PubliCE, (PubliCE) 1998

Research

Suplementación con Vitamina C e Infecciones del Tracto Respiratorio Superior en Corredores de Maratón

Robert A Robergs[1], Sharon A Himmelstein[1], Kathleen M Koehler[1], Sharon L Lewis[1] y Clifford R Qualls[1]

[1]*Center for Exersice and Applied Human Physiology, Clinical Nutrition Program, Nursing and Pathology, and Clinical Research Center, University of New Mexico, Albuquerque, NM.*

RESUMEN

El propósito de este estudio fue determinar como la suplementación con vitamina C reduce la incidencia de infecciones del tracto respiratorio superior (URTI), e intentar explicar la variabilidad en URTI entre corredores de maratón y sujetos sedentarios. Corredores de maratón (n =44) y sujetos sedentarios (n =48) fueron asignados aleatoriamente a ingerir en forma diaria 1000 mg de vitamina C o un placebo durante los dos meses previos y un mes posterior a una carrera de maratón. La concentración plasmática de vitamina C antes de la suplementación fue mayor entre los corredores tratados con vitamina C (VR, n =30) y los corredores tratados con placebo (n =14) (78.5 ±2.7 y 84.0 ±3.6 mmol/L, respectivamente) comparados con los sujetos sedentarios tratados con vitamina C (VS, n =23) y sujetos sedentarios tratados con placebo (PS, n =25) (61.1 ±4.7 y 52.8 ±5.0 mmol/L, respectivamente). La concentración de vitamina C se incrementó con la suplementación (81.0 ±2.1 mmol/L para VR y 72.6 ±2.9 mmol/L para VS). No se encontraron diferencias de tratamiento en la incidencia de URTI (33.3%, 42.9%, 43.5%, y 32% entre VR, PR, VS y PS, respectivamente). La regresión logística múltiple reveló que los siguientes factores están relacionados significativamente a un incremento en el riesgo de contraer una URTI: (1) mayor velocidad de carrera durante el entrenamiento, (2) mayor número de maratones corridas, (3) una distancia más corta para la carrera mas larga de la semana, y (4) el sexo femenino. Los datos indicaron que la suplementación con vitamina C de 1000 mg/día no disminuyó la incidencia de URTI en corredores de maratón. El entrenamiento y el sexo tuvieron mayor influencia que la suplementación con vitamina C en la explicación de la incidencia de URTI.

Palabras Clave: Resfrío, Ácido Ascórbico, Carrera, Sexo, Entrenamiento

INTRODUCCIÓN

El ejercicio es acompañado por cambios inmunológicos y hormonales que están asociados con estrés psicológico. El estrés psicológico ha sido asociado con un incremento en la susceptibilidad de contraer resfrío común (1, 2). Similarmente, el ejercicio prolongado resulta en un incremento en el riesgo de contraer infecciones del tracto respiratorio superior (URTI) (3, 5). Se ha demostrado que los ejercicios de alta intensidad y larga duración como las carreras de maratón suprimen la función inmune (6). En particular se ha demostrado que la incidencia de URTI está dramáticamente incrementada entre corredores de maratón y ultra maratón antes y después de una competición (4, 5, 7).

Actualmente, no está claro que mecanismo es el responsable en el incremento del riesgo para contraer URTI después del entrenamiento intenso y la competición. El ejercicio de resistencia resulta en una caída transitoria de la actividad de las células defensivas naturales, lo que ha sido sugerido como un mecanismo potencial para el incremento en la susceptibilidad de contraer URTI durante el periodo posterior al ejercicio (6). Otros posibles mecanismos que brindan alguna explicación menos satisfactoria y menos evidencia científica, son los hallazgos de niveles reducidos de inmunoglobulina A salival en atletas (8) o una caída en los niveles de interferon sérico (9).

Muchos atletas y no atletas toman del mismo modo suplementos de vitamina C en un intento de protegerse del frío común. En general, estudios con suplementación de vitamina C en atletas y no atletas han mostrado resultados mixtos, con poca o ninguna incidencia en la disminución de las URTI (10, 14), una disminución en la incidencia de URTI (7), y una relativamente pequeña reducción en la duración de un resfrío (19, 12, 14,15).

Peters et al. (7) presentaron la evidencia más convincente para la caída en la incidencia de URTI a través de la suplementación con vitamina C. Estos autores presentaron datos que indicaron que la suplementación con vitamina C de 600 mg disminuyó la incidencia de URTI en corredores de ultramaratón en un 50%. Sin embargo, muchas críticas fueron inherentes en el diseño de este estudio. La incidencia en URTI fue basada en una entrevista telefónica sin justificación clínica, se utilizó una suplementación moderada con vitamina C de 600 mg/día sin control sobre la suplementación individual, solo dos mujeres completaron el estudio, y la alta incidencia de URTI en los sujetos sedentarios no fue explicada.

La investigación conflictiva sobre la suplementación con vitaminas y la incidencia de URTI, combinada con muchos defectos evidentes en investigaciones anteriores, nos indicaron que se necesitaba investigación adicional sobre como la suplementación con vitamina C influencia la incidencia y duración de URTI. Por ello, el propósito del presente estudio fue determinar los efectos de la suplementación con vitamina C sobre la incidencia de URTI en corredores de maratón. Un propósito secundario de este estudio fue identificar factores adicionales además de la suplementación con vitamina C o la concentración plasmática de vitamina C, que estén asociadas con el incremento del riesgo de contraer una URTI.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos

Los participantes fueron reclutados de todos los corredores registrados en la Maratón de la Ciudad de Duke (Alburqueque, NM, elevación = 1524 m sobre el nivel del mar), la cual fue realizada el 11 de Septiembre de 1994. Siempre que fue posible, se obtuvo un grupo sedentario agrupado por sexo y edad, mediante la inclusión de amigos y colaboradores de los corredores de maratón. Como se determinó en una entrevista los sujetos sedentarios no participaban regularmente en ningún ejercicio aeróbico.

Inicialmente, 104 potenciales corredores de maratón y 87 sujetos sedentarios acordaron participar. De estos, 137 leyeron y firmaron un informe de consentimiento aprobado por el Comité de Revisión Humana de la Escuela de Medicina de la Universidad antes del enrolamiento en el estudio. Los sujetos fueron asignados a los tratamientos con vitamina C o placebo (n =52 para VR y PR, n =42 para VS y n =45 para PS). De los 137 sujetos que aceptaron participar, solo 92 sujetos completaron el estudio (VR =30, PR =14, VS =23, PS =25). Las razones por las bajas incluyeron lesiones, traslados de ciudad, efectos colaterales, problemas con horarios y baja obediencia con la suplementación determinada a través del recuento de píldoras realizadas al final del estudio.

