



Escuela Universitaria  
Real Madrid  
UNIVERSIDAD EUROPEA

# **TRABAJO FIN DE MÁSTER**

**Máster Universitario en Entrenamiento y Nutrición Deportiva**

## **El impacto de los probióticos en la modulación de las citoquinas en atletas de maratón, ciclismo en carretera y triatlón: una revisión sistemática con metaanálisis**

Facultad de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte

D. Diego Aparicio Pascual

Dirigido por: Dr. D. Valentín Fernández Elías y  
Dr. Dña. Silvia Burgos PostigoMadrid, 2024

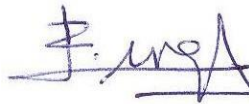
**DR. D. VALENTIN FERNANDEZ ELIAS**  
**DRA. D. SILVIA BURGOS POSTIGO**

Certificamos que hemos leído este Trabajo Fin de Máster titulado "El impacto de los probióticos en la modulación de las citoquinas en atletas de maratón, ciclismo en carretera y triatlón: una revisión sistemática con metaanálisis" que presenta D. Diego Aparicio Pascual, en nuestra opinión, es totalmente adecuado en alcance y calidad para obtener el título de máster en Entrenamiento Deportivo y Nutrición.

El presente trabajo se ha realizado bajo nuestra dirección durante el curso académico 2023-2024.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Valentín', with a long horizontal flourish underneath.

Fdo. Valentín Fernández Elías

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'S. Burgos', with a horizontal line and a large 'A' shape at the end.

Fdo. Silvia Burgos Postigo

## ÍNDICE

1)	INTRODUCCIÓN .....	3
2)	OBJETIVOS.....	7
3)	MÉTODO .....	7
3.1	Búsqueda Bibliográfica y Cribado de Registros .....	7
3.2	Criterios de Inclusión/Exclusión.....	10
3.3	Análisis del Riesgo.....	12
3.4	Extracción y Análisis de Datos .....	16
3.5	Extracción e Interpretación del Metaanálisis.....	17
4)	RESULTADOS .....	18
4.1	Tabla artículos .....	20
4.1	Análisis IL-1 $\beta$ (n, M, DE).....	28
4.2	Análisis IL-4 (n, M, DE) .....	30
4.3	Análisis IL-6 (n, M, DE) .....	32
4.4	Análisis IL-8 (n, M, DE) .....	34
4.5	Análisis IL-10 (n, M, DE) .....	36
4.6.1	Análisis IL-10 sin valor atípico (n, M, DE) .....	38
4.6	Análisis TNF- $\alpha$ (n, M, DE).....	40
4.7	Análisis IFN- $\gamma$ (n, M, DE).....	42
4.8	Análisis IgA (n, M, DE) .....	44

5)	DISCUSIÓN.....	46
6)	LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN .....	51
7)	SOSTENIBILIDAD Y APOORTE A LA SOCIEDAD.....	53
8)	CONCLUSIONES .....	54
9)	REFERENCIAS .....	54
10)	ANEXOS.....	61

## RESUMEN

En la presente revisión sistemática con metaanálisis, se evaluó el impacto de la suplementación con probióticos sobre la modulación de citoquinas en la específica población de atletas de maratón, ciclismo en carretera y triatlón. Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en las bases de datos científicas PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane y SPORTDiscus. Los estudios seleccionados debían cumplir con criterios de inclusión específicos, tales como ser ensayos aleatorizados y cuantificar citoquinas específicas al término de una prueba deportiva enfocada en el metabolismo aeróbico. Para la evaluación del riesgo de sesgo, se utilizó la escala McMaster y la escala adaptada RoB2 de Cochrane, con el fin de evaluar la calidad metodológica de los estudios incluidos. Los datos fueron extraídos y analizados mediante análisis estadísticos cuando las mediciones fueron reportadas en al menos tres estudios diferentes, representándose estos mediante gráficos forestales.

En los resultados, se incluyeron un total de ocho estudios en la síntesis cuantitativa, con una muestra de 189 atletas divididos en un grupo suplementado con probióticos (89 atletas) y un grupo placebo (93 atletas), además de siete de ellos en un estudio con diseño cruzado. Los resultados indicaron que la suplementación con probióticos tuvo un efecto limitado pero prometedor en la modulación de ciertas citoquinas como IL-4, IL-8 y TNF- $\alpha$ . Sin embargo, los efectos sobre la concentración de IL-10 fueron contradictorios, y no se observaron efectos significativos en las concentraciones de IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$  e IgA entre los grupos de probióticos y placebo.

En cuanto a las limitaciones, el número de estudios incluidos fue bajo, lo que impidió la realización de gráficos de embudo. Además, se identificó la falta de cálculo previo del tamaño muestral y la ausencia de mediciones de la microbiota intestinal de los atletas como limitaciones significativas. A pesar de estas limitaciones, los resultados sugieren que los probióticos podrían desempeñar un papel en la modulación de la respuesta inflamatoria en estos específicos atletas, aunque se requiere más investigación para confirmar estos hallazgos. Se sugiere que futuros estudios deberían considerar un mayor tamaño muestral y un control más riguroso de las posibles variables generadoras de confusión.

## ABSTRACT

The scope of this systematic review with meta-analysis, was to address the impact of probiotic supplementation on cytokine modulation in this specific niche of athlete's population, which were marathon runners, road cyclists and triathletes. An exhaustive search was conducted in the scientific databases PubMed, Web of Science, Scopus, Cochrane, and SPORTDiscus. The selected studies had to meet specific inclusion criteria, such as being randomized trials and quantifying specific cytokines at the end of an exercise test focused on aerobic metabolism.

For the risk of bias assessment, the McMaster scale, and the adapted Cochrane RoB2 scale were used to evaluate the methodological quality of the included studies. Data were extracted and analyzed through statistical tests when measurements were reported in at least three different studies, and these data were represented using forest plots.

Regarding the results, a total of eight studies were included in the quantitative synthesis, with a sample of 189 athletes divided into a probiotic-supplemented group (89 athletes) and a placebo group (93 athletes), as well as seven of them in a study with a crossover design. The results suggested that probiotic supplementation had a limited but promising effect on the modulation of certain cytokines such as IL-4, IL-8, and TNF- $\alpha$ . However, the effects on IL-10 concentration were contradictory, and no significant effects were observed on the concentrations of IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , and IgA between the probiotic and placebo groups.

As for the limitations, the number of included studies was low, which precluded the creation of funnel plots. Additionally, the lack of prior sample size calculation and the absence of measurements of the athlete's gut microbiota were identified as significant limitations. Despite these limitations, the results suggest that probiotics may play a role in modulating the inflammatory response in these types of athletes, although further research is needed to confirm these findings. Future studies should consider a larger sample size and more rigorous control of potential confounding variables.

## 1) INTRODUCCIÓN

El ejercicio de resistencia se puede definir como una actividad cardiovascular (CV), véase correr, pedalear, una mezcla de ambas, nadar... que se lleva a cabo durante un periodo prolongado en el tiempo. Durante este tipo de ejercicio, los atletas exponen su cuerpo a diversas cargas fisiológicas que generan disrupciones en la homeostasis interna (Mach & Fuster-Botella, 2017). Se ve influenciado por dos variables distintas: en primer lugar, durante esta práctica deportiva la obtención energética proviene principalmente de la rotura del glucógeno. Por ello, la ingesta de hidratos de carbono antes, durante y después es el principal factor limitante en esta disciplina. En segundo lugar, se ve limitado por la capacidad cardiovascular (CV), que es comúnmente medida utilizando el VO<sub>2</sub> máx; definido como el máximo ratio de consumo de oxígeno, que el cuerpo puede utilizar durante el ejercicio. Pero la principal limitación de la capacidad CV es el gasto cardíaco (GC), definido como el producto del volumen sistólico (VS) y la frecuencia cardíaca (FC), que generalmente aumenta en mayores intensidades durante el ejercicio. Estos cambios, son capaces de generar una redistribución del flujo sanguíneo, lo que supone la posible afección del sistema digestivo y puede llevar a los problemas gastrointestinales (GI) asociados al ejercicio (Clauss et al., 2021). Para mitigar estos problemas GI, la microbiota intestinal juega un papel muy importante. Ya que es una compleja comunidad de microorganismos que estabilizan la colonia ubicada sobre la superficie intestinal (Díaz-Jiménez et al., 2021). Está formada por billones de individuos de diferentes especies microbianas que coexisten con las células humanas (Wosinska et al., 2019). Entre las poblaciones microbianas dominantes, destacan las bacterias del filo *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, con una menor diversidad de los filos *Actinobacteria*, *Proteobacteria* y *Verrumicrobia* (Clauss et al., 2021; Díaz-Jiménez et al., 2021; Donati Zeppa et al., 2019; Dziewiecka et al., 2022 & Wosinska et al., 2019). A su vez, también está formada por hongos, virus y miembros del reino arquea (Díaz-Jiménez et al., 2021 & Wosinska et al., 2019). Ya que desempeña diversas funciones vitales en el organismo como: fermentación, digestión y absorción de nutrientes necesarios para obtener energía, modulación del sistema inmune para el control del estrés oxidativo y las respuestas inflamatorias, protección contra patógenos y favorecer la función del enterocito y el epitelio intestinal, además de la producción de los ácidos grasos de cadena corta (AGCC) (Acetato, Butirato y Propionato) (Clauss et al., 2021; Diaz-Jimenez et al., 2021; Donati Zeppa et al., 2019; Dziewiecka et al., 2022 & Mach & Fuster-Botella, 2017). Todas estas funciones se ven influenciadas por la diversidad microbiana que, a su vez, puede verse deprimida o potenciada por diversos factores como pueden ser

ambientales, dietéticos, medicamentos sobre todo antibióticos, nivel de estrés y la actividad física y el ejercicio (Díaz-Jimenez et al., 2021; Donati Zeppa et al., 2019 & Wosinska et al., 2019). El ejercicio físico es considerado como el segundo factor más influyente en la microbiota, en detrimento de la dieta (Donati Zeppa et al., 2019). Además, parece mejorar la diversidad microbiana cuando se comparan atletas y personas sedentarias (Dziewiecka et al., 2022 & Wosinska et al., 2019). Como se ha mencionado previamente, el ejercicio físico genera una redistribución del flujo sanguíneo hacia los músculos lo que puede acarrear problemas GI. Estos se dividen por zonas corporales en tracto digestivo superior (náuseas, vómitos, dolor estomacal) o tracto digestivo inferior (diarrea, dolor abdominal, hinchazón...) (Clausset et al., 2021; Dziewiecka et al., 2022; Leite et al., 2019 & Rauch et al., 2022). Además, la integridad y la barrera intestinal pueden verse afectadas por el posible daño sobre la mucosa que genera esta práctica (Camilleri, 2019). Lo que incluso puede generar modificaciones o un grave daño sobre la microbiota intestinal. Incluso en algunas prácticas de muy larga duración se genera una pequeña depresión del sistema inmune, que es expresada como resfriados, catarros o constipados (Lagowska et al., 2022 & Rauch et al., 2022). Estos efectos se cuantifican endógenamente mediante el aumento en la concentración de endotoxinas como los residuos de las bacterias Gram- negativas, conocidas como Lipopolisacáridos (LPS), que normalmente se ven aumentadas junto a las citoquinas inflamatorias (Clausset et al., 2021 & Santibañez-Gutierrez et al., 2022). Respecto a las citoquinas presentan las siguientes consideraciones en relación con sus funciones en el cuerpo humano. Siendo principalmente consideradas “proinflamatorias” la IL-1 $\beta$ , IL-8 y TNF- $\alpha$ . Por otra parte, las consideradas “antiinflamatorias” estarían formadas por la IL-4 y la IL-10. Además, la IL-6 se puede considerar pro o antiinflamatoria, aunque en respuesta al ejercicio normalmente se considera “antiinflamatoria”. Lo que está en contraste con el IFN- $\gamma$ , a pesar de que se considera principalmente “proinflamatorio”, también parece tener efectos “antiinflamatorios”. Un resumen de cómo las acciones de las citoquinas y como varían sus funciones en respuesta al ejercicio, se puede consultar en la **tabla 1** (Docherty et al., 2022; Małkowska & Sawczuk, 2023).



Tabla 1 Resumen de las funciones de las citoquinas en relación con el ejercicio		
Citoquina	Acción	Cambio con el ejercicio
<b>PROINFLAMATORIAS</b>		
IL-1 $\beta$	Induce la síntesis de NO, prostaglandinas y leucotrienos.	↑ ↔
IL-8	Quimiotaxis de neutrófilos Inducción de la angiogénesis	↑
IL-15	Activación de la inmunidad adaptativa sistémica (linfocitos B y T)	↔
TNF- $\alpha$	Activación de la inmunidad celular Estimulación de la síntesis de prostaglandinas	↑
<b>ANTIINFLAMATORIAS</b>		
IL-1Ra	Inhibición de la señalización a través del receptor de la IL-1	↑
IL-4 & IL-13	Inhibición de la células Th1 Reducción plasmática de la IL-1 $\beta$ Aumento de la regulación de la expresión de la IL-1Ra	↑ ↔
IL-6	Induce el aumento de la regulación de la IL-10 y la IL-1Ra Inhibición de citoquinas "proinflamatorias"	↑
IL-10	Inhibición de citoquinas "proinflamatorias", incluyendo la IL-1 $\beta$ y el TNF- $\alpha$ .	↑

Tabla 1 adaptada de Docherty et al., 2022. Nota: óxido nítrico (NO); linfocitos T cooperadores/colaboradores de tipo 1 (Th1);

↑ aumento de la concentración citoquinas en respuesta al ejercicio; ↔ no hay efecto en la concentración de estas citoquinas en respuesta al ejercicio; ↑ ↔ resultados no concluyentes

Para mitigar estos efectos negativos hay varias estrategias, entre ellas destacan los probióticos (Díaz-Jimenez et al., 2021; Leite et al., 2019 & Santibañez-Gutierrez et al., 2022). Son microorganismos vivos, que consumidos en adecuadas dosis pueden ejercer un beneficio para la salud. En sus mecanismos de acción sobresalen: una función de la barrera intestinal incrementada, lo que modifica la secreción de citoquinas por parte de los macrófagos y linfocitos; regulación de la producción de péptidos antimicrobianos y compuestos/enzimas antioxidantes y participación de los AGCC en el equilibrio de los linfocitos T reguladores (Pérez-Castillo et al., 2024 & Santibañez-Gutierrez et al., 2022). Todos estos mecanismos de acción se ven bastante influenciados por la composición de la microbiota intestinal (Prajapati et al., 2024).

