

**GLICEROL 80% P/V, Sodio 650 mg/L, uso oral**

<p>1. INDICACIONES DE USO</p> <p>2. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN</p> <p>2.1. Dosis recomendada</p> <p>2.2. Instrucciones importantes de administración</p> <p>3. PRESENTACIÓN COMERCIAL Y CONCENTRACIONES</p> <p>4. CONTRAINDICACIONES</p> <p>5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES</p> <p>5.1. Riesgo de Hiponatremia</p> <p>6. REACCIONES ADVERSAS</p> <p>7. INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS</p> <p>8. USO EN POBLACIONES ESPECIALES</p> <p>9. SOBREDOSIS</p> <p>10. DESCRIPCIÓN</p> <p>11. FARMACOLOGÍA CLÍNICA</p>	<p>11.1. Mecanismo de acción</p> <p>11.2. Farmacodinamia</p> <p>11.3. Farmacocinética</p> <p>12. TOXICIDAD NO CLÍNICA</p> <p>12.1. Carcinogénesis y mutagénesis</p> <p>12.2. Alteraciones de la fertilidad</p> <p>13. ESTUDIOS CLÍNICOS</p> <p>13.1. Hiperhidratación</p> <p>13.2. Temperatura central final</p> <p>13.3. Rendimiento físico</p> <p>13.4. Resistencia</p> <p>13.5. Recomendaciones de uso en ejercicio</p> <p>14. ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN</p>
--	---

**RESUMEN DE LA INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA**

**1. INDICACIONES DE USO**

Según el Instituto Australiano del deporte (AIS) el glicerol es un suplemento de rendimiento de categoría A, el cual es una **sustancia permitida en el deporte por la Agencia Mundial Antidopaje (WADA)** desde enero de 2018.

Se usa para Hiperhidratación, es decir para incrementar el contenido de agua en la composición corporal antes de la práctica deportiva y para mitigar la deshidratación durante el ejercicio, lo que mantiene el volumen plasmático y favorece el bombeo muscular.

**2. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN**

**2.1. Dosis recomendada**

Para lograr la **hiperhidratación**: Antes del entrenamiento, la dosis recomendada de glicerol por el AIS (Instituto Australiano del Deporte) es de 1.2 g (1.5 mL) por cada kg de peso junto con 25 ml por Kg de peso del deportista en agua.

Durante la actividad física se recomienda 0.126 g (0.15 mL) de glicerol por cada Kg de peso por hora de entrenamiento, junto con 5 mL de agua por hora por cada Kg de peso para reponer las pérdidas.

Para favorecer el **bombeo muscular** se recomienda una dosis estándar de 42 g de Glicerol (50 mL), más 800 mL de agua, 30 minutos antes del entrenamiento.

Cuando la sesión de entrenamiento dure más de 1 Hora, se recomienda emplear la misma solución de mantenimiento que para hiperhidratación.

**2.2. Instrucciones importantes de administración**

Para preparar la bebida a partir de la solución concentrada, se debe agregar 16 partes de agua por cada parte de glicerol concentrado al 80%. Es decir, si se emplean 10 mL de glicerol concentrado al 80%, se deben agregar 160 ml de agua para un volumen final de 170 ml de bebida. Una vez preparada la bebida, debe ser administrada en un tiempo de 60 minutos, iniciando 90 minutos antes de la actividad deportiva y terminar 30 minutos antes de la misma. Por ejemplo, en un deportista de 70 Kg se requiere un volumen final de 1785 ml, los cuales se preparan con 105 ml de glicerol concentrado al 80% y 1680 ml de agua. Ver la tabla de dosificación en la información prescriptiva completa.

Para mejorar el bombeo, se prepara una solución con 50 ml de glicerol concentrado al 85% y 800 ml de agua para un volumen total de 850 ml. Esta solución se administra durante los 30 minutos previos al inicio de la práctica deportiva.

Para compensar las pérdidas de fluido, se debe agregar 33.3 partes de agua por cada parte de glicerol concentrado al 80%. Es decir, si se emplean 10 mL de glicerol concentrado al 80%, se deben agregar 333 ml de agua para un volumen final de 343 ml. Una vez preparada la bebida con esta concentración, se debe consumir la cantidad adecuada cada hora, tanto en hiperhidratación como para mantener el bombeo muscular en rutinas que duren más de 1 hora.

**3. PRESENTACIÓN COMERCIAL Y CONCENTRACIONES**

El glicerol concentrado 80% se encuentra en presentación de 500 mL. Tras la reconstitución 1:16 la concentración de sodio es de 650 mg/l; con la dilución 1:33.3 la concentración de sodio es 322 mg/l.

**4. CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a los componentes

**5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

El glicerol es sustrato para la gluconeogénesis, por lo que existe un riesgo teórico en personas con diabetes, no se dispone de suficiente información de seguridad en personas con falla cardíaca o insuficiencia renal por lo que se recomienda precaución en estas poblaciones.

**5.1. Riesgo de Hiponatremia**

Debido a la pérdida de electrolitos asociada con la práctica deportiva mediante la respiración y a un consumo desbalanceado de sodio, los deportistas pueden presentar hiponatremia asociada con el ejercicio, una condición rara pero incluso fatal en casos severos.

El glicerol a aumentar la cantidad de agua en la composición corporal puede disminuir la concentración de sodio en la sangre si no se compensa adecuadamente con un aporte adicional de éste. Tras la reconstitución 1:16 la concentración de sodio es de 650 mg/l; con la dilución 1:33.3 la concentración de sodio es 322 mg/l. La ISSN recomienda el uso de soluciones con más de 570 mg/l de sodio, por lo que no se recomienda el uso de la dilución 1:33.3 en atletas que no hayan consumido previamente una solución 1:16.

**6. REACCIONES ADVERSAS**

El glicerol en general es bien tolerado, es un componente que se usa frecuentemente en la industria de alimentos. La hiperhidratación con grandes volúmenes de líquido puede asociarse con sensación de plenura, malestar gastrointestinal, náusea e incluso vómito. La sensación de plenura y pesadez desaparece normalmente tras 15 – 20 minutos de la ingesta y generalmente está ausente al momento del inicio de la actividad deportiva.

**7. INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS**

Al aumentar el volumen de distribución podría disminuir las concentraciones de algunos medicamentos hidrosolubles, sin embargo, este es un efecto de baja magnitud y de carácter transitorio. No se espera ningún efecto después de 3 horas posterior al protocolo de hiperhidratación.

**8. USO EN POBLACIONES ESPECIALES**

Los estudios de hiperhidratación en atletas se han realizado únicamente en adultos.

El Codex alimentario considera al glicerol como un aditivo alimentario (E 422), empleado en la elaboración de bebidas saborizadas, helados, salsas o productos de pastelería. En niños se ha documentado un consumo diario máximo de 0.94 g/Kg al día en preescolares y 0.91 g/Kg al día en escolares, el Códex considera que el glicerol es seguro en esta población y no establece un límite de consumo.

**9. SOBREDOSIS**

No se han reportado casos de sobredosis con soluciones 1:16 o 1:33.3 de glicerol, lo cual es poco probable por el volumen de fluido requerido. Existe un caso reportado de sobredosis en la literatura tras la administración de una solución 1:1 con una sobredosis accidental de -4g/Kg para la realización del test de Klockhoff en un paciente con enfermedad de Menière, en el cual se presentó alteración neurológica transitoria, asociada con un estado de hiperosmolaridad plasmática, el cual no sucede con las soluciones 1:16 o 1:33.3 al estar compensada la carga osmótica con el volumen de agua adicionada.

**10. DESCRIPCIÓN**

El glicerol es un compuesto orgánico líquido e incoloro con un sabor dulce. Es un alcohol con tres grupos hidroxilo, presente en forma natural en muchas grasas y aceites y como parte del metabolismo endógeno de triglicéridos.

