
Influencia de los genes CYP1A2 y HTR2A en el efecto ergogénico de la cafeína y su impacto en el rendimiento deportivo. Revisión sistemática.

Modalidad de **REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

Trabajo Final de Máster

*Máster de Alimentación en la Actividad Física y el
Deporte*

Autor/a: Arnau Baena Riera
Tutor/a del TFM: Álvaro López Samanes

Semestre de marzo-julio de 2021



Esta obra está sujeta a una licencia de Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/es/deed.es>

©opyright Reservados todos los derechos. Está prohibido la reproducción total o parcial de esta obra por cualquier medio o procedimiento, comprendidos la impresión, la reprografía, el microfilm, el tratamiento informático o cualquier otro sistema, así como la distribución de ejemplares mediante alquiler y préstamo, sin la autorización escrita del autor o de los límites que autorice la Ley de Propiedad Intelectual.

Índice

Resumen.....	4
Abstract.....	5
1. Introducción.....	6
2. Objetivos.....	11
3. Metodología.....	13
4. Resultados.....	16
5. Discusión.....	29
6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación.....	35
7. Conclusiones.....	39
8. Bibliografía.....	40

Resumen

La cafeína es una ayuda ergogénica con gran evidencia científica sobre su eficacia. Sin embargo, se han establecido varios factores que podrían ocasionar importantes diferencias interindividuales en su efecto, entre los que se puede destacar la genética. Consecuentemente, esta influencia ha sido investigada enfocándose en polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en distintos genes, como el CYP1A2 o el HTR2A. El principal objetivo de este trabajo final de máster fue elaborar una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron el impacto del SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2 y/o del SNP T102C (rs6313) en el gen HTR2A sobre el efecto ergogénico de la cafeína en el rendimiento físico. Esto se realizó mediante una estrategia de búsqueda en 4 bases de datos: PubMed, Scopus, Cochrane Library, y Google Scholar. Fruto de ello, 16 investigaciones para el SNP del gen CYP1A2 y 1 para el del HTR2A fueron analizadas. En referencia a los estudios del SNP del gen CYP1A2, estos mostraron hallazgos contradictorios, y aunque la mayoría reportaron impacto no significativo de este sobre la ergogenicidad de la cafeína, algunos determinaron mayores beneficios de esta para portadores del genotipo AA. Respecto al SNP del gen HTR2A, este no demostró influencia significativa en el impacto de la cafeína por sí solo, pero las personas con genotipo CC en él y el AA en el SNP del gen CYP1A2 mencionado podrían obtener mayor ergogenicidad de ella. No obstante, la escasez de estudios realizados sobre estos SNP no permite establecer conclusiones definitivas.

Palabras clave

Revisión, Nutrigenómica, Cafeína, CYP1A2, HTR2A, Rendimiento físico.

Abstract

Caffeine is an ergogenic aid with huge scientific evidence regarding its efficacy. However, various factors that could cause important interindividual differences in its effect have been established, among which genetics can be highlighted. Consequently, this influence has been investigated focusing on single nucleotide polymorphisms (SNP) in different genes, such as the CYP1A2 or the HTR2A. The main goal of this master's final project was to develop a systematic review of randomized clinical trials that assessed the impact of the SNP -163C>A (rs762551) in the CYP1A2 gene and/or of the SNP T102C (rs6313) in the HTR2A gene on the ergogenic effect of caffeine on physical performance. This was conducted via a search strategy in 4 databases: PubMed, Scopus, Cochrane Library, and Google Scholar. As a result of this procedure, 16 investigations for the CYP1A2 gene SNP and 1 for the HTR2A one were analyzed. Regarding the studies of the CYP1A2 gene SNP, they showed contradictory findings, and even though the majority of them reported no significant impact of it on the ergogenicity of caffeine, few determined greater benefits from it for the AA genotype carriers. With respect to the HTR2A gene SNP, it did not prove significant influence on the impact of caffeine on its own, although the people with CC genotype in it and the AA one in the aforementioned CYP1A2 gene SNP could obtain greater ergogenicity from it. Notwithstanding, the scarcity of studies conducted on these SNPs does not allow to draw definitive conclusions.

Keywords

Review, Nutrigenomics, Caffeine, CYP1A2, HTR2A, Physical performance.

1. Introducción

1.1. Rendimiento deportivo y el uso de cafeína

Durante los últimos años se ha producido un gran auge dentro de la investigación científica en el campo de la nutrición, estableciendo que esta es un elemento clave para la mejora del rendimiento físico, la salud, y la composición corporal (1,2). Fruto de ello, diversas instituciones de gran relevancia en este ámbito, como la Academia de Nutrición y Dietética, la organización Dietistas de Canadá, y el Colegio Americano de Medicina Deportiva, han realizado posicionamientos oficiales para aclarar la evidencia en este campo tan reciente de conocimiento (2). Esto se puede vincular con el hecho que el deporte de competición se caracteriza por una realidad que probablemente implica unas demandas cada vez mayores a nivel físico/fisiológico, ya que su entorno es dinámico, progresivo, innovador y extremadamente competitivo (3).