Respecto a los tradicionales, destacan bacterias de los géneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* y las levaduras del género *Saccharomyces*. Merecen reseñarse algunas especies de estos géneros, que pueden estar formados por una única cepa (ej. *Lactobacillus casei*) o varias (ej. *Lactobacillus casei* + *Lactobacillus rhamnosus* + *Bifidobacterium longum*...). Por otra parte, se desarrollan los simbióticos (combinación entre prebiótico (materia no digerible que puede ayudar a la fermentación bacteriana en el tracto GI) + probiótico) (Rauch et al., 2022). Asimismo, se están desarrollando los probióticos de próxima generación, si bien es necesario realizar estudios de toxicidad en humanos por razones de seguridad (Wosinska et al., 2019). En la actualidad se están utilizando para paliar los problemas GI mencionados previamente (Díaz-Jimenez et al., 2021; Donati Zeppa et al., 2019 & Lagowska et al., 2022). Como para los problemas relacionados con el sobreentrenamiento (Díaz-Jimenez et al., 2021), que pueden ser comunes en disciplinas como la maratón, el ciclismo en carretera y el triatlón. También parecen mejorar la capacidad de absorción y digestión de nutrientes (Santibañez-Gutierrez et al., 2022). Por último, estos efectos de la suplementación con probióticos sobre la modulación de las citoquinas han sido estudiados en población general (Milajerdi et al., 2020 & Y. Zheng et al., 2023) y en atletas (Łagowska & Bajerska, 2021 & Nazari et al., 2020) en otros metaanálisis. No obstante, nunca se ha llevado a cabo una investigación centrada específicamente en la población de atletas de maratón, ciclismo en carretera y triatlón.

## 2) OBJETIVOS

El propósito de esta revisión sistemática y metaanálisis es realizar una evaluación exhaustiva y cuantitativa de la literatura científica disponible. Para determinar el posible impacto del consumo de probióticos en la modulación de citoquinas pro y antiinflamatorias en los atletas de maratón, ciclismo en carretera y triatlón.

## 3) MÉTODO

Se realizó una búsqueda sistemática en la literatura científica acorde con las directrices de la declaración PRISMA® (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta- Analyses) (Page et al., 2021) para poder investigar los efectos de la suplementación con probióticos sobre diferentes marcadores de inflamación en las disciplinas deportivas de lamaratón, el ciclismo en carretera y el triatlón.

### 3.1 Búsqueda Bibliográfica y Cribado de Registros

Los registros fueron identificados mediante búsquedas exhaustivas en las bases de datos científicas PubMed (Medline), Web of Science (WOS), Scopus, Cochrane y SPORTDiscus el 4 de febrero de 2024. Los términos clave, junto con los algoritmos booleanos y comodines utilizados en la cadena de búsqueda fueron los siguientes:

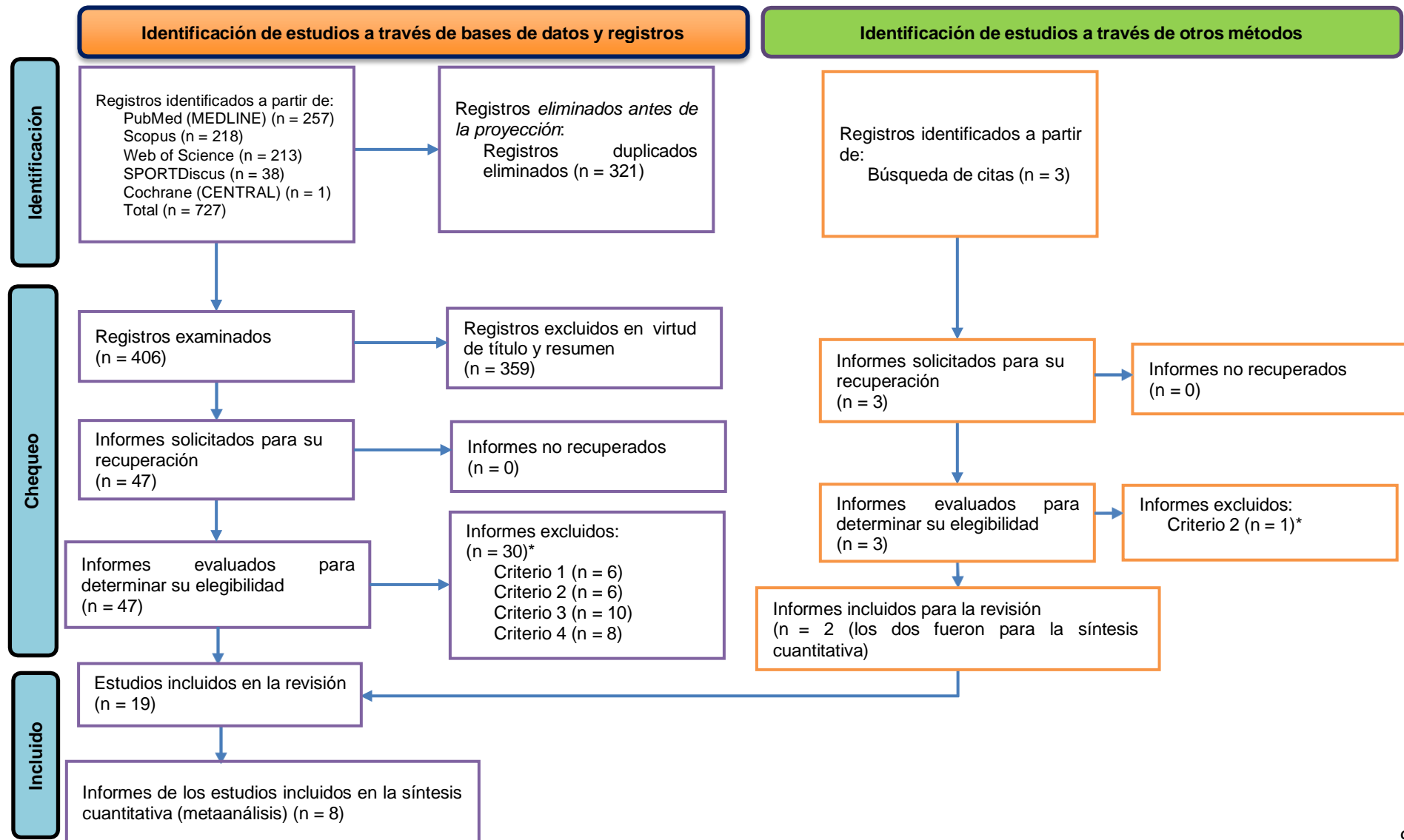
- PubMed (Medline): ("marathon\*" [Ttitle/Abstract] OR "cycling\*" [Ttitle/Abstract] OR "half-marathon\*" [Ttitle/Abstract] OR "long duration exercise\*" [Ttitle/Abstract] OR "endurance\*" [Ttitle/Abstract]) AND ( "probiotic\*" [Ttitle/Abstract] OR "gut microbio\*" [Ttitle/Abstract] OR [Ttitle/Abstract] OR "intestinal\*" [Ttitle/Abstract] OR "microbiota inflamm\*" [Ttitle/Abstract]) AND ("inflamm\*" [Ttitle/Abstract] OR "cytokine?" [Ttitle/Abstract])
- Scopus, Web of Science (WOS), SPORTDiscus y Cochrane: ("marathon\*" OR "cycling\*" OR "half-marathon" OR "long duration exercis\*" OR "endurance\*") AND("probiotic\*" OR "gut microbio\*" OR "intestinal\*" OR "microbiota inflamm\*") AND ("inflamm\*" OR "cytokine?")

Información adicional, de acuerdo con la terminología utilizada puede ser consultada en el **material suplementario S1**.

Solo se incluyeron artículos científicos escritos en inglés y publicados desde el año 2012 hasta 2024, independientemente de las puntuaciones obtenidas en la evaluación del riesgo posteriormente realizada. El proceso de identificación, chequeo y selección está resumido en la **figura 1**. Un total de 727 registros fueron identificados en las cinco bases de datos utilizadas. Además, revisando las listas de referencia de los artículos se identificaron un total de tres, en los que dos se incluyeron en la revisión final. Los duplicados fueron eliminados manualmente dejando un total de 406 para el chequeo. Después de eliminar 359 registros por título y resumen, 47 fueron chequeados para texto completo. Tanto la referencias como el criterio de exclusión que cumplían los 31 artículos no incluidos, se pueden consultar en la **tabla S1** dentro del **material suplementario S2**. Finalmente 19 registros en los que dos de ellos fueron obtenidos mediante la búsqueda de citas, fueron incluidos.

Un total 8 formaron parte de la síntesis cualitativa y cuantitativa (metaanálisis). Pero los análisis realizados estuvieron formados por 9 artículos. Debido a una situación peculiar, ya que el estudio Huang et al., 2019 contaba con dos poblaciones distintas. Por ello se adoptó un enfoque particular para citar los resultados correspondientes a cada grupo. Específicamente, los participantes de la primera intervención como "A", fueron referenciados como (Huang et al., 2019a), y a los de la segunda intervención como "B" (Huang et al., 2019b). Esta estrategia de citación permitió mantener una clara distinción entre las dos poblaciones dentro del marco del metaanálisis, facilitando así la interpretación de los hallazgos. Por último, todos los pasos involucrados en el proceso de selección de registros se gestionaron utilizando Zotero® versión 6.0.

Figura 1 El diagrama de flujo PRISMA para la identificación, chequeo e inclusión de los registros.



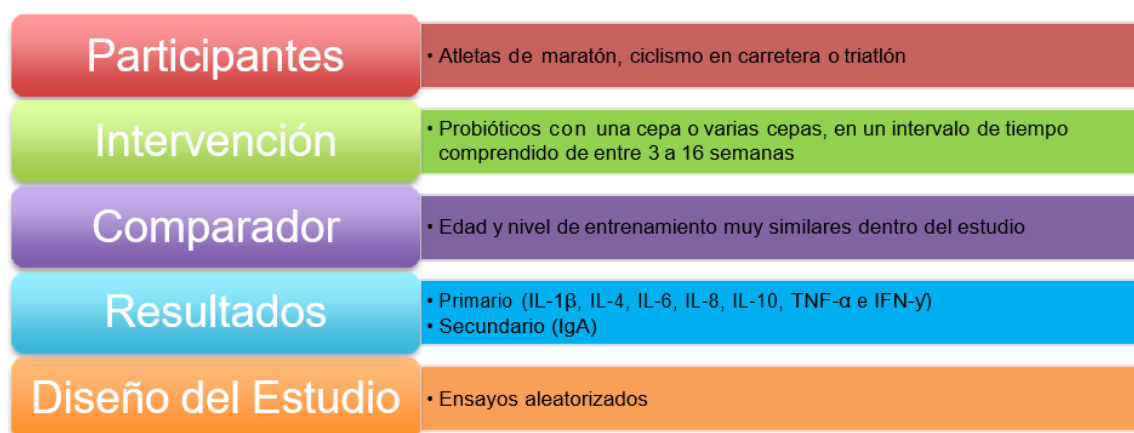
\* Para más información de acuerdo con el motivo de exclusión, consultar **material suplementario S2**.

### 3.2 Criterios de Inclusión/Exclusión

Para la definición de los criterios de inclusión se siguió el protocolo PICOS del inglés (Participants; Intervention; Comparison; Outcome and Study Design):

- **Participantes:** atletas de cualquier sexo practicando las disciplinas deportivas de maratón, ciclismo en carretera o triatlón, en un rango de edad de entre 18 a 50 años (con un tiempo de maratón inferior a las 5 horas en los últimos dos años o con un consumo máximo de oxígeno (VO<sub>2</sub> máx) superior a 45 ml/kg/min tanto en hombres, como en mujeres o atletas de las disciplinas deportivas, que se encontrasen en clubes de atletismo especificados en el estudio).
  - **Intervención:** suplementación con probióticos de una o varias cepas, durante al menos 3 semanas hasta un máximo de 16, independientemente de la disciplina deportiva realizada.
  - **Comparador:** Los atletas de cada estudio, tenían unos rangos de edad y niveles de entrenamiento mencionados, muy similares para cada una de las comparaciones realizadas.
  - **Resultados:**
    1. **Primario:** citoquinas sanguíneas circulantes relacionadas con la inflamación y proteínas de fase aguda (es decir IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, factor tumoral de necrosis  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interferón- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )).
    2. **Secundario:** Inmunoglobulina A salivares (IgA).
  - **Diseño del estudio:** ensayos aleatorizados, que midiesen los marcadores de citoquinas sanguíneas circulantes posteriores a la realización de una maratón o una prueba aeróbica representativa de la disciplina deportiva practicada.
- Un breve resumen gráfico del protocolo PICOS llevado a cabo, se observa en la **figura 2**.

Figura 2 Resumen gráfico del protocolo PICOS



En cuanto a los criterios de exclusión, fueron los siguientes:

- 1) Estudios publicados con anterioridad al año 2012.
- 2) Las citoquinas pro/antiinflamatorias sanguíneas no fueron analizadas o solo lo hicieron en estado basal, sin someter a los participantes a una prueba de esfuerzo relacionada con el metabolismo aeróbico, la simulación de una competición, o después de completar una carrera (e.j. maratón).
- 3) La población de estudio no era de atletas de las disciplinas deportivas de maratón, ciclismo o triatlón o estaban mezclados con otras disciplinas (véase deportes de raqueta, ultra-trail, baloncesto, fútbol, natación ...).
- 4) Revisiones tanto sistemáticas como narrativas en donde el enfoque del estudio fuese diferente del llevado a cabo en esta revisión sistemática.

Para más información sobre cuál fue el criterio de exclusión que no cumplían cada uno de los artículos se puede consultar el **material suplementario S2**.

### 3.3 Análisis del Riesgo

Para el análisis del riesgo se utilizaron cuatro escalas diferentes con las siguientes evaluaciones:

Respecto a los estudios para la síntesis cualitativa y cuantitativa; se utilizó la escala McMaster (Scanlan et al.), a la hora de realizar el análisis crítico de los artículos. En la **tabla 2** cada criterio fue evaluado con un Sí o un NO en función de si cumplía o no el criterio. Además, se relacionó con la calidad metodológica global de la siguiente forma: cuando < 25% de los campos respondieron "sí", la calidad se consideró "muy baja"; entre el 25% y menor 50%, la calidad se consideró "baja";  $\geq 50\%$  y el 75%, la calidad se consideró "moderada";  $\geq 75\%$ , la calidad se consideró "alta". Además, en la **tabla S2** en el **material suplementario S3**, se asignó una escala cromática donde: < 25 % se asociaba al color negro;  $\geq 25$  - < 50% se relacionaba con el rojo; entre el  $\geq 50$  - < 75% se relacionaba con el color naranja y  $\geq 75\%$  se relacionaba con el verde. Para darle una mayor robustez a la revisión sistemática se utilizó el programa RevMan® versión 5.4 utilizando la escala adaptada RoB2 (Sterne et al., 2019) **figura 3 y 4**, con los datos previamente obtenidos en la escala McMaster.



