

Universitat de Lleida  
Facultat de Medicina  
Grau en Nutrició Humana i Dietètica

**Diferencias en los Efectos Ergogénicos en el  
Rendimiento Deportivo según la Ingesta de  
Cafeína y la Base Genética**

**Autor: Carles Teruel Alarcón, 47751661G**

**Curso 2020/2021**

# **Diferencias en los Efectos Ergogénicos en el Rendimiento Deportivo según la Ingesta de Cafeína y la Base Genética**

Trabajo Final de Grado presentado por: Carles Teruel Alarcón, 47751661G

Marina  
Laplana  
Lafaja

Firmado digitalmente por Marina Laplana Lafaja  
Fecha: 2021.06.10 22:32:54 +02'00'

Tutor: Marina Laplana Lafaja

# Índice

1. Introducción.....	10
2. Marco teórico.....	11
2.1. Cafeína .....	11
2.2. Fuentes de cafeína.....	11
2.3. Absorción.....	12
2.4. Metabolismo .....	14
2.5. Oxidación de las grasas.....	15
2.6. Glucosa en sangre.....	16
2.7. Catecolaminas .....	16
2.8. Balance de fluidos e iónico.....	17
2.9. Antagonismo de los receptores de adenosina .....	17
2.10. Dolor percibido y esfuerzo percibido.....	18
2.11. <i>CYP1A2</i> y <i>ADORA2A</i> y efectos ergogénicos agudos .....	18
2.12. Uso crónico de la cafeína y efectos ergogénicos agudos.....	21
3. Antecedentes de estudio.....	23
4. Justificación .....	24
5. Objetivos.....	25
6. Metodología .....	26
6.1. Criterios de inclusión .....	26
6.2. Fuentes de información.....	26
6.3. Estrategias de búsqueda.....	26
6.4. Selección y clasificación de estudios.....	27
6.5. Definición de las variables de estudio.....	27
6.6. Proceso de extracción de datos.....	28
7. Resultados .....	29
7.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica.....	29
7.2. Resultados de evidencias .....	30
8. Contenido de la revisión y discusión .....	31
Estudios sin efectos ergogénicos de la variabilidad genética de <i>CYP1A2</i> según la ingesta de cafeína .....	31
Estudios con efectos ergogénicos de la variabilidad genética de <i>CYP1A2</i> según la ingesta de cafeína .....	33
Estudios que incluyen <i>ADORA2A</i> y <i>CYP1A2</i> .....	37
Discusión general .....	40

<b>9. Conclusiones</b> .....	44
<b>10. Bibliografía</b> .....	45

## Índice de tablas

<b>Tabla 1.</b> Artículos analizados en este estudio.....	30
<b>Tabla 2.</b> Tests utilizados en los artículos. ....	33
<b>Tabla 3.</b> Tests utilizados en los siguientes artículos. ....	37
<b>Tabla 4.</b> Tests utilizados en los últimos artículos.....	40
<b>Tabla 5.</b> Información sobre los estudios.....	43

## Índice de ilustraciones

<b>Ilustración 1.</b> Cantidad de cafeína según la forma de tomarla.....	12
<b>Ilustración 2.</b> Evolución de la concentración de cafeína en saliva. ....	13
<b>Ilustración 3.</b> Recorrido de la cafeína en el organismo. ....	15
<b>Ilustración 4.</b> Estructura de CYP1A2.....	19
<b>Ilustración 5.</b> Frecuencia de los alelos en CYP1A2.....	20
<b>Ilustración 6.</b> Estructura de ADORA2A.....	20
<b>Ilustración 7.</b> Frecuencia de los alelos en ADORA2A.....	21
<b>Ilustración 4.</b> Grado de recomendación de artículos científicos. ....	28
<b>Ilustración 5.</b> Diagrama de flujo.....	29

### **Listado de abreviaturas**

ADORA2A: Receptor de Adenosina A2A

ATP: Adenosina trifosfato

BVS: Biblioteca Virtual de Salud

CYP: Citocromo P450

CYP1A2: Citocromo P450 1A2

PVT: prueba de vigilancia psicomotora

RM: Repetición máxima

## Resumen

La cafeína es una metilxantina con efectos fisiológicos agudos en el organismo que aumentan el rendimiento deportivo. Debido a esto, es utilizada ampliamente en diferentes disciplinas. Se cree que la genética de las enzimas que metabolizan la cafeína puede variar los resultados de los efectos obtenidos. Por ello, este trabajo tiene como objetivo realizar una revisión de la literatura científica para describir cuáles son las diferencias en los efectos ergogénicos de la cafeína en el rendimiento deportivo dependiendo de la variabilidad genética de las enzimas *CYP1A2* y *ADORA2A*. Para ello, se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, Cochrane Library y BVS y se escogieron los artículos que cumplían los criterios de inclusión. La búsqueda terminó con una selección de 10 artículos con los que se realizó la revisión. Los individuos que toman cafeína suelen tener un aumento del rendimiento deportivo. Los homocigotos AA para *CYP1A2* y TT para *ADORA2A* suelen tener mayores efectos en el rendimiento en algunos de los tests, aunque en la mayoría no se encuentran diferencias significativas.

## Resum

La cafeína és una metilxantina amb efectes fisiològics aguts a l'organisme que fan augmentar el rendiment esportiu. A causa d'això, és utilitzada àmpliament en diferents disciplines. Es creu que la genètica dels enzims que metabolitzen la cafeína poden variar els resultats dels efectes obtinguts. Per això, aquest treball té com a objectiu realitzar una revisió de la literatura científica per a descriure quines són les diferències dels efectes ergogènics de la cafeína al rendiment esportiu depenent de la variabilitat genètica dels enzims *CYP1A2* i *ADORA2A*. Es va realitzar una cerca a les bases de dades PubMed, Cochrane Library i BVS i es van escollir els articles que entraven dins dels filtres i dels criteris d'inclusió i d'exclusió. La cerca va acabar amb una selecció de 10 articles amb els que es va realitzar la revisió. Els individus que prenen cafeína solen tenir un augment del rendiment esportiu. Els homocigots AA per a *CYP1A2* i TT per a *ADORA2A* solen tenir majors efectes en el rendiment en alguns dels tests, mentre que a la majoria no es troben diferències significatives.

## Abstract

Caffeine is a metilxantine with acute physiologic effects in the organism that causes an increase in sport performance. For this reason, caffeine is widely utilized in different



disciplines. It's believed that the genetics of the enzymes that metabolize caffeine can vary the results of the obtained effects. Thus, the objective of this work is to perform a review of the scientific literature to describe which are the differences between the ergogenic effects of caffeine in sport performance depending on the *CYP1A2* and *ADORA2A* enzymes genetic variability. A search was made in PubMed, Cochrane Library and BVS databases and the articles that passed the filters and inclusion and exclusion criteria were chosen. The research ended with 10 articles selected to made the review. Individuals who take caffeine tend to have an increased sport performance. AA homozigots for *CYP1A2* and TT for *ADORA2A* tend to have greater effects in performance in some tests, while in the majority significative differences were not found.

# 1. Introducción

La cafeína pertenece al grupo de las metilxantinas. Tiene efectos fisiológicos a diferentes niveles, estimulando el sistema nervioso central, incrementando la producción de orina, disminuyendo la resistencia vascular periférica, incrementando las secreciones gástricas, activando el músculo cardíaco y produciendo una relajación del músculo liso. Además, la cafeína puede ser utilizada en el deporte como una ayuda ergogénica, es decir, como una forma de optimizar el rendimiento. Esta sustancia es la ayuda ergogénica más empleada para uso deportivo por deportistas de muchas disciplinas. Incluso, en algunas prácticas deportivas que tienen una duración mayor, se utiliza la ingesta de cafeína durante el desarrollo de la actividad. No obstante, también pueden suceder efectos negativos con dosis altas por encima de los 10 g, entre ellos, vómitos y convulsiones. La recuperación de estos síntomas suele ser sobre las 6 horas. Aunque, en algunos casos, se observan efectos negativos en individuos con una ingesta de 1 g entre los que se incluyen dificultad para descansar, nerviosismo, irritabilidad, delirio, emesis, temblores y convulsiones (1–3).

Los efectos a nivel del sistema nervioso central son dados al reducirse la regulación de la excitación nerviosa ya que la cafeína actúa como antagonista competitivo del receptor de adenosina. Al llegar la cafeína a los receptores de adenosina, se incrementa la liberación de neurotransmisores, aumentando la tasa de activación muscular. También, se estimula la secreción de adrenalina, se altera la utilización de varios substratos, aumenta la liberación de iones celulares y disminuye la percepción de dolor. Todos estos pueden ser algunos de los efectos por los que la cafeína mejora el rendimiento (4).

Se ha estudiado la cafeína utilizando diferentes aproximaciones para medir los efectos producidos por su ingesta en la práctica deportiva, como tests de 1 repetición máxima (1RM), isocinéticas, de salto vertical, potencia y de resistencia (2).

Se reportan diferencias significativas entre individuos en los resultados tras la ingestión de cafeína. La diferencia de efectos es muy variable entre individuos, por lo que se asocian diferentes factores que pueden estar involucrados en estas diferencias como los tipos de metabolismo de la cafeína dependiendo del individuo, ser fumador o no, la edad y la genética (5).

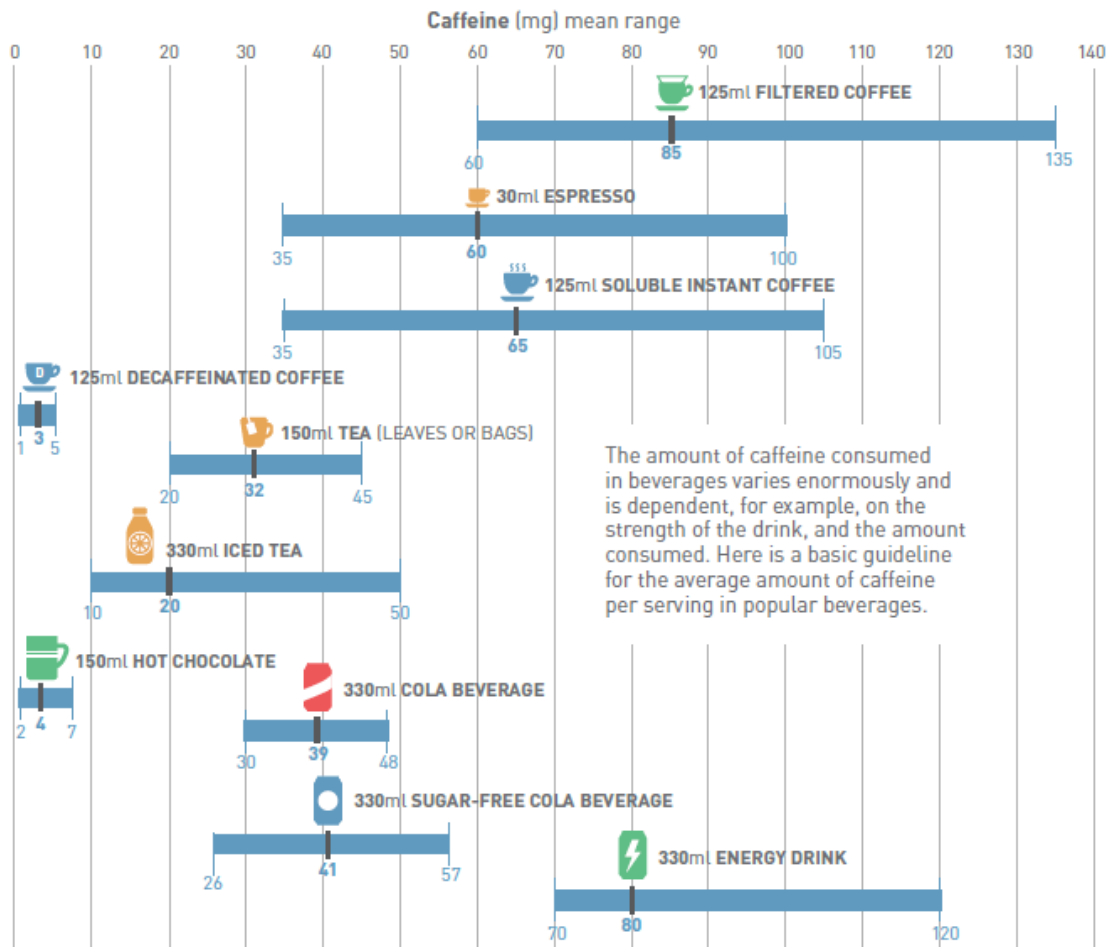
## **2. Marco teórico**

### **2.1. Cafeína**

La cafeína, o 1,3,7-trimetilxantina, es un compuesto químico, clasificado como droga psicoactiva de uso común en prácticamente toda la población adulta y, en algún caso, adolescente, que estimula el sistema nervioso central. Los efectos que produce su ingesta son la estimulación, estar más alerta y despierto, poder desarrollar actividades intelectuales durante más tiempo y reducción de los tiempos de reacción. El porcentaje de población adulta que consume cafeína a diario en Estados Unidos está cerca del 80%, con una media de 200 mg al día, e incluye diferentes productos que la contienen como el café (mayor fuente de consumo de cafeína) y el té (1,6).

