT- α Método (FNT- α): kit Milliplex MAGPIX Método (IL-6): ELISA	DEN óptima durante toda la preparación física** \uparrow DEN en eval 1, \downarrow DEN en eval 5 y 6** \uparrow FNT- α en eval 1 y eval 5, comparado con eval 6* IL-6: sin diferencias entre eval** No se evaluó asociación entre DEN con IL-6 y FNT- α
30 mujeres, \bar{x} =27,0 años/deporte estético (NE; NE, NE) ¹⁴ CAS: déficit energético y aumento de entrenamiento	NE	Registro (NE) Análisis: NE	NE	FNT- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-17 Método: Análisis Luminex multiplexado	CAS: \downarrow DEN (eval 1 a 2)* eval 1 a 2: \downarrow FNT- α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-12p70, IL-17

CON: sin dieta

eval 1 a 2: ↑ IL-10

eval 2 a 3: citocinas
regresaron a valores basales,
excepto FNT- α

Abreviaturas: MLG, masa libre de grasa; IE, ingesta energética; GEE, gasto energético durante el entrenamiento; \bar{x} , promedio; NA, no aplica; NE, no se especifica; REC, nivel recreativo; AM, nivel amateur; UNI, nivel universitario; AR, nivel alto rendimiento; CAS, casos; CON, controles; FCA, frecuencia de consumo de alimentos; DXA, absorciometría dual de rayos-x; BIA, impedancia bioeléctrica; FC, frecuencia cardíaca; EEP, escala de esfuerzo percibido; METs, equivalentes metabólicos; ACEL, acelerómetros; NEAT, termogénesis por actividades no relacionadas con el ejercicio; eval, evaluación; ↑, aumento; ↓, disminución; DEN, disponibilidad energética; BEN, balance energético; ESTRA, estradiol; TESTO, testosterona; PROGE, progesterona; LH, hormona luteinizante; FSH, hormona foliculoestimulante; IL-, interleucina; FNT- α , factor de necrosis tumoral – alfa; eval; evaluación; kcal/kgMLG/d, kilocalorías por cada kilogramo de masa libre de grasa. * $p < 0,050$; ** $p > 0,050$

Tabla MA3. Resumen de estudios sobre la evaluación indirecta de la disponibilidad energética y de CHS en diferentes muestras de atletas.

Población, edad/Deporte (nivel; volumen de entrenamiento, periodo de preparación física)	Disponibilidad energética	Indicadores de cambios de hormonas sexuales u otras variables	Resultados
91 mujeres, 18-25 años/carrera de larga distancia (UNI; >64 km/sem, NE) ⁴²	Desorden alimentario: <i>Eating Disorder Inventory</i> (EDI-3)	Amenorrea: auto-reporte	Amenorrea: 36,26% Amenorrea: ↑desorden alimentario*
CAS: 6 hombres, \bar{x} =30,5 años/carrera de larga distancia (NE; >80 km/sem, NE) CON: 6 hombres, \bar{x} =32,9 años/sedentarias ³⁴	Entrenamiento prolongado	TESTO y LH Método: radioinmunoensayo	CON: ↑TESTO y ↑LH (basal) CAS: ↓LH (post-ejercicio) CAS: ↑TESTO (post-ejercicio)
24 mujeres, 18-36 años/carrera y triatlón; 8 sedentarias eumenorreicas (GEE <100 kcal/d), 8 ciclistas amenorreicas (NE; GEE >500 kcal/d, NE), 8 ciclistas eumenorreicas (NE; GEE >500 kcal/d, NE) ³¹	Amenorrea: historia menstrual	LH, FSH Método: radioinmunoensayo	↑GEE de atletas amenorreicas* Sin diferencias en: LH y FSH**
30 mujeres, 19-39 años/resistencia (AR; \bar{x} =49-128 min/sem, NE) ³⁶	Amenorrea: historia menstrual; <i>Low Energy Availability in Females Questionnaire</i> , LEAF-Q	PROGE, TESTO Método (PROGE): inmunoensayo ADVIA Centaur; Método (TESTO):	Amenorrea: 46,6% Sin diferencias en: PROGE y TESTO