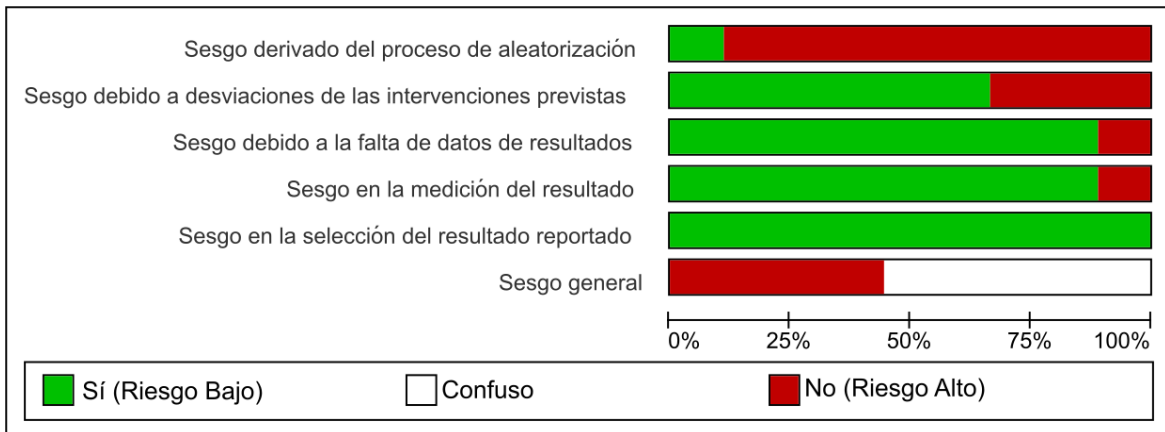
**Tabla 2 Análisis del riesgo de los estudios mediante la escala McMaster**

ARTÍCULO	PRÓP OSIT O DEL ESTU DIO	LITE RAT URA	DISEÑO	MUESTRA		MEDICIONES		INTERVENCIÓN			RESULTADOS				CONCLU SIONES E IMPLICAC IONES	TOT AL
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
<b>Batatinha et al., 2020</b>	Sí	Sí	Aleatoriza do a Doble Ciego*	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	10/14 (71, 43%)
<b>Huang et al., 2019a</b>	Sí	Sí	Aleatoriza do a Doble Ciego*	No	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	No	8/14 (57, 14%)
<b>Huang et al., 2019b</b>	Sí	Sí	Aleatoriza do a Doble Ciego*	No	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	No	8/14 (57, 14%)
<b>Lampretch et al., 2012</b>	Sí	Sí	Aleatoriza do a Doble Ciego*	No	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	10/14 (71, 43%)
<b>Mazur-Kurach et al., 2022</b>	Sí	Sí	Aleatoriza do a Doble Ciego*	Sí	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	11/14 (78, 57%)

<b>Pugh et al., 2019</b>	Sí	Sí	Aleatoriza do a Doble Ciego; muestras pareadas*	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	11/14 (78, 57%)
<b>Pugh et al., 2020</b>	Sí	Sí	Aleatoriza do a Doble Ciego; diseño cruzado*	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	No	No	No	7/14 (50%)
<b>Tavares-Silva et al., 2021</b>	Sí	Sí	Aleatoriza do a Doble Ciego*	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	12/14 (85, 71%)
<b>Vaisberg et al., 2019</b>	Sí	Sí	Aleatoriza do simple*	Sí	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	11/14 (78, 57%)

\*El diseño del estudio no fue un valor aplicable en la evaluación de la calidad; criterio 1: ¿Se estableció claramente el propósito del estudio?; criterio 2: ¿Se revisó la bibliografía de antecedentes pertinentes?; criterio 3: ¿Cuál fue el diseño del estudio?; criterio 4: ¿Se describió la muestra en detalle?; criterio 5: ¿Se justificó el tamaño de la muestra?; criterio 6: ¿Fueron confiables las medidas de los resultados?; criterio 7: ¿Fueron válidas las medidas de los resultados?; criterio 8: ¿Se describió en detalle la intervención?; criterio 9: ¿Se evitó la contaminación?; criterio 10: ¿Se evitó la cointervención?; criterio 11: ¿Los resultados se informan en términos de significancia estadística?; criterio 12 : ¿Fueron apropiados los métodos de análisis?; criterio 13: ¿Fue importante clínicamente?; criterio 14: ¿Se reportaron las deserciones?; criterio 15: ¿Las conclusiones fueron apropiadas dados los métodos de estudio y los resultados?; criterio 16: Cálculo final expresado en porcentaje; 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 Valores asignados para la escala cromática en el **material suplementario S3**.

Figura 3 Sesgo en la metodología de los estudios expresado en porcentajes



Verde: Bajo riesgo; Rojo: Riesgo alto y Blanco: Confuso

Figura 4 Sesgo de metodología por estudios

	Sesgo derivado del proceso de aleatorización	Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas	Sesgo debido a la falta de datos de resultados	Sesgo en la medición del resultado	Sesgo en la selección del resultado reportado	Sesgo general
Batatinha et al., 2020	+	+	-	+	+	
Huang et al., 2019a	-	-	+	+	+	-
Huang et al., 2019b	-	-	+	+	+	-
Lamprecht et al., 2012	-	+	+	+	+	
Mazur-Kurach et al., 2022	-	+	+	-	+	-
Pugh et al., 2019	-	+	+	+	+	
Pugh et al., 2020	-	-	+	+	+	-
Tavares-Silva et al., 2021	-	+	+	+	+	
Vaisberg et al., 2019	-	+	+	+	+	

Verde: Bajo riesgo; Rojo: Riesgo alto y Blanco: Confuso

### 3.4 Extracción y Análisis de Datos

Para la extracción de datos se utilizaron tanto valores numéricos reportados en el texto como aquellos que se reportasen como representaciones gráficas (e.j.gráfico de barras); en los que valores estimados fueron extraídos utilizando WebPLotDigitizer® versión 4.6. Una vez extraídos, se añadieron a una plantilla en Microsoft Excel® **material suplementario S4**, que incluía los siguientes campos: cita completa, tiempo de suplementación expresado en días, disciplina deportiva, tamaño muestral total, tamaño muestral del grupo suplementado con probióticos y suplementado con placebo, edad (media  $\pm$  Desviación Estándar (DE)), consumo máximo de O<sub>2</sub>, expresado como VO<sub>2</sub> máx (media  $\pm$  Desviación Estándar (DE)), citoquinas expresadas como media  $\pm$  DE, que estuviesen reportadas al menos en tres estudios diferentes e IgA expresada en media  $\pm$  DE. La IgA y sIgA fueron utilizadas como una en los análisis. Respecto a la transformación de los datos representados en mediana y rango intercuartílico, para su estandarización se utilizó la aproximación matemática propuesta por Wan et al., 2014. A su vez, también se realizaron las transformaciones necesarias para aquellos datos mostrados en distintas unidades de las utilizadas para el metaanálisis; pg/ml en las citoquinas y mg/ml en la IgA. La síntesis cuantitativa (metaanálisis) se realizó en Jamovi® versión 2.5.3, se utilizó la diferencia de medias estandarizadas como medida de resultado. Se aplicó un modelo de efectos aleatorios a los datos. La cantidad de heterogeneidad (es decir, tau<sup>2</sup>) se estimó utilizando el estimador de Hedges (Hedges, 1985). Además de la estimación de tau<sup>2</sup>, se informa sobre la prueba Q de heterogeneidad (Cochran, 1954) y el estadístico I<sup>2</sup>. En caso de detectarse alguna cantidad de heterogeneidad (es decir, tau<sup>2</sup> > 0, independientemente de los resultados de la prueba Q), también se proporciona un intervalo de predicción para los resultados reales. Para evaluar si los estudios pueden ser valores atípicos o influyentes, se analizan los residuos estandarizados y las distancias de Cook. Los estudios con un residuo estandarizado mayor que el percentil 100 x (1 - 0,05/ (2 X k)) de una distribución normal estándar se consideran valores atípicos potenciales; es decir, utilizando una corrección de Bonferroni con alfa bilateral = 0,05 para k estudios incluidos en el metaanálisis. Además, los estudios con una distancia de Cook mayor que la mediana más seis veces el rango intercuartílico de las distancias de Cook se consideran influyentes. A pesar de que el software de Jamovi® realizaba pruebas del sesgo de publicación y de asimetría en los gráficos de embudo. Estas no se deben realizar si hay un número inferior a 10 estudios incluidos en el metaanálisis. Ya que, debido a la baja potencia formal del análisis, no es capaz de distinguir entre el azar y la verdadera asimetría; es decir, a pesar de descartar la asimetría, el sesgo no se puede excluir (Godavitarne et al., 2018).

### 3.5 Extracción e Interpretación del Metaanálisis

Con respecto a los datos analizados por los estudios para los análisis realizados fueron abordados de la siguiente manera:

- IL-1 $\beta$ ; fue reportada por tres estudios Batatinha et al., 2020; Mazur-Kurach et al., 2022 & Vaisberg et al., 2019.
- IL-4; fue reportada por cuatro estudios Batatinha et al., 2020; Huang et al., 2019; Tavares-Silva et al., 2021 & Vaisberg et al., 2019.
- IL-6; fue analizada por todos los estudios salvo el de Tavares-Silva et al., 2021.
- IL-8; fue reportada por cinco estudios Batatinha et al., 2020; Huang et al., 2019; Mazur-Kurach et al., 2022 & Pugh et al., 2019, 2020.
- IL-10; fue analizada por todos los estudios salvo el de Lamprecht et al., 2012.
- TNF- $\alpha$ ; fue analizada por todos los estudios salvo los de Pugh et al., 2019, 2020.
- IFN- $\gamma$ ; fue reportada por dos estudios Batatinha et al., 2020 & Huang et al., 2019.
- IgA; fue reportada por tres estudios Mazur-Kurach et al., 2022; Tavares-Silva et al., 2021 & Vaisberg et al., 2019.

Por otro lado, la significación estadística se consideró en aquellos resultados con un valor  $p < 0,05$ , conforme a las normativas establecidas para este metaanálisis. Además, los posibles valores atípicos fueron evaluados siguiendo los criterios establecidos en el artículo de Viechtbauer & Cheung, 2010. Por último, la heterogeneidad, a pesar de que pueden ser evaluada mediante los valores Q y la  $I^2$ , se optó por el uso de la  $I^2$ , ya que es una herramienta confiable e independiente de la escala en el metaanálisis, que cuantifica con precisión la variabilidad debido a las diferencias de los estudios (Pathak et al., 2017). No obstante, valores pueden verse sesgados en aquellos análisis donde el número de estudios es menor o igual a 7. Pero este valor sí que es bastante relevante en aquellos donde el número de estudios es mayor de 7 (Von Hippel, 2015).

## 4) RESULTADOS

Las características de los estudios se presentan en la **tabla 3**. Siendo la interpretación de los datos la siguiente:

- Referencia Bibliográfica
- Diseño del estudio
- Características de los participantes: donde se reportaba el tamaño muestral, sexo y edad de los participantes y el criterio de inclusión previamente mencionado en el material y métodos.
- Intervención realizada: donde se describía la composición del probiótico; con el género, las cepas y su composición y el placebo; con la composición de este. A pesar de que varias especies de las descritas cambiaron de terminología en el año 2020 (J. Zheng et al., 2020), estas no fueron modificadas en el artículo, ya que los autores utilizaban la terminología antigua y se podía generar un factor confuso.
- Posología: se describían los días, el momento en el que se tomaba y el formato de la intervención con el probiótico o placebo.
- Extracción realizada: fueron el método de extracción de las citoquinas, las unidades de medición de estas; el momento de extracción y la técnica analítica para su obtención.
- Datos obtenidos: se interpretaron los datos extraídos de los estudios de la siguiente forma:
  1. = no hubo diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ) para ninguno de los resultados en la comparación entre grupo probióticos y el grupo placebo.
  2. ↑ hubo diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) siendo los valores obtenidos en el grupo probiótico mayores que en grupo placebo.
  3. ↓ hubo diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) siendo los valores obtenidos en el grupo probiótico menores que en grupo placebo.

- Limitaciones: se expusieron las principales restricciones que no se llevaron a cabo en los estudios utilizados.
- Aspectos limitantes reportados: se especificaron los aspectos positivos analizados en los estudios utilizados.

Un total de 189 atletas fueron documentados en los estudios incluidos, formando parte de la suplementación con probióticos 89 y de la suplementación con placebo un total de 93, además de 7 de ellos incluidos en un diseño cruzado (Pugh et al., 2020). Estos a su vez, se dividían en atletas maratonianos 99, ciclistas en carretera 33 y triatletas 34. Siendo el estudio de Lamprecht et al., 2012, el único que no dividía los atletas por disciplina deportiva 23. El rango de edad de los atletas fue de un mínimo de 18 hasta un máximo de 50 años, siendo la media de edad global de  $30,93 \pm 4,29$  años (media  $\pm$  DE). Respecto al sexo los estudios de Batatinha et al., 2020; Lamprecht et al., 2012; Mazur-Kurach et al., 2022; Tavares-Silva et al., 2021 & Vaisberg et al., 2019, estaban constituidos únicamente por atletas del sexo masculino, mientras que el estudio de Pugh et al., 2019, estaba formado por ambos sexo y finalmente los estudios de Huang et al., 2019 & Pugh et al., 2020, no especificaron el sexo de los atletas. Respecto a los criterios de inclusión más específicos mencionados previamente fueron descritos de la siguiente manera:

De acuerdo con las horas de entrenamiento semanal, fueron reportadas por los estudios de Batatinha et al., 2020 & Mazur-Kurach et al., 2022. Por otra parte, tanto los estudios de Batatinha et al., 2020; Tavares-Silva et al., 2021 & Vaisberg et al., 2019 indicaron que los sujetos habían participado en una maratón antes de la intervención realizada. Respecto al consumo máximo de oxígeno antes de la intervención, fue medido por todos los estudios salvo el de Batatinha et al., 2020 y la población del estudio de Huang et al., 2019a.

Finalmente, ya que el estudio de Batatinha et al., 2020 sí que mencionaba uno criterios de inclusión más específicos, el estudio de Huang et al., 2019a fue el único en donde estaban menos determinados.

## 4.1 Tabla artículos

**Tabla 3 Resumen de todas las características reportados por los Artículos**

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	DISEÑO DEL ESTUDIO	CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTICIPANTES	INTERVENCIÓN REALIZADA	POSOLOGÍA	EXTRACCIÓN REALIZADA	DATOS OBTENIDOS	LIMITACIONES	ASPECTOS LIMITANTES REPORTADOS
<b>Batatinha et al., 2020</b>	Aleatorizado a doble ciego	24 hombres maratonianos (12 grupo probióticos VS 12 grupo placebo); comprendidos en una edad entre 30-45 años (grupo probióticos 35,96 ± 5,81) (grupo placebo 40,46 ± 7,79); habiendo completado una maratón antes del estudio; siendo corredores regulares por al menos 2 años. (Media ± DE).	Probiótico: dos cepas bacterianas, formadas por <i>Bifidobacterium</i> <i>aniamalis subsp.</i> <i>lactis</i> (10x10 <sup>9</sup> ) y <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> (10x10 <sup>9</sup> ) con 5 gramos de maltodextrina. Placebo: mismo sabor y olor que los probióticos y 5 gramos de maltodextrina.	Consumo de un saco al día (preferiblemente por la noche (0/0/1)) disuelto en agua los 30 días previos a la carrera.	Extracción sanguínea de citoquinas plasmáticas expresados en media ± desviación estándar en ng/ml (IL1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL8, IL-10, IL15, TNF-α e IFN-γ); no específica la vena de extracción; una hora después a la finalización de una maratón; analizadas s mediante Multiplex (R&D Systems, USA).	PRO VS PLA: = IL1β, IL-2, IL-4, IL- 6, IL8, IL-10, IL15, TNF-α e IFN-γ.	No calcularon el tamaño muestral previamente.  No abordaron factores de confusión como el consumo de probióticos en alimentos naturalmente presentes (ej. yogures, bebidas fermentadas...).  No analizaron la microbiota intestinal de los atletas.	Llevaron a cabo un registro dietético de 24 horas antes de las pruebas realizadas.  Midieron la ingesta de agua y comida durante la maratón.  Midieron la calidad del sueño y el nivel de entrenamiento semanal.