Diseño de Investigación

Se utilizó un diseño doble ciego controlado con un grupo placebo para determinar la influencia de la suplementación con vitamina C sobre la incidencia de URTI entre corredores de maratón y sujetos sedentarios durante los dos meses anteriores y un mes posterior a la maratón. La recolección de datos durante el estudio incluyó datos demográficos y datos de los antecedentes de entrenamiento, ingesta de vitamina C, registro de síntomas de URTI, concentración de vitamina C, y proliferación de linfocitos.

Los datos fueron recolectados antes de la suplementación, lo que correspondió a dos meses anteriores a la maratón (BL), una semana antes de la maratón (PRE), y a dos días (POST 1) y 1 mes (POST 2) después de la maratón. La conducción de la condición aleatoria de los sujetos del grupo suplementado con vitamina C (VC) o placebo (PL) fue realizada en BL.

Cuestionarios

Los cuestionarios fueron distribuidos a los sujetos por una combinación de envío por correo postal o en persona en BL.

Ingesta de Vitamina C

La ingesta usual de vitamina C fue determinada antes del estudio utilizando un Cuestionario de Antecedentes de Hábitos de Salud: Sistema de Análisis Nutricional de Antecedentes Nutricionales y otros Factores de Riesgo (HHHQ-DIETSYS Análisis Software, Versión 3.0, National Cancer Institute, 1993). Los cuestionarios completos fueron procesados con ordenadores por el Sistema Survey & Ballot, Inc. (Eden Prairie, MN). El cuestionario nutricional fue modificado para incluir comidas habitualmente ingeridas en el Sudoeste que son altas en vitamina C (16, 18). También fue registrado cualquier suplemento con vitamina C utilizado.

Durante el período del estudio se restringió la suplementación individual de cada sujeto a no más de 200 mg/día de vitamina C. Sin embargo, la suplementación con vitamina C antes del comienzo del estudio no fue controlada.

Infecciones del Tracto Respiratorio Superior

Los síntomas y la duración de las URTI fueron medidos a lo largo del periodo del estudio usando una lista semi-cuantitativa de síntomas respiratorios (Hoffman-LaRoche, Nutley, NJ). Se les pidió a los sujetos que completen la cuadrilla de reporte de síntomas respiratorios en cada día que ellos tuvieran fluido nasal, tos, o dolor de garganta. Además, se les pidió a los sujetos que se reporten a la enfermería de emergencia del Hospital de la Universidad para diagnosticar URTI cuándo ellos sospecharan que tenían un resfrío, para proveer evidencia clínica de URTI. Solo un sujeto siguió esta opción; por ello esta parte del estudio no fue incluida en el análisis.

Se determinaron a partir del registro de los datos de los síntomas respiratorios, la incidencia (número total de casos), duración, y el porcentaje de los sujetos de cada grupo con al menos un síntoma URTI durante los dos meses anteriores y un mes luego de la maratón. El grado de severidad fue determinado sumando la severidad presente para cada día de un resfrío en una escala de 0 (nada), 1 (mediano), 2 (moderado), y 3 (severo). Los síntomas incluyeron: tos, descarga nasal, estornudo, nariz congestionada, dolor de garganta, dolor de cabeza, malestar, sensación de frío, escalofríos, fiebre, ronquera, dolor de músculos o articulaciones, u ojos húmedos o ardientes.

Registros de Entrenamiento

Los registros de carrera fueron desarrollados basados en registros similares a los usados por Nieman et al. (4) para determinar los km y la intensidad del entrenamiento. Se le entregó a cada sujeto una planilla de entrenamiento para el periodo de dos meses anteriores y un mes luego de la carrera. Se instruyó a los sujetos a registrar sus distancias de entrenamiento y cantidad de carreras diarias. También fueron recolectados datos descriptivos adicionales, como antecedentes de carrera y experiencia en maratones.

Composición Corporal

Se determinó la grasa corporal a partir de mediciones antropométricas en BL para los sujetos sedentarios usando la ecuación de Durnham y Womersley (19), y para los maratonistas usando la ecuación de Jackson y Pollock (29, 21).

Suplementación con Vitamina C

Se instruyó a los sujetos a tomar dos tabletas de vitamina C (500 mg/tableta) o placebo (tabletas de vista y sabor similar con un contenido de lactosa) (Hoffman-La Roche, Nutley, NJ) cada mañana con el desayuno; y específicamente a las 8 am en las mañanas de los días inmediatamente previos a la extracción de sangre. La suplementación continuó desde BL a POST2.

Muestras Sanguíneas

Las muestras sanguíneas sólo fueron obtenidas de un subgrupo de voluntarios de cada grupo de investigación, ya que solo los corredores locales tuvieron accesos a nuestras facilidades de evaluación. Los sujetos voluntarios se reportaron al Centro de Investigación Clínica de la Universidad (CRC) después de 12 horas de ayuno, antes de la ingesta diaria del suplemento. Se obtuvieron muestras sanguíneas por una flebotomía realizada en la vena cubital. Fueron usadas muestras de 5 mL para la medición de vitamina C, y se obtuvo una muestra de 7 mL del subgrupo de los sujetos seleccionados aleatoriamente para la medición de proliferación de linfocitos. Para los sujetos de los grupos VS, PS, y PR, la sangre fue obtenida en BL y PRE. Para los sujetos del grupo VR, la sangre fue obtenida en BL, PRE, y POST1.

Procedimientos Analíticos

Las muestras sanguíneas fueron inmediatamente centrifugadas a 4 °C, y el plasma fue removido y almacenado a –80 °C

para mediciones subsecuentes de vitamina C. La vitamina C plasmática fue determinada por un procedimiento automático usando 2,6 dicloroindofenol (22, 23). Las muestras sanguíneas para la medición de la proliferación de linfocitos fueron entregadas a Spectra Cell Inc. (Houston TX). Las muestras fueron expuestas al PHA mitogen, (2 µg/mL) e incubadas por 4 días. El tritiato de timidina fue posteriormente agregado y los linfocitos fueron cultivados por 24 horas (24, 26), resultando en una medición de la proliferación de linfocitos expresados como cpm x 10-3. Las mediciones de la proliferación de linfocitos fueron realizadas sobre 8 sujetos VR y 8 PR en BL y PRE.

Análisis Estadísticos

El sistema de análisis estadístico (SAS Institute, Cary, NC) fue utilizado para realizar el análisis estadístico. El test de McNemar fue usado para determinar cuando los sujetos sabían a que tratamiento pertenecía.

La incidencia (número total y porcentajes de sujetos), duración, y la severidad de URTI en cada grupo de sujetos fueron medidas por ANOVA a una vía. Las diferencias medias para URTI fueron medidas por el test-t. El test exacto de Fisher fue realizado en los corredores de maratón y en los sujetos sedentarios para determinar cuando hubo alguna deferencia entre tratamientos en el número de URTI.