**11. FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

**11.1. Mecanismo de acción**

El glicerol aumenta el gradiente osmótico renal disminuyendo la diuresis por vías no hormonales y aumentando transitoriamente la retención de líquidos.

**11.2. Farmacodinamia**

Los estudios demuestran que el consumo de glicerol junto con líquidos aumenta la cantidad de agua libre en la composición corporal, al facilitar su retención.

**11.3. Farmacocinética**

Tras una dosis de 1.2 g/Kilogramo de glicerol, el volumen de distribución es de 0,18 – 0,34 L/Kilogramo. La concentración máxima se alcanza entre los 60 – 120 minutos, con valores entre 1285-2238 mg/L con una mediana de 1770 mg/l. La vida media de eliminación fue de 142.8 minutos.

**12. TOXICIDAD NO CLÍNICA**

12.1. Carcinogénesis y mutagénesis

No relacionado con carcinogénesis o mutagénesis

12.2. Alteraciones de la fertilidad

No relacionado con alteraciones de la fertilidad

**13. ESTUDIOS CLÍNICOS**

**13.1. Hiperhidratación**

Mediante una revisión meta analítica se determinó que el glicerol empleado en un protocolo de hiperhidratación aumenta en 951 ml, lo cual es 495 ml mayor a lo alcanzado sin glicerol.

**13.2. Temperatura central final**

El uso de glicerol favorece la termorregulación, lo cual se evidencia por una menor temperatura central después de la actividad física

**13.3. Rendimiento físico**

Al mantener el estado de hidratación durante la actividad física, la hiperhidratación con glicerol comparada con otros líquidos mantiene el rendimiento físico aumentando el tiempo en la actividad física, la potencia y el trabajo realizado en mayor magnitud que el control.

La disminución de tiempo total en un triatlón olímpico fue de 2 minutos con 52 segundos menos en promedio y de 7 minutos con 54 segundos en clima cálido en ambiente húmedo.

**13.4. Resistencia**

La administración de glicerol en protocolos de hiperhidratación aumenta significativamente el tiempo de resistencia física de los deportistas.

**13.5. Recomendaciones de uso en ejercicio**

Según el Instituto Australiano del deporte (AIS) el glicerol es un suplemento de rendimiento de categoría A

**14. ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**

Manténgase en lugar fresco a temperatura ambiente, alejado de fuentes intensas de luz o calor

# INFORMACIÓN PRESCRIPTIVA COMPLETA

## 1. INDICACIONES DE USO

Según AIS (Instituto Australiano del Deporte) el glicerol es un suplemento categoría A de rendimiento, ya que la evidencia que lo soporta ha demostrado seguridad y eficacia para mejorar el desempeño deportivo, por lo que se usa para Hiperhidratación (Pre-hidratación), hidratación durante la práctica deportiva y rehidratación después del deporte. Su uso está permitido en el deporte de competencia desde el 1 de enero de 2018, cuando la WADA (Agencia Mundial Anti-Dopaje) lo removió de la lista de sustancias prohibidas en el deporte.

El consumo de glicerol por vía oral junto con un volumen significativo de líquido facilita la retención de agua, un elemento importante en prácticas prolongadas o en ambientes que favorezcan la deshidratación, lo cual ocurre en las siguientes situaciones:

- Cuando se anticipan grandes pérdidas de líquidos
- Competencias en ambientes cálidos
- Deportes en los que el consumo de líquido no es práctico o las regulaciones limitan el acceso de los atletas a los líquidos
- Partidos consecutivos con tiempo limitado entre partidos para reemplazar la pérdida de líquido
- Cuando la ingesta voluntaria de líquidos de un atleta se reduce debido a un malestar gastrointestinal o a una disminución del deseo de beber

## 2. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

### 2.1. Dosis recomendada

El Instituto Australiano del Deporte recomienda una dosis de glicerol de 1.2 - 1.4 g/kilogramo de peso acompañado de 25 ml de fluido/kilogramo, consumido 90 – 180 minutos antes del inicio de la práctica deportiva. Esto se logra mezclando 1.5 mL de glicerol concentrado al 80% más 24 mL de agua por cada kilo de peso del deportista.

### 2.2. Instrucciones importantes de dosificación

Para hiperhidratación en actividades físicas que lo requieran, se calcula la dosis administrando 1.5 mL/Kg de peso de glicerol concentrado 80%, los cuales se adicionan a 24 mL de agua/Kg de peso. El consumo de la bebida debe iniciarse 90 minutos antes de la práctica deportiva y administrarse durante 60 minutos, con 30 minutos de reposo entre la finalización de la ingesta y en inicio de la práctica deportiva. A continuación, se presenta una tabla de dosificación para atletas:

#### Dosificación para hiperhidratación (dilución 1:16)

Peso Corporal	Glicerol concentrado (mL)	Agua (mL)	Volumen final (mL)
60 Kg	90.0	1440	1530.0
65 Kg	97.5	1560	1657.5
70 Kg	105.0	1680	1785.0
75 Kg	112.5	1800	1912.5
80 Kg	120.0	1920	2040.0
85 Kg	127,5	2040	2167.5
90 Kg	135	2160	2295.0
95 Kg	142,5	2280	2422.5
100 Kg	150	2400	2550.0

Por cada 5 Kg adicionales, adicionar 7.5 mL de Glicerol concentrado y 120 mL de agua

Cuando sea previsible que la duración de la actividad física sea mayor a 2 horas, se debe administrar 1.5 mL/ 10 Kg x hora durante la actividad física, los cuales se adicionan a 50 mL de agua/ 10 Kg de peso x hora. A continuación, se presenta una tabla de dosificación para atletas:

#### Dosificación por hora durante actividad física mayor a 2 horas o con pérdidas de líquidos mayores al 2% (dilución 1:33.3)

Peso Corporal	Glicerol concentrado (mL)	Agua (mL)	Volumen final (mL)
60 Kg	9.0	300	309.0
70 Kg	10,5	350	360.5
80 Kg	12.0	400	412.0
90 Kg	13.5	450	465.5
100 Kg	15.0	500	515.0

Por cada 10 Kg adicionales, adicionar 1.5 mL de Glicerol concentrado y 50 mL de agua

Para incrementar el bombeo muscular en actividades físicas que lo requieran, se calcula la dosis administrando 50 mL de glicerol concentrado, diluidos en 800 mL de agua, para un volumen total de 850 mL. El consumo de la bebida debe iniciarse 30 minutos antes de la práctica deportiva y no requiere un tiempo de reposo entre la finalización de la ingesta y el inicio de la práctica deportiva.

Para mantener el bombeo, se debe administrar 1.5 mL por cada 10 Kg x hora durante la actividad física, los cuales se adicionan a 50 mL de agua por cada 10 Kg de peso del deportista x hora. A continuación, se presenta una tabla de dosificación para atletas:

Dosificación por hora para mantener el bombeo muscular (Dilución 1:33.3)

Peso Corporal	Glicerol concentrado (mL)	Agua (mL)	Volumen final (mL)
60 Kg	9.0	300	309.0
70 Kg	10,5	350	360.5
80 Kg	12.0	400	412.0
90 Kg	13.5	450	465.5
100 Kg	15.0	500	515.0
Por cada 10 Kg adicionales, adicionar 1.5 mL de Glicerol concentrado y 50 mL de agua			

### 3. PRESENTACIÓN COMERCIAL Y CONCENTRACIONES

El glicerol concentrado se encuentra en presentación de 500 mL, con una concentración de 80% P/V, es decir que cada 100 mL de solución aportan 80 g de Glicerol

### 4. CONTRAINDICACIONES

No consumir en caso de hipersensibilidad a alguno de los componentes listados como ingredientes.