<b>Huang et al., 2019a</b>	Aleatorizado a doble ciego	18 triatletas de los equipos de triatlón de la universidad de la ciudad de Taipei (9 grupo probióticos VS 9 grupo placebo); sexo no especificado; comprendidos en una edad de entre 19-24 años (grupo probióticos 21,1 ± 1,5) (grupo placebo 20,02 ± 0,7); criterio de inclusión especificado. (Media ± DE).	Probiótico: una cepa bacteriana, formada por <i>Lactobacillus plantarum</i> PS128 (1,5x10 <sup>10</sup> unidades formadoras de colonias (UFC)) 300 mg de bacterias liofilizadas y 100 mg de excipiente de celulosa microcristalina. Placebo: 400 mg de excipiente de celulosa microcristalina.	Consumo de dos pastillas al día (0/1/1), después de entrenar y antes de dormir, durante 4 semanas.	Extracción sanguínea de citoquinas séricas expresados en media ± desviación estándar en pg/ml (IL-4, IL-6, IL-10, TNF-α e IFN-γ); no específica la vena de extracción; posteriores a la de la simulación de un triatlón corto (750 metros nadando; 20 km en bicicleta y 5 km nadando; mediante (Biolegend, San Diego, CA, USA).	PRO VS PLA: ↓ IL-6, IL-8 y TNF-α; ↑ IFN-γ; = IL-4 e IL-10.	No calcularon el tamaño muestral previamente. No llevaron a cabo un registro dietético previo de los atletas. No analizaron la microbiota intestinal de los atletas.	Abordaron factores de confusión como el consumo de probióticos en alimentos naturalmente presentes (ej. yogures, bebidas fermentadas...). Estandarizaron la ingesta dietética antes de la práctica deportiva. Les implementaron un programa de entrenamiento de 8 semanas antes de la realización del triatlón.
<b>Huang et al., 2019b</b>	Aleatorizado a doble ciego	16 triatletas de los equipos de triatlón de la universidad de la ciudad de Taipei (8 grupo probióticos VS 8 grupo placebo); sexo no especificado; comprendidos en una edad de entre 19-26	Probiótico: una cepa bacteriana, formada por <i>Lactobacillus plantarum</i> PS128 (1,5x10 <sup>10</sup> unidades formadoras de colonias (UFC)) 300 mg de bacterias liofilizadas y 100 mg	Consumo de dos pastillas al día (0/1/1), después de entrenar y antes de dormir, durante 3 semanas.	Extracción sanguínea de citoquinas séricas expresados en media ± desviación estándar en pg/ml (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF-α e	PRO VS PLA: ↓ IL-6, IL-8, TNF-α e IFN-γ. ↑ IL-10; = IL-4.	No calcularon el tamaño muestral previamente. No llevaron a cabo un registro dietético previo de los atletas.	Abordaron factores de confusión como el consumo de probióticos en alimentos naturalmente presentes (ej. yogures, bebidas fermentadas...).

años (grupo de excipiente de probióticos 20,1 ± 0,3) celulosa (grupo placebo 22,3 ± 1,2); con un consumo máximo de oxígeno (grupo probióticos 60,1 ± 2,2 ml/kg/min) (grupo placebo 61,8 ± 1,5 ml/kg/min). (Media ± DE).

IFN-γ); no específica la vena de extracción; posteriores a la finalización de un triatlón; mediante (Biolegend, San Diego, CA, USA).

No analizaron la microbiota intestinal de los atletas.

Estandarizaron la ingesta dietética antes de la práctica deportiva.

Les implementaron un programa de entrenamiento de 8 semanas antes de la realización del triatlón.

<b>Lamprecht et al., 2012</b>	Aleatorizado a doble ciego	23 hombres atletas, triatletas, corredores y ciclistas (11 grupo probióticos VS 12 grupo placebo); comprendidos en una edad de entre 30-45 años (grupo probióticos 37,6 ± 4,7) (grupo placebo 38,2 ± 4,4); con un consumo máximo de oxígeno superior a 45,7ml/kg/min (grupo probióticos 51,2 ± 4,1) (grupo placebo 50,3 ± 3,6). (Media ± DE).	Probiótico: varias cepas bacterianas, formadas por <i>Bifidobacterium bifidum</i> W23, <i>Bifidobacterium lactis</i> W51, <i>Enterococcus faecium</i> W54, <i>Lactobacillus acidophilus</i> W22, <i>Lactobacillus brevis</i> W63, and <i>Lactococcus lactis</i> W58, con una concentración mínima de 2,5x10 <sup>9</sup> UFC por gramo. Además, contenían una matriz	Consumo de dos sacos al día 2g (4g/día); equivalente a 1010 UFC/día con 100-125 de agua, una hora de cualquier comida durante 14 semanas.	Extracción sanguínea de citoquinas plasmáticas expresadas en media ± desviación estándar en pg/ml (IL-6 y TNF-α); extraídas de la vena cubital; a los 10 minutos posteriores a la finalización de una prueba de consumo máximo de oxígeno en un cicloergómetro; mediante kits de ensayo	PRO VS PLA: = IL-6 y TNF-α.	No abordaron factores de confusión como el consumo de probióticos en alimentos naturalmente presentes (ej. yogures, bebidas fermentadas...).	Calcularon el tamaño muestral previamente. Llevaron a cabo un registro dietético de 7 días antes de las pruebas realizadas.
							No analizaron la microbiota intestinal de los atletas.	Estandarizaron la ingesta dietética antes de la práctica deportiva.

			de almidón de maíz, maltodextrina, proteína vegetal, MgSO <sub>4</sub> , MnSO <sub>4</sub> y KCl. Placebo: matriz de almidón de maíz, maltodextrina, proteína vegetal, MgSO <sub>4</sub> , MnSO <sub>4</sub> y KCl.		inmunoenzimático (ELISA) comerciales (immundiagnostik AG, Bensheim, Germany) (Invitrogen, LifeTech Austria, Vienna, Austria).			
<b>Mazur-Kurach et al., 2022</b>	Aleatorizado a doble ciego	26 hombres ciclistas de carretera de la región de Malopolska (Polonia) (13 grupo probióticos VS 13 grupo placebo); comprendidos en una edad de entre 18-26 años (grupo probióticos 23,25) (grupo placebo 21,28); con un consumo máximo de oxígeno superior a 57 ml /kg/min (grupo probióticos 65,28 ± 6,00 ml/kg/min) (grupo placebo 58,03 ± 0,52* ml/kg/min) con un tiempo de	Probiótico: 13 cepas bacterianas, formadas por: Lactobacillus plantarum, Lactobacillus casei, Lactobacillus rhamnosus, Bifidobacterium breve, Lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium longum, Bifidobacterium bifidum, Bifidobacterium infantis, Lactobacillus helveticus, Lactobacillus fermentum,	Una cápsula al día, en cualquier momento del día; durante 16 semanas.	Extracción sanguínea de citoquinas, no específica si séricas o plasmáticas expresados en media ± desviación estándar en pg/ml (IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10 y TNF-α); no especifica la vena de extracción; posteriores a la realización de una prueba aeróbica en un cicloergómetro; no especifica la técnica de extracción.	PRO VS PLA 4 semanas: ↓ TNF-α; = IgA. PRO VS PLA 16 semanas: ↓ TNF-α; ↑ IL-10; = IL-1β, IL-6, IL-8 e IgA.**	No calcularon el tamaño muestral previamente. No analizaron la microbiota intestinal de los atletas.	Abordaron factores de confusión como el consumo de probióticos en alimentos naturalmente presentes (ej. yogures, bebidas fermentadas...).  Analizaron las prácticas dietéticas durante el periodo de suplementación.  Midieron el nivel de entrenamiento semanal.

entrenamiento de media de 9 años, con una duración de los entrenamientos de aproximadamente 11 horas/semanales. (Media  $\pm$  DE).  
Lactobacillus bulgaricus, Lactococcus lactis y Streptococcus thermophilus. Con una concentración de  $1 \times 10^{11}$  UFC.  
Placebo: almidón de patata.

IgA salivar en mg/ml, no específica la técnica de extracción.

<b>Pugh et al., 2019</b>	Aleatorizado a doble ciego con muestras pareadas	20 maratonianos/as (10 probióticos VS 10 placebo); comprendidos en un rango de edad de entre 22-50 años (grupo probióticos $34,8 \pm 6,9$ ) (grupo placebo $36,1 \pm 7,5$ ); habiendo corrido un maratón en menos de 5 horas en los últimos 2 años y con un consumo máximo de oxígeno superior a $47,2$ ml/kg/min (grupo probióticos $56,4 \pm 8,6$ ml/kg/min) (grupo placebo $57,6 \pm 8,0$ ml/kg/min). (Media $\pm$ DE).	Probiótico: varias cepas bacterianas formadas por: Lactobacillus acidophilus CUL60, L. acidophilus CUL21, Bifidobacterium bifidum CUL20, and Bifidobacterium animalis subsp. Lactis CUL34. Con una concentración mínima de $25 \times 10^{12}$ de UFC por cápsula. Placebo: almidón de maíz.	Una cápsula al día, en cualquier momento del día durante 28 días, además de una cápsula 2 horas antes de la maratón.	Extracción sanguínea de citoquinas, no específica si séricas o plasmáticas expresados en media $\pm$ desviación estándar en pg/ml (IL-6, IL-8 e IL-10); no específica la vena de extracción; posteriores a la finalización de una maratón; mediante una citometría (CBA, BD Biosciences, San Diego, USA).	PRO VS PLA: = IL-6, IL-8 e IL-10.	No calcularon el tamaño muestral previamente.  No llevaron a cabo un registro dietético previo de los atletas.  No analizaron la microbiota intestinal de los atletas.	Abordaron factores de confusión como el consumo de probióticos en alimentos naturalmente presentes (ej. yogures, bebidas fermentadas...).  Estandarizaron la ingesta dietética antes de la práctica deportiva.  Midieron las ingestas llevadas a cabo por los participantes durante la maratón.
--------------------------	--	--	--	--	---	-----------------------------------	--	---

<b>Pugh et al., 2020</b>	Aleatorizado a doble ciego con diseño cruzado	7 ciclistas entrenados (no especifica el sexo) (al ser cruzado cada uno llevo a cabocada uno de los periodos de suplementación con un periodo de lavado de 14 días); comprendidos en un rango de edad entre 19-27 años ( $23 \pm 4$ años); teniendo un consumo máximo de oxígeno superior a 61,8 ml/kg/min ( $64,0 \pm 2,2$ ml/kg/min). (Media $\pm$ DE).	Probiótico: varias cepas bacterianas formadas por: <i>Lactobacillus acidophilus</i> CUL60, <i>L. acidophilus</i> CUL21, <i>Bifidobacterium bifidum</i> CUL20, and <i>Bifidobacterium animalis subsp. Lactis</i> CUL34. Con una concentración mínima de $25 \times 10^{12}$ billones de UFC por cápsula. Placebo: almidón de maíz.	Una cápsula al día, en cualquier momento durante 28 días, además de una cápsula extra una hora antes del análisis anterior al ejercicio. Cada período de suplementación fue separado por 14 días.	Extracción de sangre de citoquinas, específicas si séricas o plasmáticas expresados en media $\pm$ desviación estándar en pg/ml (IL-1 $\alpha$ , IL-6, IL-8 e IL-10); de la vena cubital; posteriores a la finalización de una prueba en un cicloergómetro; mediante una citometría de flujo (CBA, BD Biosciences, San Diego, USA).	PRO VS PLA: $\downarrow$ IL-6; = IL-1 $\alpha$ , IL-8 e IL-10.	No calcularon el tamaño muestral previamente. No llevaron a cabo un registro dietético previo de los atletas. No analizaron la microbiota intestinal de los atletas.	Abordaron factores de confusión como el consumo de probióticos en alimentos naturalmente presentes (ej. yogures, bebidas fermentadas...). Analizaron las prácticas dietéticas durante el periodo de suplementación.
<b>Tavares-Silva et al., 2021</b>	Aleatorizado a doble ciego	13 hombres maratonianos (6 probióticos VS 7 placebo); comprendidos con un rango de edad entre 35-44 años (grupo probióticos $41,57 \pm 3,20$ ) (grupo placebo $38,28 \pm 3,09$ ); teniendo un tiempo de finalización de una	Probiótico: varias cepas bacterianas formados por: $1 \times 10^{12}$ billón de UFC de <i>Lactobacillus acidophilus</i> -LB-G80, $1 \times 10^{12}$ billón UFC <i>Lactobacillus paracasei</i> -LPc-G110, $1 \times 10^{12}$ billón CFU <i>Lactococcus subsp. lactis</i> -LLL-G25,	Una cápsula gelatinosa al día (2 gramos) ingerida antes de irse a dormir (0/0/1), durante 30 días.	Extracción de citoquinas plasmáticas expresados en media $\pm$ desviación estándar en pg/ml (IL-2, IL-4, IL-10 y TNF- $\alpha$ ); n específica la vena de extracción; posteriores a la finalización de la	PRO VS PLA: = IL-2, IL-4, IL-10, TNF- $\alpha$ e IgA.	No calcularon el tamaño muestral previamente. No llevaron a cabo un registro dietético previo de los atletas. No abordaron factores de confusión como el	Analizaron las prácticas dietéticas durante el periodo de suplementación.

		maratón inferior a las 5 horas y con un consumo máximo de oxígeno superior a 48 ml/kg/min (grupo probióticos 54,53 ± 6,88 ml/kg/min) (grupo placebo 56,92 ± 8,35 ml/kg/min). (Media ± DE).	1x10 <sup>12</sup> billón UFC <i>Bifidobacterium animalis subp. lactis-BL-G101</i> , and 1 billón UFC <i>Bifidobacterium bifidum-BB-G90</i> , con un total de 5x10 <sup>9</sup> UFC. Placebo: almidón de maíz con el mismo olor, color y sabor.		maratón internacional de Sao Paulo (Brasil); mediante Multiplex con los kits Millipore, Darmstadt, Alemania. IgA salivar en mg/dl, mediante kits Labtest® (Lagoa santa, Brasil).		consumo de probióticos en alimentos naturalmente presentes (ej. yogures, bebidas fermentadas...). No analizaron la microbiota intestinal de los atletas.
Vaisberg et al., 2019	Aleatorizado a doble ciego	42 hombres maratonianos (20 grupo probióticos VS 22 grupo placebo); comprendidos con un rango de edad entre 30-50 años (grupo probióticos 39,6 ± 8,8) (grupo placebo 40,1 ± 10,3); teniendo un tiempo de finalización de una maratón inferior a las 4 horas y media horas y con un consumo máximo de oxígeno superior a 50 ml/kg/min (probióticos	Probióticos: una cepa bacteriana formada por: <i>Lactobacillus casei</i> cepa <i>shirota</i> , con un total de 40x10 <sup>9</sup> UFC. Placebo: misma botella con el mismo, sabor, color y pH.	Una botella de leche fermentada (80 gramos) al día, en cualquier momento del día durante 30 días.	Extracción de citoquinas séricas, expresados en mediana ± cuartiles en pg/ml (IL-1β, IL-1ra, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12p70, IL-13 y TNF-α); vena de extracción periférica; posteriores a la finalización de una maratón; mediante LEGENDPlex™ bead-based system para citoquinas humanas	PRO VS PLA: ↓ TNF-α; = IL-1β, L-1R, IL-4, IL-6 IL-10, IL-12p70 e IL-13.	No calcularon el tamaño muestral previamente. No llevaron a cabo un registro dietético previo de los atletas. No abordaron factores de confusión como el consumo de probióticos en alimentos naturalmente presentes (ej.