Específicamente, en el campo de la nutrición deportiva desde hace años se intenta establecer la utilidad y eficacia de las distintas ayudas ergogénicas nutricionales, además de la cantidad y distribución temporal adecuadas de las mismas (i.e., protocolos óptimos). Muestra de esto son las declaraciones oficiales de entidades referentes como el Comité Olímpico Internacional (IOC) (4), el Instituto Australiano del Deporte (AIS) (5), o la Sociedad Internacional de Nutrición Deportiva (ISSN) (6). No obstante, es importante mencionar que, a pesar del gran mercado existente a nivel mundial de ayudas ergogénicas nutricionales, solamente un número pequeño de ellas han mostrado una alta evidencia sobre sus efectos significativos en la mejora del rendimiento, siempre individualizando en determinados individuos y condiciones (2,4). Además, puede haber variabilidad interindividual respecto a la reacción al consumo de las mismas ayudas ergogénicas nutricionales, en el sentido que algunos sujetos pueden experimentar consecuencias positivas, mientras que otros nulas o incluso negativas (3,4). Por lo tanto, más allá de las recomendaciones nutricionales generales, es importante que se haga una individualización del uso de estas sustancias a cada persona según sus características y las del esfuerzo físico que realice (2).

Contemplando lo expuesto, para determinar la efectividad de estas ayudas ergogénicas se han establecido diferentes clasificaciones, como la del IOC, que muestra solamente unas pocas ayudas ergogénicas con un alto grado de evidencia (4), la del AIS, que engloba estas ayudas en cuatro categorías distintas (A, B, C, y D), siendo las del grupo A las que han demostrado una eficacia probada de mejora del rendimiento (5), o la de la revisión de la ISSN, que las aglutina por su evidencia fuerte que da soporte a su efectividad y seguridad aparente (6).

Entre las sustancias con alta evidencia clasificadas en estas listas, se puede destacar algunas que coinciden en las tres publicaciones, como la creatina, la beta-alanina, el bicarbonato sódico, o la cafeína (4-6). Aun así, se debe hacer uso de ellas bajo la supervisión de un nutricionista deportivo, haciendo una reflexión del coste-beneficio de su utilización, y una evaluación de su seguridad, legalidad, eficacia y robustez (2,4,5).

Profundizando en una de estas ayudas ergogénicas anteriormente mencionadas, la cafeína es un alcaloide del grupo de las xantinas, la cual es un estimulador del sistema nervioso central que, en parte por su acción antagonista en los receptores de adenosina, conlleva un retraso en la aparición de la fatiga (7,8). Además, otros aspectos fisiológicos asociados a su ingesta, como la mejora de los procesos de contracción muscular mediada por el incremento de movilización de ion de calcio en el retículo sarcoplasmático, han sido relacionados con la ergogenicidad del consumo de cafeína (2,8). Aparte, es destacable que su vida media en el organismo con dosis inferiores a 10 miligramos (mg) de cafeína/kilogramo de peso corporal (kg) puede variar entre 2,5 y 10 horas (9). Debido a los efectos mencionados, en los últimos años esta ayuda ergogénica ha suscitado un gran interés en el mundo deportivo (4,8,10,11). Adicionalmente, la cafeína tiene evidencia científica que certifica que puede generar mejoras agudas en el rendimiento físico y/o mental en modalidades deportivas con determinados tipos de ejercicios, como de resistencia aeróbica y muscular, de fuerza, de potencia, y de velocidad (4,8,10-12).

Sin embargo, como se ha mencionado, la respuesta al consumo de suplementos nutricionales puede variar de forma interindividual a causa de distintos factores, como la genética, la microbiota, el sexo, o la dieta habitual, entre otros, además del contexto de uso (4,6,13-15). La cafeína no es una excepción y presenta posibles modificaciones de su impacto positivo en cada persona a raíz de aspectos como su consumo habitual, su pauta de uso (i.e., dosis, momento del día cuando es ingerida, fuente de consumo...), el nivel de entrenamiento, o variaciones genéticas (8,10,11,13). Pese a que la respuesta a una estrategia de consumo de cafeína con fines ergogénicos para el rendimiento del ejercicio físico se determina a partir de un esquema complejo de distintas influencias (11), en general se atribuye a esta sustancia unas pautas de ingesta universales para conseguir sus efectos positivos, por lo que, aunque la cafeína es ergogénica, sus protocolos de uso generales no siempre son óptimos para todos los casos (10).

Por lo tanto, es importante que la cafeína se utilice con pautas personalizadas, entrenadas, y adaptadas a cada evento de actividad física (5,8), aunque las recomendaciones generales señalan que el consumo de una dosis de entre 3 y 6 mg de cafeína/kg ~1 hora antes del ejercicio es un protocolo indicado a seguir (4).

1.2. La nutrición personalizada a los genes

En el contexto de individualización mencionado, se puede hacer referencia a la nutrición deportiva personalizada, la cual explora y combina diferentes informaciones de una persona para individualizar su dieta (3). Esta considera la búsqueda de generar recomendaciones dietéticas adaptadas al perfil genético de cada individuo, de manera que pueda optimizar su salud, composición corporal, o rendimiento de manera directa o indirecta (3). Este nuevo planteamiento tiene en cuenta la nutrigenómica (i.e., influencia de los factores nutricionales en la expresión de genes (16,17)), la nutrigenética (i.e., influencia del genotipo en la reacción a factores nutricionales (16,17)), y la epigenómica nutricional (i.e., influencia de los factores nutricionales en las modificaciones en la expresión de genes sin cambiar la secuencia del ADN (16)). Estas tres ramas científicas forman la genómica nutricional, habitualmente nombrada Nutrigenómica (16).