		espectrometría de masas en tándem	con amenorrea**
21 mujeres, 19-20 años/corredores de distancia (AR/UNI; \bar{x} =100-134 km/sem, NE) ⁶⁰	Amenorrea: historia menstrual	ESTRA, PROGE Método: radioinmunoensayo	↓ESTRA en amenorrea* Sin diferencias en PROGE entre mujeres con/sin amenorrea** Amenorrea: ↓frecuencia menstrual*
CAS: 6 hombres, \bar{x} =25,0 años/maratón (AR; 125-200 km/sem, NE) CON: 13 hombres, \bar{x} =25,7 años/carrera (REC; <5 km/sem, NE) ²⁸	Entrenamiento prolongado	LH, FSH, TESTO Método (LH, FSH): radioinmunoensayo de doble anticuerpo Método (TESTO): radioinmunoensayo	CAS: ↓LH (frecuencia y amplitud de pulso)* CAS: Sin diferencias basales en LH, FSH y TESTO** ↑TESTO: durante 2 h de ejercicio y 60 min post-ejercicio* Sin diferencias en LH y FSH durante y post-esfuerzo**
13 mujeres, \bar{x} =21 años/carrera de potencia y salto de altura (AR; \bar{x} =15 h/sem, transitorio (PRE) y específico (POST)) ²⁹	<i>Low Energy Availability in Females Questionnaire</i> , LEAF-Q; bajo índice GER; amenorrea: autoreporte	FSH, LH, ESTRA Método: NE	↑LEAF-Q: 23% a 39% Amenorrea: 0% a 0% ↓Bajo índice GER: 15% a 8% ↑ESTRA bajo: 0% a 31% ↑LH baja: 0% a 23%

			↑FSH baja: 15% a 23%
40 deportistas (mujeres=50%), 18-40 años/(AR; NE, NE) ²³	Bajo índice GER	Amenorrea: <i>Low Energy Availability in Females Questionnaire</i> , LEAF-Q Desorden alimentario: <i>Eating Disorder Inventory</i> (EDI-3)	Amenorrea: 40,0%; desorden alimentario: 60,0% ↑bajo índice GER: hombres (25% a 55%), mujeres (25% a 45%) ↑ LEAF-Q (40% a 71%) y ↑ amenorrea (5% a 14%) en bajo índice GER
59 atletas (59,0% mujeres), 18-40 años/medio fondo y carrera de larga distancia (AR; \bar{x} =90-117 km/sem, precompetitivo) ³⁸	Amenorrea: <i>Low Energy Availability in Females Questionnaire</i> , LEAF-Q Baja TESTO: <i>Trial tool</i>	TESTO, ESTRA Método: análisis inmunológico quimio-luminométrico	Amenorrea: ↑LEAF-Q*, ↓ESTRA* Baja TESTO: ↓TESTO* Sin diferencias en DEN baja con amenorrea** y baja TESTO**
166 mujeres, \bar{x} =20 años/AR=trampolín, gimnasia aeróbica y rítmica (n=52); REC-UNI=gimnasia aeróbica y rítmica, baile y animación(n=114) (AR y REC-UNI; 8 o 28 h/sem, NE) ³⁷	Amenorrea: <i>Low Energy Availability in Females Questionnaire</i> , LEAF-Q Desorden alimentario: <i>Eating Disorder Inventory</i> , EDI-3	TESTO Método: ELISA	↑LEAF-Q en REC-UNI*, ↑DEN baja en AR*, ↑amenorrea primaria en AR* Sin diferencias en desorden alimentario, amenorrea secundaria y oligomenorrea** Sin diferencias en DEN con desorden alimentario y TESTO**
21 mujeres, \bar{x} =20 años/resistencia (AR; NE, NE) ³⁵	Amenorrea: auto-reporte	ESTRA, PROGE	↓ESTRA: amenorrea*

Método: radioinmunoensayo

Sin diferencias en PROGE**

Abreviaturas: MLG, masa libre de grasa; IE, ingesta energética; \bar{x} , promedio; NA, no aplica; NE, no se especifica; REC, nivel recreativo; AM, nivel amateur; UNI, nivel universitario; AR, nivel alto rendimiento; CAS, casos; CON, controles; eval, evaluación; ↑, aumento; ↓, disminución; DEN, disponibilidad energética; BEN, balance energético; ESTRA, estradiol; TESTO, testosterona; PROGE, progesterona; LH, hormona luteinizante; FSH, hormona foliculoestimulante; * $p < 0,050$; ** $p > 0,050$

Tabla MA4. Resumen de estudios sobre la evaluación del balance energético y de CHS e IIE en diferentes muestras de atletas.