57,86 ± 6,85  
ml/kg/min) (placebo  
57,64 ± 6,89  
ml/kg/min.  
(Media ± DE).

(BioLegend, San  
Diego, CA, USA).  
slgA Salivar ug/ml;  
mediate Kits ELISA  
(Biosay Technology  
Laboratory,  
Shanghai, China).

yogures, bebidas  
fermentadas...).

No analizaron la  
microbiota  
intestinal de los  
atletas.

No analizaron las  
prácticas dietéticas  
durante el periodo  
de suplementación.

Nota: Huang et al., 2019a y b son el mismo estudio, pero reporta que son dos poblaciones de estudio diferentes, estando el a compuesto por 18 participantes y el b por 16.  
PRO, grupo de intervención con probióticos; PLA, grupo de intervención con placebo; ELISA, ensayo inmunoenzimático; UFC, unidades formadoras de colonias;  
\*Diferencia estadísticamente significativa. \*\*estos fueron los datos que se utilizaron en el metaanálisis.

## 4.1 Análisis IL-1 $\beta$ (n, M, DE)

Modelo de efectos aleatorios (n = 3)

	Estimar	SE	Z	p	CI Límite inferior	CI Límite superior
Interceptar	-0,550	0,660	-0,832	0,405	-1,844	0,745

Nota. Estimador Tau<sup>2</sup>: Hedges

Estadísticas de heterogeneidad

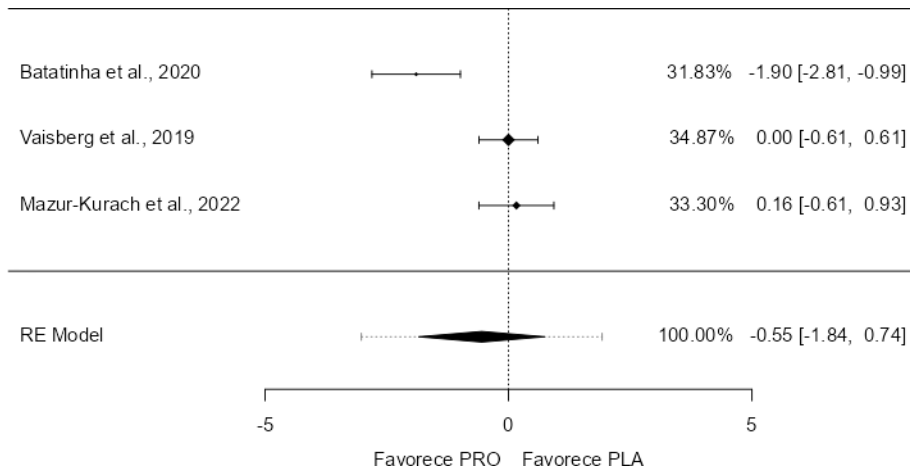
Tau	Tau <sup>2</sup>	I <sup>2</sup>	H <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>	gl	Q	p
1,075	1,1554 (S = 1,3108)	88,7%	8,847	.	2,000	14,108	<,001

En el análisis se incluyeron un total de tres estudios. Las diferencias de medias estandarizadas observadas variaron entre -1,8967 y 0,1619, siendo la mayoría de las estimaciones negativas (33%). El promedio estimado de la diferencia de medias estandarizadas, basado en el modelo de efectos aleatorios, fue ( $\hat{\mu}$ ) = -0,5498 (IC del 95%: -1,8442 a 0,7446). Por lo tanto, el resultado promedio no difirió significativamente de cero (z = -0,8325, p = 0,4052). De acuerdo con la prueba Q, los resultados reales parecen ser heterogéneos (Q (2) = 14,1079, p = 0,0009, ( $\tau^2$ ) = 1,1554), I<sup>2</sup> = 88,6966%). El intervalo de predicción del 95% para los resultados reales se encuentra entre -3,0224 y 1,9228. Por lo tanto, aunque se estima que el resultado promedio es negativo, en algunos estudios el resultado real puede ser positivo. El análisis de residuos estandarizados reveló que un estudio *Batatinha et al., 2020* tuvo un valor superior a  $\pm 2,3940$  y



podría considerarse un valor atípico potencial en el contexto de este modelo. Además, de acuerdo con las distancias de Cook, ninguno de los estudios parece ser excesivamente influyente.

Figura 5 gráfico forestal IL-1 $\beta$



Nota: Números en el eje X indican la diferencia de medias expresadas como g de Hedge's;  
PRO: Probióticos; PLA: Placebo; RE Model: modelo de efectos aleatorios

## 4.2 Análisis IL-4 (n, M, DE)

Modelo de efectos aleatorios (n = 5)

	Estimar	SE	Z	p	CI Límite inferior	CI Límite superior
Interceptar	-0,414	0,188	-2,20	0,028	-0,783	-0,045

Nota. Estimador Tau<sup>2</sup>: Hedges

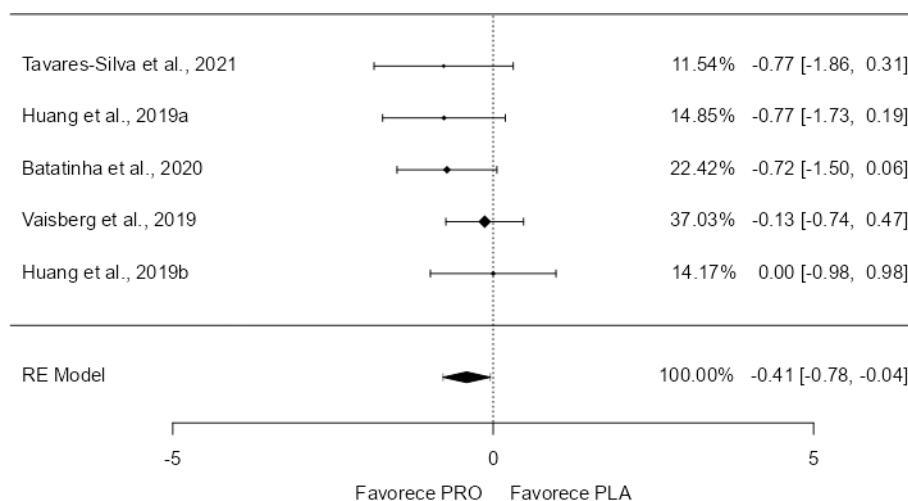
Estadísticas de heterogeneidad

Tau	Tau <sup>2</sup>	I <sup>2</sup>	H <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>	gl	Q	p
0.000	0 (C = 0,1552)	0%	1,000	.	4,000	3,059	0,548

En el análisis se incluyeron un total de cinco estudios. Las diferencias de medias estandarizadas observadas variaron entre -0,7728 y 0,0000, siendo la mayoría de las estimaciones negativas (80%). El promedio estimado de la diferencia de medias estandarizadas, basado en el modelo de efectos aleatorios, fue ( $\hat{\mu}$  = -0,4138) (IC del 95%: -0,7826 a -0,0449). Por lo tanto, el resultado promedio difiere significativamente de cero ( $z$  = -2,1984,  $p$  = 0,0279). De acuerdo con la prueba Q, no hubo una cantidad significativa de heterogeneidad en los resultados verdaderos ( $Q(4) = 3,0591$ ,  $p = 0,5480$ , ( $\tau^2 = 0,0000$ ),  $I^2 = 0,0000\%$ ). El intervalo de predicción del 95% para los resultados reales se encuentra entre -2,5758 y 2,5758. Por lo tanto, aunque se estima que el resultado promedio es negativo, no hay indicios de valores atípicos en el contexto de este modelo. El análisis de residuos estandarizados reveló que ninguno de los estudios tenía

un valor superior a  $\pm 2,5758$  y, por lo tanto, no había indicios de valores atípicos en el contexto de este modelo. Además, de acuerdo con las distancias de Cook, ninguno de los estudios parece ser excesivamente influyente.

Figura 6 gráfico forestal IL-4



Nota: Números en el eje X indican la diferencia de medias expresadas como g de Hedge's;  
PRO: Probióticos; PLA: Placebo; RE Model: modelo de efectos aleatorios

### 4.3 Análisis IL-6 (n, M, DE)

Modelo de efectos aleatorios (n = 8)

	Estimar	SE	Z	p	CI Límite inferior	CI Límite superior
Interceptar	-0,742	0,452	-1,64	0,101	-1,629	0,145

Nota. Estimador Tau<sup>2</sup>: Hedges

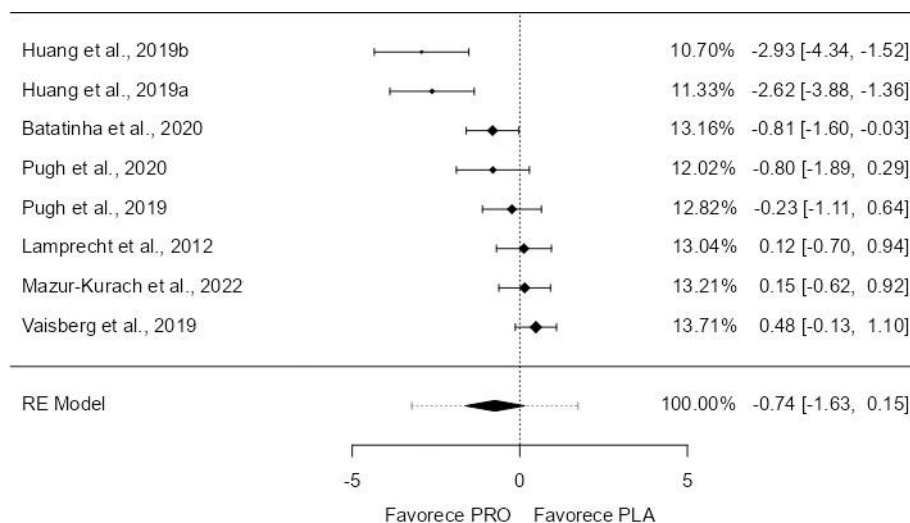
Estadísticas de heterogeneidad

Tau	Tau <sup>2</sup>	I <sup>2</sup>	H <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>	gl	Q	p
1,81	1,395 (S = 0,8838)	87,4%	7,939	.	7,000	37,270	<,001

En el análisis, se incluyeron un total de ocho estudios. Las diferencias de medias estandarizadas observadas oscilaron entre -2,9296 y 0,4809, siendo la mayoría de las estimaciones negativas (62%). El promedio estimado de la diferencia de medias estandarizadas, basado en el modelo de efectos aleatorios, fue ( $\hat{\mu} = -0,7418$ ) (IC del 95%: -1,6286 a 0,1450). Por lo tanto, el resultado promedio no difirió significativamente de cero ( $z = -1,6394$ ,  $p = 0,1011$ ). De acuerdo con la prueba Q, los resultados reales parecen ser heterogéneos ( $Q(7) = 37.2705$ ,  $p < 0,0001$ , ( $\tau^2 = 1,3950$ ),  $I^2 = 87.4033\%$ ). El intervalo de predicción del 95% para los resultados reales se encuentra entre -3,2208 y 1,7372. Por lo tanto, aunque se estima que el resultado promedio es negativo, en algunos estudios el resultado real puede ser positivo. El análisis de residuos estandarizados reveló que ninguno de los estudios tenía un valor superior a  $\pm 2,7344$  y, por lo tanto, no había

indicios de valores atípicos en el contexto de este modelo. Además, de acuerdo con las distancias de Cook, ninguno de los estudios podría considerarse demasiado influyente.

Figura 7 gráfico forestal IL-6



Nota: Números en el eje X indican la diferencia de medias expresadas como g de Hedge's; PRO: Probióticos; PLA: Placebo; RE Model: modelo de efectos aleatorios

## 4.4 Análisis IL-8 (n, M, DE)

Modelo de efectos aleatorios (n = 6)

	Estimar	SE	Z	p	CI Límite inferior	CI Límite superior
Interceptar	-1,19	0,606	-1,97	0,049	-2,381	-0,004

Nota. Estimador Tau<sup>2</sup>: Hedges

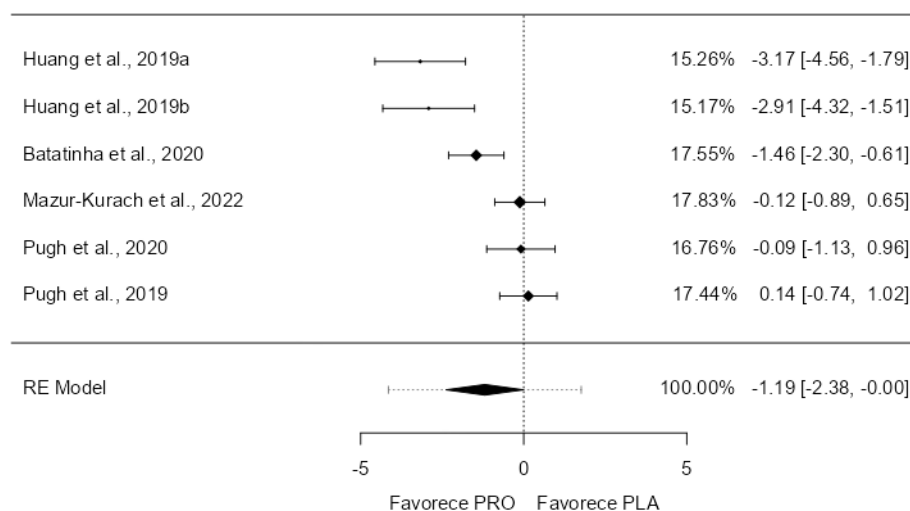
Estadísticas de heterogeneidad

Tau	Tau <sup>2</sup>	I <sup>2</sup>	H <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>	gl	Q	p
1,381	1,9079 (C= 1,4037)	88,14%	8,432	.	5,000	31,363	< ,001

En el análisis, se incluyeron un total de seis estudios. Las diferencias de medias estandarizadas observadas oscilaron entre -3,1737 y 0,1413, siendo la mayoría de las estimaciones negativas (83%). El promedio estimado de la diferencia de medias estandarizadas, basado en el modelo de efectos aleatorios, fue ( $\hat{\mu}$  = -1,1929) (IC del 95%: -2,3813 a -0,0044). Por lo tanto, el resultado promedio difirió significativamente de cero ( $z$  = -1,9673,  $p$  = 0,0491). De acuerdo con la prueba Q, los resultados reales parecen ser heterogéneos ( $Q(5) = 31,3630$ ,  $p < 0,0001$ , ( $\tau^2 = 1,9079$ ),  $I^2 = 88,1400\%$ ). El intervalo de predicción del 95% para los resultados reales se encuentra entre -4,1494 y 1,7637. Por lo tanto, aunque se estima que el resultado promedio es negativo, en algunos estudios el resultado real puede ser positivo. El análisis de residuos estandarizados reveló que ninguno de los estudios tenía un valor superior a  $\pm 2,6383$  y, por lo tanto, no había indicios de valores atípicos en el contexto de este modelo. Además, de

acuerdo con las distancias de Cook, ninguno de los estudios podría ser excesivamente influyente.