Dentro de la Nutrigenómica, se contempla que las variantes genéticas pueden influir en la forma de absorción, metabolización, utilización y excreción de nutrientes (3,17), reportándose distintas interacciones entre los genes y la dieta que son relevantes para la salud y el rendimiento a causa de su influencia en vías metabólicas importantes para estos (3). Considerando los aspectos mencionados, la Nutrigenómica aplicada a la actividad física incluye el análisis de como las variantes genéticas individuales podrían influir en la reacción o necesidad de un deportista en relación con ciertos nutrientes u otros componentes alimentarios (3). En este sentido, existen unas variaciones genéticas nombradas polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), algunos de los cuales según su genotipo pueden modificar la síntesis y funciones de ciertas proteínas corporales (17). Esto puede cambiar la influencia y la respuesta en la persona en cuanto a la exposición a un alimento, bebida, nutriente o bioactivo (3). Por lo tanto, con la evaluación genética de un sujeto se puede generar información que permite elaborar recomendaciones dietéticas individualizadas más efectivas a nivel personal que otras guías generales, además que crear consejos según los genes de un deportista puede dar una ventaja competitiva segura, efectiva, legal y determinante para el éxito deportivo (3).

1.3. La relación de los genes y la cafeína

Uno de los componentes más estudiados dentro de la Nutrigenómica es la cafeína, con interés en SNP en los genes CYP1A2 y ADORA2A, y su condicionamiento del metabolismo, sensibilidad y efecto ergogénico de ella (3). De este modo, pese a que en la respuesta al consumo de cafeína influye la interacción de múltiples genes, se puede detectar los impulsores genéticos de las diferencias interindividuales en ella (10).

En el caso del SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2, tiene impacto en la velocidad de metabolización de la cafeína, por lo que las personas que en este poseen genotipo homocigoto del alelo A (i.e., AA) son contemplados como "metabolizadores rápidos", ya que tienen mayor inducibilidad en la actividad de la enzima Citocromo P450 1A2 (CYP1A2) del hígado, codificada por el gen mencionado y responsable de más del 95% de la metabolización de la cafeína (3,10,11,18). Por otro lado, los sujetos con algún alelo C en este genotipo (i.e., AC o CC) son considerados "metabolizadores lentos" de la cafeína, indicando que la sustancia pasa más tiempo en su organismo antes de ser eliminada (3,10,11,18). Esta situación se especula que puede tener influencia en el efecto ergogénico de la cafeína (8,10), aunque los hallazgos en la evidencia científica muestran resultados contradictorios. Para contextualizar este escenario, algunos estudios mencionan efectos distintos para diferentes genotipos del SNP nombrado (a favor del AA (19-23) y el AC (24), o únicamente en contra de los AC/CC (25)), otros no encuentran influencia de los alelos en este genotipo en el efecto ergogénico de la cafeína (26-33), y otros ven resultados en estas dos direcciones (34,35).

Por otro lado, en la literatura científica se destaca la necesidad de expandir el número de genes que entran en el enfoque del análisis de la relación entre la genética y el efecto ergogénico de la cafeína (36). Una variante genética recientemente incluida en este planteamiento es el SNP T102C (rs6313) en el gen HTR2A. El efecto de la cafeína en el sistema nervioso central, causado por su estructura molecular similar a la adenosina que provoca que se una a sus receptores, sobre todo los A₁ y A_{2A}, retrasando la aparición de la fatiga entre otros efectos, se reconoce como el mecanismo principal a través del cual esta modifica el rendimiento (7,8,37). En este sentido, los receptores de la serotonina 2A (5-HT_{2A}) y sus alteraciones pueden afectar a la liberación de dopamina y a la activación de los receptores de la dopamina (8,22), además de a la presión sanguínea y a la vasoconstricción (22), y a diferentes características comportamentales, como la motivación, el estado de ánimo, el movimiento, y la percepción del dolor (22). De este modo, la variabilidad en la actividad de los receptores 5-HT_{2A} puede estar involucrada en una posible vía por la que la cafeína ejerce sus efectos ergogénicos (8).

Considerando esta información, el gen HTR2A es el encargado de codificar los receptores 5-HT_{2A} y se conoce que variaciones en este gen afectan en la actividad de estos receptores (8): un genotipo en el SNP (rs6313) del gen HTR2A con algún alelo C (i.e., CC o CT) implica una menor cinética o actividad de unión en los receptores 5-HT_{2A} que en un homocigoto T (i.e., TT) (22). Por lo tanto, esto supone un posible efecto del genotipo de este SNP sobre el impacto ergogénico de la cafeína en el rendimiento (8), aunque la literatura es escasa en esta temática (22).