Población, edad/Deporte (nivel; volumen de entrenamiento, periodo de preparación física)	Balance energético		Indicadores de biomarcadores u otras variables	Resultados
	IE	GET		
40 mujeres, 18-38 años/ resistencia (AR; >5 veces/sem, NE) ³³	Reporte (7 días) Análisis: <i>software Dankost 2000</i>	GEE: Monitoreo de FC, NEAT: ACEL (NE análisis)	ESTRO, PROGE, LH, FSH, TESTO <i>Amenorrea: Low Energy Availability in Females Questionnaire, LEAF-Q</i> Método: inmunoensayo ADVIA Centaur	BEN: -329,0 kcal/d (87,5%) ↓BEN en mujeres con ↓DEN* No reportaron resultados de ESTRO, PROGE, FSH, TESTO
10 mujeres, 30-31 años/ resistencia (UNI; >32 km/sem, NE) ⁴³	Registros (7 días) Análisis: <i>Software Food Processor SQL</i>	GEE: FC y EEP reportados (usando valores de VO2 y RER en prueba de esfuerzo), NEAT: ACEL	Amenorrea: ≤3 ciclos en el último año Eumenorrea: ≥10 ciclos en el último año	BEN: eumenorrea (-400 kcal/d) y amenorrea (-600 kcal/d)
18 mujeres/resistencia (NE; ≥7h/sem actividad/sem, NE) ³²	Registros (7 días) Análisis: <i>Food Processor SQL</i>	GET: registros durante 7 días (GEE: >4 METs) y ACEL	ESTRA, LH, FSH, PROGE Amenorrea: auto-reporte Método: ELISA	Sin diferencias entre el BEN y amenorrea o eumenorrea**

31 hombres, 18-50 años/ciclismo, triatlón y carrera de fondo (AR; >4 sesiones/sem, NE) CAS: bajo índice GER (n=20), CON: índice GER normal (n=11) ⁴⁷	Registro (4 días) Análisis: <i>Dietist Net</i>	GER: calorimetría indirecta, ETA: 10% IE, NEAT (ACEL), GEE: monitoreo FC	TESTO Método: NE	Sin diferencias entre BEN con índice GER** Bajo índice GER en déficit <400 kcal* Sin relación entre TESTO con el BEN negativo**
45 mujeres, 18-38 años/NE (AR; >5 veces/sem, NE) ⁴⁸	Registro (4 días) Análisis: <i>Madlog Vita o Dietist XP</i>	GER: calorimetría indirecta, ETA: 10% IE, NEAT (ACEL), GEE: monitoreo FC	ESTRA Método: NE	Amenorrea: 60% ↑BEN negativo en amenorrea* Relación negativa entre BEN negativo y ESTRA*
14 hombres, \bar{x} =25,4 años/fisicoculturismo (AM; 400-900 min/sem, preparatorio y competitivo) CAS: (n=7, BEN negativo), CON: (n=7, BEN) ⁴⁵	Registro (3 días) Análisis: NE	Método de Bouchard a partir de registros	TESTO Método: inmunoensayo	Eval 1: sin diferencias en BEN** Eval 2 y 3: CAS=↑BEN negativo* y ↓TESTO* CAS: ↑TESTO en eval 3 comparado con eval 1*
20 mujeres, \bar{x} =18 años/ballet (UNI; 30 h/sem, NE) ⁵⁰	Registro y R-24h (7 días)	GER estimado, ETA de macronutrientos, GEE: ACEL, METs y	Alteraciones menstruales y riesgo de la triada: <i>Low Energy Availability in Females</i>	↑BEN negativo entre semana*