### **2.2. Fuentes de cafeína**

Las principales fuentes de cafeína son las plantas del café, té, mate guaraná y cola, aunque existen más de 60 plantas (6). Muchos alimentos contienen cafeína, cada uno de éstos tiene diferentes dosis, como el café, el té, el chocolate, bebidas de cola, bebidas energéticas, cápsulas y chicles. Entre estas formas de ingesta, el café es la más conocida y utilizada. En este caso, existen diferentes formas de prepararlo, entre ellas están el café filtrado, el café espresso, el café instantáneo o el café descafeinado entre otros. Las dosis de cafeína que contienen estos productos también varía de uno a otro, y puede encontrarse en dosis altas como en el café filtrado, que puede llegar a contener hasta 108 mg/100 mL, o en dosis menores como en el café descafeinado o el chocolate caliente, que pueden tener dosis de 1 mg/100 mL (Ilustración 1). La cantidad de cafeína que contienen las distintas preparaciones depende, entre otros factores, de la variedad de los granos de café, el tueste, el molido y el método de preparación (cantidad de café utilizada, tiempo de contacto del café con el agua o su temperatura) (6,7).



**Ilustración 1.** Cantidad de cafeína según la forma de tomarla.

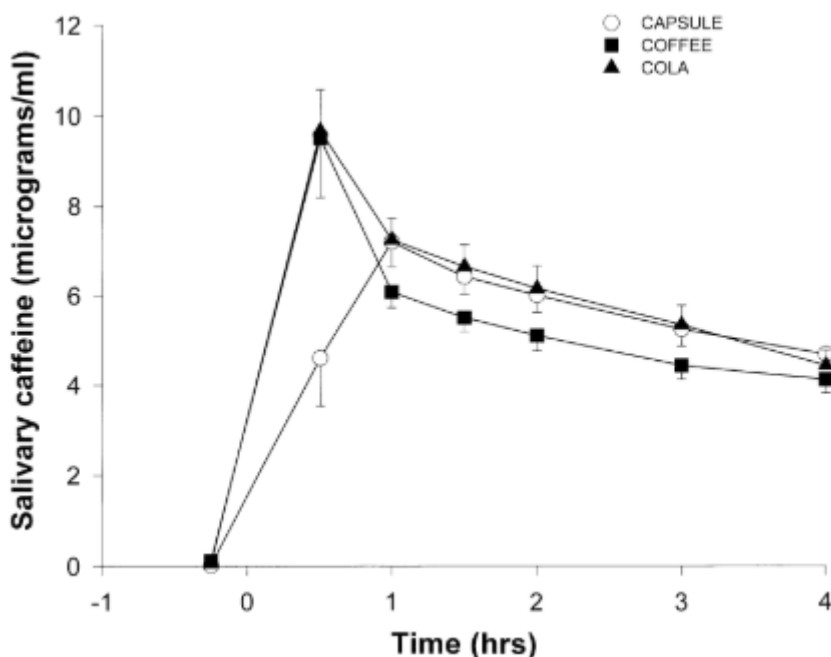
En azul, rango medio de cafeína (mg) por producto, en línea negra vertical, mediana del contenido de cafeína del mismo producto (7).

### 2.3. Absorción

Tras haber ingerido un producto con cafeína, la absorción variará para cada producto, por lo que el efecto podrá ser de diferente magnitud. Con la ingesta de café y con bebidas de cola se obtiene más rápido el incremento en saliva en comparación con cápsulas, aunque, con la utilización de cápsulas, se observa una concentración que alcanza un mayor tiempo de vida en el organismo en comparación con las bebidas y el café. La absorción intestinal de cafeína de administración oral se ve más elevada cuando proviene de chicles, después de café, de bebidas, y, por último, de cápsulas (Ilustración 2) (8).

El tiempo requerido desde el consumo hasta que se llega al pico subjetivo, en el que se miden el nerviosismo y otros efectos subjetivos, es de entre 85 y 110 minutos. La

cafeína llega a todos los tejidos, alcanzando el pico en sangre entre los 15 y 120 minutos tras la ingestión oral, lo cual puede estar influenciado por la vía de administración de la cafeína por ejemplo, por la forma en la que se ha administrado, otros componentes de la dieta o la genética del individuo. Su vida media es de 4 a 6 horas, dependiendo de la dosis y de las variaciones en las secreciones, si el sujeto es fumador o usa anticonceptivos orales (Ilustración 2) (8,9).



**Ilustración 2.** Evolución de la concentración de cafeína en saliva.

*Evolución de la concentración de cafeína en saliva tras la administración de 400 mg de cafeína mediante 3 formas diferentes de ingesta (8).*

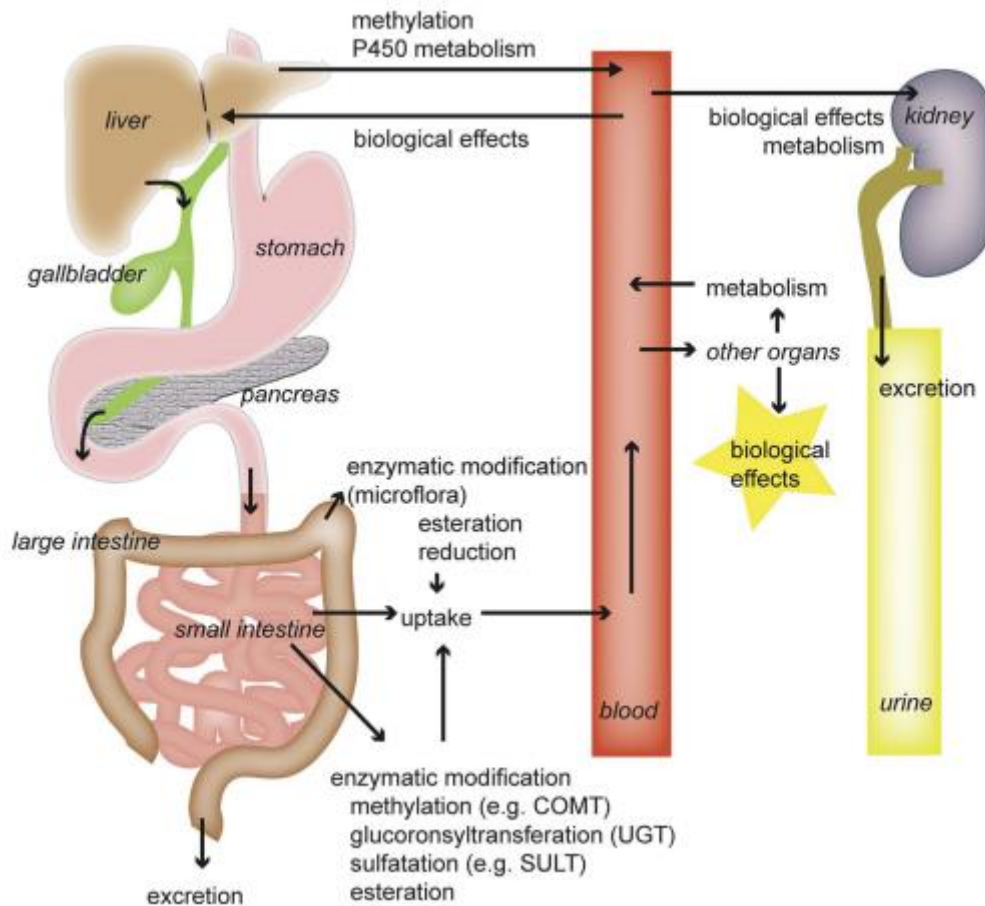
Los chicles de cafeína son muy utilizados en la actualidad, ya que es una manera rápida de administrarla. Los chicles tienen ciertas ventajas frente a una ingesta líquida. Al masticar, el chicle libera la cafeína en la boca y se cree que esta se absorbe a través de la cavidad bucal, siendo un proceso mucho más rápido que la absorción intestinal debido a la vascularización existente que facilita la entrada de agentes hidrofóbicos de bajo peso molecular. Al tener una absorción más rápida, el efecto obtenido tiende a tener una menor duración. La absorción de la cafeína proveniente de los chicles depende de diferentes características, como el pH, la dosis de cafeína y la composición del chicle (10). Al parecer, la duración de masticado del chicle y las dosis que estos contengan tienen que ver con los resultados que se obtienen en los efectos ergogénicos, ya que masticar el chicle durante menos tiempo resulta en una menor

liberación de cafeína. Con 10 minutos de masticación ya se llega a liberar un 90% de la cantidad de cafeína (23).

## **2.4. Metabolismo**

La cafeína se metaboliza en el organismo y la cantidad que se excreta sin cambio en orina es menor al 3% . El metabolismo de la cafeína se produce principalmente en el hígado por la enzima citocromo P450 (*CYP*), concretamente la citocromo P450 1A2 (*CYP1A2*) se encarga del metabolismo de más del 95% de éste compuesto. Esta enzima transforma la cafeína en paraxantina, teofilina y teobromina, las cuales son las responsables de la mejora de distintas capacidades para el ejercicio. Más específicamente, la teobromina aparece como una 1-N-demetilación que resulta del 7-8% de la ingesta y otro 15% aparece en forma de ácido 1,3,7-trimetilúrico mediante la C-8 hidroxilación de la cafeína. También, existe cierta evidencia de que el metabolismo de la cafeína puede darse dentro del sistema nervioso central mediante la expresión y actividad de la citocromo P450 (4,12).

La mayor parte de metabolitos provenientes de la cafeína que se excretan por la orina son 1-metilxantina, ácido 1-metilúrico, 5-acetilamino-6-formilamino-3-metiluracil y ácido 1,7-dimetilúrico. Éstos son formados por la acción de diferentes *CYP*, aunque el principal es el *CYP1A2* (Ilustración 3) (12).



**Ilustración 3.** Recorrido de la cafeína en el organismo.

Órganos donde se produce la absorción de la cafeína, llegada a diferentes órganos, metabolismo y excreción (13).

Existen individuos en los que el metabolismo de la cafeína se produce de una manera más rápida, por lo que tienen efectos de duración más corta, pudiendo llegar a tomar café varias veces al día, a estos individuos se les llama metabolizadores rápidos. En cambio, los metabolizadores lentos son aquellos sujetos que metabolizan más despacio la cafeína, por lo que la cafeína y sus efectos permanecen en el cuerpo durante más tiempo y sus efectos pueden ser más pronunciados (7).