La regresión logística múltiple fue usada para determinar los factores asociados con un incremento en la incidencia de URTI. Mientras los sujetos del estudio recibieron realmente la suplementación para un total de 92 días (3 meses), para los propósitos estadísticos, sólo los días 7 a lo largo de 90 días de la intervención fueron contados en la regresión logística. Los 3 meses enteros (de BL a POST2) del estudio fueron usados en la determinación de la duración y severidad de resfríos. Finalmente, cualquier resfrío que haya ocurrido en el día de la maratón se consideró que ocurrió después de la carrera.

Se realizaron mediciones repetidas de ANOVA de tres factores (corredores vs. sedentarios, vitamina C vs. placebo, y PRE versus POST1) para los datos de la vitamina C plasmática. Las diferencias medias fueron realizadas usando comparaciones apareadas y utilizando errores de términos específicos de ANOVA, o mediante las variables del test-t en BL. Se realizaron mediciones repetidas de dos factores (vitamina C versus placebo, y PRE versus POST) para los datos de proliferación de linfocitos. Las diferencias medias fueron medidas como se describió previamente. Los datos son presentados como medias ± DS.

Los coeficientes de correlación parcial de Spearman fueron usados para determinar la relación entre dieta, suplementación, y la ingesta total de vitamina C y la concentración de vitamina C plasmática en BL.

RESULTADOS

Sujetos

Antecedentes Demográficos y de Entrenamiento

Las características de los sujetos son mostradas en la Tabla 1. Basados en los datos de los antecedentes de entrenamiento, los sujetos de este estudio fueron corredores de maratón moderadamente entrenados, con un largo rango de experiencia previa en maratón y rendimiento en tiempos.

Atrición y Confiabilidad

Ya que pocos sujetos del grupo PR completaron el estudio en comparación con los sujetos del grupo VR, se realizó un análisis del número de bajas (después de dar el informe de consentimiento) y no se revelaron diferencias significativas en el tratamiento (vitamina C o placebo) o grupo de corredores (maratonistas o sedentarios) (test exacto de Fisher, P =0.08)

Se determinó la obediencia al estudio realizando un conteo de las píldoras de cada sujeto (n =94). El conteo de las píldoras reveló que dos sujetos, ambos del grupo VS, habían tomado menos del 60% de los suplementos del estudio. Este hallazgo fue sumamente diferente del resto de los sujetos del estudio y se realizó una decisión post hoc para sacarlos del análisis (tamaño final de la muestra =92).

No se encontraron diferencias significativas entre grupos de tratamientos (vitamina C o placebo) en el número de tabletas dejadas al final del estudio (fuera de las extras) (test no paramétrico de Kruskal-Wallis, P =0.13). Los grupos PR y VR tuvieron 9.9 ±16.3 y 4.0 ±5.4 suplementos dejados, respectivamente, al final del estudio mientras PS y VS tuvieron 7.7 ±11.4 y 14.9 ±18.5 tabletas dejadas, respectivamente. Se interrogó a los sujetos acerca de que tratamiento creían que estaban formando parte, durante una cita en el CRC o mediante un cuestionario (datos no mostrados). Los sujetos que no

tenían ninguna idea en que tratamiento estaban involucrados fueron excluidos de este análisis. En el grupo sedentario, no fueron encontradas diferencias significativas entre el tratamiento que los sujetos creían que estaban realizando y el real (test de MacNamara, P =0.51 para el grupo sedentario). En contraste, la mayoría de los corredores de maratón tuvieron tendencia de estar equivocados cuando contestaron en que tratamiento ellos creían que estaban involucrados (P =0.07 para los corredores). En particular, muchos VR creyeron que estaban en el tratamiento placebo.

Características	Corredores de Maratón (n=44)	Rango	Sujetos Sedentarios (n=48)	Rango
Mujeres	11 (25%)		17 (35.4%)	
Tratados con Placebo	14 (31.8%)		25 (52.1%)	
Tratados con vitamina C	30 (68.2%)		23 (47.9%)	
Edad (años)	42 ± 5.4	24-64	44 ± 4.9	22-65
Talla (cm)				
Hombres (n =33)	177 ± 6	165- 196	180 ± 6	168-198
Mujeres (n =11)	166 ± 7	157- 176	167 ± 4	157-175
Peso (kg)				
Hombres	73.6 ± 10*	55.3- 97.5	87.0 ± 20.8	59.0 -130.0
Mujeres	57.9 ± 3.9*	51.3- 63.5	67.7 ± 13.7	49.9 -94.3
Grasa Corporal (%)				
Hombres	14.3 ± 6.2*	4.6- 22	27.3 ± 7.2	14.0-38.0
Mujeres	22.6 ± 4.5*	17.9- 30.5	35.8 ± 6.9	25.0–47.0
Distancia de carrera/semana (km)	47.4 ± 2.9	13- 113		
Mayores distancias de carreras por semana (km)	18.9 ± 7.7	8.1 - 35.5		
Velocidad de entrenamiento promedio (km/h) #	11.0 ± 1.4	6.0 - 15.3		
Años de entrenamiento	13.4 ± 4.6	3 - 32		
Mejor tiempo en maratón (min) ^	205.5 ± 29.6	137 - 299		
Maratones terminadas	16.9 ± 19.5	0 – 140		

Tabla 1. *Características de los sujetos en BL (los datos son expresados como medias ± DS). * Diferencia de P <0.05 con respecto a sedentarios.^ 33 de los 44 corredores han completado previamente una maratón # datos de los registros de entrenamiento completados durante el estudio.*

Ingesta de Vitamina C

Se determinó la estimación de la ingesta dietaria usual de vitamina C durante los años anteriores, en los 135 sujetos que fueron reclutados en BL. Seis sujetos fueron excluidos de los análisis dietarios debido a la cuestionable confiabilidad de sus

respuestas.

Se realizó ANOVA para el análisis dietario, de suplementación, y para la ingesta total de vitamina C (Tabla 2). Se utilizaron los registros de ingesta real, debido a las variaciones desiguales en los valores no transformados. Para evitar realizar registros en ceros, en la suplementación con vitamina C se usó el registro (x + 1). La suplementación con vitamina C se refiere a la auto-selección de vitamina C antes de la intervención del estudio.