	Análisis: <i>software Nutritics</i>	monitoreo de FC	<i>Questionnaire</i> , LEAF-Q Desorden alimentario: <i>Three Factor Eating Questionnaire</i>	No se evaluó asociación entre LEAF-Q o alteraciones menstruales con el BEN
11 hombres, \bar{x} =20,4 años/judo (AR, 16 h/sem, NE) ⁴⁴	Registro (3 días) Análisis: <i>software Nutrisoft-Bilnut</i>	Grupo 1: dieta normal Grupo 2: restricción calórica Cálculo del requerimiento: NE	TESTO Método: ELISA	↓TESTO en grupo 2 (antes, inmediatamente y 60 min post-esfuerzo) *
20 hombres, NE/judo (AR; NE, NE) ⁴⁶	CAS: restricción calórica, CON: dieta normal Registro (7 días) Análisis: software SCDA <i>Nutrisoft</i>	Monitoreo de FC	TESTO Método: inmunoensayo	Eval 1, 2 y 3: ↓TESTO (CAS) ↓TESTO (CAS): pre- y post-competencia* No se analizaron diferencias entre eval 1 y 3
30 mujeres, 19-39 años/resistencia (AR; \bar{x} =49-128 min/sem, NE) ³⁶	Registros (7 días) Análisis: NE	GEE: monitoreo de FC, NEAT: ACEL	PROGE, TESTO Método (PROGE): inmunoensayo ADVIA Centaur; Método (TESTO): Espectrometría de masas en tándem	Sin diferencias entre BEN con amenorra** No se analizó asociación del BEN con PROGE y TESTO

		Estado hormonal: LEAF-Q		
8 hombres, \bar{x} =20,2 años/remo (UNI; 10 h/sem, periodo preparatorio) ⁴⁹	3 registros (3 días) Análisis: NE	Estimaciones (escala de 1-9)	IL-6, FNT- α Método: ELISA	↑BEN negativo en eval 2* IL-6 y FNT- α basal: sin diferencias entre eval** ↑IL-6: eval 1, 2 y 3 post-esfuerzo* ↑FNT- α : eval 2*
11 hombres, \bar{x} =20,4 años/judo (AR; 16 h/sem, NE) ⁴⁴	Registro (3 días) Análisis: <i>software Nutrisoft-Bilnut</i>	Grupo 1: dieta normal Grupo 2: restricción calórica	IL-6, FNT- α Método: ELISA	↑IL-6 y ↑FNT- α en grupo 2 (antes, inmediatamente y 60 min post-esfuerzo)*

Abreviaturas: MLG, masa libre de grasa; IE, ingesta energética; GET, gasto energético total; \bar{x} , promedio; NA, no aplica; NE, no se especifica; REC, nivel recreativo; AM, nivel amateur; UNI, nivel universitario; AR, nivel alto rendimiento; CAS, casos; CON, controles; FC, frecuencia cardiaca; METs, equivalentes metabólicos; ACEL, acelerómetros; GEE, gasto energético en el entrenamiento; EEP, escala de esfuerzo percibido; NEAT, termogénesis por actividades no relacionadas con el ejercicio; eval, evaluación; ↑, aumento; ↓, disminución; DEN, disponibilidad energética; BEN, balance energético; ESTRA, estradiol; TESTO, testosterona; PROGE, progesterona; LH, hormona luteinizante; FSH, hormona foliculoestimulante; IL-, interleucina; FNT- α , factor de necrosis tumoral – alfa; eval, evaluación; kcal/kgMLG/d, kilocalorías por cada kilogramo de masa libre de grasa. * $p < 0,050$; ** $p > 0,050$.

Tabla MA5. Resumen de la evaluación de la calidad de los estudios observacionales y experimentales incluidos.

	1	2	3	4	5	6	7	8	
Hooper y cols., ³⁰	+	-	+	+	-	-	+	+	
Heikura y cols., ³⁸	+	+	+	+	?	?	+	+	
Melin y cols., ³³	+	+	+	+	+	NA	+	+	
Schaal y cols., ⁴³	+	-	+	+	+	NA	-	+	
Torstveit y cols., ⁴⁷	+	+	+	+	-	-	+	+	
Fahrenholtz y cols., ⁴⁸	+	+	+	+	+	-	+	+	
Black y cols., ³⁹	+	-	+	+	-	-	+	+	
Civil y cols., ⁵⁰	+	+	+	+	-	-	+	+	
Kurgan y cols., ⁴⁰	+	+	?	-	-	-	+	+	
Melin y cols., ⁴¹	+	+	+	+	-	-	+	+	
Tornberg y cols., ³⁶	+	+	+	+	+	+	+	+	
Cobb y cols., ⁴²	+	+	?	+	+	+	?	+	
Laughlin y cols., ³¹	+	+	?	+	+	-	+	+	
Shimizu y cols., ⁶⁰	+	+	?	+	+	NA	+	+	
MacConnie y cols., ²⁸	?	+	?	+	+	-	+	+	
Sygo y cols., ²⁹	+	+	?	+	NA	NA	+	+	
Staal y cols., ²³	+	+	?	+	+	-	+	+	
Meng y cols., ³⁷	+	+	?	+	+	+	+	+	
Mäestu y cols., ⁴⁵	+	+	?	+	-	-	+	+	
Passos y cols., ¹¹	+	+	?	NA	NA	NA	+	+	
Rämson y cols., ⁴⁹	?	-	+	NA	NA	NA	+	+	
	1^a	2^a	3^a	4^a	5^a	6^a	7^a	8^a	9^a
Cialdella-Kam y cols., ³²	+	+	+	+	+	+	+	+	+
McColl y cols., ³⁴	+	-	?	+	+	+	-	+	+
Abdelmalek y cols., ⁴⁴	+	+	+	-	+	+	+	+	+