## 2.5. Oxidación de las grasas

El consumo de cafeína produce un aumento de la movilización y de la utilización de los ácidos grasos libres debido al alto nivel de catecolaminas que produce la ingesta de cafeína. Estas producen un ahorro de glicógeno durante la actividad física y producen una disminución de la fatiga, aumentando el rendimiento, además de producir un

aumento del metabolismo de los lípidos. Esto resulta en un aumento del sustrato para la producción de energía durante la actividad física, ahorrando glicógeno en las células musculares, pudiendo así, retrasar la fatiga en ejercicios de resistencia. En sangre se encuentra una mayor concentración de glicerol y de ácidos grasos tras el consumo de cafeína, sugiriendo un aumento de la lipólisis del tejido adiposo. El consumo de dosis más elevadas produce un aumento de los niveles en sangre de ácidos grasos libres (14).

## **2.6. Glucosa en sangre**

Durante el ejercicio, la glucosa en sangre aumenta, al igual que los músculos necesitan más glucosa. La cafeína parece tener un efecto en el que, a partir de las catecolaminas y, particularmente, el cortisol, la sensibilidad a la insulina disminuye, provocando un aumento de la glucosa en sangre. No obstante, el efecto que puede verse en el aumento de los niveles de glucosa en sangre puede tener que ver con el aumento del estímulo de glucogenólisis y de gluconeogénesis al incrementarse los niveles de adrenalina y cortisol. El receptor de adenosina del cual es agonista la cafeína podría producir un efecto regulador de la captación de glucosa mediada por insulina y de la síntesis de glucógeno que supondría, produciendo una captación de glucosa menor. El receptor A1 de adenosina está involucrado en la señalización de la insulina, este receptor podría ser el responsable de la menor captación muscular de la glucosa cuando ha habido una ingesta de cafeína, dando unos niveles de glucosa en sangre más elevados (15).

## **2.7. Catecolaminas**

La adrenalina es una catecolamina que se ve elevada en sangre al tener una activación mayor del sistema nervioso simpático. La cafeína produce este aumento del sistema nervioso simpático, llevando así a un aumento de la adrenalina. Esto ocurre al ingerir altas o moderadas dosis de cafeína. La cafeína sirve como inhibidor competitivo no selectivo de fosfodiesterasas, las cuales hidrolizan los enlaces fosfodiéster de moléculas como la adenosina cíclica monofosfato, inhibiendo su degradación. Estas tienen un rol vital en la cascada de la adrenalina. El aumento de la adrenalina se acompaña por un incremento de los tiempos de fatiga, aunque no hay cambios en los niveles de glucógeno que se encuentra en el músculo. Por lo que el aumento de rendimiento no se debe a una depleción mayor de glucógeno y que el efecto de la cafeína es el que hace aumentar el rendimiento, no las catecolaminas (16).



## **2.8. Balance de fluidos e iónico**

Durante el ejercicio se produce un cambio en la homeostasis de la célula muscular. El potasio sale de la célula muscular cuando se contrae el músculo y el sodio y el agua entran como resultado de la despolarización. El aumento de las concentraciones extracelulares de potasio y una reducción del potencial de membrana en descanso se produce tras las contracciones musculares continuadas, disminuye la producción de fuerza y aumenta la fatiga muscular. La cafeína incrementa el potasio en plasma debido a una estimulación de las bombas de sodio/potasio (17).

La movilización de calcio del retículo sarcoplasmático se mejora con la cafeína, al igual que la sensibilidad de las miofibrillas al calcio y la inhibición de fosfodiesterasa aumentando la adenosina cíclica monofosfato en el músculo, lo cual, puede aumentar el rendimiento y la contracción muscular. La cafeína también disminuye el umbral del potencial de acción que activa la contracción muscular (17).

Unas dosis elevadas por encima de 250 mg de cafeína dan un efecto diurético, aunque los individuos que la consumen de manera habitual acaban desarrollando niveles de tolerancia y ven disminuidos sus efectos de forma que se necesita una ausencia de la sustancia para volver a tener esta acción. El pH se ve aumentado durante las horas posteriores de ingerir cafeína para después volver a la normalidad tras unas 8 horas. También, hay un aumento de la excreción de sodio y potasio y una pérdida de porcentaje de agua del cuerpo (18,19).

## **2.9. Antagonismo de los receptores de adenosina**

La adenosina proviene de la liberación de adenosina trifosfato (ATP), adenosina difosfato y de la adenosina monofosfato, ya que, al realizar ejercicio, la adenosina se separa del fosfato y pasa a estar a nivel muscular y cerebral. Esta adenosina provoca una inhibición de los tejidos al alcanzar cierto nivel al inhibir neurotransmisores, como la dopamina, el glutamato o la noradrenalina, provocando una disminución motora, una disminución de los reflejos y un aumento del cansancio. La cafeína es un antagonista de los receptores de adenosina, al tener este antagonismo, los efectos a corto plazo tienen que ver con los opuestos a la activación de estos receptores. Existen los receptores de adenosina A1, A2A, A2B y A3, los cuales se estimulan por acción de la adenosina. La ingesta de cafeína de manera crónica o aguda puede alterar a estos receptores. La activación a nivel cerebral depende de la sinergia que haya tenido con el receptor, ya que la cafeína, al unirse con estos receptores, dará efectos en las diferentes regiones del cerebro y del músculo, alterando los niveles de

neurotransmisores, los cuales inhibirán los efectos inhibitorios de la adenosina al llegar a estos receptores, pudiendo aumentar el rendimiento, disminuyendo la fatiga (20,21).

### **2.10. Dolor percibido y esfuerzo percibido**

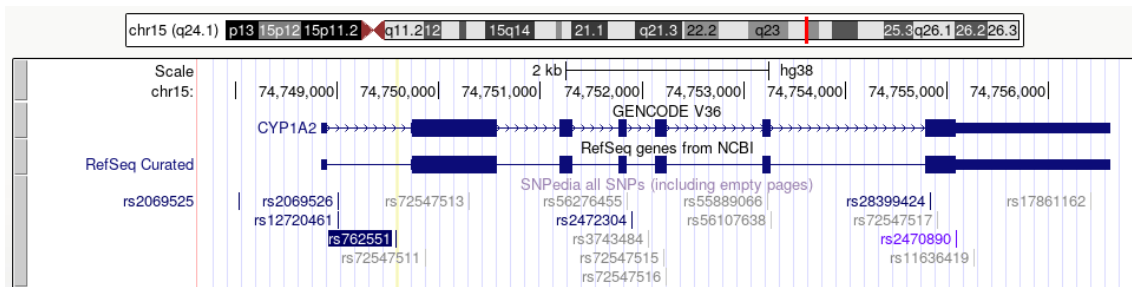
El dolor es un desorden de la salud que provoca una alteración de la expresión sensorial y motora, las cuales pueden ir acompañadas por una sensación de fatiga. Esto puede disminuir el rendimiento de la actividad física. La activación de los receptores de adenosina A1 y A2A y de una inhibición de la ciclooxigenasa producen un efecto antinociceptivo del dolor neuropático, nociceptivo e inflamatorio. La cafeína, al tener una estructura similar a la adenosina y competir con esta por los receptores antes mencionados, puede ser utilizada como una opción de reducción del dolor, bloqueando los receptores de adenosina centrales que señalizan el dolor o bloqueando los receptores de adenosina periféricos los cuales son aferentes sensoriales (22–24).

Las beta-endorfinas también tienen que ver en la percepción del dolor. Éstas son unos neurotransmisores de opioides endógenos que tienen un efecto analgésico que son liberados tras hacer ejercicio. Tras la ingesta de cafeína y de hacer ejercicio se ve un aumento en plasma de las beta-endorfinas en comparación con la realización de ejercicio solo, por lo que se sugiere que la cafeína puede mejorar el rendimiento disminuyendo el dolor (25).

Lo mencionado sobre el dolor se relaciona con el esfuerzo percibido, ya que a menor dolor menor sensación de esfuerzo percibido tendrá el individuo. Esto se puede observar en ejercicios de resistencia, aunque parece que en ejercicio de alta intensidad no se da esta reducción. En el ejercicio de alta intensidad aumenta el dolor de forma normal, pero añadir cafeína no parece tener esta reducción (26,27).

### **2.11. CYP1A2 y ADORA2A y efectos ergogénicos agudos**

El gen citocromo P450 1A2 o *CYP1A2* codifica la enzima responsable del 95% del metabolismo de la cafeína. La posición de *CYP1A2* se encuentra dentro del cromosoma 15, en 74.748.845-74.756.607 y se extiende 7.763 pares de bases (Ilustración 4) (28).



**Ilustración 4. Estructura de CYP1A2.**

En esta ilustración se puede observar una captura de pantalla del UCSC genome browser. En la parte alta se observa la representación de la posición dentro del cromosoma del gen CYP1A2, justo debajo se indica la escala y posición genómica. Se esquematiza la estructura del gen CYP1A2 según Gencode v36 y RefSeq, formado por 7 exones y 6 intrones. En la parte de debajo, se pueden observar los diferentes polimorfismos de CYP1A2 (28).

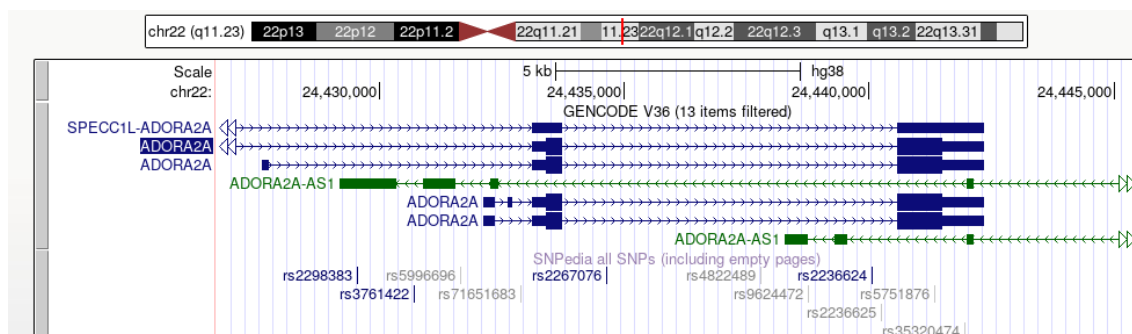
La posición 163 de este gen contiene un polimorfismo de un nucleótido o SNP con alelos A y C, y que muestra impactos en la velocidad con la que se metaboliza la cafeína, se denomina CYP1A2\*1F o rs762551. Los individuos que metabolizan la cafeína rápidamente son aquellos sujetos con el genotipo AA. Aquellos que tienen los genotipos AC y CC son tienden a ser de metabolismo lento para la cafeína. Las mutaciones de CYP1A2 que muestran alelos que tienen el metabolismo más lento son CYP1A2\*1L, CYP1A2\*1V, CYP1A2\*1W y CYP1A2\*1K. Los estudios muestran que los individuos con genotipo rs762551 AA tienen una mejora en la actividad física mientras que los AC y los CC no tienen este aumento, aunque algunos estudios expresan que los de genotipo AC pueden tener mejores aumentos después de la ingesta que aquellos con AA. Otros estudios no muestran diferencias significativas entre los diferentes genotipos (9,12).

Population	Group	Sample Size	Ref Allele	Alt Allele
<b>Total</b>	Global	68006	C=0.31865	A=0.68135, G=0.00000
<a href="#">European</a>	Sub	55140	C=0.29610	A=0.70390, G=0.00000
<a href="#">African</a>	Sub	5624	C=0.4404	A=0.5596, G=0.0000
<a href="#">African Others</a>	Sub	178	C=0.433	A=0.567, G=0.000
<a href="#">African American</a>	Sub	5446	C=0.4407	A=0.5593, G=0.0000
<a href="#">Asian</a>	Sub	138	C=0.406	A=0.594, G=0.000
<a href="#">East Asian</a>	Sub	116	C=0.431	A=0.569, G=0.000
<a href="#">Other Asian</a>	Sub	22	C=0.27	A=0.73, G=0.00
<a href="#">Latin American 1</a>	Sub	122	C=0.352	A=0.648, G=0.000
<a href="#">Latin American 2</a>	Sub	668	C=0.311	A=0.689, G=0.000
<a href="#">South Asian</a>	Sub	4890	C=0.4315	A=0.5685, G=0.0000
<a href="#">Other</a>	Sub	1424	C=0.3153	A=0.6847, G=0.0000

**Ilustración 5.** Frecuencia de los alelos del rs762551 de CYP1A2.

El alelo C de CYP1A2 es más o menos igual de frecuente dentro de todas las poblaciones. En todas, el alelo C es más infrecuente que el alelo A (28).