### 5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

El glicerol es sustrato para la gluconeogénesis, por lo que existe un riesgo teórico en personas con diabetes, no se dispone de suficiente información de seguridad en personas con falla cardíaca o insuficiencia renal por lo que se recomienda precaución en estas poblaciones.

#### 5.1. Riesgo de Hiponatremia

La hiponatremia inducida por ejercicio es una condición asociada a la pérdida de electrolitos mediante la transpiración, acompañada de una sobrecompensación en la ingesta de líquidos hipotónicos. El glicerol puede aumentar la reserva de agua, por lo que podría asociarse con disminución de la natremia.

Una revisión sistemática de la literatura demostró que la administración de glicerol más agua, en comparación con la administración de agua sola, se asociaba con una menor concentración de sodio en sangre ( $\Delta\text{Na}^+ = - 2.30 \pm 0.29 \text{ mmol/L}$ ), debido a que genera una reserva funcional de agua libre, sin embargo, dicha disminución no alcanzó en ningún estudio una concentración de sodio menor a 135 mEq/L, que es el punto de corte de hiponatremia.

Los estudios sobre hiponatremia inducida por el ejercicio han demostrado que la cantidad de sodio incluida en las bebidas hidratantes para deportistas (400 mg/L) no es adecuada para prevenir la hiponatremia, por tal razón la Sociedad Internacional de Nutrición Deportiva recomienda administrar una concentración de sodio de 575 mg/L. En su presentación comercial el glicerol concentrado aporta 650 mg/L a fin de disminuir el riesgo de hiponatremia en los atletas, al tiempo que genera una reserva funcional de líquidos.

### 6. REACCIONES ADVERSAS

El glicerol es una sustancia bien tolerada que se emplea en la industria de alimentos; el glicerol tiene una muy baja toxicidad al ser ingerido; la dosis letal 50 (DL50%) en ratas es de 12 g/Kilogramo y en ratones de 4 g/Kilogramo, en seres humanos la dosis a la cual no se observa ningún efecto adverso (NOAEL, por su sigla en inglés) es de 1,4 g/Kilogramo.

En los ensayos clínicos sobre hiperhidratación se reportaron molestias gastrointestinales como sensación de llenura, náusea e incluso vómito cuando se administró el glicerol con grandes volúmenes de fluido en periodos de tiempo muy corto; la sensación de llenura y pesadez disminuye en 15 – 20 minutos y está ausente al momento de iniciar la actividad deportiva.

Adicionalmente se han reportado casos transitorios de cefalea (Dolor de cabeza), los cuales remiten rápidamente tras la estabilización de líquidos en los compartimentos corporales. En datos clínicos provenientes de 132 pacientes, no se encontraron eventos adversos serios asociados con el uso de glicerol.

## **7. INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS**

El glicerol aumenta transitoriamente la cantidad de agua corporal, por lo que puede aumentar el volumen de distribución de fármacos hidrosolubles, por lo que potencialmente puede disminuir su concentración plasmática y disminuir el efecto terapéutico durante el estado de hiperhidratación. Dicha disminución es teórica y su duración no superaría las 3 horas que dura el incremento en el volumen de agua libre inducida por la hiperhidratación.

## **8. USO EN POBLACIONES ESPECIALES**

El uso de glicerol con fines de hiperhidratación ha sido ampliamente estudiado en adultos, sin embargo, no hay investigación específica en niños, adultos mayores o gestantes.

En niños el glicerol ha sido investigado como tratamiento adyuvante en meningitis ya que disminuye el edema cerebral, por lo que previene lesiones neurológicas asociadas, incluyendo la hipoacusia ocasionada por el daño en el nervio auditivo. Los resultados de los estudios aún son controversiales, aunque no se han encontrado problemas de seguridad asociados con la administración de glicerol.

El Codex alimentario considera al glicerol como un aditivo alimentario (E 422), empleado en la elaboración de bebidas saborizadas, helados, salsas o productos de pastelería. En niños se ha documentado un consumo diario máximo de 0.94 g/Kg al día en preescolares y 0.91 g/Kg al día en escolares, el Códex considera que el glicerol es seguro en esta población y no establece un límite de consumo.

No se dispone de información sobre el efecto del consumo de glicerol en madres lactantes. Sin embargo, en modelos animales, la administración de glicerol se ha asociado con una mejoría en el balance energético y un aumento en la producción de leche. Además, se observó una tendencia no significativa hacia el aumento del contenido de grasa de la leche, y se redujo tanto el contenido de nitrógeno ureico como los conteos de células somáticas en la leche ( $p < 0.05$ ). También se encontró una mejora significativa en algunos parámetros de digestibilidad de la leche. Es importante destacar que no hay investigación al respecto en humanos.

## **9. SOBREDOSIS**

De modo general el glicerol se considera una sustancia no tóxica y no se dispone de suficiente información sobre la administración voluntaria o accidental de sobredosis de glicerol.

Para el diagnóstico de la enfermedad de Menière se emplea el test de glicerol, también llamado test de Klockhoff, para lo cual se administra una dosis de glicerol de 1.5 g/Kg de peso, una dosis mayor a la empleada en hiperhidratación (1.2 g/Kg); en un paciente de 72 años en quien se realizó el test de Klockhoff, se presentó un caso de agitación, depresión neurológica y reducción de la actividad motora voluntaria en el hemicuerpo izquierdo, lo cual se debió a la ingesta de una dosis de 4g /Kg de peso. Vale la pena resaltar que para la prueba de glicerol en enfermedad de Menière se realiza una dilución de glicerol 1:1 con lo que se incrementa significativamente la osmolaridad plasmática. En el uso de glicerol en los protocolos de hiperhidratación se realiza una dilución 1:25, por lo que no se observa dicha elevación en la osmolaridad plasmática. No hay otros casos de sobredosis reportados en la literatura.

## **10. DESCRIPCIÓN**

El glicerol es un aditivo alimentario que se utiliza comúnmente como edulcorante, humectante, solvente y agente de textura en una variedad de alimentos y bebidas. Es un líquido transparente, incoloro e inodoro que tiene un sabor dulce y suave.

El glicerol es considerado seguro para el consumo humano por la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU.) y ha sido aprobado para su uso en alimentos en Colombia, los Estados Unidos y en muchos otros países.

Además de sus propiedades como edulcorante y agente de textura, el glicerol también se utiliza como conservante en algunos alimentos y bebidas, ya que ayuda a prevenir la deshidratación y el crecimiento de bacterias. También se ha demostrado que puede mejorar la digestibilidad y la absorción de nutrientes en algunos alimentos.

## **11. FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

### **11.1. Mecanismo de acción**

El mecanismo de acción del glicerol para hiperhidratación no sea elucidado completamente. Se sabe que la administración de glicerol reduce el aclaramiento de agua libre, pero aún existen interrogantes que deben resolverse con investigación futura.

El glicerol al distribuirse en todos los tejidos induce un gradiente osmótico, lo cual incrementa la capacidad de retención de agua de estos. Se asume que existe transporte activo del glicerol en el túbulo proximal de la nefrona y difusión pasiva en el túbulo distal contorneado, lo que contribuye a su reabsorción y a la disminución de la concentración de glicerol en el ultrafiltrado. Esta diferencia de concentración crea un gradiente osmótico que favorece la reabsorción de agua disminuyendo la depuración de agua libre. Este efecto sería el responsable del incremento en la concentración de la orina y la razón por la cual tras la ingesta de glicerol se elevan las concentraciones de sodio en orina; este mecanismo es independiente de la regulación hormonal.

### **11.2. Farmacodinamia**

Debido a que el glicerol se distribuye libremente en todos los compartimentos de agua, el incremento en la osmolaridad plasmática se encuentra compensado por un incremento en la osmolaridad celular de los osmoreceptores, esta es la razón por la cual aún con un incremento significativo en la osmolaridad plasmática, la elevación en la concentración de glicerol no se asocia con elevación en la concentración de hormona antidiurética, cambios en el sistema renina-angiotensina-aldosterona o en la liberación de péptido atrial natriurético.