Degoutte y cols., ⁴⁶	+	?	+	+	+	+	+	+	+
Sarin y cols., ¹⁴	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Abreviaturas: 1, ¿Se definieron claramente los criterios de inclusión?; 2, ¿Se describieron en detalle los sujetos de estudio y el entorno?; 3, ¿Se midió la exposición de forma válida y confiable?; 4, ¿Se utilizaron criterios objetivos y estándar para medir la condición?; 5, ¿Se identificaron factores de confusión?; 6, ¿Se establecieron estrategias para hacer frente a factores de confusión?; 7, ¿Se evaluaron los resultados de forma válida y confiable?; 8, ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?; 1º, ¿Está claro cuál es la "causa" y el "efecto"?; 2º, ¿Los participantes incluidos en las comparaciones fueron similares?; 3º, ¿Los participantes incluidos en las comparaciones recibieron un tratamiento/atención similar, además de la exposición o la intervención de interés?; 4º, ¿Había un grupo de control?; 5º, ¿Hubo múltiples mediciones del resultado (antes y después de la intervención/exposición)?; 6º, ¿Se completó el seguimiento y, de no ser así, se describieron y analizaron adecuadamente las diferencias entre los grupos en cuanto a su seguimiento?; 7º, ¿Se evaluaron de la misma manera los resultados de los participantes incluidos en las comparaciones?; 8º, ¿Se evaluaron los resultados de forma fiable?; 9º, ¿Se utilizó un análisis estadístico apropiado?; +, Bajo riesgo de sesgo; -, alto riesgo de sesgo; ?, riesgo de sesgo poco claro; NA, no aplica.

Tabla MA6. Resumen de criterios para clasificar la tirada atlética femenina y condiciones asociadas con baja disponibilidad energética en el deporte (RED-S), y biomarcadores de CHS e IIE.

Indicador	Se xo	Punto de corte o criterio de evaluación	Referencia
Triada atlética femenina			
Riesgo de DEN baja (puntaje) ^p	M	Sin riesgo: <8, riesgo: ≥6	23,29,33,37-39,48,50,70
Amenorrea (ciclos menstruales, último año)	M	eumenorrea: ≥10 en el último año; oligomenorrea: 4 a 9 en el último año; amenorrea: <4 en el último año	42
Amenorrea (ciclos menstruales, último año)	M	eumenorrea: ≥10; amenorrea: ≤3	43
Amenorrea (ciclos menstruales, 6 meses)	M	ausencia de ciclos menstruales en 6 meses	31
Amenorrea (menarca o ciclos menstruales)	M	amenorrea primaria: ausencia de menarca a los 15 años; amenorrea secundaria: ausencia de menstruaciones en los últimos 3 meses	37
Amenorrea (menarca o ciclos menstruales)	M	amenorrea primaria: menarca ≥15 años; amenorrea secundaria: ausencia de ≥3 menstruaciones; oligomenorrea: ciclo menstrual con duración ≥45 días	50
Amenorrea	M	eumenorrea: 10 a 14 en el último año; amenorrea: <4 en el último año	35
Oligomenorrea	M	ciclos menstruales de más de 35 de duración	37
Desorden alimentario (puntaje) ^{b,c}	M/ H	deseo de magreza: ≥14, y/o disatisfacción corporal: ≥19	23,32,33
Desorden alimentario (criterios) ^b	M	1) Bajo IMC; 2) IMC y preocupación por comer en exceso; 3) respuestas de preguntas sobre comportamientos pertenecientes a un desorden	37
Desorden alimentario (puntaje) ^e	M	Variable continua de cada escala (puntaje global, restricción dietética, preocupación por: comer, del físico y por el peso)	43
Desorden alimentario (puntaje) ^e	M	Variable continua de cada escala (alimentación restrictiva, alimentación incontrolada, alimentación emocional), mayor puntaje indica	50