Ingesta de Vitamina C	Corredores Tratados con vitaminas VR (n=41)	Corredores Tratados con placebo PR (n=30)	Controles Sedentarios Tratados con vitaminas VS (n=29)	Controles Sedentarios tratados con placebo PS (n=35)
Dietaria	207±131*	169±112*	210±203	149±80
Suplementación	234 ±423	209±518	102±293	78±212
Total	442±457	378±518	312±360	227±226

Tabla 2. *Datos de medias (± DS) de la estimación de la ingesta dietaria usual de vitamina C (mg/día) durante el año previo al estudio.*Diferencia de p<0.05 con respecto a los sujetos sedentarios.*

Aunque no se encontraron diferencias significativas para los tratamientos de grupos (vitamina C versus placebo) se encontró una interacción entre tratamiento x sexo para la vitamina C dietaria (P =0.03) (153 ±87 mg y 176 ±126 mg para los hombres y mujeres tratados con placebo respectivamente, 229 ±176 mg y 149 ±104 mg para hombres y mujeres tratados con vitamina C, respectivamente). Así, las mujeres tratadas con placebo, tenían una mayor ingesta de vitamina C que los hombres tratados con placebo, mientras que los hombres tratados con vitamina C tenían una mayor ingesta de vitamina C que las mujeres tratadas con vitamina C. El ANOVA de la ingesta total de vitamina C (ingesta por suplementación más ingesta dietaria) reveló una diferencia significativa entre maratonistas y los sujetos sedentarios para la ingesta total de vitamina C (P =0.02). Como se muestra en la Tabla 2, los corredores de maratón tenían una mayor ingesta de vitamina C comparados a los sujetos sedentarios.

Parámetros Biomédicos

Vitamina C Plasmática

Entre los corredores, 33 sujetos tuvieron extracciones de sangre en BL, Post1, y Post2 (25 VR y PR). El ANOVA de la concentración de vitamina C en BL y POST1 reveló un efecto significativo para la categoría de corredores (maratonistas versus sujetos sedentarios) (P =0.001) y para la categoría tratamiento por corredores (P =0.03), mientras que no se encontraron efectos solo para el tratamiento (P =0.10) (Figura 1). Así, se encontró un efecto de tratamiento, pero difirió entre los corredores y los sujetos sedentarios. Para los sujetos VR, la concentración en BL versus POST1 no fue significativamente diferente (P =0.12) mientras que la concentración de vitamina C post 1 fue significativamente diferente de Post 2 (mediciones repetidas de ANOVA, P =0.04).

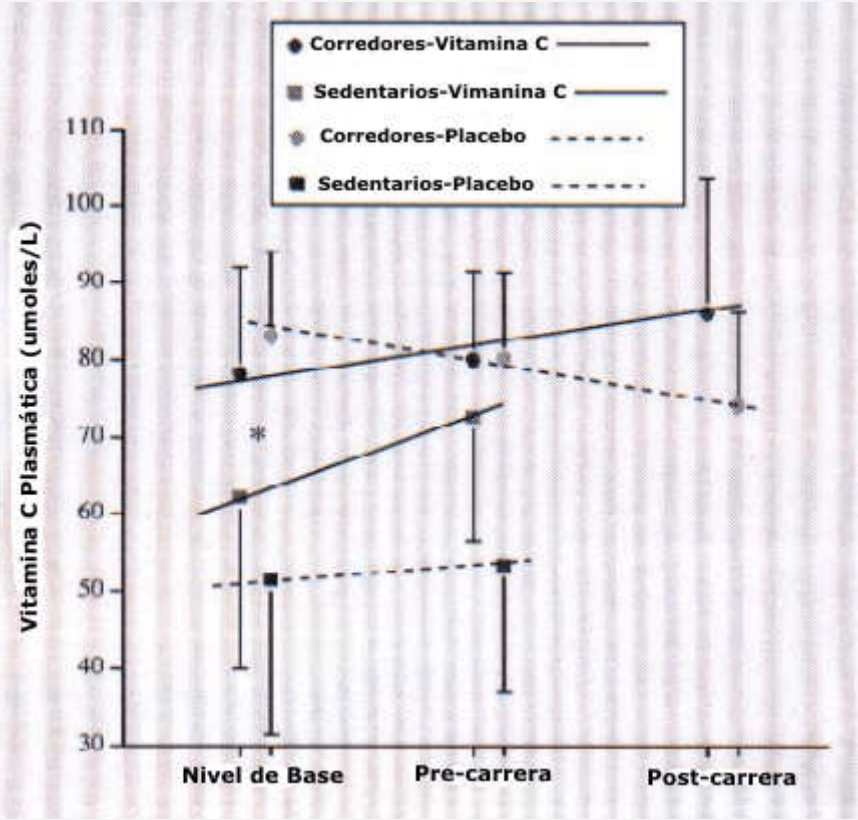


***Figura 1**. Cambios en la concentración de vitamina C plasmática para los sujetos de cada grupo durante las fases del estudio. En BL (nivel de base), los corredores (VR y PR) tuvieron significativamente más vitamina C plasmática que los sujetos sedentarios (* P <0.05). El cambio en la vitamina C plasmática producido por la suplementación entre BL y después de la carrera fue significativamente diferente entre VR y PR (*P <0.05). Nótese, que las muestras sanguíneas antes de la carrera fueron tomadas de 2 a 8 días antes de la maratón, y los datos posteriores a las carreras fueron recolectados dos días después de la maratón.*

La relación entre la ingesta dietaria usual y la ingesta total de vitamina C y la concentración plasmática de vitamina C en BL fueron examinadas con los datos disponibles en 92 sujetos (incluyendo las bajas del estudio). La ingesta dietaria y el total de vitamina C estuvo positivamente relacionado a la concentración plasmática de vitamina C en BL (coeficiente de correlación de Spearman r =0.32, *P* =0.01 y r =0.35, *P* =0.001, respectivamente). Sin embargo la ingesta de vitamina C a través de la suplementación no estuvo significativamente relacionada a la concentración de vitamina C plasmática en BL (r =0.20, P =0.006). Los resultados fueron similares cuando los datos fueron ajustados según el sexo.

Infecciones del Tracto Respiratorio Superior

Cincuenta y tres casos de URTI fueron reportados durante el estudio, 31 sujetos tratados con vitamina C (15 VR y 14 VS) y 25 entre los tratados con placebo (12 PR y 12 PS). El test exacto de Fisher no reveló deferencias en la incidencia del reporte de URTI entre los cuatro grupos (*P* =0.79). Cuando fue examinado únicamente el tratamiento, combinando los corredores y los sujetos sedentarios, no se encontraron diferencias significativas en el reporte de URTI (*P* =0.10).

Duración y Severidad de los Síntomas URTI

El análisis ANOVA de la duración de los síntomas de URTI no reveló diferencias entre los grupos de carrera (maratonistas versus sujetos sedentarios) (*P* =0.46) o grupo de tratamiento (*P* =0.41). Sin embargo, se encontró un efecto significativo de tratamiento por grupo de carrera (*P* =0.02). Entre los corredores de maratón, se encontró una diferencia significativa de tratamiento, para la duración de los síntomas de URTI (test-t, *P* =0.01), teniendo VR una mayor duración de los síntomas de URTI que PR (Tabla 3). En contraste, no se encontraron diferencias para la duración entre los sujetos sedentarios de los grupos VS y PS.