La variante del receptor de adenosina ADORA2A que se va a estudiar es el polimorfismo rs5751876. Se encuentra en el cromosoma 22, en 4.423.597-24.442.356 y se extiende 18.760 pares de bases (ilustración 6) (29).



**Ilustración 6.** Estructura de ADORA2A.

En esta ilustración se puede observar una captura de pantalla del UCSC genome browser. En la parte alta se observa la representación de la posición dentro del cromosoma del gen ADORA2A, justo debajo se indica la escala y posición genómica. Se esquematiza la estructura del gen ADORA2A según Gencode v36 y RefSeq, formado por 4 exones y 3 intrones. En la parte de abajo se pueden observar los diferentes polimorfismos de ADORA2A (29).

El genotipo TT se asocia a un consumo habitual menor de cafeína en comparación con los genotipos CC y CT, pronunciándose en mayor medida en fumadores. Los polimorfismos rs5751876 T, rs2298383 C y rs4822492 C se asocian a individuos que no toman cafeína habitualmente aumentando la ansiedad. El rs5751876 TT aumenta el nivel de ansiedad en mayor medida en aquellas personas que no fuman o que fuman de manera poco habitual. El haplotipo rs5751876-T:rs2298383-C:rs4822492-C

también es asociado a una mayor sensibilidad a la cafeína y a mayor insomnio con su consumo (12).

Population	Group	Sample Size	Ref Allele	Alt Allele
<a href="#">Total</a>	Global	34866	T=0.42196	C=0.57804
<a href="#">European</a>	Sub	26800	T=0.39280	C=0.60720
<a href="#">African</a>	Sub	3540	T=0.6178	C=0.3822
<a href="#">African Others</a>	Sub	122	T=0.697	C=0.303
<a href="#">African American</a>	Sub	3418	T=0.6150	C=0.3850
<a href="#">Asian</a>	Sub	168	T=0.554	C=0.446
<a href="#">East Asian</a>	Sub	112	T=0.527	C=0.473
<a href="#">Other Asian</a>	Sub	56	T=0.61	C=0.39
<a href="#">Latin American 1</a>	Sub	146	T=0.486	C=0.514
<a href="#">Latin American 2</a>	Sub	610	T=0.408	C=0.592
<a href="#">South Asian</a>	Sub	98	T=0.67	C=0.33
<a href="#">Other</a>	Sub	3504	T=0.4335	C=0.5665

**Ilustración 7.** Frecuencia de los alelos en ADORA2A.

*Los alelos de ADORA2A varían de frecuencia según la población, en algunas de ellas el alelo C es más frecuente que el alelo T (29).*

## 2.12. Uso crónico de la cafeína y efectos ergogénicos agudos

Dentro de la genética que responde a las variantes que pueden afectar al rendimiento tras la ingesta de cafeína, se ve que diferentes personas tienen diferentes efectos con la misma dosis. Además de esto, se ve que la cafeína regula los receptores de adenosina y que estos causan respuestas fisiológicas diferentes al tener una ingesta de cafeína habitual. También, al tener este hábito, se incrementa la velocidad de inducción de la enzima CYP1A2, al igual que la velocidad de metabolización de la cafeína. Los tiempos en los que ocurre esta habituación son desconocidos, aunque se sugiere que ya pueden pasar tras llevar 3 días en los que se consume. Por lo que conocer esto puede llegar a tener una importancia en el deporte que practican los atletas (30).

Diferentes estudios en los que se compara el efecto de la cafeína en el uso crónico con el uso en atletas que no consumen normalmente muestran diferentes resultados, en algunos no se encuentran diferencias y en otros se dice que la magnitud y la duración de los efectos son más altos en aquellos que no son habituales en el consumo de cafeína (30).

Las conclusiones que se atribuyen a estos estudios son que para aquellos atletas que tengan costumbre de tomar cafeína requerirán unas cantidades mayores de ésta, aunque esto puede traer problemas. Además, no se observan beneficios en los efectos más allá de 9 mg/kg y que, para estos atletas, aumentar la dosis no tenga los efectos esperados (30).

### **3. Antecedentes de estudio**

La cafeína es una sustancia de amplio consumo por gran parte de la sociedad. En el ámbito deportivo, es utilizada para aumentar el rendimiento y existen diferentes formas de tomarla intentando maximizar esos efectos que no son iguales en todo el mundo debido a diferencias en su absorción y en la base genética de las enzimas que la van a metabolizar según el individuo (1).

Los cambios en la tolerancia debidos al uso prolongado de la cafeína hacen necesario en los deportistas realizar periodos de carga y de mantenimiento, o de descarga, aumentando o disminuyendo la dosis según el momento de la temporada y la tolerancia que tengan en ese momento (2).

Las variantes genéticas en las enzimas que metabolizan la cafeína pueden producir que haya cambios en el rendimiento que podrían ser positivos o negativos. Además, también existen variaciones en los efectos secundarios entre los individuos, pudiendo disminuir el rendimiento (5).

## **4. Justificación**

La utilización de la cafeína en el deporte está ampliamente extendida y tiene una alta importancia en el rendimiento, por lo que los atletas y los nutricionistas tienen que tenerlo en cuenta para poder obtener mejores resultados. Los cambios en los resultados obtenidos en individuos con una base genética diferente, que le provocan diferencias en la metabolización de la cafeína, hacen que sea necesario estudiar que atletas pueden tener un beneficio y cuáles no.

Para este trabajo se realizará una revisión de la literatura mediante diferentes bases de datos en las que se buscará la evidencia existente en cuanto a los efectos ergogénicos que se pueden obtener de la cafeína dependiendo de la genética de cada individuo.



## 5. Objetivos

### Objetivo general

Describir cuales son los principales efectos ergogénicos asociados a la ingesta de cafeína dependiendo de la genética de cada individuo dentro del ámbito del rendimiento deportivo.

### Objetivos específicos

- Revisar la literatura sobre la cafeína.
- Conocer los efectos que produce la cafeína en el organismo.
- Identificar las mejoras en el rendimiento con la ingesta de cafeína.
- Identificar los cambios que suceden en el rendimiento tras ingerir cafeína según el genotipo.

## **6. Metodología**

Para realizar este trabajo se ha diseñado una revisión sistemática en la que se buscan las evidencias existentes sobre el tema escogido mediante la utilización de una serie de pautas (31).

### **6.1. Criterios de inclusión**

La búsqueda de los artículos ha sido realizada teniendo en cuenta unos criterios de inclusión y de exclusión.

Los criterios de inclusión que se utilizan para realizar la búsqueda bibliográfica en las diferentes bases de datos son:

- Las palabras clave tienen que estar incluidas dentro del título o del resumen del artículo.
- Los estudios escogidos deben ser estudios de cohortes o revisiones.
- El idioma del artículo debe ser en inglés, castellano o catalán.
- El artículo tendrá que encontrarse en descarga gratuita.
- El artículo debe ser sobre el ejercicio y sobre la cafeína y su genética.

### **6.2. Fuentes de información**

Este trabajo se elabora realizando una revisión de múltiples artículos obtenidos de diferentes bases de datos para analizar los distintos estudios y generar una discusión de los resultados encontrados. Las bases de datos que se han utilizado son: PubMed, Cochrane Library y BVS (Biblioteca virtual de salud).

### **6.3. Estrategias de búsqueda**

La búsqueda de información se ha realizado en diferentes bases de datos de PubMed, Cochrane Library y Biblioteca Virtual de Salud (BVS) para elaborar el estudio y cumplir los objetivos del trabajo.

Las palabras clave que se han utilizado son:

- Caffeine
- Genetics
- Genotype
- CYP1A2
- ADORA2A
- Exercise
- Jump
- Power

- Endurance
- Force

Con estas palabras clave y los operadores booleanos se hará la búsqueda haciendo una combinación de éstas.

```
(((((((((caffeine[Title/Abstract] AND (genetics[Title/Abstract]) OR
(genotype[Title/Abstract]) OR (CYP1A2[Title/Abstract]) OR
(ADORA2A[Title/Abstract]) AND (exercise[Title/Abstract]) OR (jump[Title/Abstract])
OR (endurance[Title/Abstract]) OR (power[Title/Abstract]) OR (force[Title/Abstract])
```

Además, se utilizarán los filtros de que las palabras clave tienen que aparecer en el título o en el abstract, de clinical trial, de descarga libre y de publicación menor a 5 años.

#### **6.4. Selección y clasificación de estudios**

Tras la selección de los artículos que hayan pasado los criterios de inclusión, se leyeron los resúmenes de éstos y se analizaron las conclusiones de los artículos para poder hacer la selección definitiva para definir si el artículo correspondía con el tema escogido y daba la información que se buscaba para realizar la revisión.

#### **6.5. Definición de las variables de estudio**

Los artículos escogidos tras la selección utilizando la estrategia de búsqueda antes mencionada serán analizados y se recopilarán los datos de cada uno de ellos.

Las variables que se tienen en cuenta para este trabajo son la base de datos donde se encuentren, la revista en la que hayan sido publicados, el año y el idioma de publicación. A parte, se evalúa el grado de evidencia científica y el nivel de evidencia científica.

Para analizar el grado de recomendación y el nivel de evidencia de cada estudio, se utiliza una tabla en la que se dictamina el nivel de evidencia y el grado de recomendación según el tipo de evidencia científica del estudio. El tipo de evidencia científica varía según el diseño, el análisis y el número de población (32).

Nivel	Tipo de evidencia científica	Grado de recomendación	
Ia	La evidencia científica procede de metaanálisis de ensayos clínicos aleatorios	A	+ ↓ -
Ib	La evidencia científica procede de, al menos, un ensayo clínico aleatorio		
IIa	La evidencia científica procede de, al menos, un estudio prospectivo comparativo sin aleatorización y bien diseñado	B	
IIb	La evidencia científica procede de, al menos, un estudio cuasi experimental bien diseñado		
III	La evidencia científica procede de estudios observacionales bien diseñados	C	
IV	La evidencia científica procede de documentos u opiniones de comités de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio		

**Ilustración 8.** Grado de recomendación de artículos científicos.

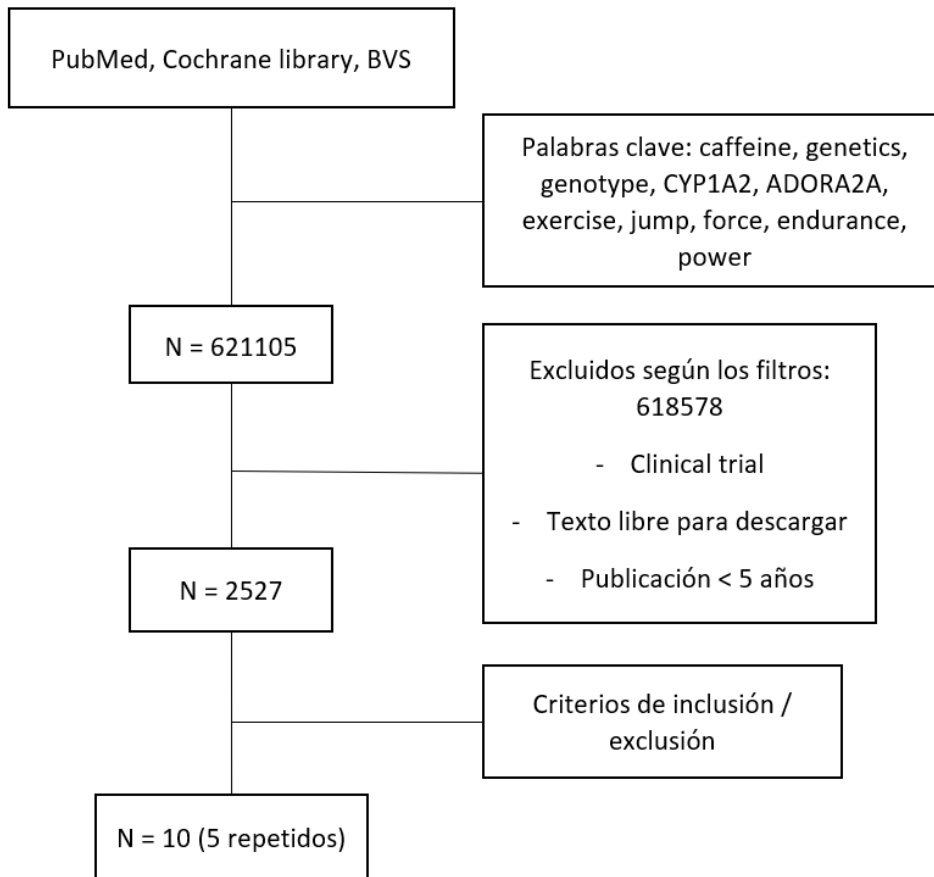
Grado de recomendación y de nivel de evidencia según el tipo de evidencia científica (32).