Podría decirse entonces que la acción principal del glicerol radica en incrementar la absorción de agua a expensas de un incremento en el gradiente medular, sin la participación de la regulación hormonal de la diuresis.

### **11.3. Farmacocinética**

Se asume que cuando se consume glicerol por vía oral Este se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal por difusión pasiva, lo cual ocurre desde el estómago, pero la mayor parte del glicerol se absorbe en el intestino delgado. La distribución del glicerol ocurre en todos los compartimentos de agua del organismo, excepción hecha en el humor acuoso y el líquido cefalorraquídeo, debido al efecto de la barrera hematoencefálica.

#### **Absorción**

La absorción de glicerol ocurre por difusión pasiva en la mucosa, por tanto, se trata de un mecanismo no saturable y en principio se considera que la absorción es total. Sin embargo, en un trabajo publicado por Anderson et al., en 2001 tras una ingesta de glicerol de 1 g/kilogramo en un tiempo de 15 minutos, la tercera parte de los sujetos cursaron con diarrea en las 24 horas siguientes a la administración. Lo anterior hace suponer que la velocidad de absorción si tiene un límite y que el consumo de glicerol en tiempos muy cortos podría generar la permanencia de una fracción en la luz intestinal cuyo efecto osmótico sería un cuadro de diarrea como el observado.

De modo adicional al transporte pasivo, en ratones se demostró la existencia de un transportador intestinal dependiente de sodio que favorece la absorción de glicerol. De este modo el transporte predominante de glicerol sería pasivo y de modo secundario existiría un segundo mecanismo de absorción activo. Se desconoce la relevancia clínica de este hallazgo y si dicho transportador está o no presente en la mucosa intestinal humana.

#### **Distribución**

Los grupos hidroxilo del glicerol le permiten hidratarse adecuadamente cuando se encuentra en solución acuosa, lo cual le permite distribuirse en todos los tejidos del organismo en los compartimentos de agua. Cuando se administra glicerol el volumen corporal total de agua se incrementa de modo significativo; en un trabajo experimental en el cual el promedio de incremento de agua corporal total

fue de 710 ml, 385 ml se dirigieron al líquido intersticial y 225 ml a compartimentos intracelulares por lo que 100 ml expandieron el compartimento intravascular.

La vida media de distribución del glicerol en los tejidos es de 22.6 minutos; esto, y el hecho que el consumo de glicerol no se asocia con hemólisis ni con aumento del volumen corpuscular medio, sugiere un paso libre a través de las membranas biológicas. 90 minutos después de su administración, la velocidad de absorción y la de eliminación tienen la misma magnitud, por lo cual se obtiene una meseta que se prolonga hasta dos horas y media después de la ingesta.

### Metabolismo

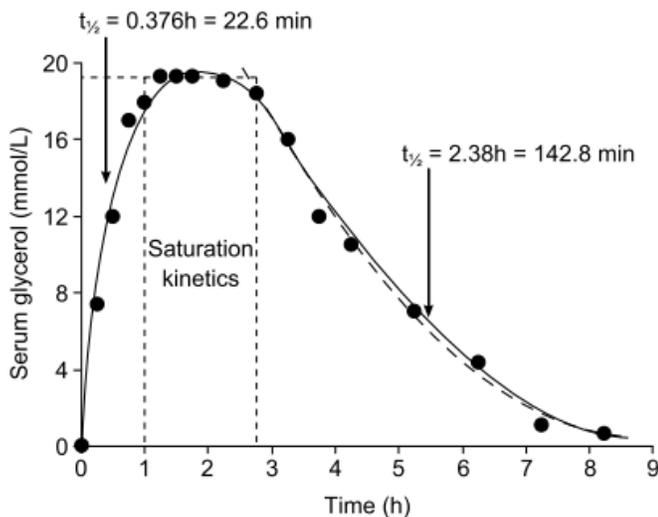
Aproximadamente 70 - 90% del glicerol 3-fosfato es oxidado a dihidroxiacetona, la cual es un producto intermediario en la vía de la glucólisis, el cual se convierte en gliceraldehído 3-fosfato en una reacción de equilibrio dinámico; un intermediario que podría dirigirse a la vía glucolítica o a la gluconeogénesis. El restante 10 - 30% del glicerol 3-fosfato se combina con ácidos grasos libres para formar los triglicéridos. Dado que estas dos vías metabólicas son lentas, esto hace que la extracción de glicerol sea baja y que pueda permanecer en el plasma durante un tiempo prolongado para ejercer su efecto en hiperhidratación.

### Eliminación

La depuración plasmática de glicerol dependiente de metabolismo y eliminación renal en condiciones normales es de 0,6 g/Hora, sin embargo, cuando la concentración plasmática de glicerol se incrementa por la ingesta, la depuración puede llegar a 9,6g/Hora; en las condiciones alcanzadas en un protocolo de hiperhidratación es muy posible que se supere este valor de depuración. Por ejemplo, Riedesel et al., en 1987 encontró una depuración de 52 g/Hora, tras la administración de 1,5 g/Kilogramo.

### Parámetros farmacocinéticos

Tras una dosis de 1.2 g/Kilogramo de glicerol, el volumen de distribución es de 0,18 - 0,34 L/Kilogramo. La concentración máxima se alcanza entre los 60 - 120 minutos, con valores entre 1285-2238 mg/L con una mediana de 1770 mg/l. La vida media de eliminación fue de 142.8 minutos.



Curva de concentración Vs. Tiempo tras la administración de 1.2 g/kg de glicerol Tomado de (Robergs & Griffin, 1998)

## 12. TOXICIDAD NO CLÍNICA

Se administraron dosis únicas de glicerol natural o sintética por vía oral a ratas, ratones y cobayos. Se informó una LD50 de 27.2 g/kg de peso corporal para ratas hembra en uno de los estudios. En otros estudios, se obtuvieron LD50s de >25.3 y >24.0 g/kg de peso corporal para ratas Sprague-Dawley y ratas hembra Fischer 344, respectivamente. En los estudios con ratones y cobayos, se

informaron LD50s de 23.0 y 10.0 g/kg de peso corporal, respectivamente. Además, se informaron valores de LD50 agudos por vía oral para ratas que variaron de >5.0 a 58.4 g/kg y para ratones que variaron de 4.25 a 38.0 g/kg.

### 12.1. Carcinogénesis y mutagénesis

No se ha indicado carcinogenicidad del glicerol en humanos. No se encuentra reportado como carcinogénico en los listados de la Agencia Internacional para la investigación del Cáncer (IARC)

### 12.2. Alteraciones de la fertilidad

En un estudio de dos generaciones en el que se administró glicerol por vía oral (NOAEL 2.0 g/kg peso corporal/día), no se observaron efectos sobre la fertilidad y el rendimiento reproductivo. En otro estudio de teratogenicidad comparable, no se observaron toxicidad materna ni efectos teratogénicos en la rata, el ratón o el conejo en los niveles de dosis más altos probados (NOEL 1.18 g/kg peso corporal/día).

## 13. ESTUDIOS CLÍNICOS

Tras realizar una búsqueda bibliográfica, sobre glicerol e hiperhidratación se identificaron 14 artículos relevantes en los cuales se comparó la administración de glicerol más líquidos Vs la administración de líquidos solos sobre la capacidad de aumentar de modo transitorio la cantidad de agua corporal total.