1.4. Delineación del tema de estudio y justificación de su relevancia e interés

Teniendo en cuenta la inclinación en los entornos deportivos por el uso de suplementos como la cafeína (2,4), a causa de su comprobado potencial ergogénico (2,4,8,11), y la creciente importancia que se da a la nutrición personalizada basada en los genes para mejorar el rendimiento (3,11), es interesante analizar como los SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2 y T102C (rs6313) en el gen HTR2A pueden influir en el efecto de esta sustancia durante la realización de actividad física. De acuerdo con lo mencionado con anterioridad, aunque a la cafeína se le han atribuido importantes efectos a nivel físico/fisiológico y se ha recomendado su uso con el objetivo de mejorar el rendimiento, esta puede no siempre generar el efecto óptimo deseado (10), por lo que estudiar la influencia de estos genes en esta situación puede ser relevante y suponer una herramienta potencial para identificar causas de esta variabilidad. Además, todo esto podría servir para dar mayor claridad a algunos de los efectos controversiales de la ingesta de cafeína señalados en la literatura científica, como los “no respondedores” a esta (i.e., personas que no sufrirían ningún efecto con el consumo de cafeína) (38).

Aparte, para mostrar el alcance de esta temática de la nutrición deportiva, a nivel mundial se estima una proporción de personas de 40% AA, 50% AC y 10% CC en el genotipo del SNP mencionado para el gen CYP1A2 (18,32,33), mientras que, según la información que se reporta en algunas publicaciones de la literatura científica, para el SNP del gen HTR2A la frecuencia de genotipos es similar a 18% TT, 48% CT, y 34% CC (22). Por lo tanto, el objetivo de este trabajo es elaborar una revisión sistemática de la bibliografía científica para analizar la relación del SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2 y del SNP T102C (rs6313) en el gen HTR2A con el efecto ergogénico que la cafeína genera en el rendimiento durante el ejercicio físico. Además, se busca describir las teorías propuestas para explicar la influencia de estos SNP en el efecto de la cafeína, para así comprender el porqué de su impacto, e identificar como los diferentes genotipos en estos SNP se reflejan simultáneamente en el efecto ergogénico de la cafeína en el rendimiento físico, para evaluar su influencia conjunta en cada individuo.

2. Objetivos

El objetivo general de este trabajo será:

- Analizar la evidencia científica referente a la influencia de los genotipos del SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2 y del SNP T102C (rs6313) en el gen HTR2A sobre el efecto ergogénico de la cafeína en el rendimiento físico.

Adicionalmente, se tendrá dos objetivos específicos, los cuales forman parte del objetivo general mencionado:

- Examinar la evidencia científica referente a como el genotipo del SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2 y el genotipo del SNP T102C (rs6313) en el gen HTR2A influyen de forma individual y simultánea sobre el efecto ergogénico de la cafeína en el rendimiento físico en personas que están realizando ejercicio físico.

- Describir los mecanismos fisiológicos relacionados con el genotipo del SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2 y con el genotipo del SNP T102C (rs6313) en el gen HTR2A que en la literatura científica se han propuesto como explicación de su modulación de la respuesta ergogénica al consumo de cafeína en personas que están realizando ejercicio físico.

Una vez planteadas estas metas, se presentan las preguntas investigables a las que se buscará dar respuesta con el trabajo que se realizará, con la finalidad de cumplir los objetivos establecidos:

- ¿En deportistas con un genotipo de metabolizador lento de la cafeína en el SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2, el consumo de cafeína con un protocolo determinado tiene, en comparación a los metabolizadores rápidos según el mismo SNP, un efecto distinto en la mejora del rendimiento físico durante el ejercicio físico?

- ¿En deportistas con un genotipo de mayor actividad de unión en los receptores 5-HT_{2A} en el SNP T102C (rs6313) en el gen HTR2A, el consumo de cafeína con un protocolo determinado tiene, en comparación a las personas con menor actividad de unión en los receptores 5-HT_{2A} según el mismo SNP, un efecto distinto en la mejora del rendimiento físico durante el ejercicio físico?

- ¿En deportistas con un genotipo de metabolizador rápido o lento de la cafeína en el SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2 y un genotipo de mayor actividad de unión en los receptores 5-HT2A en el SNP T102C (rs6313) en el gen HTR2A, el consumo de cafeína con un protocolo determinado tiene, en comparación a metabolizadores rápidos o lentos respectivamente con un genotipo de menor actividad de unión en los receptores 5-HT2A según los mismos SNP, un efecto distinto en la mejora del rendimiento físico durante el ejercicio físico?

- ¿En deportistas con un genotipo de metabolizador lento de la cafeína en el SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2, el consumo de cafeína con un protocolo determinado genera, en comparación a los metabolizadores rápidos según el mismo SNP, un efecto fisiológico distinto que pueda influir en la mejora del rendimiento durante el ejercicio físico derivada de su ingesta?

- ¿En deportistas con un genotipo de mayor actividad de unión en los receptores 5-HT2A en el SNP T102C (rs6313) en el gen HTR2A, el consumo de cafeína con un protocolo determinado genera, en comparación a las personas con menor actividad de unión en los receptores 5-HT2A según el mismo SNP, un efecto fisiológico distinto que pueda influir en la mejora del rendimiento durante el ejercicio físico derivada de su ingesta?