## 6.6. Proceso de extracción de datos

Para realizar el proceso de extracción de datos, se llevó a cabo una lectura completa de los artículos para extraer la información necesaria de cada uno para hacer la revisión.

## 7. Resultados

### 7.1. Resultado de la búsqueda bibliográfica



**Ilustración 9.** Diagrama de flujo.

Diagrama de flujo desde la búsqueda bibliográfica en las bases de datos hasta el número final de artículos analizados en la revisión. BVS: Biblioteca Virtual de Salud.

La búsqueda inicial en las bases de datos de PubMed, Cochrane Library y BVS utilizando los criterios descritos previamente resultó en 621.105 artículos encontrados con las palabras clave en el título o en el resumen de los mismos.

Tras esta primera búsqueda, se aplicaron los filtros de clinical trial, texto libre para descarga y que el artículo estuviera publicado en los últimos 5 años. Los filtros excluyen un total de 618.578, dejando 2.527 artículos.

Por último, se aplicaron los criterios de inclusión, revisando los títulos, resúmenes y conclusiones de los artículos para asegurar que los artículos tuvieran relación con el tema a tratar. El resultado final de la búsqueda bibliográfica resultó en 15 artículos, 5 de los cuales aparecieron repetidos, por lo que se han analizado 10 artículos originales en esta revisión (ilustración 9).

## 7.2. Resultados de evidencias

REFERENCIA	TIPO DE ESTUDIO	CALIDAD DE LA EVIDENCIA	RESULTADO PRINCIPAL
(9)	Cohortes	Ib	Aumento agudo del rendimiento en ejercicios de fuera, salto y sprint tras la ingesta de cafeína, sin diferencias entre genotipos AA y AC/CC de <i>CYP1A2</i> .
(33)	Cohortes	Ib	Los genotipos que contenían el alelo C de <i>ADORA2A</i> exhibieron respuestas ergogénicas tras la ingesta de cafeína.
(34)	Cohortes	Ib	Aumentos del rendimiento global. Lanzamiento de balón más lejano en homocigotos AA del gen <i>CYP1A2</i> . Los efectos ergogénicos agudos no son modulados por los genotipos de <i>CYP1A2</i> ni <i>ADORA2A</i> .
(35)	Cohortes	Ib	La cafeína mejora la resistencia muscular y el rendimiento aeróbico en atletas adolescentes, aunque sus efectos no son dependientes del genotipo de <i>CYP1A2</i> .
(36)	Cohortes	Ib	La cafeína tuvo mayores efectos en los individuos de genotipo de metabolización rápida de la cafeína en el tiempo de reacción, sin otras diferencias entre genotipos de <i>CYP1A2</i> y <i>ADORA2A</i> .
(37)	Cohortes	Ib	La cafeína mejora los tiempos de los individuos con genotipo AA de <i>CYP1A2</i> , disminuyó la resistencia de aquellos con CC y no hubo diferencias en los de AC.
(38)	Cohortes	Ib	Las variantes genéticas de <i>CYP1A2</i> no afectan los efectos ergogénicos en diferentes ejercicios tras la ingesta de una dosis moderada de cafeína.
(39)	Casos y controles	Ila	Los polimorfismos de <i>CYP1A2</i> – 163C>A alteran los efectos ergogénicos mínimamente tras una dosis moderada de cafeína en jugadores de básquet.
(40)	Cohortes	Ib	Los genotipos AA y AC del gen <i>CYP1A2</i> mejoraron en los tests a las 10 de la mañana en comparación con a las 10 de la tarde tras la ingesta de cafeína de forma oral y de enjuague.
(41)	Cohortes	Ib	Los individuos con genotipo AA del gen <i>CYP1A2</i> son capaces de llevar a cabo un mayor volumen total de ejercicios de fuerza en comparación con aquellos que tienen el alelo C.

**Tabla 1.** Artículos analizados en este estudio.

Según la clasificación explicada en la metodología, los artículos seleccionados para este trabajo tienen un grado de recomendación y un nivel de evidencia científica de (ilustración 8):

- Artículos con nivel de evidencia científica Ib → 9 (grado de recomendación A)
- Artículos con nivel de evidencia científica Ila → 1 (grado de recomendación B)

## 8. Contenido de la revisión y discusión

En la revisión efectuada se han observado diferencias en las metodologías y en los resultados de los artículos seleccionados. Los estudios varían en cuanto a los genes que se investigan, unos se centran en los genotipos del gen *CYP1A2* y otros en los del *ADORA2A*. Además, existe una variedad de ejercicios seleccionados para testar los resultados en el rendimiento tras la ingesta de cafeína (tabla 5).

La discusión se divide en 3 bloques que se discutirán por separado. Los dos primeros bloques incluyen artículos que investigan únicamente sobre *CYP1A2*, mientras que en el último bloque se unirán los artículos que hablan solo de *ADORA2A* con los que tratan de ambos.

### **Estudios sin efectos ergogénicos de la variabilidad genética de *CYP1A2* según la ingesta de cafeína**

Un estudio llamado *CYP1A2 genotype and acute effects of caffeine on resistance exercise, jumping, and sprinting performance* escogió a 22 participantes que practicaban ejercicio de fuerza para evaluar el papel de la variabilidad genética del gen *CYP1A2* en el efecto de la cafeína en ejercicios de fuerza, salto y rendimiento de sprint. En este estudio se realizaron 2 sesiones de ejercicios que tenían una separación entre sí de entre 4 y 7 días, en las que los individuos tomarían cafeína un día y placebo en la siguiente sesión o viceversa. Se determinó el genotipo del polimorfismo rs762551 del gen *CYP1A2*, el cual resultó en 13 individuos AA, 7 AC y 2 CC. Los tests utilizados para evaluar el rendimiento de los individuos fueron una prueba de repetición máxima en press de banca, determinación de la velocidad de movimiento y potencia en el press de banca, la resistencia muscular llegando a la fatiga con un 85% del 1RM, el salto vertical flexionando las rodillas hasta una posición de semi-sentadilla para dar un salto rápido, y el Wingate test en un ergómetro donde se analiza la potencia (tabla 2). Para ello, los individuos fueron divididos entre el grupo 1 (inicio con placebo y cambio a cafeína) y grupo 2 (inicio con cafeína y cambio a placebo) de manera aleatoria. La cafeína fue administrada en una dosis de 3 mg/kg de peso corporal en cápsulas 60 minutos antes de la sesión. El placebo fue administrado de igual modo sustituyendo la cafeína por dextrosa. En ninguno de estos ejercicios se encontró una diferencia significativa en los efectos en el rendimiento entre los individuos con diferentes genotipos para *CYP1A2* ni en condiciones control ni bajo el efecto de la cafeína, aunque el grupo que fue administrado con cafeína tubo unas mejorías significantes en la velocidad de movimiento y potencia en el press de banca,

en el número máximo de repeticiones hasta la fatiga, en la altura del salto vertical y la potencia en el Wingate test (9).

En el estudio *Caffeine improves various aspects of Athletic performance in adolescents independent of their 163 C>A CYP1A2 genotypes*, aleatorizado y con doble ciego, se incluyó a 100 adolescentes que practicaban deportes competitivos y se les genotipó el polimorfismo rs762551 del gen *CYP1A2* del que se obtuvieron en 49 participantes el genotipo AA, 42 AC y 9 CC. Los participantes asistieron a una primera sesión para familiarizarse con los tests. En los dos siguientes se hicieron los tests 1 hora después de haber tomado una cápsula con 6 mg/kg de peso corporal de cafeína o placebo (300 mg de celulosa). Los tests fueron de fuerza de agarre, agilidad, salto vertical, spike jump, sit-ups, flexiones y el Yo-Yo intermittent recovery test level 1 (tabla 2). En la fuerza de agarre y en los tests de salto no se encontraron efectos ni de la suplementación ni entre los genotipos. En el test de agilidad no se encontró efecto de la suplementación pero sí una diferencia significativa con peores resultados en el grupo de AC que en los de AA y CC ( $p = 0.005$  para AC,  $p = 0.037$  para AC y  $p = 0.018$  para CC). En los tests de sit-ups y flexiones se encontró una mejoría en los individuos suplementados sin diferencia entre genotipos. Por último, en el Yo-Yo intermittent recovery test level 1 se vió aumentada la distancia total en los suplementados con una tendencia a peor rendimiento en el grupo AC en comparación con el CC, sin diferencias entre AA y los otros dos grupos. Se concluyó que la dosis administrada puede mejorar la resistencia muscular y la resistencia en el rendimiento de adolescentes que practican deportes competitivos, sin importar su genotipo para rs762551 del gen *CYP1A2* (35).

Estos dos artículos discutidos son los únicos dos encontrados que investigan solamente los genotipos de *CYP1A2* (rs762551 ambos) en relación a los efectos ergogénicos de la cafeína en el deporte, no obstante, los resultados no son significativos. Las poblaciones que utilizaron, aunque estaban entrenadas, en el primero los participantes son adultos con un mínimo de 6 meses de entrenamiento de fuerza y en el segundo son adolescentes que practicaban diferentes deportes. En ambos se concluye que la cafeína ayuda a obtener unos mejores resultados independientemente del genotipo de cada individuo. Que no se hayan encontrado diferencias significativas entre genotipos podría ser posible que sea debido a que en el primer artículo escogen a población que realizaba ejercicio de fuerza pero que podrían



tener un rendimiento físico muy diferente entre ellos y que en el segundo fueran individuos de diferentes deportes con diferentes requerimientos físicos o que el mismo individuo solo realizara la prueba con cafeína o con placebo, no con ambas (9,35).

Test	Press banca	Salto vertical	Wingate test	Fuerza de agarre	Spike Jump	Sit-ups	Flexiones	Yo-yo intermittent recovery test level 1
Ilustración								

**Tabla 2.** Tests utilizados en los artículos .

En los dos primeros artículos se utilizan los tests indicados en la tabla, entre ellos, el yoyo-intermittent recovery test level 1, en el que se corre por una distancia de 20 metros y al volver se da 5 metros con los que recuperarse (9,35).