Artículo (Autor principal, Año)	Sesgo por asignación aleatoria	Sesgo asociado con efecto residual	Sesgo por desviaciones en la intervención	Sesgo por falta de datos en los resultados	Sesgo en la medición del resultado	Sesgo por selección de resultado informado
Riedsel, 1987	3	2	1	2	1	2
Lyons, 1990	1	1	1	1	1	1
Freund, 1995	1	1	1	1	1	1
Montner, 1996	1	1	1	1	1	1
Latzka, 1997	2	1	3	1	1	1
Latzka, 1998	1	1	2	1	1	1
Hitchins, 1999	2	1	1	1	1	1
Montner, 1999	1	1	1	2	1	1
Anderson, 2001	1	1	1	3	1	3
Coutts, 2002	2	1	1	1	1	1
Magal, 2003	1	1	1	1	1	1
Goulet, 2006	1	1	3	1	2	2
Nishijima, 2007	2	1	1	1	1	1
Koehler, 2014	1	1	1	1	1	1

Para la evaluación de sesgos se empleó la herramienta Cochrane de evaluación del riesgo de sesgo (RoB 2) para estudios con diseño cruzado ya que, tras el análisis, los artículos seleccionados correspondían a este diseño. El valor de 1 corresponde a bajo riesgo de sesgo, el valor de 2 corresponde a riesgo medio o indeterminado y el valor de 3 corresponde a riesgo alto de sesgo.

La calidad en general de la información se consideró adecuada ya que la mayoría de los estudios fueron considerados de bajo riesgo de sesgo.

### 13.1. Hiperhidratación

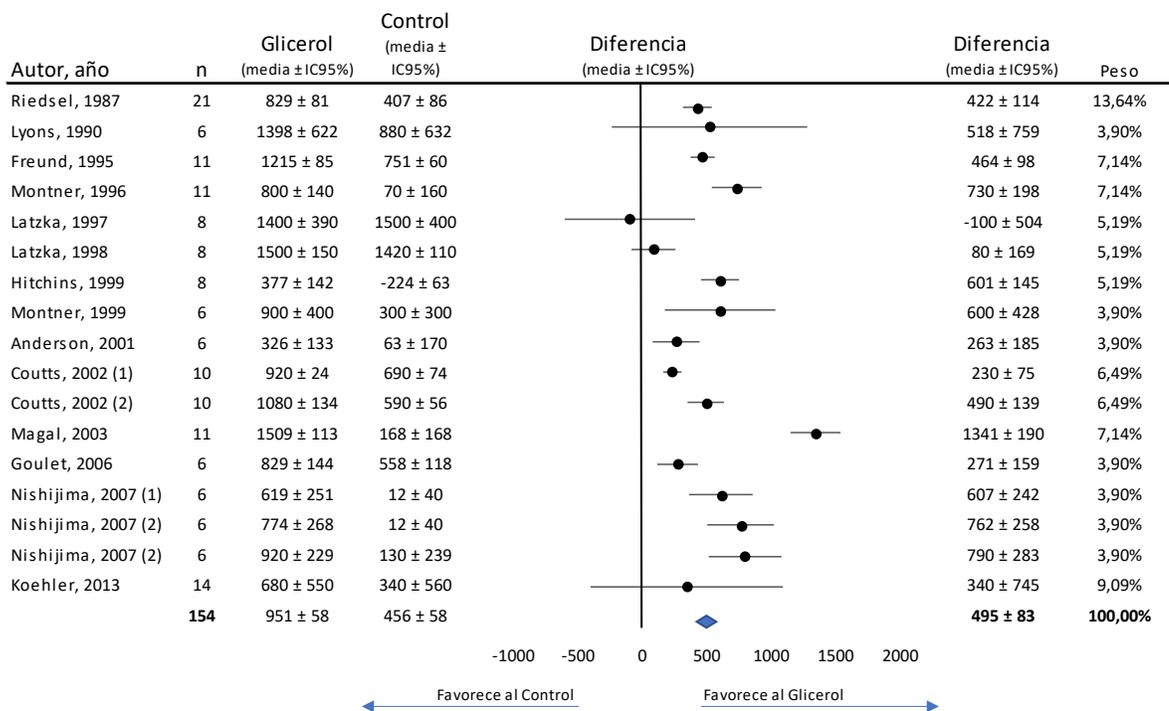
La hiperhidratación se define como un estado en el que la cantidad de agua corporal total es mayor a la usual, lo que implica aumentar la capacidad del organismo para retener agua de modo transitorio. La hiperhidratación con agua consiste en administrar al individuo un volumen considerable de esta de modo tal que modifique transitoriamente la composición corporal; no obstante, la depuración renal de agua libre es un proceso homeostático que se opone a la hiperhidratación, por lo que, al administrar grandes volúmenes de agua, el aclaramiento (depuración) de agua libre aumenta y la densidad de la orina baja hasta que el organismo logra la compensación y el exceso de agua es eliminado.

La administración de glicerol genera condiciones especiales, en las que el aclaramiento de agua libre se reduce incluso con una mayor cantidad de agua corporal total, lo que permite mantener la hiperhidratación por mayor tiempo y de este modo prevenir los efectos de la hipohidratación en deportistas.

Para verificar este hecho, diferentes protocolos de investigación administraron soluciones con glicerol en dosis de 0.9 – 1.5 gramos por kilogramo de peso, acompañadas de volúmenes de fluido que variaban entre 20 mL / Kg hasta 29.1 mL por kilogramo o un placebo de glicerol acompañado de la misma cantidad de líquido administrado por vía oral. Estos volúmenes se administraron en bolo (30 minutos) o a lo largo de un período entre 60 – 120 minutos y se dio un tiempo de reposo para lograr la distribución de agua entre 90 – 180 minutos desde el inicio de la hidratación.

Para determinar la cantidad de agua retenida se pesó a los sujetos desnudos y tras desocupar la vejiga antes del inicio del protocolo, y después de haber recibido la solución de hiperhidratación. Se verificó que al inicio los sujetos se encontraban en un estado de euhidratación mediante prueba de osmolaridad urinaria. Al encontrarse en reposo las pérdidas insensibles (respiración y tasa de sudoración en reposo) al igual que la producción de agua endógena, se consideraron mínimas y por tanto no se incluyeron en los cálculos.

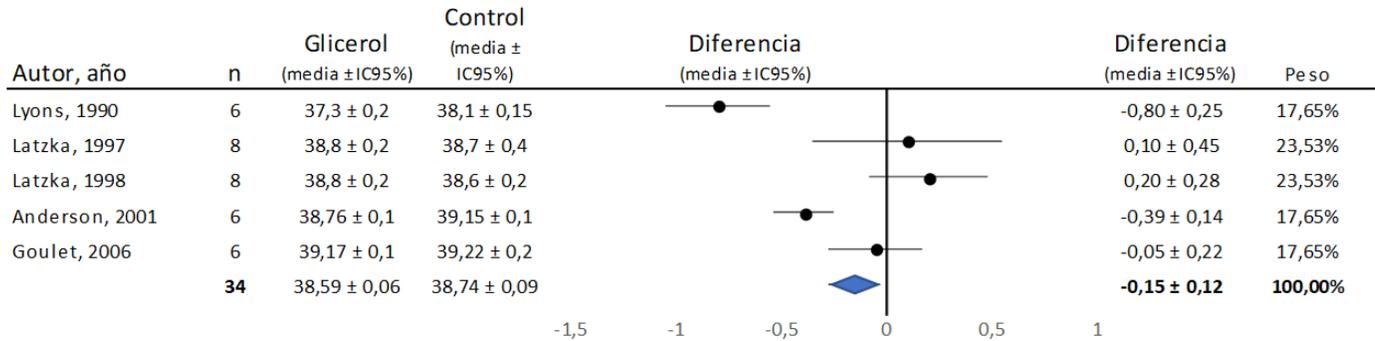
La cantidad de agua retenida se determinó por la diferencia entre el fluido administrado y la diuresis o mediante la diferencia entre el peso inicial y el peso final con vejiga vacía, que en el caso de la administración de líquido con glicerol fue de 951 mL [IC 95%: 893 – 1010 mL] y en el caso de la hiperhidratación con agua fue de 456 mL [IC95%: 398 – 514 mL] La diferencia de agua retenida fue de 495 mL [IC95%: 412 – 578 mL] ( $p < 0.0001$ ).