Grupo de Sujetos	Número de Sujetos	Número Total de URTI	Número (%) de Sujetos con URTI	Media (± DS) Duración de URTI (días)	Media (±DS) Número de Síntomas de URTI
VR	30	15	10 (33.3%)	5.4 ±3.5*	42.6 ±28.7
PR	14	12	6 (42.9%)	2.7 ±2.1	17.8 ±26.0
VS	23	14	10 (43.5%)	2.5 ±1.1	16.1 ±14.6
PS	25	12	8 (32.0%)	4.2 ±3.5	37.4 ±52.7

***Tabla 3**. Datos de la incidencia de URTI para los grupos de sujetos. Ver Tabla 2 para las definiciones del código de grupo de Abreviaciones.* P <0.05 con respecto a PR, ^algunos de los sujetos tuvieron mas de una URTI.*

Los análisis del número de síntomas no revelaron efectos del grupo de carrera (P =0.83) o diferencias de tratamiento (P =0.43), pero se encontró una interacción de grupo de carrera por tratamiento (P =0.02). Se encontró una diferencia significativa de tratamiento para el número de síntomas de los corredores (test-t P =0.01), reportando el grupo VR más síntomas que el grupo PR. Entre los sujetos sedentarios, no se encontraron diferencias de tratamientos para el número total de síntomas (test-t, P =0.23).

Resultados Posteriores a la Carrera

Se examinó la incidencia de URTI para las dos semanas inmediatamente posteriores a la maratón. Siete corredores de maratón (15.9% de los corredores) reportaron URTI durante esas dos semanas, mientras que sólo cuatro sujetos sedentarios (8.3% de los sujetos sedentarios) tuvieron síntomas de resfríos en este período de tiempo (test exacto de Fisher, P =0.34). Cuándo los maratonistas y el grupo sedentario fueron examinados juntos, el 12% tuvo síntomas de resfríos durante las dos semanas siguientes a la carrera (95% con un intervalo de confianza de 6.1% a 20.4%). Sin embargo, no se encontraron diferencias entre tratamientos en el número de reportes de URTI durante las dos semanas siguientes a la maratón cuando los maratonistas y el grupo sedentario fueron examinados juntos (Test exacto de Fisher, P =0.19). Interesantemente, no fueron reportadas URTI entre los grupos sedentarios durante la semana inmediatamente posterior a la maratón, mientras cuatro corredores de maratón (tres VR y un PR) (9.1% de los corredores) reportaron URTI durante esta semana (95% intervalo de confianza desde 2.0 hasta 18.9%).

Análisis Multivariados

La regresión logística reveló un incremento en el riesgo de resfríos con el incremento de la edad, y un riesgo reducido con el incremento en la ingesta de alcohol (Tabla 4). Sin embargo la mayoría de los sujetos (82.6%) reportaron beber menos de un vaso de alcohol por día, y sólo el 4.4% reportó tomar mas de 2 dos vasos de alcohol por día. Por ello, estos hallazgos no implican que tomar mayores cantidades de alcohol presenta algún beneficio. No se encontraron relaciones entre el volumen del entrenamiento y el riesgo de contraer síntomas de resfríos. Sin embargo, los corredores de maratón que reportaron promedios de velocidades de carreras mas rápidas en el entrenamiento durante las 12 semanas del estudio, determinados por los registros diarios de entrenamiento, tenían una relación significativa con el riesgo de contraer síntomas de resfríos (P =0.04).

Variable	Parámetro Estimado	Disparidad Proporcional	Probalidad > Chi Cuadrado	Intervalo de Confianza
Tratamiento	0.0757	1.079	0.89	0.4 - 3.1
Sexo	1.1182	3.059	0.05	1.0 - 9.6
Número de Maratones previas	0.0187	1.019	0.03	1.0 - 1.04
Carreras mas largas de la semana	-0.1504	0.860	0.03	0.8 - 1.0
Velocidad de Entrenamiento	0.8308	2.295	0.04	1.0 - 5.1

Tabla 4. *Datos de la regresión logística para variables seleccionadas como la influencia de URTI, ajustadas por el mes del estudio.*

Otros factores adicionales entre los corredores de maratón que estuvieron relacionados al riesgo de contraer síntomas de resfríos incluyeron el número de maratones previamente corridas, el mejor tiempo personal en una maratón, y la distancia de la mayor carrera de la semana (Tabla 4). Específicamente a mayor cantidad de maratones previamente corridas, mientras más lenta la mejor marca personal, y mientras más corta la carrera más larga de la semana, mayor es el incremento en el riesgo de contraer URTI. Además, las mujeres tuvieron un mayor riesgo de contraer URTI comparado con los hombres. Sin embargo, el mejor tiempo de maratón personal no siguió siendo significativo cuando se agregó el sexo al modelo, implicando una relación entre estos dos factores. Así, el mejor tiempo de maratón personal fue omitida del modelo.

No hubo diferencias significativas entre tratamientos o grupos de corredores en ninguno de los análisis de regresión. Además, las concentraciones de vitamina C plasmática luego de dos meses de suplementación no estuvieron relacionadas a la incidencia de URTI usando regresión logística múltiple entre la sub-muestra (n =69, P =0.22, para una semana previa a la maratón y P =0.20 para dos días luego de la maratón para los corredores de maratón, P =0.65 para sujetos sedentarios).

DISCUSIÓN

Suplementación con vitamina C y URTI

El hallazgo más importante de este estudio fue que la suplementación con vitamina C no redujo la incidencia de resfríos en VR comparado con PR durante los dos meses previos y un mes luego de la maratón. Similarmente, la suplementación con vitamina C no redujo la incidencia de resfríos entre los sujetos sedentarios. Sin embargo, la comparación entre los sujetos R y S es complicada por diferencias adicionales como en la composición corporal, como se identifica en la Tabla 1.

Nuestro hallazgo acerca de que la vitamina C no tuvo incidencia sobre los resfrío esta de acuerdo con la vasta mayoría de la literatura (10, 13, 14, 27,29). En general, la vitamina C parece no ser efectiva en la reducción de la incidencia de resfríos, con la posible excepción en casos de estrés severo (7, 28, 30), mientras la misma aparentemente modifica los síntomas y la severidad del resfrío (10, 29, 31). Algunos autores han descrito este beneficio de la suplementación con vitamina C como marginal y no adecuado para justificar la suplementación (13, 14). Sin embargo, otros investigadores han establecido que los riesgos de la suplementación con vitamina C son insignificantes y los beneficios, incluyendo la prevención de enfermedades crónicas como los posibles efectos en contra del resfrío común, pueden justificar la suplementación (32, 34). No obstante, basados en los resultados del presente estudio no puede ser recomendada la suplementación con vitamina C para la prevención de URTI antes o luego de una maratón.

Nuestros hallazgos están en contraste con aquellos de Peters et al. (7) quienes encontraron que la suplementación con vitamina C redujo la incidencia de URTI por 50% en ultramaratonistas. Sin embargo, los ultramaratonistas tenían mucha mayor incidencia de síntomas de resfríos (68% en el grupo placebo y 33% en el grupo suplementado con vitamina C durante las dos semanas siguientes a una ultramaratón) y un mayor tamaño de muestra (92 corredores y 92 sujetos sedentarios). Peters et al. (7) no encontraron diferencias en la duración de los síntomas entre los corredores tratados con vitamina C y los corredores tratados con placebo, lo cual es contrario a la mayoría de la literatura sobre vitamina C.