## Estudios con efectos ergogénicos de la variabilidad genética de CYP1A2 según la ingesta de cafeína

En un estudio de nombre *Caffeine, CYP1A2 Genotype, and Endurance Performance in Athletes* con 101 atletas hombres de diferentes deportes de resistencia (42%), fuerza (42%) o mixtos (16%) que entrenaban por más de 8 horas semanales, se realizó un ensayo con doble ciego y con grupo control en el que los participantes completaron 4 visitas separadas entre ellas una semana. De estos participantes, 49 resultaron homocigotos AA para el rs762551 de CYP1A2, 44 fueron AC y 8 fueron CC. Se formaron 3 grupos de manera aleatoria, en uno de ellos se administraba 2 mg/kg de peso corporal de cafeína, en otro 4 mg/kg de peso corporal de cafeína y el tercero era el grupo placebo (dextrosa). Se hizo un calentamiento de 7 minutos que consistía en pedalear en una bicicleta estática y en estiramientos. El test que se realizó fue el 10-km *cycling time trial*. En este test, los grupos que tomaron cafeína, ya sea la dosis de 2 mg o de 4 mg, tuvieron una disminución del tiempo en el que se completó el test, siendo los individuos de genotipo AA aquellos que redujeron el tiempo en mayor medida, los AC no tuvieron efecto y los CC resultaron en tiempos más elevados. Por esto, se concluye que los individuos con genotipo AA experimentan efectos ergogénicos positivos en el rendimiento en ejercicios de resistencia, mientras que AC no tuvo efectos y los CC disminuyeron el rendimiento (37).

Uno de los estudios llamado *CYP1A2 Genotype Variations Do Not Modify the Benefits and Drawbacks of Caffeine during Exercise: a Pilot Study* escogió 21 voluntarios, de entre ellos 7 mujeres, que estuvieran sanos y que fueran activos. 5 fueron homocigotos para el rs762551 de *CYP1A2* AA y 16 con el alelo C (genotipos AC + CC). Se hizo un diseño a doble ciego, aleatorizado y con grupo control. Se realizaron dos pruebas el mismo día bajo las mismas condiciones de temperatura y humedad relativa. La administración de cafeína se hizo mediante cápsulas con una dosis de 3 mg/kg de peso corporal o con una cápsula de celulosa como placebo. El día anterior a las pruebas, los participantes siguieron una dieta similar y una comida ligera 3 horas antes de la prueba. Tras la administración de la cápsula, los participantes estuvieron tumbados durante 1 hora. Los tests que se realizaron fueron el Visual attention test (test de reacción en el que hay que darle a la barra espaciadora del teclado cuando aparece una X en la pantalla) y el Wingate test. Además, tras los tests, se pasaron unos cuestionarios en los que se preguntaba sobre el cansancio y la potencia muscular percibida en una escala del 1 al 10 y se valoraron efectos secundarios. En el primer test no se vieron diferencias significativas en los tiempos de reacción entre el grupo control y los que consumieron cafeína ni entre los diferentes genotipos. En el Wingate test, los resultados indicaron una mayor potencia en el grupo de la cafeína y en cuanto a los genotipos se observó una mayor potencia máxima en los homocigotos AA y una mayor potencia media en los que tenían el alelo C. No hay diferencias significativas en cuanto a los efectos secundarios entre los dos grupos ni entre los genotipos (38).

El siguiente estudio, *The CYP1A2 – 163C>A polymorphism does not alter the effects of caffeine on basketball performance*, escogió como población a 19 jugadores de baloncesto, 10 hombres y 9 mujeres al que se dividió según los genotipos de *CYP1A2* (rs762551) y juntó a aquellos que tenían el alelo C (AC + CC). Hubo 10 personas homocigotas AA y 9 que portaban el alelo C. Se analizaron los efectos de 3 mg/kg de peso corporal de cafeína en tests que consistieron en 10 saltos, un sprint, lanzamientos libres, un CODAT y un juego simulado para analizar la altura del salto, el número de impactos en un juego simulado y la percepción de potencia (tabla 3). Los individuos tuvieron que realizar una sesión administrados con cafeína y a la semana siguiente con un placebo (celulosa) o viceversa. Como resultado, se observó un incremento para ambos grupos, los de genotipo AA y los que tenían el alelo C, aunque los resultados en la altura del salto y en la sensación de potencia fueron mejores en aquellos individuos que tenían genotipo AA. Se concluyó que la cafeína aumentaba el







rendimiento, y que es ligeramente superior en el caso de los sujetos con genotipo AA con respecto a aquellos con alelo C (39).

En el artículo *Caffeine and 3-km cycling performance: effects of mouth rinsing, genotype, and time of day* analiza los beneficios de la cafeína en una prueba de 3-km en bicicleta. Se administraron 300 mg de cafeína mediante un enjuague o cápsulas o un combinado de ambos. Los 38 participantes fueron 25 hombres y 13 mujeres que tenían como requisito realizar un mínimo de una rutina de bicicleta a la semana. Se genotipó a los individuos para rs762551 de *CYP1A2*. El enjuague se administró dando 25 mL (300 mg de cafeína) o un placebo de 25 mL de agua y sacarina. Con las cápsulas se administró 6 mg/kg de peso corporal o una cápsula con placebo de flúor. Los individuos realizaron 6 veces la misma prueba, dos para familiarizarse y las otras 4 como las válidas. Tras un calentamiento de 5 minutos, se llevó a cabo la prueba de 3 km sin que los participantes tuvieran información de cómo estaban ejecutando la prueba. Los individuos se dividieron según su genotipo AA y los que tienen el alelo C (AC + CC) para los resultados. Los grupos de ingesta y enjuague (combinado) y los de solo ingesta aumentaron el rendimiento sin diferencias entre los grupos y el grupo de placebo y de solo enjuague no aumentaron. En este caso, los resultados fueron superiores en cuanto al rendimiento en el genotipo AC (incluyendo a los CC) en comparación a los AA (40).

*The effect of CYP1A2 genotype on the ergogenic properties of caffeine during resistance exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study* analizó *CYP1A2* (rs762551) en personas que estaban entrenadas en ejercicios de fuerza. Un total de 30 sujetos entrenados en ejercicios de fuerza participaron voluntariamente y fueron genotipados para el rs762551 del *CYP1A2*. Los genotipos obtenidos fueron 14 AA y 16 AC/CC. Se hicieron 3 pruebas con 7 días de separación, los participantes fueron administrados con una cápsula de cafeína en la que se administraba 6 mg/kg de peso corporal o una cápsula de placebo (maltodextrina). Los días en los que se realizaron las pruebas, los individuos hicieron un calentamiento estandarizado y, posteriormente, los ejercicios de press de banca, press de piernas, seated cable row y press de hombro al 50% del 1RM (tabla 3). Aquellos sujetos con genotipo AA fueron capaces de realizar un mayor número de repeticiones en comparación con aquellos que tienen el alelo C o del grupo de placebo, los cuales no

obtuvieron beneficios tras la ingesta de cafeína. Los individuos AC o CC no tuvieron diferencias significativas con los individuos del grupo placebo (41).

Estos cinco artículos hablan únicamente de rs762551 de *CYP1A2* con resultados que muestran diferencias significativas en los efectos ergogénicos de la cafeína. Los tipos de deportes que realizaban los participantes previamente a los estudios difieren. El primer estudio tiene como participantes a deportistas únicamente hombres de múltiples disciplinas, en el segundo se escogieron a personas sanas y activas, los participantes del tercero fueron jugadores de básquet, en el cuarto fueron personas mínimamente entrenadas para hacer bicicleta y en el último fueron personas que realizaban ejercicio de fuerza. Por lo tanto, ninguno de los estudios coincide en los tipos de ejercicios que realizaban sus participantes. En general, se concluye que el genotipo AA obtiene un mayor beneficio tras la administración de cafeína al realizar las pruebas que los AC o CC, incluso podría ser que los CC disminuyeran su rendimiento, esto puede ser debido a que en ese artículo no se intervino con el placebo o la cafeína a todos los individuos, pudiendo ser debido a un número bajo de individuos o a una distribución errónea entre los grupos. Aunque, en el segundo estudio, los participantes que tenían el alelo C vieron un incremento en la potencia media al realizar las pruebas; en el tercero se encontraron pocos tests en los que fueran superiores aquellos con genotipo AA, en la mayoría no encontraron diferencias entre los genotipos; en el cuarto se encontró que los AC superaban a los AA, esto podría ser debido a unos requisitos bastante mínimos de entrenamiento para entrar en el estudio, pudiendo haber gente muy entrenada y poco entrenada; en el último, los individuos AA obtuvieron un beneficio en el rendimiento tras la administración de cafeína, al contrario que los AC o CC que no tuvieron diferencias significativas comparados con el placebo (37–41).

Test	Sprint	Lanzamientos libres	CODAT	Press piernas	Seated cable row	Press hombro
Ilustración						

**Tabla 3.** Tests utilizados en los siguientes artículos.

En esta tabla se pueden observar diferentes tests que se realizan dentro de este bloque de discusión (37–41).

### Estudios que incluyen *ADORA2A* y *CYP1A2*

El único estudio en el que se analizó únicamente *ADORA2A* lleva por título *ADORA2A C Allele Carriers Exhibit Ergogenic Responses to Caffeine Supplementation*. En este estudio con doble ciego y aleatorizado se examinó a 20 sujetos genotipados con el alelo C (CC o CT) de género masculino entrenados en ejercicios de fuerza observando los efectos ergogénicos de la cafeína para el rs5751876 de *ADORA2A*. Se dividieron los individuos en grupo placebo y grupo de intervención, se administraron 3 mg/kg de masa corporal o placebo (dextrosa) en cápsulas y se realizaron 4 sesiones con una separación de entre 4 y 7 días entre ellas. Al empezar la sesión, se determinó el 1RM utilizando diferentes pesos en el press de banca. Se realizaron 2 sets de ejercicios que consistieron en 2 repeticiones de press de banca, separadas con un descanso de 3 minutos, con 25%, 50%, 75% y 90% del 1RM. En el último set de 90% se dejó descansar 5 minutos. El press de banca no debía tener pausa en la parte baja, realizar un empuje a la máxima velocidad posible y descender con un excéntrico de 2 segundos. El siguiente ejercicio fue el press de banca llevado a la fatiga muscular con un 85% del 1RM para valorar la resistencia muscular. La siguiente medición fue la del salto vertical, flexionando las rodillas en el momento del salto hasta una posición de semi-sentadilla y saltando lo más explosivo posible. Por último, se realizó el Wingate test con un ergómetro dando el máximo rendimiento por 30 segundos con una resistencia de 0.075 Nm/kg. Como resultado, se encontró que la cafeína aumentaba en general el rendimiento y que aquellos sujetos que tenían el alelo C en su genotipo para *ADORA2A* tenían un efecto ergogénico en comparación con el grupo placebo. Con esto, se concluyó que al tener un efecto positivo en el rendimiento, podría ser interesante suplementar con cafeína para aumentar el rendimiento de forma aguda. Otros genotipos no testados, como el TT, pueden tener una mayor importancia (33).

En el caso del siguiente artículo, este incluyó tanto a *CYP1A2* como a *ADORA2A* llamado *Effects of CYP1A2 and ADORA2A genotypes on the ergogenic response to caffeine in professional handball players* que tuvo por participantes a 31 jugadores profesionales de balonmano, con 16 hombres y 15 mujeres de entre 18 y 40 años. El estudio analizó las variaciones genéticas para rs762551 de *CYP1A2* y rs5751876 de *ADORA2A*. Los individuos se genotiparon y para *CYP1A2* se encontraron 14 individuos de genotipo AA, 15 AC y 2 CC, mientras que para *ADORA2A*, hay 6 TT, 16 TC y 9 CC. Se experimentó realizando un diseño con doble ciego y con un grupo placebo, administrando al grupo experimental una cantidad de 3 mg/kg de peso corporal en cápsulas de cafeína y al grupo placebo una cápsula de celulosa. Se hizo un calentamiento durante 20 minutos de ejercicios específicos de balonmano. Posteriormente, se realizaron tests de salto vertical, velocidad de sprint de 30 metros, t-test modificado, fuerza isométrica de agarre y diferentes lanzamientos con el balón desde 7 y 9 metros con y sin portero. Por último, se descansaron 10 minutos y se jugó un partido simulado de 2 partes de 20 minutos. Finalmente, se pasaron unos cuestionarios sobre las sensaciones en la potencia, resistencia y cansancio a los atletas. La cafeína mejoró los resultados del salto vertical, la velocidad del sprint y la velocidad de lanzamiento de balón desde 9 metros. Con esto se sugiere que la cafeína tiene un efecto ergogénico en el rendimiento de los jugadores de balonmano. En el caso de los individuos que pertenecían al grupo de homocigotos AA para *CYP1A2*, se observó que mejoraban los resultados en el lanzamiento de balón desde 7 metros en comparación con los que tienen el alelo C. En ningún otro test se mostraron diferencias significativas. Mientras que las variaciones genéticas de *ADORA2A* no mostraron influencia en ninguno de los ejercicios, únicamente se concluye que los homocigotos TT pueden tener más inconvenientes con el uso de cafeína (34).