Figura 8 gráfico forestal IL-8



Nota: Números en el eje X indican la diferencia de medias expresadas como g de Hedge's;  
PRO: Probióticos; PLA: Placebo; RE Model: modelo de efectos aleatorios

## 4.5 Análisis IL-10 (n, M, DE)

Modelo de efectos aleatorios (n = 8)

	Estimar	SE	Z	p	CI Límite inferior	CI Límite superior
Interceptar	0,805	0,531	1,52	0,129	-0,236	1,847

Nota. Estimador Tau<sup>2</sup>: Hedges

Estadísticas de heterogeneidad

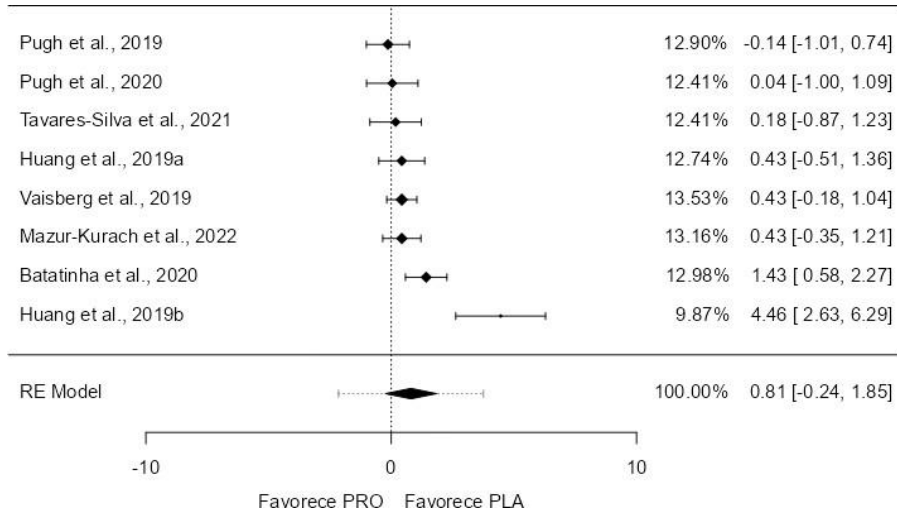
Tau	Tau <sup>2</sup>	I <sup>2</sup>	H <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>	gl	Q	p
1,410	1,988 (S = 1,2224)	90,44%	10,459	.	7,000	25,682	< ,001

En el análisis, se incluyeron un total de seis estudios. Las diferencias de medias estandarizadas observadas oscilaron entre -0,1357 y 4,4608, siendo la mayoría de las estimaciones positivas (88%). El promedio estimado de la diferencia de medias estandarizadas, basado en el modelo de efectos aleatorios, fue ( $\hat{\mu} = 0,8055$ ) (IC del 95%: -0,2358 a 1,8467). Por lo tanto, el resultado promedio no difirió significativamente de cero ( $z = 1,5161$ ,  $p = 0,1295$ ). De acuerdo con la prueba Q, los resultados verdaderos parecen ser heterogéneos ( $Q(7) = 25,6822$ ,  $p = 0,0006$ , ( $\tau^2 = 1,9880$ ),  $I^2 = 90,4388\%$ ). El intervalo de predicción del 95% para los resultados reales viene dado por -2,1477 a 3,7586. Por lo tanto, aunque se estima que el resultado promedio es positivo, en algunos estudios el resultado real puede ser negativo. El análisis de residuos estandarizados reveló que un estudio *Huang et al., 2019b* tenía un valor superior a  $\pm 2,7344$  y podría considerarse un valor



atípico potencial en el contexto de este modelo. Además, de acuerdo con las distancias de Cook, un estudio *Huang et al., 2019b* podría ser demasiado influyente.

Figura 9 gráfico forestal IL-10



Nota: Números en el eje X indican la diferencia de medias expresadas como g de Hedge's;  
PRO: Probióticos; PLA: Placebo; RE Model: modelo de efectos aleatorios

## 4.6.1 Análisis IL-10 sin valor atípico (n, M, DE)

Modelo de efectos aleatorios (n = 7)

	Estimar	SE	Z	p	CI Límite inferior	CI Límite superior
Interceptar	0,433	0,183	2,36	0,018	0,074	0.792

Nota. Estimador Tau<sup>2</sup>: Hedges

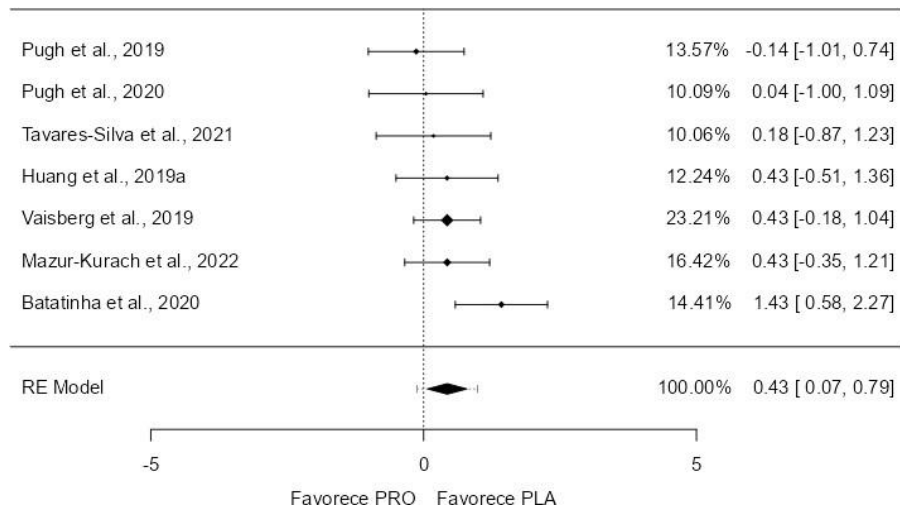
Estadísticas de heterogeneidad

Tau	Tau <sup>2</sup>	I <sup>2</sup>	H <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>	gl	Q	p
0,217	0,047 (S = 0,1498)	20,04%	1,251	.	6,000	7,665	0,264

Se incluyeron en el análisis un total de 7 estudios. Las diferencias de medias estandarizadas observadas oscilaron entre -0,1357 y 1,4257, siendo la mayoría de las estimaciones positivas (86%). La diferencia de medias estandarizada promedio estimada basada en el modelo de efectos aleatorios fue  $\hat{\mu} = 0,4331$  (IC del 95%: 0,0740 a 0,7923). Por lo tanto, el resultado promedio difirió significativamente de cero ( $z = 2,3638$ ,  $p = 0,0181$ ). De acuerdo con la prueba Q, no hubo una cantidad significativa de heterogeneidad en los resultados verdaderos ( $Q(6) = 7,6649$ ,  $p = 0,2637$ ,  $\tau^2 = 0,0470$ ,  $I^2 = 20,0400\%$ ). Un intervalo de predicción del 95% para los resultados reales viene dado por -0,1232 a 0,9894. Por lo tanto, aunque se estima que el resultado promedio es positivo, en algunos estudios el resultado real puede ser negativo. Un examen de los residuos estandarizados reveló que ninguno de los estudios tenía un valor superior a  $\pm 2,6901$  y, por lo tanto, no había indicios de valores atípicos en el contexto de este modelo. De acuerdo con las

distancias de Cook, ninguno de los estudios podría considerarse demasiado influyente.

Figura 10 gráfico forestal IL-10 sin valor atípico



Nota: Números en el eje X indican la diferencia de medias expresadas como g de Hedge's;  
PRO: Probióticos; PLA: Placebo; RE Model: modelo de efectos aleatorios

## 4.6 Análisis TNF- $\alpha$ (n, M, DE)

Modelo de efectos aleatorios (n = 7)

	Estimar	SE	Z	p	CI Límite inferior	CI Límite superior
Interceptar	-1,16	0,489	-2,38	0,017	-2,120	-0,205

Nota. Estimador Tau<sup>2</sup>: Hedges

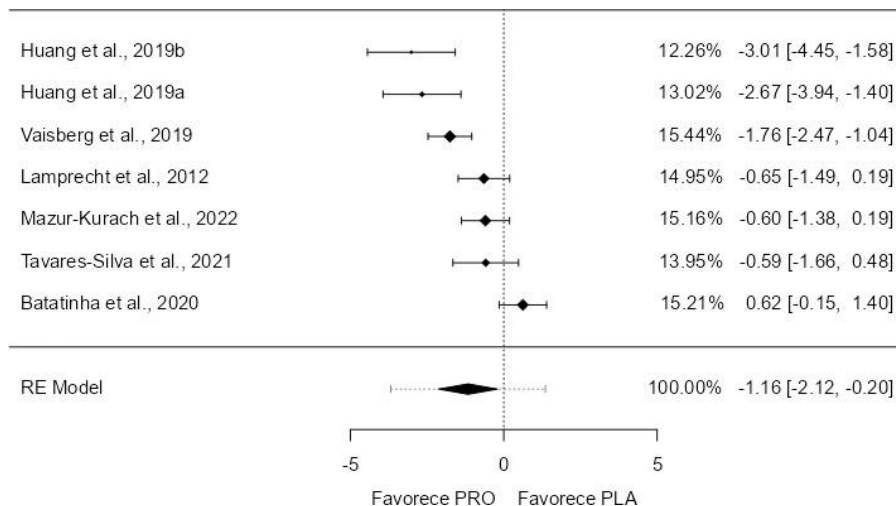
Estadísticas de heterogeneidad

Tau	Tau <sup>2</sup>	I <sup>2</sup>	H <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>	gl	Q	p
1,189	1,4146 (S = 0,975)	86,7%	7,519	.	6,000	37,475	<,001

En el análisis, se incluyeron un total de siete estudios. Las diferencias de medias estandarizadas observadas oscilaron entre -3,0134 y 0,6224, siendo la mayoría de las estimaciones negativas (86%). El promedio estimado de la diferencia de medias estandarizadas, basado en el modelo de efectos aleatorios, fue ( $\hat{\mu}$  = -1,1625) (IC del 95%: -2,1205 a -0,2046). Por lo tanto, el resultado promedio difirió significativamente de cero ( $z$  = -2,3786,  $p$  = 0,0174). De acuerdo con la prueba Q, los resultados reales parecen ser heterogéneos ( $Q$  (6) = 37,4746,  $p$  < 0,0001, ( $\tau^2$  = 1,4146),  $I^2$  = 86,7010%). El intervalo de predicción del 95% para los resultados reales se encuentra entre -3,6828 y 1,3578. Por lo tanto, aunque se estima que el resultado promedio es negativo, en algunos estudios el resultado real puede ser positivo. El análisis de residuos estandarizados reveló que ninguno de los estudios tenía un valor superior a  $\pm 2,6901$  y, por lo tanto, no había indicios de

valores atípicos en el contexto de este modelo. Además, de acuerdo con las distancias de Cook, ninguno de los estudios podría ser excesivamente influyente.

Figura 11 gráfico forestal TNF- $\alpha$



Nota: Números en el eje X indican la diferencia de medias expresadas como g de Hedge's; PRO: Probióticos; PLA: Placebo; RE Model: modelo de efectos aleatorios

## 4.7 Análisis IFN- $\gamma$ (n, M, DE)

Modelo de efectos aleatorios (n = 3)

	Estimar	SE	Z	p	CI Límite inferior	CI Límite superior
Interceptar	-1,41	1,19	-1,19	0,234	-3,734	0,913

Nota. Estimador Tau<sup>2</sup>: Hedges

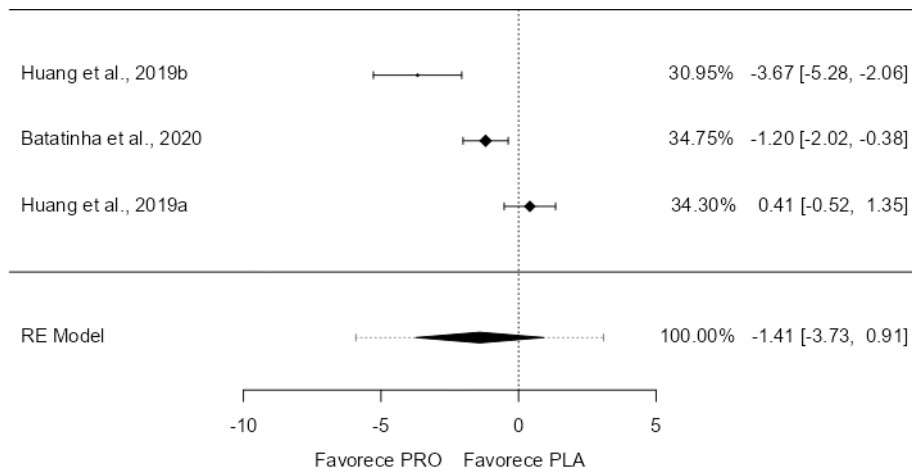
Estadísticas de heterogeneidad

Tau	Tau <sup>2</sup>	I <sup>2</sup>	H <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>	gl	Q	p
1,968	3,8715 (S = 4,232)	93,07%	14,428	.	2,000	19,529	< ,001

En el análisis, se incluyeron un total de tres estudios. Las diferencias de medias estandarizadas observadas oscilaron entre -3,6705 y 0,4121, siendo la mayoría de las estimaciones negativas (67%). El promedio estimado de la diferencia de medias estandarizadas, basado en el modelo de efectos aleatorios, fue ( $\hat{\mu}$  = -1,4105) (IC del 95%: -3,7345 a 0,9135). Por lo tanto, el resultado promedio no difirió significativamente de cero (z = -1,1896, p = 0,2342). De acuerdo con la prueba Q, los resultados verdaderos parecen ser heterogéneos (Q (2) = 19,5286, p < 0,0001, ( $\tau^2$  = 3,8715), I<sup>2</sup> = 93,0691%). El intervalo de predicción del 95% para los resultados reales se encuentra entre -5,9131 y 3,0920. Por lo tanto, aunque se estima que el resultado promedio es negativo, en algunos estudios el resultado real puede ser positivo. El análisis de residuos estandarizados reveló que ninguno de los

estudios tenía un valor superior a  $\pm 2,3940$  y, por lo tanto, no había indicios de valores atípicos en el contexto de este modelo. Además, de acuerdo con las distancias de Cook, ninguno de los estudios podría ser excesivamente influyente.