Además la incidencia de resfríos entre no corredores fue extraordinariamente alta. De hecho, hubo más resfríos entre los no corredores suplementados con vitamina C (53% de los sujetos) que en los corredores suplementados con vitamina C (33% de los sujetos). Sin embargo, la duración de los síntomas del resfrío fue menor en los no corredores suplementados con vitamina C en comparación con los sujetos no corredores tratados con placebo. Los hallazgos de Peters et al. (7) son también sorpresivos ya que ellos proveyeron sólo 600 mg de vitamina C, no controlaron la suplementación adicional con vitamina C, y para determinar la incidencia de URTI llamaron a los sujetos para averiguar síntomas de resfríos en una entrevista telefónica dos semanas después de la ultramaratón. Por otro lado, los ultramaratonistas corrían mayores distancias que los maratonistas en el presente estudio, y participaron en una carrera de invierno, lo que pudo haber hecho que los sujetos fueran más propensos a URTI. Además, el mayor estrés del entrenamiento entre los ultramarotonistas pudo haber incrementado la probabilidad de beneficiarse de la suplementación con vitamina C.

En el presente estudio, siete corredores (15.9%) y cuatro sujetos sedentarios (8.3%) reportaron síntomas de URTI durante las dos semanas luego de la maratón. Mientras que no eran significativamente diferente, estos hallazgos sugieren la posibilidad del incremento de síntomas de resfríos luego de una maratón, lo que está de acuerdo con otros estudios realizados en maratonistas y ultramaratonistas (4, 5, 30). Por ejemplo, Nieman et al. (4) encontraron que el 12% de los maratonistas tuvieron síntomas de resfríos durante la semana siguiente a la Maratón de Los Angeles, mientras que el 9.1% de los corredores en el presente estudio reportaron síntomas de resfríos durante la semana siguiente a la maratón. Nieman et al. (4) reportaron que el 42% de los maratonistas tuvieron URTI durante los dos meses previos a la maratón, lo que es similar a nuestros hallazgos (33.3% de los corredores tratados con vitamina C y el 42.9% de los corredores tratados con placebo tuvieron síntomas de resfríos durante el estudio de tres meses). El hecho que los sujetos en el presente estudio no estuvieran sobreentrenados (Tabla 1) pudo también reducir la probabilidad de encontrar algún beneficio de la suplementación con vitamina C.

Suplementación con Vitamina C y Concentración Plasmática de Vitamina C

La ingesta de vitamina C a través de la dieta y de la suplementación es mostrada en la Tabla 2. La ingesta dietaria media de vitamina C estuvo en o encima de 2.5 veces de la RDA para cada uno de los grupos. Los corredores tuvieron una ingesta dietaria media de vitamina C significativamente mayor en comparación con los sujetos sedentarios. Los corredores también tendieron a tener una mayor ingesta de vitamina C a través de la suplementación comparados con los sujetos sedentarios, aunque hubo mayores variaciones en ese dato.

Otro hallazgo importante de este estudio fue que la estimación dietaria usual y la ingesta de vitamina C total para el año previo al estudio estuvieron positivamente relacionadas a la concentración de vitamina C plasmática en BL, siendo así validado por el cuestionario de frecuencia nutricional (HHHQ-DIETSYSTS).

Un hallazgo adicional de este estudio fue que después de la suplementación los sujetos VR y VS tenían una concentración de vitamina C plasmática en un exceso de 68.1 mmol/L (Figura 1). Levine et al. (35, 36) mostraron que una ingesta dietaria de alrededor de 200 mg/día produjo una saturación plasmática de alrededor del 80%. Además Levine et al (35, 36) también reportaron que neutrófilos, monocitos y linfocitos estuvieron saturados con sólo 100 mg de vitamina C. Los datos de la ingesta de vitamina C, incluyendo la ingesta por suplementación, para todos los sujetos, reveló que el promedio de la ingesta de vitamina C fue mayor que 200 mg/día, y por ello pudo estar cerca de la saturación plasmática. Ya que el promedio de la vitamina C plasmática estuvo cerca de una meseta, no puede esperarse que una ingesta adicional de vitamina C a través de la intervención eleve substancialmente las concentraciones plasmáticas. Esto fue visto en la Figura 1. Consecuentemente, no es sorprendente que la suplementación no influyó en la incidencia de URTI. Desafortunadamente, los datos de la vitamina C plasmática no fueron provistos por Peters et al. (7). Sin embargo, los sujetos de ese estudio también tuvieron un promedio de ingesta de vitamina C de mas de 200 mg/día. Una vez más, basados en los datos de Levin et al. (35, 36) y también Garry et al. (23) puede parecer poco probable que los sujetos suplementados con vitamina C del estudio de Peters et al. (7) difícilmente se hallan beneficiado de dosis adicionales de vitamina C

Otros factores Relacionados a los Síntomas de URTI

Además de la vitamina C, se han reportado otros factores que influencian la incidencia de contraer URTI en corredores (7, 3, 4). Por ello, el presente estudio examinó los parámetros demográficos, dietarios, y de entrenamiento en un intento de explicar la variación en la incidencia de URTI en corredores y sujetos sedentarios.

La regresión logística reveló un incremento en el riesgo de contraer resfríos con un incremento en la edad, y un riesgo reducido con un incremento en la ingesta de alcohol. Sin embargo, la mayoría de los sujetos (82.6%) reportaron tomar menos de un vaso de alcohol por día, y sólo el 4.4% reportó tomar más de dos vasos de alcohol por día. Por ello, este hallazgo no implica que tomar mayor cantidad de alcohol presente algún beneficio.

No se encontró una relación entre el volumen del entrenamiento y el riego de contraer síntomas de resfríos, lo cual contrasta con otros estudios (3, 4). Por ejemplo, Nieman et al. encontraron un incremento dos veces mayor en el riesgo de

contraer URTI en corredores que corrían más de 97 km por semana comparados con corredores que corrían menos de 32 km por semana. Nuestro tamaño de muestra pudo haber sido muy pequeño para encontrar un efecto similar (hubo 2016 corredores en el estudio de Nieman et al.). Además se notó que el volumen de entrenamiento fue algo menor para los corredores de maratón en el presente estudio (promedio =47 km, percentil 75 =56 km). Nieman et al. (37) propusieron una curva U-ajustada para el riesgo de contraer resfríos versus el nivel de ejercicio, dónde los niveles de ejercicio muy bajos y muy altos comprometen la acción inmune mientras que el ejercicio moderado incrementa la función inmune. Por ello, la cantidad moderada de entrenamiento que nuestros sujetos reportaron pudo haber incrementado efectivamente su función inmune.