3. Metodología

3.1. Planteamiento de la revisión sistemática

La organización para la selección de los artículos incluidos en esta revisión sistemática se hizo contemplando distintos criterios de la declaración PRISMA (39). Para realizar este trabajo de revisión de la bibliografía existente sobre el impacto del SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2 y del SNP T102C (rs6313) en el gen HTR2A en el efecto ergogénico de la cafeína durante el ejercicio físico, su acción simultánea, y sus mecanismos fisiológicos de influencia teorizados, se realizó una búsqueda durante los meses de marzo y abril de 2021 en las bases de datos electrónicas PubMed, Scopus, Cochrane Library, y Google Scholar.

Las tres primeras se eligieron, ya que se catalogaron como unas opciones adecuadas para hacer resúmenes de evidencia en un formato de revisión sistemática, en el sentido que cumplieron todos los requerimientos de rendimiento necesarios, por lo que su uso como sistema de búsqueda principal fue una opción apropiada (40). Además, pese a que Google Scholar no fue calificada de esta manera, se afirmó que se podía usar como una fuente de información suplementaria a las otras que sí que eran adecuadas como sistema de búsqueda principal (40), de manera que esta se consideró para este trabajo a causa del gran abanico de fuentes que contemplaba.

3.2. Estrategia de búsqueda y palabras clave

Se utilizó la misma estrategia de búsqueda en los motores de búsqueda de PubMed, Scopus, y Cochrane Library, consistente en la introducción en ellos de unos términos que se consideraron clave en las temáticas a investigar:

- Influencia del SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2: ((CYP1A2) AND (caffeine)) AND ((sport) OR (physical activity) OR (performance) OR (exercise) OR (training) OR (train) OR (competition) OR (compete) OR (endurance) OR (resistance) OR (sprint) OR (velocity) OR (speed) OR (power) OR (strength)).

- Influencia del SNP T102C (rs6313) en el gen HTR2A: ((HTR2A) AND (caffeine)) AND ((sport) OR (physical activity) OR (performance) OR (exercise) OR (training) OR (train) OR (competition) OR (compete) OR (endurance) OR (resistance) OR (sprint) OR (velocity) OR (speed) OR (power) OR (strength)).

Estas palabras se aplicaron en el título, resumen o palabras clave para Scopus y Cochrane Library, mientras que en el caso de la base de datos PubMed en todos los campos disponibles, ya que en esta última no se podía hacer la misma selección de aplicación que en las otras dos mencionadas. Por otro lado, para Google Scholar la estrategia se moldeó a las especificidades de su motor de búsqueda avanzado:

- Influencia del SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2: Buscar artículos con todas las palabras: CYP1A2 caffeine; con al menos una de las palabras: sport "physical activity" performance exercise training train competition compete endurance resistance sprint velocity speed power strength; donde las palabras aparezcan: en el título del artículo.

- Influencia del SNP T102C (rs6313) en el gen HTR2A: Buscar artículos con todas las palabras: HTR2A caffeine; con al menos una de las palabras: sport "physical activity" performance exercise training train competition compete endurance resistance sprint velocity speed power strength; donde las palabras aparezcan: en el título del artículo.

Con todos los resultados que se obtuvieron de las distintas fuentes, se hizo un filtro de su relevancia para la temática del presente trabajo (i.e., que tuviesen relación con el impacto de los SNP a los que se enfoca esta revisión sistemática en el efecto ergogénico de la cafeína durante el ejercicio físico) a partir de leer su título y/o resumen en los motores de búsqueda que se consultaron.

3.3. Criterios de inclusión y exclusión de documentos para la revisión sistemática

Los criterios de inclusión en la revisión sistemática para los documentos previamente identificados como relevantes para este trabajo fueron los siguientes:

1. Artículos en inglés o español (i.e., idiomas habituales en estudios científicos).
2. Artículos publicados en revistas científicas en los últimos 10 años que fueran ensayos clínicos aleatorizados (para que el enfoque que tuvo el trabajo fuese en la evidencia más actual).
3. Artículos que realizaron una evaluación del impacto del SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2 o del SNP T102C (rs6313) en el gen HTR2A en el efecto ergogénico de la cafeína durante el ejercicio físico en seres humanos (para que los datos obtenidos fuesen adecuados para los objetivos de este trabajo).

No obstante, si se identificó alguna publicación imprescindible o clave que no cumplía estos requisitos, se incluyó en la revisión.

Por otro lado, para los criterios de exclusión, se establecieron los siguientes:

1. Artículos que no fuesen ensayos clínicos aleatorizados (i.e., revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas o meta-análisis).
2. Estudios no realizados en humanos.
3. Documentos que no fuesen publicaciones de revistas científicas como tal, o con información incompleta.

Estos criterios se aplicaron para que en la revisión solo se incluyesen publicaciones realmente trascendentes para este trabajo y de calidad científica, y se evitó que se contemplase información duplicada de un mismo estudio.

3.4. Procedimiento de análisis de los documentos

De las publicaciones seleccionadas después de este cribado, se examinaron sus referencias para valorar la inclusión de estas en la revisión, a partir de los mismos filtros mencionados. De este modo, este último mecanismo sirvió para complementar la búsqueda de documentos, con aquellas publicaciones que no entraban en las palabras clave de búsqueda que se seleccionaron inicialmente.