Magnitud del efecto: Z: 11,8;  $p < 0.0001$

### 13.2. Temperatura central final

Disponer de mayor cantidad de agua corporal durante el ejercicio favorece mecanismos de termorregulación como la vasodilatación y la reaspiración; 5 de los estudios reportaron el efecto del glicerol sobre la temperatura corporal después de la actividad física, encontrando una pequeña disminución de la temperatura en el grupo que recibió hiperhidratación, la cual alcanzó significancia estadística. La diferencia fue de  $-0,15\text{ }^{\circ}\text{C}$  [IC95%:  $-0,03 - -0,27\text{ }^{\circ}\text{C}$ ] en favor de glicerol ( $p = 0,0098$ ).



Magnitud del efecto:  $Z: 2,579; p = 0,0098$

### 13.3. Rendimiento físico

En la actualidad, ocho artículos han evaluado el desempeño de resistencia en deportistas que han recibido hiperhidratación con glicerol, en los cuales se han realizado 73 pruebas en 66 deportistas. Una revisión cuidadosa de estos indica que no hay un protocolo de hiperhidratación que se acepte como estándar y que las medidas de rendimiento físico tampoco son uniformes, lo que supone la necesidad de estandarizar la cantidad de glicerol a administrar, la cantidad de líquido que lo debe acompañar, el tipo de líquido de hidratación y el tiempo de consumo.

En 7 de los 8 artículos se evidencia mejoría en el desempeño físico. Es importante considerar que mantener actividad física por encima del 60% del  $\text{VO}_2$  máx durante períodos entre 60 – 180 minutos requieren de un entrenamiento físico importante previo a la prueba y que por tanto el número de sujetos que participan en este tipo de estudios es pequeño ya que este nivel de rendimiento físico no es frecuente.

Autor, año	Hidratación durante la prueba	Ejercicio	Desenlace
Montner, 1996	Prueba 1: No	Cicloergómetro 61% $\text{VO}_2$ máx, con detención	Tiempo en prueba 1: Glicerol: 93,8 $\pm$ 13,7 min; Control: 77,4 $\pm$ 8,7 <b>(21.2% más resistencia con Glicerol)</b>
	Prueba 2: Si	voluntaria de la actividad física	Tiempo en prueba 2: Glicerol: 123,4 $\pm$ 17 min; Control: 99,3 $\pm$ 10,7 <b>(24.3% más resistencia con Glicerol)</b>
Latzka, 1998	No	Trotadora 55% $\text{VO}_2$ máx, con detención voluntaria de la actividad física	Tiempo de resistencia en la prueba: Glicerol: 33,8 $\pm$ 1,1 min; Hidratación: 31,3 $\pm$ 1,1 min <b>(8% más resistencia con Glicerol que con hidratación convencional)</b>  Diferencia de tiempo Vs no hidratación: Glicerol: 4:07 $\pm$ 3:30; No hidratación: 1:21 $\pm$ 3:20 <b>(207.5% más resistencia con Glicerol que sin hidratación)</b>
Hitchins, 1999	No	Cicloergómetro: 30 minutos en poder fijo y 30 minutos en poder variable	Potencia en la fase variable de la prueba: Glicerol: 475 $\pm$ 18,7; Control: 451 $\pm$ 18 <b>(Mayor poder (Watts) en la fase variable: 5,3% con Glicerol)</b>
Anderson, 2001	Si	Cicloergómetro 98% del umbral de lactato por 90 minutos, seguido por prueba de esfuerzo de 15 minutos	Trabajo en la prueba de esfuerzo: Glicerol: 250 $\pm$ 23 W; Control: 239,7 $\pm$ 25 W <b>(Mayor poder (Watts) 4,3% con Glicerol)</b>

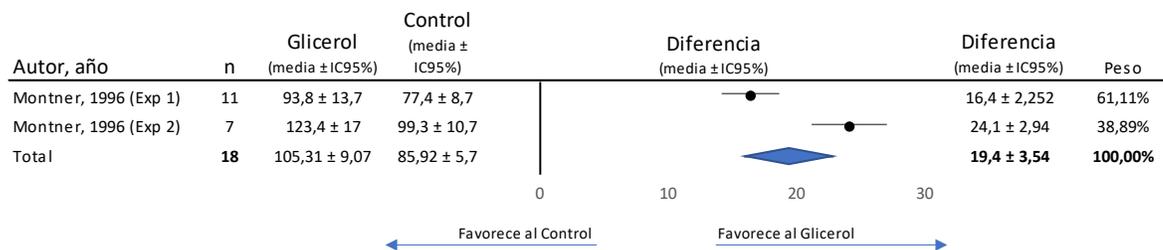
			Tiempo de triatlón: Glicerol: 2:19:22 ± 2:54; Placebo: 2:22:14 ± 3:39 <b>(2,3% menos tiempo en realizar la prueba con Glicerol; 2 min 52 seg menos)</b>
Coutts, 2002	No	Triatlón de distancia olímpica	Tiempo en día cálido: Glicerol: 2:20:15; Placebo: 2:28:9 ± 3:40 <b>(5,7% menos tiempo en realizar la prueba con Glicerol; 7 min 54 seg menos)</b> La mayor diferencia se presentó en la prueba final de atletismo: Glicerol: 46:00 ± 1:51; Placebo: 48:50 ± 1:57
Magal, 2003	Si	Entrenamiento de tenis y pruebas específicas del deporte. Duración 120 min en total	Sin diferencia en carreras de 5 y 10 minutos o pruebas de precisión específicas del tenis <b>(Sin diferencia entre grupos)</b>
Goulet, 2006	Si	Cicloergómetro 65% VO2 máx por 120 minutos, seguido por prueba de esfuerzo	Resistencia en la prueba de esfuerzo: Glicerol: 12.04 ± 1.84 min; Control: 11,76 ± 1,16 min <b>(2.4% más tiempo de resistencia con Glicerol)</b> Trabajo en la prueba de esfuerzo: Glicerol: 288,18 ± 6,73 W; Control:284,55 ± 4,18 W <b>(1.3% más trabajo (Watts) con Glicerol)</b>
Nishijima, 2007	No	Cicloergómetro: 40 minutos en poder fijo y 30 minutos en poder variable	Poder en la fase variable: Glicerol: 315,3 ± 34,7 W; Control: 289,17 ± 45,9 W <b>(9% más poder (Watts) con Glicerol en la fase variable)</b>

### 13.4. Resistencia

El tiempo de resistencia es un parámetro importante para los eventos de resistencia y ultra-resistencia. Montner y colaboradores llevó a cabo un experimento en el que realizó dos pruebas con diseño de ensayo clínico controlado cruzado y con asignación aleatoria de secuencia. Los sujetos recibían hiperhidratación con o sin glicerol, tras lo cual realizan un esfuerzo equivalente al 61% de su VO2 máx. en un cicloergómetro en el cual permanecían hasta estar exhaustos y no poder continuar. En el estudio se midió el tiempo de resistencia antes de detenerse voluntariamente.

En el primero de los experimentos los sujetos no recibían hidratación durante la prueba, mientras que en el segundo se les permitía consumir 3 mL / Kg cada 20 minutos; un volumen inferior a las pérdidas estimadas por sudoración (más de 20 mL / min). En el experimento 1 sin hidratación durante la actividad física, el tiempo de resistencia asociado con la hiperhidratación con glicerol fue 21% mayor que con la hiperhidratación con agua y en el segundo experimento, la diferencia aumentó a 24.3% (Figura 9).