Figura 12 gráfico forestal IFN- $\gamma$



Nota: Números en el eje X indican la diferencia de medias expresadas como g de Hedge's;  
PRO: Probióticos; PLA: Placebo; RE Model: modelo de efectos aleatorios

## 4.8 Análisis IgA (n, M, DE)

Modelo de efectos aleatorios (n = 3)

	Estimar	SE	Z	p	CI Límite inferior	CI Límite superior
Interceptar	2,33	1,93	1,21	0,227	-1,452	6,109

Nota. Estimador Tau<sup>2</sup>: Hedges

Estadísticas de heterogeneidad

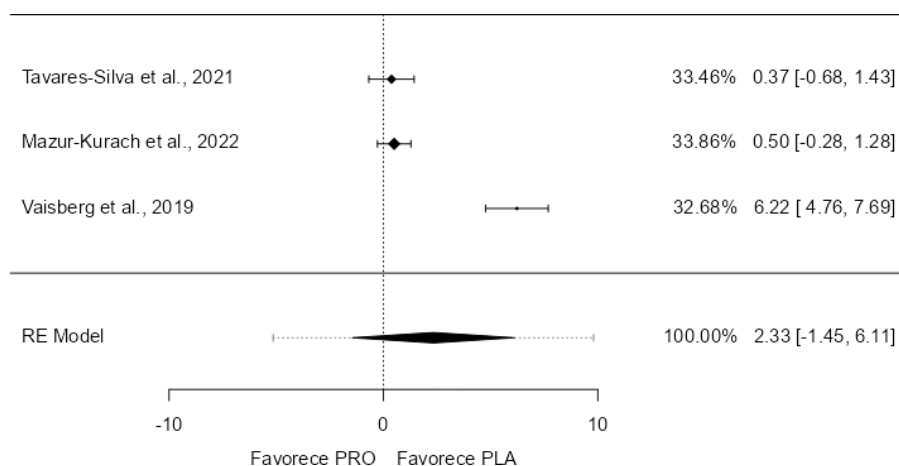
Tau	Tau <sup>2</sup>	I <sup>2</sup>	H <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>	gl	Q	p
3,291	10,8274 (S=11,1633)	97,35%	37,768	.	2,000	50,496	<,001

En el análisis, se incluyeron un total de tres estudios. Las diferencias de medias estandarizadas observadas oscilaron entre 0,3744 y 6,2233, siendo la mayoría de las estimaciones positivas (100%). El promedio estimado de la diferencia de medias estandarizadas, basado en el modelo de efectos aleatorios, fue  $\hat{\mu} = 2,3284$  (IC del 95%: -1,4518 a 6,1087). Por lo tanto, el resultado promedio no difirió significativamente de cero ( $z = 1,2072$ ,  $p = 0,2273$ ). De acuerdo con la prueba Q, los resultados verdaderos parecen ser heterogéneos ( $Q(2) = 50,4959$ ,  $p < 0,0001$ ,  $(\tau^2 = 10,8274)$ ,  $I^2 = 97,3522\%$ ). El intervalo de predicción del 95% para los resultados reales viene dado por -5,1471 a 9,8040. Por lo tanto, aunque se estima que el resultado promedio es positivo, en algunos estudios el resultado real puede ser negativo. El análisis de residuos estandarizados reveló que un estudio



*Vaisberg et al., 2019* tenía un valor superior  $\pm 2,3940$  y podría ser un valor atípico potencial en el contexto de este modelo. De acuerdo con las distancias de Cook, ninguno de los estudios podría ser excesivamente influyente.

Figura 13 gráfico forestal IgA



Nota: Números en el eje X indican la diferencia de medias expresadas como g de Hedge's;  
PRO: Probióticos; PLA: Placebo; RE Model: modelo de efectos aleatorios

## 5) DISCUSIÓN

En la presente revisión sistemática y metaanálisis, se examinó la literatura científica existente respecto a los efectos de la suplementación con probióticos sobre las citoquinas sanguíneas circulantes en una población de atletas maratonianos, ciclistas en carretera y triatletas, al término de la finalización de una maratón o en una prueba deportiva con predominio del metabolismo aeróbico. Un total de ocho estudios, de los que en los análisis se utilizaron un total de nueve, debido a las dos poblaciones de estudio mencionadas en el artículo de Huang et al., 2019, cumplieron los criterios de inclusión previamente mencionados. Siendo los resultados prometedores respecto a la IL-4, IL-8 y TNF- $\alpha$ . Sin embargo, en la IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, IFN- $\gamma$  e IgA, no se alcanzaron los resultados esperados.

Los resultados más favorables fueron respecto al TNF- $\alpha$ , ya que se demostró una diferencia estadísticamente significativa en los siete estudios incluidos. Siendo la mayoría de las estimaciones de tendencias negativas (86%); además, según los análisis utilizados, ningún estudio se encontró fuera de los límites predefinidos por los análisis estadísticos establecidos respecto a los valores atípicos. Esto indicaría que se observa una reducción para esta citoquina en el grupo suplementado con probióticos en comparación con el placebo. Los resultados ofrecen una gran robustez, ya que también se observó una reducción estadísticamente significativa en los análisis realizados en otros metaanálisis llevados a cabo en población general (Milajerdi et al., 2020 & Y. Zheng et al., 2023) y en atletas (Łagowska & Bajerska, 2021 & Nazari et al., 2020).

Este resultado podría deberse a que los probióticos son capaces de mitigar la inflamación intestinal. Que se logra mediante la expresión de los receptores tipo Toll (TLR), ya que liberan metabolitos que pueden prevenir la entrada del TNF- $\alpha$  a las células mononucleares de la sangre (Plaza-Diaz et al., 2019). Aunque hay que tener en cuenta la heterogeneidad de los estudios, representada con valores elevados de la  $I^2$ . Esto se debe probablemente a las disciplinas deportivas en las que se lleva a cabo la suplementación, las diferentes técnicas o el momento de cuantificación de las citoquinas, las cepas bacterianas utilizadas u otros factores que generan confusión como los diferentes sexos, edades de los participantes u otros factores que no se han cuantificado. Pero como se ha mencionado previamente, este valor puede verse sesgado en los análisis donde se añaden un número bajo de estudios (Von Hippel, 2015). A su vez, también se encontraron estas diferencias en la IL-4, en cuanto a los cinco estudios utilizados. La mayoría de las estimaciones que se obtuvieron fueron negativas (80%); además, según los análisis ningún estudio es demasiado influyente, lo que supondría una mayor robustez de estos. Lo que significaría que el grupo suplementado con probióticos experimenta un aumento de la concentración de IL-4 en comparación con el placebo. Esto supondría un efecto positivo, ya que como se ha explicado previamente, esta citoquina se considera como antiinflamatoria. También, la heterogeneidad de los resultados fue nula, a pesar de las diferentes metodologías aplicadas en los estudios, por lo que estos análisis son bastante consistentes. Pero sería necesaria tenerla en cuenta, como se ha mencionado previamente,

debido a que en los análisis solo se pudieron realizar con 5 estudios. Por último, se encontraron diferencias estadísticamente significativas para la IL-8, siendo los análisis realizados con nueve estudios. Se observó que la mayoría de las predicciones arrojaron resultados negativos (83%). Por otro lado, ningún estudio sobrepasó los límites establecidos. Por lo que se podría afirmar que el grupo suplementado con probióticos obtuvo una reducción significativa de la citoquina IL-8, considerada habitualmente como proinflamatoria. Además de ser la más estudiada en respuesta al ejercicio (Małkowska & Sawczuk, 2023). Pero estos resultados deben de ser analizados con cautela, ya que los valores de heterogeneidad representados como  $I^2$  fueron elevados. Que podría deberse a diferentes factores que generan confusión respecto a los estudios utilizados.

Por otra parte, las citoquinas que no obtuvieron diferencias estadísticamente significativas fueron el resto. En la IL-1 $\beta$ , se pudo realizar un análisis con tres estudios. Las predicciones de estos análisis no fueron concluyentes, a pesar de que la tendencia general de los resultados puede ser negativa. Por otro lado, a pesar de que el estudio de Batatinha et al., 2020, mostró un valor de residuo estandarizado elevado, según las distancias de Cook no fue demasiado influyente. Esto probablemente se debe a que los datos expresados en este estudio fueron cuantificados en ng/ml en vez de en pg/ml y fue necesario multiplicarlos por 1000 para su transformación. Por lo que sería más prudente realizar los análisis sin él. Pero como se explicó previamente, no sería posible, ya que para los análisis realizados fue necesario un mínimo de tres datos

obtenidos en 3 estudios diferentes. Aunque los cálculos hechos con los ocho estudios disponibles en la IL-6 obtuvieron la mayoría de las proyecciones favoreciendo al grupo suplementado con probióticos, este valor no sería estadísticamente significativo. En este caso, según Von Hippel, 2015, la heterogeneidad representada como  $I^2$  sí que sería bastante representativa, ya que cuando los análisis se realizan con más de siete estudios, su factor de error es muy bajo. Por otra parte, la administración de probióticos orales vivos y algunos componentes estructurales bacterianos son capaces de influir de diversas maneras en la células dendríticas, lo que parece conducir a una mayor producción de IL-10 y las células T reguladoras (Prajapati et al., 2024). Pero este efecto no se vio reflejado en los análisis realizados. Además, la tendencia de los datos favoreció al grupo placebo en contraste con el suplementado con probióticos, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Esto fue debido a que el estudio de Huang et al., 2019b, según en análisis, fue un valor atípico tanto para el análisis de residuos estandarizados, como para las distancias de Cook. Probablemente el factor generador de confusión fue la diferencia de la medición posterior a las pruebas, ya que en el de Huang et al., 2019b fue al término de un triatlón a esprint, mientras que en el de Huang et al., 2019a fue al término de un triatlón con distancia olímpica. Por lo que se volvió a realizar el análisis, donde no se encontró ningún valor atípico. Y resultó en que la tendencia positiva previamente mencionada, favoreciendo al grupo placebo, fue confirmada. Demostrando una diferencia estadísticamente significativa en el aumento de la concentración de

IL-10 en el grupo placebo, en contraste con el grupo suplementado con probióticos. A su vez, el valor de la heterogeneidad expresada como  $I^2$  fue muy bajo (20,04%), pero al ser realizado únicamente con 7 estudios es necesario tomarlo con cierta cautela. Los resultados obtenidos en este análisis contradicen el supuesto mecanismo de acción de los probióticos sobre la concentración de la IL-10 explicado previamente.

Además, con los análisis realizados en cuanto al IFN- $\gamma$ , se encontró una tendencia general negativa, pero careció de significancia estadística. Por último, la IgA, que no es una citoquina sino una clase de anticuerpo fue analizada con tres estudios. Según otras investigaciones, los probióticos son capaces de potenciar la respuesta inmunitaria, dato que puede evidenciarse mediante una mayor producción de la IgA, un aumento de la cantidad de las células natural killer (NK) o incluso una actividad fagocítica más intensa de los macrófagos. No obstante, estos efectos no se encontraron en estos análisis. También, a pesar de que las distancias de Cook no caracterizaron el estudio de Vaisberg et al., 2019 como un potencial valor atípico, es necesario ser precavido con el resultado obtenido, ya que según el análisis de residuos estandarizados mostró que rebasaba los límites establecidos. Esto seguramente se deba a que, conforme indican Wan et al., 2014, estas medidas fueron correctamente transformadas y fue el único estudio de todos los análisis en el que sus datos estaban representados en medidas no paramétricas (mediana y rango intercuartílico), en vez de medidas paramétricas (media y desviación estándar).

## 6) LIMITACIONES DEL ESTUDIO Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Uno de los principales aspectos limitantes sí estaría reportado, ya que según el consenso establecido en 2019 por Jäger et al., 2019, todos los estudios utilizaron dosis superiores a la mínima efectiva  $1 \times 10^9$  UFC.

Por otra parte, las principales limitaciones respecto a los estudios utilizados serían las siguientes:

A pesar de que la microbiota intestinal influye en el mecanismo de acción de los probióticos, ningún estudio analizó esta relación.

Tampoco calcularon el tamaño muestral necesario para encontrar diferencias estadísticamente significativas para los análisis calculados previamente, salvo el estudio de Lamprecht et al., 2012.

Aunque no fue calculado para cuantificar el efecto de los probióticos sobre la modulación de las citoquinas. La nutrición de los atletas también tiene influencia directa sobre el mecanismo de acción de los probióticos. Pero hay varios estudios Batatinha et al., 2020; Lamprecht et al., 2012; Tavares-Silva et al., 2021 & Vaisberg et al., 2019 que no lo consideraron como un posible elemento de confusión, como podría ser la ingesta de alimentos que contuviesen probióticos naturalmente presentes en ellos, durante el periodo de suplementación, véase yogures o bebidas fermentadas. Además, varios de ellos Huang et al., 2019a, 2019b; Pugh et al., 2019, 2020; Tavares-Silva et al., 2021 & Vaisberg et al., 2019, no llevaron a cabo registros dietéticos de los atletas antes del periodo de suplementación. Cabe destacar que las cepas probióticas utilizadas fueron diferentes en los diversos estudios,

siendo varios los que utilizaban una cepa Huang et al., 2019a, 2019b & Vaisberg et al., 2019 y otros que utilizaban varias Batatinha et al., 2020; Lamprecht et al., 2012; Mazur-Kurach et al., 2022; Pugh et al., 2019, 2020 & Tavares-Silva et al., 2021; quedando los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* como los más predominantes.

En cuanto a esas limitaciones respecto a la realización del metaanálisis sería las siguientes:

El hecho de que la revisión haya sido realizada por un solo revisor constituye una limitación significativa al llevar a cabo una revisión sistemática con metaanálisis, especialmente en lo que respecta al análisis de los estudios y la extracción de los datos.

Tampoco se realizaron análisis de subgrupos, ni para las diferentes disciplinas deportivas, ni para el sexo. A su vez, se acotó al fecha de búsqueda de los artículos únicamente a los 12 años, criterio que en caso de que se fuese a publicar, sería necesario eliminar.

Para terminar, respecto a las futuras líneas de investigación, se deberían realizar estudios en donde se calculase previamente el tamaño muestral, al objeto de disponer de los participantes necesarios para el análisis que se fuese a realizar. Además de analizar la microbiota intestinal previa de éstos, controlar el nivel de actividad física semanal de los atletas, las prácticas dietéticas tanto antes como durante el periodo de suplementación y utilizar las cepas de probióticos con una concentración de al menos  $10^9$  UFC y suplementación con varias cepas, consultadas previamente en la lista QPS (Qualified Presumption of Safety) de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, durante al menos 28 días, ya que son los datos con más evidencia científicademostrada.



Para concluir, se puede consultar un boceto del diseño experimental en esta página web: [My Framer Site \(tfmdiegoapapariopascual.framer.website\)](https://tfmdiegoapapariopascual.framer.website).

## 7) SOSTENIBILIDAD Y APOORTE A LA SOCIEDAD

En este trabajo de fin de máster se ha realizado de una manera sostenible, utilizando únicamente medios digitales para reducir al máximo la utilización de recursos físicos. Aunque se ha trabajado únicamente con recursos digitales, se ha minimizado el consumo de energía, activando el modo de ahorro de energía, reducir el número de pestañas abiertas, bajar el brillo o el modo de rendimiento de los dispositivos o no utilizarlos mientras se están cargando...

En cuanto al aporte a la sociedad, estos hallazgos proporcionan una visión actualizada y valiosa sobre la variabilidad de la suplementación con probióticos en la modulación de las citoquinas en respuesta al ejercicio en estas disciplinas deportivas. Sin embargo, a pesar de que los metaanálisis representan el nivel más alto de evidencia en las publicaciones científicas, es importante manejarlos con un adecuado rigor científico. Ya que, si no se pueden incurrir en errores metodológicos cuando se presentan o interpretan los datos (Kepes et al., 2023).