A partir de la obtención de todos los documentos que pasaron los criterios de inclusión y exclusión, se realizó un análisis de su texto completo, para dar respuesta a las preguntas investigables que se plantearon, y cumplir los objetivos que se establecieron. Por lo tanto, el sistema de lectura crítica o los aspectos a los que se puso especial interés en el análisis de los documentos mencionado incluyeron: las características de la muestra (i.e., número, sexo, edad, masa, genotipo, y consumo habitual de cafeína), la intervención (i.e., protocolo de suplementación y ejercicio que se evaluó), los resultados (i.e., mejora o no del rendimiento físico), y las conclusiones y las razones que las sustentaban.

Además, se usó la escala PEDro, la cual consiste en 11 ítems que sirvieron para puntuar la calidad metodológica de los ensayos clínicos aleatorizados que se analizaron íntegramente en esta revisión (41). Cada ítem claramente cumplido otorgó un punto (i.e., si no era evidente, se consideró como no cumplido), y como el primero no cuenta en la calificación final, las puntuaciones totales fueron de 0 a 10 (41). Adicionalmente, se clasificó los estudios según esta nota, en aquellos con calidad metodológica "excelente" (9-10 puntos), "buena" (6-8 puntos), "regular" (4-5 puntos), o "deficiente" (≤ 3 puntos) (11).

4. Resultados

4.1. Selección de estudios para la revisión

A partir de la estrategia de búsqueda descrita anteriormente se hallaron un total de 632 resultados para la influencia del SNP analizado del gen CYP1A2 sobre el efecto ergogénico de la cafeína, mientras que 6 para el caso del SNP mencionado del gen HTR2A. Después de leer su título y/o resumen, 39 en relación con el gen CYP1A2 y 2 con el gen HTR2A parecieron relevantes para el presente trabajo, y cuando se aplicó los criterios de inclusión y exclusión, este número se redujo a 14 y 1 publicaciones, respectivamente. Al revisar las referencias bibliográficas de estos 15 artículos, se encontró 2 publicaciones adicionales sobre el gen CYP1A2 relevantes para este trabajo, y que pasaban todos los filtros para ser incluidos. Por lo tanto, se identificaron 16 publicaciones relacionadas con el gen CYP1A2 (19-21,23-35) y 1 con el gen HTR2A (22). Este procedimiento se refleja en la Figura 1, juntando los datos para los dos genes.