Combinando los datos de los dos experimentos podemos afirmar que la administración de glicerol aumenta en 19,4 min. [IC95%: 16 – 23,2 min] el tiempo de resistencia en actividades relacionadas con el ciclismo, diferencia que alcanza significancia estadística ( $p < 0.0001$ ).



Magnitud del efecto: Z: 3,54;  $p < 0.0001$

De modo similar, en un trabajo publicado por Latzka y colaboradores, los sujetos realizaron actividad física en banda trotadora a una intensidad equivalente a 55% de su VO2 máx. en un esquema similar al empleado por Montner. Los sujetos se detenían voluntariamente ante la fatiga y la variable desenlace era el tiempo que lograban permanecer en la actividad física.

Esta prueba se realizó de modo cruzado con tres tratamientos, es decir que cada individuo realizó 3 veces la misma prueba en días diferentes, sirviendo así cada uno como su propio control. La diferencia entre las tres pruebas consistió en que los sujetos iniciaban una de ellas en estado de euhidratación sin un aporte adicional de líquido, en las otras dos pruebas recibían hiperhidratación con agua y agua con glicerol en otra de las pruebas. El tiempo hasta la fatiga en el caso de la hiperhidratación con glicerol fue 33.8 min [IC9%:

32,7 – 34,9 min], mientras que el tiempo en la hiperhidratación con agua fue de 31,3 min [IC95%: 30,6 – 32,4 min]. La diferencia fue de 2,5 min [IC95%: 1,1 – 3,9 min] con diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ).

Adicionalmente se comparó el tiempo hasta la fatiga, comparando la hiperhidratación Vs la euhidratación. En el caso de la hiperhidratación con agua, 3 de los 8 participantes mejoraron sus tiempos de resistencia, mientras que en el esquema con glicerol ocurrió en 7 de los 8 casos. La hiperhidratación con glicerol incrementó el tiempo de resistencia en 4 minutos y 7 segundos [IC 95%: 0:37 – 7:37], mientras la hiperhidratación con agua no se asoció con un cambio significativo en el tiempo hasta la fatiga, 1:21 [IC95%: -1:59 – 4:41].

### 13.5. Recomendaciones de uso en ejercicio

El Instituto Australiano del Deporte (AIS) reconoce el papel determinante de los suplementos nutricionales en el desempeño de los atletas de élite y fundamenta su uso en tres preguntas:

- ¿Es seguro?
- ¿Está permitido en el deporte?
- ¿Hay evidencia de que “funciona”?

La clasificación de suplementos del AIS comprende 4 grupos denominados con las letras A, B, C y D, siendo el grupo A el de mayor recomendación y definido como aquel que incluye suplementos de fuerte evidencia clínica que son permitidos para el uso por parte de deportistas de élites en los mejores protocolos. El glicerol está incluido como suplemento de grupo A.

La evidencia que soporta la recomendación de uso de glicerol en hiperhidratación es de nivel I-a y por tanto el grado de recomendación es A; en dosis de 0.9 a 1.5 gramos /Kg, el glicerol puede aumentar en casi 1 litro la capacidad de retención de agua corporal en un adulto, lo cual prácticamente duplica lo que ocurre con las estrategias de hiperhidratación sin glicerol.

La administración de glicerol disminuye, la natremia en  $1.3 \pm 0,6$  mEq/L. Con ello es posible recomendar que la administración de glicerol se acompañe de sodio según la recomendación de la Sociedad Internacional de Nutrición Deportiva para entrenamiento y competencia en ultramaratones, equivalente a 575 mg / L. Dado que no existe evidencia experimental que correlacione los niveles de sodio asociados a la ingesta de glicerol con cuadros de hiponatremia sintomática, que el aporte de sodio antes mencionado es una recomendación general, pero no fundamentada en pruebas experimentales para reducir la potencial hiponatremia asociada con la suplementación con glicerol. Esta sería una recomendación basada en un consenso de opinión de expertos, es decir que corresponde a un grado de recomendación D (Tiller et al., 2019), por lo que el glicerol concentrado contiene 650 mg/L de sodio.

En concordancia con la decisión de la WADA de excluir al glicerol de la lista de sustancias prohibidas en el deporte desde enero de 2018, La revisión de estudios no encontró ninguna diferencia en los niveles de hematocrito, por lo que es posible afirmar que el consumo de glicerol no enmascara el dopaje con sangre por autotransfusión. Por tanto, la eliminación de la restricción es una recomendación tipo A, soportada en evidencia de nivel I-a.

Los beneficios potenciales del glicerol dependen de su capacidad para inducir hiperhidratación. La diferencia en temperatura central asociada con este hecho alcanzó significancia estadística, lo que sugiere un efecto en termo regulación. Por demás, es importante tener en cuenta la observación de (Lyons et al., 1990) según la cual la tasa de sudoración aumenta en la hiperhidratación con glicerol en la medida que progresa la actividad física. Por tanto, el uso de glicerol como termorregulador durante el ejercicio sería una recomendación de tipo A, soportada en evidencia I-a y I-b.

Por último, es posible afirmar que la altitud física prolongada induce un estado de hipohidratación y que el glicerol al aumentar la cantidad de agua corporal transitoriamente previene la hipohidratación y sus efectos nocivos sobre el desempeño físico, lo cual se ha hecho evidente tanto en condiciones de laboratorio como en pruebas reales de desempeño físico.

## 14. ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Manténgase en lugar fresco a temperatura ambiente, alejado de fuentes intensas de luz o calor

### Bibliografía:

1. AIS. Group A | Australian Institute of Sport. Accessed January 8, 2022. [https://www.ais.gov.au/nutrition/supplements/group\\_a](https://www.ais.gov.au/nutrition/supplements/group_a)
2. Anderson M, Cotter D, Gamham A, Casley D, Febbraio M. Effect of Glycerol-Induced Hyperhydration on Thermoregulation and Metabolism During Exercise in the Heat. *Int J Sport Nutr Exer Metabolism*. 2001;11:315-333. doi:10.1123/ijsnem.11.3.315