El último estudio también incluyó a *CYP1A2* y *ADORA2A* y recibió por título *The effect of caffeine on cognitive performance is influenced by CYP1A2 but not ADORA2A genotype, yet neither genotype affects exercise performance in healthy adults*. El diseño del estudio fue a doble ciego y con un grupo placebo. Se escogió a 18 voluntarios, activos, sanos y jóvenes de entre 20 y 28 años, 6 mujeres y 12 hombres, para investigar los efectos de la cafeína en el rendimiento en ejercicios de resistencia, el rendimiento cognitivo y los niveles de cafeína y paraxantina en sangre antes, durante y después de realizar el psychomotor vigilance test. Los individuos se categorizaron en homocigotos TT o portadores del alelo C para rs5751876 de *ADORA2A* y homocigotos AA o portadores del alelo C para rs762551 de *CYP1A2*. Los

genotipos obtenidos fueron 11 TT y 7 con alelo C de *ADORA2A* y 10 AA y 8 con alelo C para *CYP1A2*. Los participantes fueron administrados con 3 mg/kg de peso corporal de cafeína contenida en cápsulas o con cápsulas de placebo que contenían celulosa. El test consistió en realizar una prueba de vigilancia psicomotora (PVT) antes de realizar el ejercicio. Posteriormente se administró la cafeína o el placebo y se esperaron 30 minutos. Se realizaron 20 minutos de ejercicio al 70% del VO<sub>2</sub>max y un PVT durante el ejercicio. Después de 5 minutos de descanso, se hizo un test de bicicleta durante 15 minutos y, para terminar, 10 minutos de descanso seguidos de un PVT final. Como resultado, se encontró que la cafeína aumentaba el total de trabajo en los 15 minutos de bicicleta. No se encontraron diferencias en los efectos de la cafeína entre los genotipos de *ADORA2A* en el rendimiento del ejercicio de resistencia. La cafeína mejoró el rendimiento cognitivo, con reacciones más rápidas durante el ejercicio y después de éste, sin diferencias entre los genotipos de *ADORA2A* o *CYP1A2* (36).

Para discutir estos tres últimos artículos, se han agrupado los que trataban tanto a *CYP1A2* y *ADORA2A* conjuntamente con los que únicamente trataban a *ADORA2A*, ya que de los primeros se han cogido 2 y del segundo solo 1.

De los que trataban ambos, la población de uno fueron jugadores de balonmano y, del otro, población joven activa, por lo que el segundo estudio no se sabe qué tipo de ejercicio o deporte practicaban los participantes. Además, en el caso del estudio con jugadores de balonmano, los tests realizados fueron pruebas específicas de balonmano, mientras que en el otro se realizó ejercicio a la vez que se hacía un PVT (tabla 4). Los resultados indicaban que el rendimiento en los tests aumentaba con la cafeína, pero sin haber diferencias entre genotipos de rs762551 de *CYP1A2*. En el caso de los participantes que no definían que tipo de ejercicio practicaban puede ser que este hecho pueda dar unos resultados muy diferentes en cada individuo. Además, tampoco se han intervenido los pacientes con placebo y con cafeína para observar las diferencias en el mismo individuo (34,36).

Por parte de los estudios que observaron ambos y el que observó *ADORA2A*, los tres realizaron el estudio genotipando rs5751876 de *ADORA2A*. Del artículo que solo tenía a individuos de *ADORA2A*, escogieron a hombres entrenados en ejercicios de fuerza. Por lo tanto, las poblaciones de los tres artículos practican diferentes tipos de deportes. Como conclusiones, el rendimiento aumenta en general al tomar cafeína, pero no se encontraron diferencias significativas por parte de *ADORA2A* en la mayoría

de tests. Solo en el que trataba únicamente *ADORA2A* se encontró que el alelo C mejoraba el rendimiento, pero esto puede ser debido a que solo se cogieron individuos que tenían el alelo C. Por lo tanto, de estos tres artículos, no se puede concluir que los genotipos de *CYP1A2* o *ADORA2A* tengan un efecto claro en el rendimiento deportivo (33,34,36).

Test	T-Test	PVT
Ilustración		

**Tabla 4.** Tests utilizados en los últimos artículos.

*En esta tabla se añaden los tests que no han sido nombrados anteriormente y que aparecen en los últimos artículos discutidos (33,34,36).*

## Discusión general

Por lo general, se puede observar que, en los estudios, los grupos que son administrados con cafeína tienen un rendimiento superior a los individuos que se incluyen en los grupos control. Varios artículos encuentran un aumento en el rendimiento debido a los efectos ergogénicos de la cafeína, algunos encuentran una diferencia significativa según el genotipo de los individuos y otros no. Esto parece producirse debido a una mayor excitabilidad de la conducción motora central y corticoespinal y una disminución de la sensación de cansancio por el antagonismo que presenta la cafeína en los receptores de adenosina. El aspecto en el que se aprecia una diferencia significativa en cuanto al incremento en el rendimiento es la resistencia muscular. Especialmente, los mayores efectos se encuentran en aquellos individuos que no tienen una habituación a la cafeína, ya que el consumo crónico aumenta la tolerancia. Con la progresión de los hábitos crónicos de consumo, se observa que los efectos secundarios también progresan. Los efectos ergogénicos que se obtienen de la cafeína tienen que ver con la dosis en la que se administra. En diferentes casos, unas dosis resultan en un aumento del rendimiento, mientras que en otras dosis no se encuentran (34,35).



Los estudios analizados utilizaron diferentes pruebas como son el salto vertical, la velocidad, la potencia, la resistencia muscular, agilidad, agarre, lanzamiento, ejercicios de resistencia y rendimiento cognitivo para llegar a esos resultados (tabla 5). Para la realización de estos estudios de cohortes, se cogió un número de sujetos que suele pertenecer al mismo colectivo. El número de individuos de cada estudio es pequeño lo que supone una limitación importante e implica un tamaño muestral muy pequeño al categorizar a los individuos en los diferentes grupos de estudio por genotipo y tratamiento. Ésto hace que los resultados de los individuos CC se unieron a los del grupo heterocigoto (AC en los estudios de *CYP1A2* y TC en *ADORA2A*). Esto puede enmascarar los resultados de los individuos de los genotipos AC y CC (9,33,34,38).

En varios tests, los homocigotos AA y los que llevan el alelo C para *CYP1A2* obtuvieron beneficios similares tras la ingesta de cafeína. En la mayoría de casos que se encuentran diferencias, los que tienen el genotipo AA suelen tener un efecto ergogénico mayor que los AC o CC. Curiosamente, los heterocigotos AC resultaron en un mayor rendimiento durante una prueba en bicicleta. Ésto puede ser debido a la hora del día en la que se realiza la prueba (39–41). Las variaciones en el rendimiento al administrar cafeína que se encuentran entre los genotipos de *CYP1A2* pueden ser debidas a la velocidad de metabolismo y de absorción, aunque podría ser que los sujetos con genotipo AA de *CYP1A2*, al metabolizar más rápido la cafeína, tengan una efectividad reducida en cuanto a los efectos ergogénicos que produce. Esto puede ser debido a que los metabolitos de la cafeína, como la paraxantina, pueden ser producidos a mayor velocidad en los individuos que son metabolizadores rápidos de la cafeína, dando beneficios más rápidamente que los individuos que metabolizan lento. También, los metabolizadores rápidos tienen efectos de vasodilatación producidos por los metabolitos de la cafeína, los cuáles pueden ser la fuente de los efectos ergogénicos, aumentando la vasodilatación coronaria y aumentando el riego sanguíneo en el miocardio, dando un mayor trabajo cardíaco. Existe cierta evidencia de que tener los receptores de adenosina bloqueados por los metabolitos de la cafeína durante un periodo de tiempo más largo en el caso de los individuos que metabolizan más lentamente la cafeína puede ser perjudicial para el rendimiento, lo que explicaría que no se encontraran beneficios o una disminución del rendimiento en estos casos (32,34–36,40).

En el caso de *ADORA2A*, no se encontraron diferencias significativas entre los genotipos en los efectos ergogénicos en ninguno de los tres artículos incluidos en la revisión. Aun así, sí que se observaron efectos con la ingesta de cafeína en comparación con placebo. Esto podría ser debido a que *ADORA2A* no tenga relación o

influencia en los efectos ergogénicos que se obtienen de la cafeína para el rendimiento deportivo. Los tres estudios manejaron pocos pacientes y en dos de ellos se juntaron todos los que tenían alelo C en el mismo grupo debido a que encontraban pocos individuos CC. En uno de los artículos se observa que los portadores del alelo C consiguen unos efectos ergogénicos que son interesantes para considerar una suplementación con cafeína, pero esto puede ser debido a que solo se analizaron los individuos con el alelo C, por lo que no se pueden comparar con los TT (9,33,34).

Los artículos han utilizado unos tests estandarizados, intentado disminuir las condiciones que pueden provocar cambios en los resultados, como la nutrición y la hora de las comidas, el tipo de individuos que se incluían (p. ej. atletas del mismo deporte) y las valoraciones de los tests. Como contrapunto, la mayoría de estudios incluían un número bajo de individuos, sobre todo de individuos que tuvieran el genotipo CC, en estos casos, los autores decidieron agrupar a los individuos de genotipo CC con los AC. Esta práctica común en los diferentes estudios puede provocar variaciones en los resultados hallados. También, los artículos que han investigado la importancia de la genética de *ADORA2A* son pocos en comparación con los de *CYP1A2*, lo que hace difícil obtener unas conclusiones claras. Además, la mayoría de individuos eran capaces de adivinar que cápsula de suplemento habían recibido, lo que puede alterar los resultados (9,33).

Los profesionales de la nutrición pueden tener un papel importante en la prescripción de unas estrategias de administración de cafeína personalizadas para cada atleta para intentar alcanzar el mejor rendimiento con los menores efectos secundarios posibles, intentando prevenir el uso crónico durante la vida diaria. También, se deben tener en consideración los efectos secundarios que puedan sufrir los individuos para su administración (34,40).

Este estudio presenta diversas limitaciones, la falta de estudios que analicen *ADORA2A* en el rendimiento deportivo es evidente. La mayoría de artículos presentaban pocos participantes, de los cuales, solían agrupar los individuos heterocigotos y homocigotos CC por la poca disponibilidad de estos últimos. Existen pocos estudios que analicen diferentes polimorfismos de *CYP1A2* y *ADORA2A*, por lo que en este estudio se analizó únicamente los polimorfismos rs762551 de *CYP1A2* y rs5751876 de *ADORA2A*. Nuevos estudios podrían enfocarse en el análisis de diferentes polimorfismos. Recoger a una población más similar en cuanto al tipo de deporte y nivel físico debería cobrar más importancia, a la vez de que deberían ser

introducidos más cantidad de individuos en cada estudio para disminuir el riesgo a que los resultados sean aleatorios.