La regresión logística mostró que un promedio mas veloz de carrera en el entrenamiento durante las doce semanas del estudio, como se determinó mediante los registros diarios de entrenamiento, estuvo significativamente relacionado con el riesgo de contraer síntomas de resfríos (P =0.04). Como se notó anteriormente con el volumen de entrenamiento, los corredores de maratón no estaban entrenando de manera excesivamente intensa. La velocidad media de carrera durante los entrenamientos fue de 11.1 km/h (con el 50% de los sujetos corriendo entre 10.2 y 11.9 km/h).

Otros factores adicionales entre los corredores de maratón que estuvieron relacionados con el riesgo de contraer síntomas de resfríos, incluyeron el número de maratones previamente corridas, el mejor tiempo personal en una maratón, y la distancia de la carrera más larga de la semana (Tabla 4). Específicamente, a mayor cantidad de maratones previamente corridas, mientras más lenta la mejor maratón personal, y mientras más corta la distancia de la carrera más larga de la semana, mayor es el en el riesgo de contraer URTI. En contraste, Nieman et al. (4) reportaron que los corredores que tenían menos años de entrenamiento poseían mayor riesgo de contraer resfríos (P <0.05). Sin embargo, Nieman et al. (4) también encontraron que los corredores que corrían menos kilómetros por semana (NS) y (como en el presente estudio) corrían una menor distancia durante la carrera promedio mas larga de la semana, tenían un mayor riego de contraer URTI (P <0.05).

Finalmente, debe ser destacado que este estudio fue conducido a una altitud moderada (1524 m sobre el nivel del mar), y en un ambiente caluroso y húmedo. Aunque los sujetos difirieron en su altitud de residencia, la mayor parte de los participantes en la maratón fueron locales y vivían entre 900 y 2100 m. No está claro como la interacción entre el entrenamiento y la exposición crónica a la altura influencian a las URTI.

Conclusiones

En resumen, no encontramos un beneficio aparente de la suplementación con vitamina C sobre la incidencia de URTI, más allá de la excelente confiabilidad de los sujetos tomando sus suplementos durante los tres meses del estudio. La suplementación con vitamina C no afectó significativamente la incidencia de resfríos entre los corredores de maratón o los sujetos sedentarios. Además, la suplementación con vitamina C no disminuyó la duración o severidad de los síntomas de resfríos en los corredores de maratón, aunque esta redujo la severidad de resfríos en los sujetos sedentarios. Sin embargo, solo cerca del 40% de los sujetos durante el estudio sucumbieron a los resfríos y los corredores de maratón fueron moderadamente entrenados, lo que pudo haber incrementado, más que disminuido la función inmune.

Basados en el presente estudio, la vitamina C no parece ofrecer beneficios en contra del resfrío común en corredores de maratón. Sin embargo, el presente estudio estuvo basado en un grupo de corredores de Nuevo México de mediana edad, quienes no estuvieron sobreentrenados, basándose en un promedio de carrera semanal de 53 km, en el año previo al estudio. Así, estos resultados no pueden ser aplicados a personas que están expuestas a cantidades extraordinarias de estrés físico o fisiológico, como atletas de elite o ultramarotonistas. Por ello, las futuras investigaciones acerca de los efectos de la vitamina C sobre los resfríos deberían concentrarse en sujetos sometidos a mayor estés, e idealmente deberían incluir un mayor tamaño de muestra y un menor número de bajas. Además, es deseable la inclusión de una mayor proporción de mujeres.

Otras poblaciones que necesitan más estudios para determinar como la vitamina C puede incrementar su resistencia en contra del resfrío común o incrementar la inmunidad, incluyen a los ancianos y a los comprometidos inmunologicamente. Por ejemplo, estudios recientes han mostrado una resistencia incrementada en contra de los resfríos en los ancianos con un suplemento multivitamínico/mineral, pero no determinó que nutrientes pueden ser los responsables (38, 41). Además, la suplementación con vitamina C puede jugar un rol en otras condiciones respiratorias además del resfrío común, como en el tratamiento del asma o la bronquitis (42, 44).

Agradecimientos

Los autores agradecen a Hoffman-La Roche por proveer los suplementos del estudio, al staff del Centro de Investigaciones Clínicas de la Universidad de Nuevo México por colectar las muestras sanguíneas, a Beth Gautier por su asistencia en la organización, Bruce Hendrickson, Ph.D. por su excelente ayuda con la programación de las computadoras, y a los corredores de maratón y los sujetos sedentarios por participar en este estudio.

Dirección para correspondencia

Robert A. Robergs, Ph.D., c/o Center For Exercise and Applied Human Physiology, Johnson Center, B 143, The University of New México, Albuquerque, NM 87131; teléfono: (505) 277-2658; Fax: (505) 277-9742.

Nota: No habrá reimpresiones disponibles por parte de los autores.