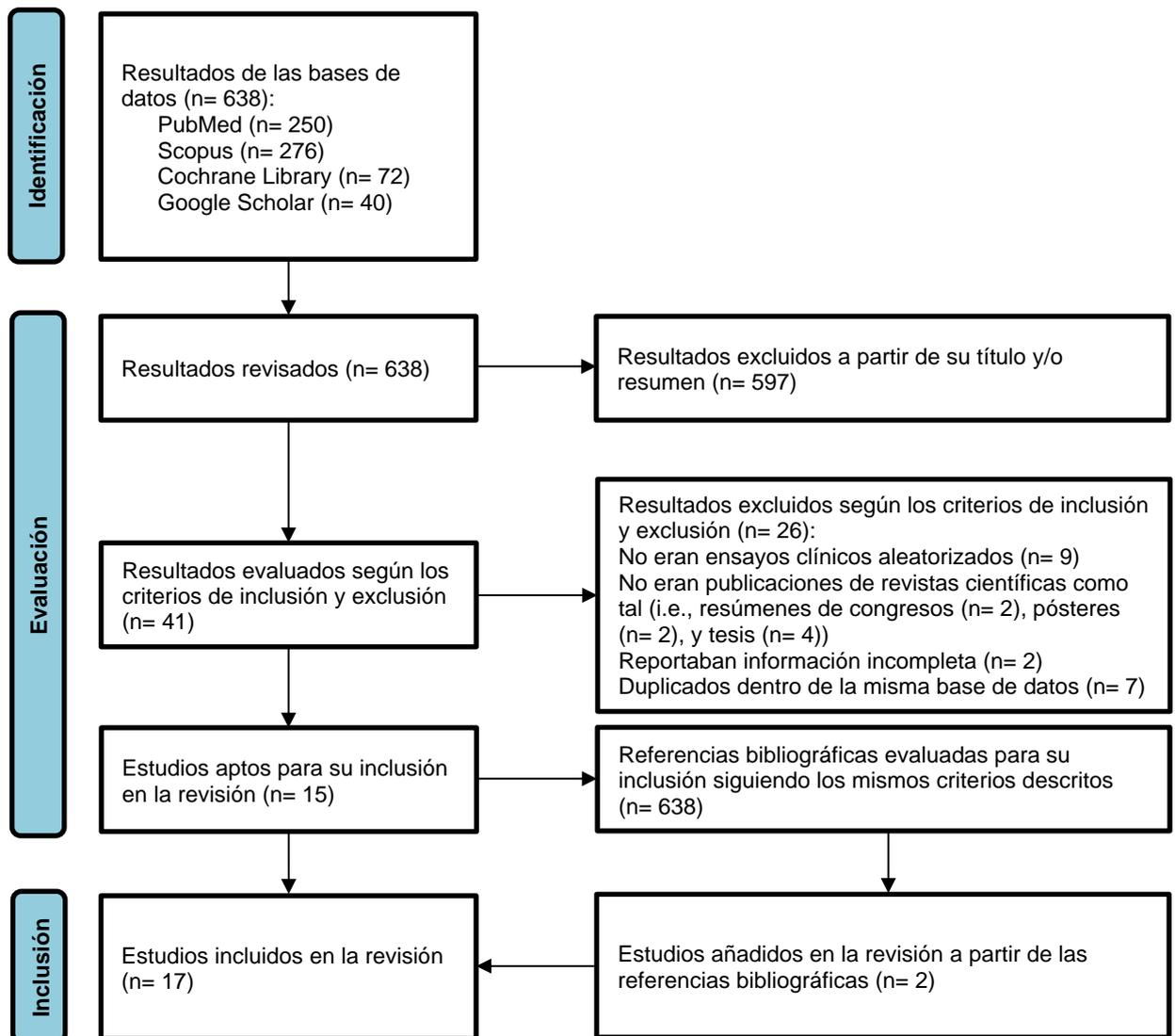


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de artículos sobre los SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2 y T102C (rs6313) en el gen HTR2A (combinados), recomendado por la declaración PRISMA (39).

4.2. Evaluación de la calidad de los estudios de la revisión

La Tabla 1 muestra la puntuación que adquirieron en la escala PEDro las investigaciones añadidas en el presente trabajo. La media fue de 8,88 puntos, con calificaciones de 7 hasta 10, y clasificaciones de calidad excelente (n=15) y buena (n=2).

Tabla 1. Puntuación en la escala PEDro de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Artículo	Ítem 1	Ítem 2	Ítem 3	Ítem 4	Ítem 5	Ítem 6	Ítem 7	Ítem 8	Ítem 9	Ítem 10	Ítem 11	Puntuación total (clasificación)
Womack et al. (19)	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9 (Excelente)
Klein et al. (26)	1	0	0	1	1	1	1	0	1	1	1	7 (Buena)
Algrain et al. (27)	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	8 (Buena)
Pataky et al. (24)	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9 (Excelente)
Salinero et al. (28)	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9 (Excelente)
Guest et al. (20)	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9 (Excelente)
Giersch et al. (29)	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9 (Excelente)
Puente et al. (34)	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9 (Excelente)
Rahimi (21)	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9 (Excelente)
Davenport et al. (30)	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9 (Excelente)
Grgic et al. (31)	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9 (Excelente)
Guest et al. (22)	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9 (Excelente)
Carswell et al. (23)	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9 (Excelente)
Muñoz et al. (35)	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9 (Excelente)
Spinelli et al. (32)	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9 (Excelente)
Glaister et al. (33)	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	9 (Excelente)
Figueiredo et al. (25)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	10 (Excelente)

4.3. Influencia del genotipo en el SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2 sobre el efecto ergogénico de la cafeína en el ejercicio físico

La Tabla 2 muestra de forma esquemática las características de los artículos que se hallaron en relación con la influencia del SNP analizado del gen CYP1A2 en el impacto ergogénico de la cafeína en el rendimiento físico. Teniendo en cuenta la variedad de características entre estudios, se realizó un análisis de estos según el tipo de ejercicio evaluado en ellos, ya que era una variable fácil de estandarizar entre las publicaciones.

4.3.1. Influencia del genotipo en el SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2 sobre el efecto ergogénico de la cafeína en esfuerzos aeróbicos

Doce estudios analizaron el impacto del SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2 en el efecto de la cafeína en el rendimiento físico de esfuerzos aeróbicos (19,20,23-25,27,29,30,32-35). Los ejercicios que evaluaron incluyeron pruebas de contrarreloj en cicloergómetro (i.e., 15 minutos (23,27,30), 3 kilómetros (km) (24,29), 10 km (20), 40 km (19), o con un volumen de trabajo determinado a realizar (33)) y corriendo (10 km (25)), deportes de carácter intermitente como el baloncesto (34) o el balonmano (35), o el test Yo-Yo de resistencia intermitente nivel 1 (32). En estas publicaciones la muestra máxima fue de 101 sujetos (20) y la mínima de 10 (25), la cual en la mayoría de los casos se dividió en individuos con genotipo AA y AC/CC del SNP del gen CYP1A2 analizado (19,23,27,29,33-35), mientras que otras contemplaron solamente personas con genotipo AA y AC (24,30) o AC y CC (25), y pocas separaron los portadores de AA, los de AC y los de CC (20,32).

Se vio una influencia significativa del genotipo analizado sobre el efecto de la cafeína en el rendimiento físico en dos estudios (19,20). Womack et al. (19) identificaron que en su muestra poblacional, compuesta por participantes de sexo masculino, la cafeína (6 mg/kg) mostraba un efecto ergogénico mayor entre los individuos con un genotipo AA en el SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2 en comparación a los que tenían el AC/CC, durante una contrarreloj de 40 km en cicloergómetro. Además, Guest et al. (20), con solamente sujetos hombres y en un esfuerzo del mismo tipo que el anterior estudio, pero de 10 km, reportaron que dosis de cafeína de 2 mg/kg y 4 mg/kg eran ergogénicas para portadores del genotipo AA, no tenían efecto para los del AC, y mientras que la dosis pequeña tampoco generaba efecto en los del CC, en este último grupo de la muestra 4 mg de cafeína/kg se asoció a un rendimiento empeorado.