## 8) CONCLUSIONES

Los resultados sugieren que la suplementación con probióticos tiene un efecto limitado, pero prometedor, sobre las respuestas de algunas citoquinas, como IL-4, IL8 y TNF- $\alpha$ . Sin embargo, esta estrategia también ofrece resultados contradictorios en cuanto a la concentración de otras citoquinas IL-10 en respuesta al ejercicio. Por lo que estos hallazgos no permiten llegar a una conclusión definitiva. No obstante, estos resultados deben interpretarse con cautela debido a las numerosas limitaciones que se han mencionado previamente.

En conclusión, para respaldar la implementación de estas estrategias de suplementación en la pregunta de investigación que se plantea, se requiere un apoyo más sólido de la evidencia científica. Es necesario realizar un mayor número de estudios que ofrezcan una confirmación más robusta y detallada, alineada con la pregunta de investigación.

## 9) REFERENCIAS

1. Batatinha, H., Tavares-Silva, E., Leite, G. S. F., Resende, A. S., Albuquerque, J. A. T., Arslanian, C., Fock, R. A., Lancha, A. H., Lira, F. S., Krüger, K., Thomatieli-Santos, R., & Rosa-Neto, J. C. (2020). Probiotic supplementation in marathonists and its impact on lymphocyte population and function after a marathon: A randomized placebo-controlled double-blind study. *Scientific Reports*, 10(1), 18777. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75464-0>
2. Camilleri, M. (2019). Leaky gut: Mechanisms, measurement and clinical implications in humans. *Gut*, 68(8), 1516-1526. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-318427>

3. Clauss, M., Gérard, P., Mosca, A., & Leclerc, M. (2021). Interplay Between Exercise and Gut Microbiome in the Context of Human Health and Performance. *Frontiers in Nutrition*, 8, 637010. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.637010>
4. Cochran, W. G. (1954). The Combination of Estimates from Different Experiments. *Biometrics*, 10(1), 101. <https://doi.org/10.2307/3001666>
5. Díaz-Jiménez, J., Sánchez-Sánchez, E., Ordoñez, F. J., Rosety, I., Díaz, A. J., Rosety-Rodriguez, M., Rosety, M. Á., & Brenes, F. (2021). Impact of Probiotics on the Performance of Endurance Athletes: A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(21), 11576. <https://doi.org/10.3390/ijerph182111576>
6. Docherty, S., Harley, R., McAuley, J. J., Crowe, L. A. N., Pedret, C., Kirwan, P. D., Siebert, S., & Millar, N. L. (2022). The effect of exercise on cytokines: Implications for musculoskeletal health: a narrative review. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*, 14(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s13102-022-00397-2>
7. Donati Zeppa, S., Agostini, D., Gervasi, M., Annibalini, G., Amatori, S., Ferrini, F., Sisti, D., Piccoli, G., Barbieri, E., Sestili, P., & Stocchi, V. (2019). Mutual Interactions among Exercise, Sport Supplements and Microbiota. *Nutrients*, 12(1), 17. <https://doi.org/10.3390/nu12010017>
8. Dwivedi, S. N. (2017). Which is the Preferred Measure of Heterogeneity in Meta-Analysis and Why? A Revisit. *Biostatistics and Biometrics Open Access Journal*, 1(1). <https://doi.org/10.19080/BBOAJ.2017.01.555555>
9. Dziewiecka, H., Buttar, H. S., Kasperska, A., Ostapiuk-Karolczuk, J., Domagalska, M., Cichoń, J., & Skarpańska-Stejnborn, A. (2022). Physical activity induced alterations of gut microbiota in humans: A systematic review. *BMC Sports Science, Medicine and Rehabilitation*, 14(1), 122. <https://doi.org/10.1186/s13102-022-00513-2>

10. Godavitarne, C., Robertson, A., Ricketts, D. M., & Rogers, B. A. (2018). Understanding and interpreting funnel plots for the clinician. *British Journal of Hospital Medicine*, 79(10), 578-583. <https://doi.org/10.12968/hmed.2018.79.10.578>
11. Hedges, L. V., & Olkin, I. (2002). *Statistical methods for meta-analysis* (8. [print.]). Academic Press.
12. Huang, W.-C., Wei, C.-C., Huang, C.-C., Chen, W.-L., & Huang, H.-Y. (2019). The Beneficial Effects of *Lactobacillus plantarum* PS128 on High-Intensity, Exercise-Induced Oxidative Stress, Inflammation, and Performance in Triathletes. *Nutrients*, 11(2), 353. <https://doi.org/10.3390/nu11020353>
13. Jäger, R., Mohr, A. E., Carpenter, K. C., Kerksick, C. M., Purpura, M., Moussa, A., Townsend, J. R., Lamprecht, M., West, N. P., Black, K., Gleeson, M., Pyne, D. B., Wells, S. D., Arent, S. M., Smith-Ryan, A. E., Kreider, R. B., Campbell, B. I., Bannock, L., Scheiman, J., ... Antonio, J. (2019). International Society of Sports Nutrition Position Stand: Probiotics. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 16(1), 62. <https://doi.org/10.1186/s12970-019-0329-0>
14. Kepes, S., Wang, W., & Cortina, J. M. (2023). Assessing Publication Bias: A 7-Step User's Guide with Best-Practice Recommendations. *Journal of Business and Psychology*, 38(5), 957-982. <https://doi.org/10.1007/s10869-022-09840-0>
15. Łagowska, K., & Bajerska, J. (2021). Probiotic Supplementation and Respiratory Infection and Immune Function in Athletes: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Athletic Training*, 56(11), 1213-1223. <https://doi.org/10.4085/592-20>
16. Łagowska, K., Bajerska, J., Kamiński, S., & Del Bo', C. (2022). Effects of Probiotics Supplementation on Gastrointestinal Symptoms in Athletes: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*, 14(13), 2645. <https://doi.org/10.3390/nu14132645>

17. Lamprecht, M., Bogner, S., Schippinger, G., Steinbauer, K., Fankhauser, F., Hallstroem, S., Schuetz, B., & Greilberger, J. F. (2012). Probiotic supplementation affects markers of intestinal barrier, oxidation, and inflammation in trained men; a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 9(1), 45. <https://doi.org/10.1186/1550-2783-9-45>
18. Leite, G. S. F., Resende Master Student, A. S., West, N. P., & Lancha, A. H. (2019). Probiotics and sports: A new magic bullet? *Nutrition*, 60, 152-160. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.09.023>
19. Mach, N., & Fuster-Botella, D. (2017). Endurance exercise and gut microbiota: A review. *Journal of Sport and Health Science*, 6(2), 179-197. <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2016.05.001>
20. Małkowska, P., & Sawczuk, M. (2023). Cytokines as Biomarkers for Evaluating Physical Exercise in Trained and Non-Trained Individuals: A Narrative Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(13), 11156. <https://doi.org/10.3390/ijms241311156>
21. Mazur-Kurach, P., Frączek, B., & Klimek, A. T. (2022). Does Multi-Strain Probiotic Supplementation Impact the Effort Capacity of Competitive Road Cyclists? *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(19), 12205. <https://doi.org/10.3390/ijerph191912205>
22. McMaster University Evidence-Based Practice Research Group. (1998). \*Quantitative review form\* (M. Law, D. Stewart, N. Pollock, L. Letts, J. Bosch, & M. Westmorland, Authors). McMaster University. Available in: [mcmasters-quantitative-review.pgl \(alterbiblio.com\)](https://www.alterbiblio.com/mcmasters-quantitative-review-pgl)
23. Milajerdi, A., Mousavi, S. M., Sadeghi, A., Salari-Moghaddam, A., Parohan, M., Larijani, B., & Esmailzadeh, A. (2020). The effect of probiotics on inflammatory biomarkers: A meta-analysis of randomized clinical trials. *European Journal of Nutrition*, 59(2), 633-649. <https://doi.org/10.1007/s00394-019-01931-8>

24. Nazari, M., Faghfoori, Z., As'Habi, A., Arab, A., & Hajianfar, H. (2020). Probiotic consumption and inflammatory markers in athletes: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Food Properties*, 23(1), 1402-1415. <https://doi.org/10.1080/10942912.2020.1807566>
25. Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
26. Plaza-Díaz, J., Ruiz-Ojeda, F. J., Gil-Campos, M., & Gil, A. (2019). Mechanisms of Action of Probiotics. *Advances in Nutrition*, 10, S49-S66. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy063>
27. Pérez-Castillo, Í. M., Sabag-Daigle, A., López-Chicharro, J., Mihic, N., Rueda, R., & Bouzamondo, H. (2024). The athlete gut microbiota: State of the art and practical guidance. *Beneficial Microbes*, 15(2), 97-126. <https://doi.org/10.1163/18762891-bja00007>
28. Prajapati, K., Bisani, K., Prajapati, H., Prajapati, S., Agrawal, D., Singh, S., Saraf, M., & Goswami, D. (2024). Advances in probiotics research: Mechanisms of action, health benefits, and limitations in applications. *Systems Microbiology and Biomanufacturing*, 4(2), 386-406. <https://doi.org/10.1007/s43393-023-00208-w>
29. Pugh, J. N., Sparks, A. S., Doran, D. A., Fleming, S. C., Langan-Evans, C., Kirk, B., Fearn, R., Morton, J. P., & Close, G. L. (2019). Four weeks of probiotic supplementation reduces GI symptoms during a marathon race. *European Journal of Applied Physiology*, 119(7), 1491-1501. <https://doi.org/10.1007/s00421-019-04136-3>

30. Pugh, J. N., Wagenmakers, A. J. M., Doran, D. A., Fleming, S. C., Fielding, B. A., Morton, J. P., & Close, G. L. (2020). Probiotic supplementation increases carbohydrate metabolism in trained male cyclists: A randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 318(4), E504-E513.  
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00452.2019>
31. Rauch, C. E., Mika, A. S., McCubbin, A. J., Huschtscha, Z., & Costa, R. J. S. (2022). Effect of prebiotics, probiotics, and synbiotics on gastrointestinal outcomes in healthy adults and active adults at rest and in response to exercise—A systematic literature review. *Frontiers in Nutrition*, 9, 1003620.  
<https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1003620>
32. R Core Team (2023). *R: A Language and environment for statistical computing*. (Version 4.3) [Computer software]. Retrieved from <https://cran.r-project.org>. (R packages retrieved from CRAN snapshot 2024-01-09).
33. Santibañez-Gutierrez, A., Fernández-Landa, J., Calleja-González, J., Delextrat, A., & Mielgo-Ayuso, J. (2022). Effects of Probiotic Supplementation on Exercise with Predominance of Aerobic Metabolism in Trained Population: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression. *Nutrients*, 14(3), 622.  
<https://doi.org/10.3390/nu14030622>
34. Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., Elbers, R. G., Blencowe, N. S., Boutron, I., Cates, C. J., Cheng, H.-Y., Corbett, M. S., Eldridge, S. M., Emberson, J. R., Hernán, M. A., Hopewell, S., Hróbjartsson, A., Junqueira, D. R., Jüni, P., Kirkham, J. J., Lasserson, T., Li, T., ... Higgins, J. P. T. (2019). RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>

35. Tavares-Silva, E., Caris, A. V., Santos, S. A., Ravacci, G. R., & Thomatieli-Santos, R. V. (2021). Effect of Multi-Strain Probiotic Supplementation on URTI Symptoms and Cytokine Production by Monocytes after a Marathon Race: A Randomized, Double-Blind, Placebo Study. *Nutrients*, 13(5), 1478.  
<https://doi.org/10.3390/nu13051478>
36. The jamovi project (2024). *jamovi*. (Version 2.5) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>.
37. Vaisberg, M., Paixão, V., Almeida, E., Santos, J., Foster, R., Rossi, M., Pithon-Curi, T., Gorjão, R., Momesso, C., Andrade, M., Araujo, J., Garcia, M., Cohen, M., Perez, E., Santos-Dias, A., Vieira, R., & Bachi, A. (2019). Daily Intake of Fermented Milk Containing *Lactobacillus casei* Shirota (Lcs) Modulates Systemic and Upper Airways Immune/Inflammatory Responses in Marathon Runners. *Nutrients*, 11(7), 1678.  
<https://doi.org/10.3390/nu11071678>
38. Viechtbauer, W. (2010). Conducting Meta-Analyses in *R* with the metafor Package. *Journal of Statistical Software*, 36(3).  
<https://doi.org/10.18637/jss.v036.i03>
39. Viechtbauer, W., & Cheung, M. W.-L. (2010). Outlier and influence diagnostics for meta-analysis. *Research Synthesis Methods*, 1(2), 112-125. <https://doi.org/10.1002/jrsm.11>
40. Von Hippel, P. T. (2015). The heterogeneity statistic  $I^2$  can be biased in small meta-analyses. *BMC Medical Research Methodology*, 15(1), 35. <https://doi.org/10.1186/s12874-015-0024-z>
41. Wan, X., Wang, W., Liu, J., & Tong, T. (2014). Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Medical Research Methodology*, 14(1), 135. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-135>



42. Wosinska, L., Cotter, P. D., O'Sullivan, O., & Guinane, C. (2019). The Potential Impact of Probiotics on the Gut Microbiome of Athletes. *Nutrients*, 11(10), 2270.  
<https://doi.org/10.3390/nu11102270>
43. Zheng, J., Wittouck, S., Salvetti, E., Franz, C. M. A. P., Harris, H. M. B., Mattarelli, P., O'Toole, P. W., Pot, B., Vandamme, P., Walter, J., Watanabe, K., Wuyts, S., Felis, G. E., Gänzle, M. G., & Lebeer, S. (2020). A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 70(4), 2782-2858.  
<https://doi.org/10.1099/ijsem.0.004107>
44. Zheng, Y., Zhang, Z., Tang, P., Wu, Y., Zhang, A., Li, D., Wang, C.-Z., Wan, J.-Y., Yao, H., & Yuan, C.-S. (2023). Probiotics fortify intestinal barrier function: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Frontiers in Immunology*, 14, 1143548.  
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1143548>

## 10) ANEXOS

Todos los artículos utilizados en este TFM son públicos y pueden ser obtenidos por cualquier persona que lo desee, realizando la misma búsqueda o accediendo al enlace proporcionado en la bibliografía.

Respecto al material suplementario puede ser consultado y descargado en este repositorio de GitHub <https://github.com/Gorilicio27/TFM.git>

### 9.1. Declaración de No Divulgación

#### DECLARACIÓN DE NO DIVULGACIÓN/UTILIZACIÓN DE DATOS OBTENIDOS EN EL TFM

D./Dña. Diego Aparicio Pascual, con nº de expediente 22304549, declara no hacer uso ni divulgar sin consentimiento de los responsables de la investigación en la que ha realizado el Trabajo Fin de Máster los datos obtenidos en la misma

Y para que así conste a todos los efectos.

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'D' followed by a horizontal line and a loop.

Firma Diego Aparicio Pascual

En Villaviciosa de Odón a 29 de Mayo del 2024

## 9.2. Declaración De Originalidad del Trabajo Fin de Máster

### DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO FIN DE MÁSTER

Convocatoria Ordinaria



Convocatoria Extraordinaria



D./Dña. Diego Aparicio Pascual, con nº de expediente 22304549, declara ser el autor/a del TFM entregado. Cuyo texto y contenido es original, redactado y editado por el autor expresamente para el trabajo en cuestión. Y que todas las fuentes y/o textos ajenos se encuentran debidamente citados.

Y para que así conste a todos los efectos.



Firma Diego Aparicio Pascual

En Villaviciosa de Odón a 29 de Mayo del 2024