3. Andresen H, et al. Severe glycerol intoxication after Menière's disease diagnostic-case report and overview of kinetic data. *Clin Toxicol (Phila)*. 2009 Apr;47(4):312-6.
4. Blood Doping | World Anti-Doping Agency. Accessed January 6, 2022. <https://www.wada-ama.org/en/questions-answers/blood-doping>
5. Caillaud C, Comes P, Bouix D, Mercier J. Does haemorrhology explain the paradox of hypoxemia during exercise in elite athletes or thoroughbred horses? *Clin Hemorheol Microcirc*. 2003;26(3):175-181. Accessed January 6, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12082248/>
6. Camacho Garcia A. Combinación lineal de variables aleatorias independientes | UPV - YouTube. Universidad Politécnica de Valencia - UPV. Published January 18, 2021. Accessed January 4, 2022. <https://www.youtube.com/watch?v=vne1ESAFc7w>
7. Camacho Garcia A. Estimación de la media: Normal vs t-Student | UPV - YouTube. Universitat Politècnica de València - UPV. Published November 4, 2021. Accessed January 4, 2022. <https://www.youtube.com/watch?v=4biT9Vn0hBs>
8. Corporation WT. AIS sports supplement framework glycerol (glycerine or glycerin). Aust Inst Sport. Published online 2021. [https://www.ais.gov.au/\\_data/assets/pdf\\_file/0008/1000502/Sport-supplement-fact-sheets-Glycerol-v4.pdf](https://www.ais.gov.au/_data/assets/pdf_file/0008/1000502/Sport-supplement-fact-sheets-Glycerol-v4.pdf)
9. Couits A, Reaburn P, Mummary K, Holmes M. The Effect of Glycerol Hyperhydration on Olympic Distance Triathlon Performance in High Ambient Temperatures. *Int J Sport Nutr Exerec Metab*. 2002;12(1):105-119.
10. E422 - Glicerol • ADITIVOS ALIMENTARIOS. Aditivos Alimentarios. Accessed January 8, 2022. <https://www.aditivos-alimentarios.com/2016/01/E422.html>
11. Freund BJ, Montain SJ, Young AJ, et al. Glycerol hyperhydration: hormonal, renal, and vascular fluid responses. *J Appl Physiol*. 1995;79(6):2069-2077. doi:10.1152/JAPPL.1995.79.6.2069
12. Glycerin: Uses, Interactions, Mechanism of Action | DrugBank Online. Accessed January 9, 2022. <https://go.drugbank.com/drugs/DB09462>
13. Goulet EDB, Robergs RA, Labrecque S, Royer D, Dionne JJ. Effect of glycerol-induced hyperhydration on thermoregulatory and cardiovascular functions and endurance performance during prolonged cycling in a 25 °C environment. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2006;31(2):101-109. doi:10.1139/h05-006
14. Hitchens S, Martin DT, Burke L, et al. Glycerol hyperhydration improves cycle time trial performance in hot humid conditions. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1999;80(5):494-501. doi:10.1007/s004210050623
15. Kato T, Hayashi Y, Inoue K, Yuasa H. Functional characterization of the carrier-mediated transport system for glycerol in everted sacs of the rat small intestine. *Biol Pharm Bull*. 2004;27(11):1826-1830. doi:10.1248/BBP.27.1826
16. Kilpi T, et al. Oral glycerol and intravenous dexamethasone in preventing neurologic and audiologic sequelae of childhood bacterial meningitis. The Finnish Study Group. *Pediatr Infect Dis J*. 1995 Apr;14(4):270-8.
17. Knechtle B, Chlibkova D, Nikolaidis PT. [Exercise-Associated Hyponatremia in Endurance Performance]. *Praxis (Bern 1994)*. 2019;108(9):615-632. doi:10.1024/1661-8157/a003261
18. Koehler K, Braun H, de Marces M, et al. Glycerol administration before endurance exercise: Metabolism, urinary glycerol excretion and effects on doping-relevant blood parameters. *Drug Test Anal*. 2014;6(3):202-209. doi:10.1002/dta.1446
19. Koehler K, Braun H, de Marces M, et al. Glycerol administration before endurance exercise: metabolism, urinary glycerol excretion and effects on doping-relevant blood parameters. *Drug Test Anal*. 2014;6(3):202-209. doi:10.1002/DTA.1446
20. Latzka WA, Sawka MN, Montain SJ, et al. Hyperhydration: thermoregulatory effects during compensable exercise-heat stress. *J Appl Physiol*. 1997;83(3):860-866. doi:10.1152/JAPPL.1997.83.3.860
21. Latzka WA, Sawka MN, Montain SJ, et al. Hyperhydration: tolerance and cardiovascular effects during uncompensable exercise-heat stress. *J Appl Physiol*. 1998;84(6):1858-1864. doi:10.1152/JAPPL.1998.84.6.1858
22. Liu J, et al. Feeding glycerol-enriched yeast culture improves performance, energy status, and heat shock protein gene expression of lactating Holstein cows under heat stress. *J Anim Sci*. 2014 Jun;92(6):2494-502.
23. Lyons T, Riedesel M, Meuli L, Chick T. Effects of glycerol-induced hyperhydration prior to exercise in the heat on sweating and core temperature. *Med ans Sci Sport Exerec*. 1990;22(4):477-483.
24. Magal M, Webster MJ, Sistrunk LE, Whitehead MT, Evans RK, Boyd JC. Comparison of glycerol and water hydration regimens on tennis-related performance. *Med Sci Sports Exerec*. 2003;35(1):150-156. doi:10.1097/00005768-200301000-00023
25. Mantorola C, Asenjo-Lobos C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia: Niveles de evidencia y grados de recomendación de uso actual. *Rev Chilena Infectol*. 2014;31(6):705-718. doi:10.4067/S0716-10182014000600011
26. Miller JM, Coyle EF, Sherman WM, et al. Effect of glycerol feeding on endurance and metabolism during prolonged exercise in man. *Med Sci Sports Exerec*. 1983;15(3):237-242. doi:10.1249/00005768-198315030-00010
27. Montner P, Stark DM, Riedesel ML, et al. Pre-exercise glycerol hydration improves cycling endurance time. *Int J Sports Med*. 1996;17(1):27-33. doi:10.1055/s-2007-972804
28. Montner P, Zou Y, Robergs R, et al. Glycerol hyperhydration alters cardiovascular and renal function. *J Exerec Physiol Online*. 1999;2(1):1-10.
29. National Center for Biotechnology Information (NCBI). Compound Summary: Glycerol. 2002. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Glycerol>
30. Nelson JL, Robergs RA. Exploring the potential ergogenic effects of glycerol hyperhydration. *Sport Med*. 2007;37(11):981-1000. doi:10.2165/00007256-200737110-00005
31. Nelson JL, Robergs RA. Exploring the potential ergogenic effects of glycerol hyperhydration. *Sports Med*. 2007;37(11):981-1000. doi:10.2165/00007256-200737110-00005
32. Nishijima T, Tashiro H, Kato M, et al. Alleviation of Exercise-induced Dehydration under Hot Conditions by Glycerol Hyperhydration. *Int J Sport Heal Sci*. 2007;5(November):32-41. doi:10.5432/ijshs.5.32
33. Peltola H, et al. Hearing impairment in childhood bacterial meningitis is little relieved by dexamethasone or glycerol. *Pediatrics*. 2010 Jan;125(1):e1-8.
34. Riedesel ML, Allen DY, Peake GT, Al-Qattan K. Hyperhydration with glycerol solutions. *J Appl Physiol*. 1987;63(6):2262-2268. doi:10.1152/JAPPL.1987.63.6.2262
35. Robergs RA, Griffin SE. Glycerol: Biochemistry, pharmacokinetics and clinical and practical applications. *Sport Med*. 1998;26(3):145-167. doi:10.2165/00007256-199826030-00002
36. Robertson S. SIDS Initial Assessment Report for 7th SIAM: Glycerol CAS N°: 56-81-5. OECD Existing Chemicals Database. 2002. Disponible en: <https://hpvchemicals.oecd.org/UI/handler.axd?id=e4d7a697-7e45-4e5a-820c-0c05d95039bf>
37. Saleem AM, et al. Effect of glycerol supplementation during early lactation on milk yield, milk composition, nutrient digestibility and blood metabolites of dairy buffaloes. *Animal*. 2018 Apr;12(4):757-763.
38. Sánchez E. Coeficiente de correlación Tau de Kendall - YouTube. Published November 10, 2019. Accessed January 4, 2022. <https://www.youtube.com/watch?v=vLup-chJuXk>
39. Shephard RJ. Responses of the human spleen to exercise. *J Sports Sci*. 2016;34(10):929-936. doi:10.1080/02640414.2015.1078488
40. Singhi S, et al. Increase in serum osmolality is possible mechanism for the beneficial effects of glycerol in childhood bacterial meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2008 Oct;27(10):892-6.
41. Sommer S, Nau R, Wieland E, Prange HW. Pharmacokinetics of glycerol administered orally in healthy volunteers - PubMed. *Arzneimittelforsch*. 1993;43(7):744-747. Accessed January 9, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8369006/>
42. Tiller NB, Roberts JD, Beasley L, et al. International Society of Sports Nutrition Position Stand: nutritional considerations for single-stage ultra-marathon training and racing. *J Int Soc Sports Nutr*. 2019;16(1). doi:10.1186/S12970-019-0312-9
43. Van Rosendal SP, Osborne MA, Fassett RG, Coombes JS. Guidelines for glycerol use in hyperhydration and rehydration associated with exercise. *Sport Med*. 2010;40(2):113-139. doi:10.2165/11530760-000000000-00000