		mayor expresión del comportamiento	
DMO (z-score)	M/	baja clínica: < -2,0; baja: < -1,0 a -2,0; normal: > -1,0	33,37,38
	H	osteoporosis: < -2,5; baja: -1,0 a -2,5; normal: > -1,0	32
		Baja: < -1,0; normal: > 1,0	23,29
Riesgo de la triada (puntaje)	M/	bajo (0 a 1); moderado o reducido (2 a 5); alto (≥ 6)	38,50,71
	H		
Riesgo de la RED-S (puntaje)	M/	bajo (0 a 1); moderado (2); alto (≥ 3)	38
	H		
Índice del GER	M/	bajo (<0,9), normal (0,9 a 1,1)	23,33,47
	H		
DEN (kcal/kgMLG/d)	M/	baja clínica: <30; baja subclínica: 30 a 45	38
	H	(hombres) o 30 a 40 (mujeres); óptima: >45 (hombres) o >40 (mujeres)	
		baja (<30); moderada (30 a 45); alta (>45)	72
TESTO (nmol/L o ng/dL)	H	bajo: <8 nmol/L o <231 ng/dL; zona gris: 8 a 12 nmol/L o 231 a 346 ng/dL; normal: >12 nmol/L o >346 ng/dL	62
TESTO (nmol/L)	H	rango normal: 7,2 a 24,0 (18 a 40 años); 4,6 a 24,0 (>41 años) (proporcionado por el laboratorio)	47
TESTO (mmol/L)	H	rango normal: 9,9 a 52,4	46
TESTO (nmol/L) ^f	H	rango normal: 9,0 a 38,0	38
Baja TESTO (puntaje)	H	de naturaleza primaria: altas concentraciones de HL y FSH, pero baja concentración de TESTO; de naturaleza secundaria: bajas concentraciones de HL, FSH y TESTO	30
LH (IU/L)	M	rango normal: 1,6 a 9,0 (proporcionado por el laboratorio)	33
		rango normal: 2,4 a 12,6 (proporcionado por el hospital)	32
Baja LH (IU/L)	M	fase folicular: <2; pico a medio ciclo: <8; fase lutea: <1	29
ESTRA (pmol/L)	M	rango normal: 45,9 a 609,4 (proporcionado por el hospital)	32
Bajo ESTRA (pmol/L)	M	fase folicular: <77; pico a medio ciclo: <139; fase	29

		lutea: <77	
PROGE (nmol/L)	M	rango normal: 0,6 a 4,8 (proporcionado por el hospital)	32
FSH (IU/L)	M	rango normal: 4 a 13 (proporcionado por el hospital)	32
Baja FSH (IU/L)	M	fase folicular: <3; pico a medio ciclo: <3; fase lutea: <1,5	29
Nivel de detección de citocinas (pg/mL)	M	IL-8 = 3,6; IL-1 β = 7,2; IL-6 = 2,6; IL-10 = 3,3; FNT- α = 3,7; IL-12p70 = 1,9	44

Abreviaturas: DEN, disponibilidad energética; DMO, densidad mineral ósea; z-score, puntuación z; kcal/kgMLG/d, kilocalorías por cada kilogramo de masa libre de grasa; RED-S, deficiencia energética relativa en el deporte; GER, gasto energético en reposo o tasa metabólica en reposo; TESTO, testosterona; LH, hormona luteinizante; ESTRA, estradiol; PROGE, progesterona; FSH, hormona foliculoestimulante; IL-, interleucina; FNT, factor de necrosis tumoral; M, estudio realizado con mujeres; H, estudio realizado con hombres. ^a Se recomienda utilizar el *Low Energy Availability in Females Questionnaire*, LEAF-Q. ^b *Eating Disorder Inventory* (EDI-3) y sin la presencia del diagnóstico de desorden alimentario con el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV). ^c *Eating Disorder Inventory* (EDI-2). ^d *Eating Disorder Evaluation Questionnaire* (EDE-Q). ^e *Three Factor Eating Questionnaire*. ^f Se recomienda utilizar el cuartil más bajo para clasificar baja testosterona.