REFERENCIAS

1. Cohen S., Tyrell D.A.J., Smith A.P (1991). Psychological stress and susceptibility to the common cold. *New England Journal of Medicine; 325:606-612*
2. Graham N.M.H., Douglas R.M., Ryan P (1986). Stress and acute respiratory infection. *American Journal of Epidemiology; 124:389-401*
3. Heath G.W., Ford E.S., Craven T.E., Macera C.A., Jackson K.L., Pate R.R (1991). Exercise and the incidence of upper respiratory tract infections. *Medicine and Science in Sports and Exercise; 23:152-157*
4. Nieman D.C., Johanssen L.M., Lee J.W., Arabatzis K (1990). Infectious episodes in runners before and after the Los Angeles Marathon. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness; 30:316-328*
5. Peters EM., Bateman E.D (1983). Ultramarathon running and upper respiratory tract infections: an epidemiological survey. *South African Medical Journal; 64:582-584*
6. Berk L.S., Nieman, D.C., Youngberg W.S., Arabatzis K, Simpson-Westerberg M., Lee J.W, Tan S.A., Eby W.C (1990). The effect of long endurance running on natural killer cells in marathoners. *Medicine and Science in Sports and Exercise; 22:207-212*
7. Peters E.M., Goetzsche J.M., Grobbelaar B., Noakes T.D (1993). Vitamin C supplementation reduces the incidence of postrace symptoms of upper-respiratory-tract infection in ultramarathon runners. *American Journal of Clinical Nutrition; 57:170-174*
8. Tomasi T.B., Trudeau F.B., Czerwinski D., Erredge S (1982). Immune parameters in athletes before and after strenuous exercise. *Journal of Clinical Immunology; 2:173-178*
9. Siegel B.V (1974). Enhanced interferon response to murine leukemia virus by ascorbic acid. *Infection and Immunity; 10:409-410*
10. Anderson T.W., Reid D.B.W., Beaton G.H (1972). Vitamin C and the common cold: a double-blind trial. *Canadian Medical Association Journal; 107: 503-508*
11. Anderson T.W., Beaton G.H., Corey P.N., Spero L (1975). Winter illness and vitamin C: the effect of relatviely low doses. *Canadian Medical Association Journal; 112:823-826*
12. Wilson C.W.M., Loh H.S (1973). Common cold and vitamin C. *Lancet; 638-641, March 24*
13. Chalmers T.C (1975). Effects of ascorbic acid on the common cold; an evaluation of the evidence. *American Journal of Medicine; 58:532-536*
14. Pitt H.A., Costrini A.M (1979). Vitamin C prophylaxis in marine recruits. *Journal of the American Medical Association; 241:908-911*
15. Anderson T.W., Suranyi G., Beaton G.H (1974). The effect on winter illness of large doses of vitamin C. *Canadian Medical Association Journal; 111:31-36*
16. Pareo-Tubbeh S.L., Garry P.J., Lindeman R.D., Koehler K.M (1994). Using the nutrient retention method in recipe calculations for traditional New Mexican foods. *Proceedings of the 19th National Nutrient Databank Conference; St. Louis, MO, May 23*
17. Pareo-Tubbeh S.L., Cutter A.E., Garry P.H., Lindeman R.D., Koehler K. M (1995). Comparison of nutrient sources among elderly Hispanic and non-Hispanic New Mexicans, using a food frequency questionnaire (Abstract). *Second International Conference on Dietary Assessment Methods; Boston, MA, January 23*
18. Koehler K.M., Pareo-Tubbeh S.L., Romero L.J.,Schaded D.S., Baumgartner R.N., Garry P.H., Lindeman R.D (1995). Energy and macronutrient intake of elderly Hispanic and non-Hispanic New Mexicans using a food frequency questionnaire. *American Journal of Clinical Nutrition; 61:903*
19. Durnin J.V.G.A., Womersley J (1974). Body fat assessment from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged 16 to 72 years. *British Journal of Nutrition; 32:77-97*
20. Jackson A.S., Pollock M.L (1978). Practical assessment of body composition. *The Physician and Sportsmedicine; 13:77-90*
21. Jackson A.S., Pollock, M.L., Ward A (1980). Generalized equations for predicting body density of women. *Medicine and Science in Sports and Exercise; 12, 175-182*
22. Garry P.J., Owen G.M., Lashley D.W., Ford P.C (1974). Automated analysis of plasma and whole blood ascorbic acid. *Clinical Biochemistry; 7:131-145*
23. Garry P.J., Goodwin J.S., Hunt W.C., Gilbert B.A (1982). Nutritional status in a healthy elderly population: vitamin C. *The American Journal of Clinical Nutrition; 36:332-339*
24. Shive W (1984). Development of Lymphocyte Culture Methods for Assessment of the Nutritional and Metabolic Status of Individuals. *Journal of the International Academy of Preventive Medicine; 8:5-16*
25. Shive W., Pinkerton F., Humphreys J., Johnson M.M., Hamilton .W.G., Matthews K.S (1986). Development of a chemically defined serum-and protein-free medium for growth of human peripheral lymphocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences; 83:9-13*
26. Bucci L (1993). A Functional analytical technique for monitoring nutrient status and repletion. *American Clinical Laboratory; June*
27. Thomas W.R., Holt P.G (1978). Vitamin C and immunity: an assessment of the evidence. *Clinical and Experimental Immunology;*

32:370-379
28. Hemila H (1992). Vitamin C and the common cold. *British Journal of Nutrition; 67:3-16*
29. Hemila H (1994). Does vitamin C alleviate the symptoms of the common cold? a review of current evidence. *Scandinavian Journal of Infectious Disease; 26:1-6*
30. Bendich A., Langseth L (1995). The health effects of vitamin C supplementation: a review. *Journal of the American College of Nutrition; 14:124-136*
31. Hemila H. Herman Z. S (1995). Vitamin C and the common cold: a retrospective analysis of Chalmers review. *Journal of the American College of Nutrition; 14:116-123*
32. Gershoff S.N (1976). Prophlactic vitamin C: misplaced zeal. *The American Journal of Clinical Nutrition; 29:762-765*
33. Enstrom J.E (1993). Counterviewpoint. Vitamin C and mortality. *Nutrition Today; 28:39-42*
34. Hemila H (1994). The good and harm of vitamin C. *Nutrition Today; 29:49-50*
35. Levine M., Conry-Cantilena C., Wang Y., Welch R.W., Washko P.W., Dhariwal K.R., Park J.B., Lazarev A., Graumlich J.F., King J, and Cantilena L.R (1996). Vitamin C pharmacokinetics in healthy volunteers: Evidence for a recommended dietary allowance. *Proceedings of the National Academy of Sciences; 93:3704-3709*
36. Levine M., Rumsey S., Yang S., et al. Vitamin C (1996). In Present Knowledge of Nutrition. *Seventh Edition, Ziegler E.E., Filer L.J. Jr. (Ed), Washington DC: ILSI Press, 146-159*
37. Nieman D.C., Johanssen L.M., Lee J.W (1989). Infectious episodes in runners before and after a roadrace. *Journal of Sports Medicine; 29: 289-296*
38. Chavance M., Herbeth B., Lemoine A., Ahu B-P (1993). Does multivitamin supplementation prevent infections in healthy elderly subjects? a controlled trial. *International Journal of Vitamin and Nutrition Research; 63:11-16*
39. Chandra R.K (1992). Effect of vitamin and trace-element supplementation on immune responses and infection in elderly subjects. *Lancet; 340:1124-1127*
40. Meydani S.N (1990). Micronutrients and immune function in the elderly. *Annals of the New York Academy of Sciences; 587:196-205*
41. Penn N.D., Purkins L., Kelleher J., Heatley R.V., Mascie-Taylor B.H., Belfield P.W (1991). The effect of dietary supplementation with vitamins A,C and E on cell-mediated immune function in elderly long-stay patients: a randomized controlled trial. *Age and Ageing; 20:169-174*
42. Johnston C.S., Retrum K.R., Srilakshmi J.C (1992). Antihistamine effects and complications of supplemental vitamin C. *Journal of the American Dietetic Association; 92:988-989*
43. Schwartz J. Weiss S.T (1990). Dietary factors and their relation to respiratory symptoms. The second national health and nutrition examination survey. *American Journal of Epidemiology; 132:67-76*
44. Bucca C., Rolla G., Arossa W., Caria E., Elia C., Nebiolo F., Baldi S (1989). Effect of ascorbic acid on increased bronchial responsiveness during upper airway infection. *Respiration; 55:214-219*

Cita Original

Sharon A. Himmelstein, Robert A. Robergs, Kathleen M. Koehler, Sharon L. Lewis, Clifford R. Qualls. Vitamin C supplementation and upper respiratory tract infections in marathon runners. JEPonline; Vol. 1, No. 2, 1998.