Referencia	Genes (polimorfismo)	Alelos	Dosis	Tests físicos
(9)	CYP1A2 (rs762551)	AA, portadores de C	3 mg/kg	Press banca Salto vertical Wingate test
(35)	CYP1A2 (rs762551)	AA, AC, CC	6 mg/kg	Fuerza de agarre Agilidad Salto vertical Spike jump Sit-ups Flexiones Yo-yo intermittent recovery test level 1
(37)	CYP1A2 (rs762551)	AA, AC, CC	2-4 mg/kg	10 km cycling time trial
(38)	CYP1A2 (rs762551)	AA, portadores de C	3 mg/kg	Visual attention test Wingate test
(39)	CYP1A2 (rs762551)	AA, portadores de C	3 mg/kg	Salto Sprint Lanzamientos libres CODAT Juego simulado
(40)	CYP1A2 (rs762551)	AA, portadores de C	6 mg/kg	3 km bicicleta
(41)	CYP1A2 (rs762551)	AA, portadores de C	6 mg/kg	Press banca Press piernas Seated cable row Press hombro
(33)	ADORA2A (rs5751876)	Portadores de C	3 mg/kg	Press banca Salto vertical Wingate test
(34)	CYP1A2 (rs762551) y ADORA2A (rs5751876)	AA, AC, CC TT, TC, CC	3 mg/kg	Salto vertical Sprint T-Test Fuerza agarre Lanzamientos Juego simulado
(36)	CYP1A2 (rs762551) y ADORA2A (rs5751876)	AA, portadores de C TT, portadores de C	3 mg/kg	PVT + bicicleta

**Tabla 5.** Información sobre los estudios.

## 9. Conclusiones

- Se ha realizado una revisión sobre la cafeína, su metabolismo y sus efectos en el organismo, profundizando en el conocimiento de los genes que intervienen en la metabolización de la cafeína.
- Se ha aprendido sobre los efectos que produce la cafeína en el organismo mediante el análisis de los artículos y la lectura de revisiones para realizar el apartado de introducción.
- Los individuos que toman cafeína obtienen unos efectos ergogénicos mediante los cuales mejoran el rendimiento deportivo de forma aguda, por lo que su administración puede ser una variable importante cuando se busca aumentar el rendimiento de los atletas.
- Los genotipos de *CYP1A2* parecen tener relevancia en cuanto a los efectos ergogénicos obtenidos a partir de la cafeína, los individuos homocigotos AA son los que obtienen mayores beneficios, por encima de los individuos con los genotipos AC o CC.
- No se encuentra relevancia en cuanto a los genotipos de *ADORA2A* en el rendimiento deportivo, por lo que parece no ser importante en este ámbito.
- La falta de estudios en el caso de *ADORA2A* es evidente, por lo que es difícil sacar unas conclusiones generales.

## 10. Bibliografía

1. Vanderveen JE, Armstrong LE, Butterfield GE, Al E. Caffeine for the Sustainment of Mental Task Performance: Formulations for Military Operations. Vol. 37, Nutrition Today. 2002. 26–27 p.
2. Pickering C, Grgic J. Caffeine and Exercise: What Next? Sport Med [Internet]. 2019;49(7):1007–30. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40279-019-01101-0>
3. Cureton KJ, Warren GL, Millard-Stafford ML, Wingo JE, Trilk J, Buyckx M. Caffeinated sports drink: Ergogenic effects and possible mechanisms. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2007;17(1):35–55.
4. Pickering C, Kiely J. Are the Current Guidelines on Caffeine Use in Sport Optimal for Everyone? Inter-individual Variation in Caffeine Ergogenicity, and a Move Towards Personalised Sports Nutrition. Sport Med. 2018;48(1):7–16.
5. Southward K. EFFECT OF CAFFEINE INGESTION ON ASPECTS OF CYP1A2 HETROZYGOUS A / C MALE RECREATIONAL ATHLETES A Thesis presented in partial fulfilment for the requirements. Massey University; 2016.
6. Spriet LL. Caffeine and Exercise Performance. Sport Nutr. 2013;19:313–23.
7. Langer JW. Genetics, metabolism and individual responses to caffeine. Coffee Heal Inst Sci Inf coffee. 2018;1–13.
8. Liguori A, Hughes JR, Grass JA. Absorption and subjective effects of caffeine from coffee, cola and capsules. Pharmacol Biochem Behav. 1997;58(3):721–6.
9. Grgic J, Pickering C, Bishop DJ, Schoenfeld BJ, Mikulic P, Pedisic Z. CYP1A2 genotype and acute effects of caffeine on resistance exercise, jumping and sprinting performance. Eur J Nutr. 2020;17(21):1–11.
10. Kamimori GH, Karyekar CS, Otterstetter R, Cox DS, Balkin TJ, Belenky GL, et al. The rate of absorption and relative bioavailability of caffeine administered in chewing gum versus capsules to normal healthy volunteers. Int J Pharm. 2002;234(1–2):159–67.
11. Morris C, Viriot SM, Farooq Mirza QUA, Morris GA, Lynn A. Caffeine release and absorption from caffeinated gums. Food Funct. 2019;10(4):1792–6.
12. Thorn CF, Aklillu E, McDonagh EM, Klein TE, Altman RB. Caffeine pathway. Pharmacogenet Genomic. 2012;22(5):389–95.

13. Bønn SK, Ward NC, Hodgson JM, Croft KD. Effects of tea and coffee on cardiovascular disease risk. *Food Funct.* 2012;3(6):575–91.
14. Acheson KJ, Gremaud G, Meirim I, Montigon F, Krebs Y, Fay LB, et al. Metabolic effects of caffeine in humans: Lipid oxidation or futile cycling? *Am J Clin Nutr.* 2004;79(1):40–6.
15. Pizziol A, Tikhonoff V, Paleari CD, Russo E, Mazza A, Ginocchio G, et al. Effects of caffeine on glucose tolerance: A placebo-controlled study. *Eur J Clin Nutr.* 1998;52(11):846–9.
16. Cappelletti S, Daria P, Sani G, Aromatario M. Caffeine: Cognitive and Physical Performance Enhancer or Psychoactive Drug? *Curr Neuropharmacol.* 2015;13(1):71–88.
17. Lindinger MI, Graham TE, Spriet LL. Caffeine Attenuates the Exercise Induced Increase in Plasma [K+] in Humans. *Med Sci Sport Exerc.* 1993;24(Supplement):S43.
18. Maughan RJ, Griffin J. Caffeine ingestion and fluid balance: a review. *J Hum Nutr Diet.* 2003;16:411–20.
19. Neuhäuser-Berthold M, Beine S, Verwied SC, Lührmann PM. Coffee Consumption and Total Body Water Homeostasis as Measured by Fluid Balance and Bioelectrical Impedance Analysis. *Ann Nutr Metab.* 1997;41:29–36.
20. Ribeiro JA, Sebastiao AM. Caffeine and adenosine. *J Alzheimer's Dis.* 2010;20(SUPPL.1):S3–15.
21. Sturgess JE, Ting-A-Kee RA, Podbielski D, Sellings LHL, Chen JF, Van Der Kooy D. Adenosine A1 and A2A receptors are not upstream of caffeine's dopamine D2 receptor-dependent aversive effects and dopamine-independent rewarding effects. *Eur J Neurosci.* 2010;32(1):143–54.
22. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(8):1–48.
23. Baratloo A, Rouhipour A, Forouzanfar MM, Safari S, Amiri M, Negida A. The role of caffeine in pain management: A brief literature review. *Anesthesiol Pain Med.* 2016;6(3):1–4.
24. Simmonds MJ. Measuring and managing pain and performance. *Man Ther.* 2006;11(3):175–9.

25. Bellar D, Kamimori GH, Glickman EL. The Effects of Low-Dose Caffeine on Perceived Pain During a Grip to Exhaustion Task. *J Strength Cond Res.* 2011;25(5):1225–8.
26. Astorino TA, Terzi MN, Roberson DW, Burnett TR. Effect of caffeine intake on pain perception during high-intensity exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2011;21(1):27–32.
27. Duncan MJ, Stanley M, Parkhouse N, Cook K, Smith M. Acute caffeine ingestion enhances strength performance and reduces perceived exertion and muscle pain perception during resistance exercise. *Eur J Sport Sci.* 2013;13(4):392–9.
28. Reference SNP (rs) Report (rs762551) [Internet]. NIH. 2020 [cited 2021 Jun 7]. p. 1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs762551>
29. Reference SNP (rs) Report (rs5751876) [Internet]. NIH. 2020 [cited 2021 Jun 7]. p. 1. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs5751876#frequency\\_tab](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs5751876#frequency_tab)
30. Pickering C, Kiely J. What Should We Do About Habitual Caffeine Use in Athletes? *Sport Med* [Internet]. 2019;49(6):833–42. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40279-018-0980-7>
31. Manchado Garabito R, Tamames Gómez S, López González M, Mohedano Macías L, D'Agostino M, Veiga de Cabo J. Revisión Sistemática Exploratoria. *Med Segur Trab (Madr).* 2009;55(216):12–9.
32. Baladia E, Basulto J. Sistema de clasificación de los estudios en función de la evidencia científica. *Dietética y Nutrición Aplicada Basadas en la Evidencia (DNABE): una herramienta para el dietista-nutricionista del futuro.* *Act Diet.* 2008;12(1):11–9.
33. Grgic J, Pickering C, Bishop DJ, Coso J Del, Schoenfeld BJ, Tinsley GM, et al. ADORA2A C Allele Carriers Exhibit Ergogenic Responses to Caffeine Supplementation. *Nutrients.* 2020;12(3):1–9.
34. Muñoz A, López-Samanes Á, Aguilar-Navarro M, Varillas-Delgado D, Rivilla-García J, Moreno-Pérez V, et al. Effects of CYP1A2 and ADORA2A Genotypes on the Ergogenic Response to Caffeine in Professional Handball Players. *Genes (Basel).* 2020;11(933):1–16.
35. Spinelli H, Pinto MP, Dos Santos BP, Lima-Silva AE, Bertuzzi R, Gitaí DLG, et al. Caffeine improves various aspects of athletic performance in adolescents independent of their 163 C > A CYP1A2 genotypes. *Scand J Med Sci Sport.*

2020;30(10):1869–77.

36. Carswell AT, Howland K, Martinez-Gonzalez B, Baron P, Davison G. The effect of caffeine on cognitive performance is influenced by CYP1A2 but not ADORA2A genotype, yet neither genotype affects exercise performance in healthy adults. *Eur J Appl Physiol* [Internet]. 2020;120(7):1495–508. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00421-020-04384-8>
37. Guest N, Corey P, Vescovi J, El-Sohemy A. Caffeine, CYP1A2 genotype, and endurance performance in athletes. Vol. 50, *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2018. 1570–1578 p.
38. Salinero JJ, Lara B, Ruiz-Vicente D, Areces F, Puente-Torres C, Gallo-Salazar C, et al. CYP1A2 genotype variations do not modify the benefits and drawbacks of caffeine during exercise: A pilot study. *Nutrients*. 2017;9(3):1–12.
39. Puente C, Abián-Vicén J, Coso J Del, Lara B, Salinero JJ. The CYP1A2 -163C>A polymorphism does not alter the effects of caffeine on basketball performance. *PLoS One*. 2018;13(4):1–14.
40. Pataky MW, Womack CJ, Saunders MJ, Goffe JL, D'Lugos AC, El-Sohemy A, et al. Caffeine and 3-km cycling performance: Effects of mouth rinsing, genotype, and time of day. *Scand J Med Sci Sport*. 2016;26(6):613–9.
41. Rahimi R. The effect of CYP1A2 genotype on the ergogenic properties of caffeine during resistance exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Ir J Med Sci*. 2019;188(1):337–45.
42. Van der Worp H, Van Ark M, Zwerver J, Van den Akker-Scheek I. Risk factors for patellar tendinopathy in basketball and volleyball players: A cross-sectional study. *Scand J Med Sci Sport*. 2012;22(6):783–90.