Figura MA1. Resumen de la evaluación del riesgo de error de los estudios incluidos..

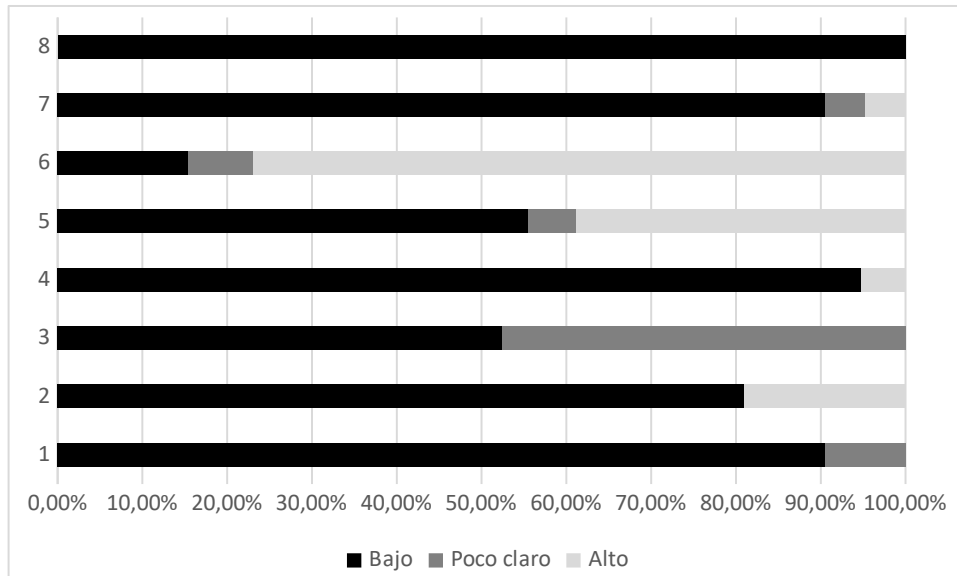


Figura MA1a. Riesgo de error de estudios observacionales.

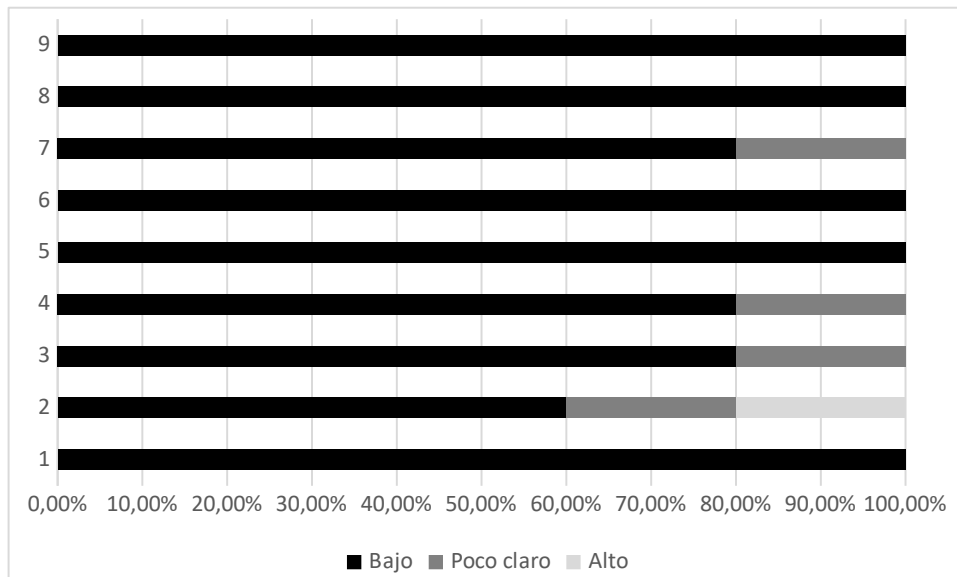


Figura MA1b. Riesgo de error de estudios experimentales.