Por otro lado, cabe mencionar que en la investigación de Pataky et al. (24) con hombres y mujeres donde se realizó una contrarreloj en cicloergómetro de 3 km, se concluyó que los efectos ergogénicos con dosis ingeridas de 6 mg de cafeína/kg eran más grandes en individuos con genotipo AC del SNP analizado en este apartado en comparación a en los portadores del AA, aunque, a diferencia de los otros estudios reportados, no de forma significativa. Finalmente, es destacable mencionar que en la investigación de Figueiredo et al. (25), que contó con sujetos de ambos sexos, la mayoría de los cuales con genotipo CC, y el resto AC, no se identificaron mejoras en el rendimiento de una contrarreloj de 10 km corriendo derivadas de un enjuague bucal de una solución con 300 mg de cafeína.

4.3.2. Influencia del genotipo en el SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2 sobre el efecto ergogénico de la cafeína en esfuerzos de alta intensidad

Siete estudios analizaron el impacto del SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2 en el efecto de la cafeína en el rendimiento físico de esfuerzos de alta intensidad (25,26,28,31,32,34,35). Los ejercicios que evaluaron incluyeron el test de Wingate (30 segundos) (28,31), test de saltos verticales (25,31,32,34,35), un test de cambio de dirección y aceleración (34), un test de esprint (35), un test de agilidad (32,35), un test específico de tenis (26), o test de lanzamientos de balonmano (35). En estas publicaciones la muestra máxima fue de 100 personas (32) y la mínima de 10 (25), la cual fue dividida en la mayoría de los estudios en genotipo AA y AC/CC del SNP del gen CYP1A2 mencionado (26,28,31,34,35), aunque uno solo dispuso de sujetos con el AC y CC (25), y otro dividió entre portadores de alelos AA, AC y CC (32).

Se vio una influencia significativa del genotipo analizado sobre el efecto de la cafeína en el rendimiento físico en un estudio (35). Muñoz et al. (35) identificaron que, entre las múltiples variables de los test que analizaban, se daba una única interacción entre el genotipo de este SNP del gen CYP1A2 y el efecto del consumo de una dosis de 3 mg de cafeína/kg en su muestra formada por jugadores y jugadoras profesionales de balonmano, ya que los sujetos con un genotipo AA del SNP del gen analizado tuvieron mejoras en la velocidad del lanzamiento a 7 metros de portería (sin portero) con balón de balonmano, mientras que los portadores de alelos AC/CC vieron su rendimiento ligeramente reducido. Sin embargo, como se ha mencionado, la investigación no reportó esta interacción en los otros test de lanzamiento similares evaluados (desde 7 metros con portero, y desde 9 metros con o sin portero) (35).

Por otra parte, en la investigación de Figueiredo et al. (25), en la cual había participantes de los dos sexos con únicamente genotipo AC o CC en el SNP del gen CYP1A2 analizado en este apartado, la mayoría de los cuales homocigotos del alelo C, no se vio que un enjuague oral con 300 mg de cafeína produjese mejoras en la comparación entre la potencia relativa generada en salto vertical con las manos en las caderas antes y después de una contrarreloj de 10 km corriendo, enjuagando el líquido entre el primer salto y el inicio de la contrarreloj.

4.3.3. Influencia del genotipo en el SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2 sobre el efecto ergogénico de la cafeína en esfuerzos de fuerza

Cuatro estudios analizaron el impacto del SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2 en el efecto de la cafeína en el rendimiento físico de esfuerzos de fuerza (21,31,32,35). Los ejercicios que evaluaron incluyeron el press de banca (21,31), la prensa de piernas (21), el remo con cable sentado (21), el press de hombros (21), un test de valoración de la fuerza isométrica máxima de agarre de la mano (32,35), un test de contracciones abdominales máximas (32), o un test de flexiones máximas (32). Estos ejercicios se analizaron tanto de forma cuantitativa (21,31,32), como cualitativa (32,35) o cuantitativa y cualitativa (31). Además, se puso el foco en aspectos como la resistencia muscular (21,31,32), y el rendimiento en repeticiones aisladas (31,32,35). En estas publicaciones la muestra máxima fue de 100 sujetos (32) y la mínima de 22 (31), la cual se dividió en genotipo AA y AC/CC del SNP mencionado en la mayoría de los casos (21,31,35), mientras que en un estudio se diferenció entre las tres variantes de su genotipo (i.e., AA, AC, y CC) (32).

Se vio una influencia significativa del genotipo analizado sobre el efecto de la cafeína en el rendimiento físico en un estudio (21). En este sentido, Rahimi (21), dentro de una muestra formada exclusivamente por hombres, identificó que la toma de 6 mg de cafeína/kg incrementó el número total de repeticiones al fallo (i.e., hasta alcanzar el máximo número de repeticiones que se puedan hacer con una técnica correcta con una carga determinada) que los sujetos con genotipo AA en el SNP mencionado del gen CYP1A2 podían realizar durante 3 series de press de banca, prensa de piernas, remo con cable sentado, y press de hombros, con 85% de la 1 repetición máxima (1RM), mientras que en los portadores de algún alelo C en este SNP, la sustancia no generó efecto ergogénico.

Tabla 2. Características de los estudios incluidos en la revisión sistemática relacionados con la influencia del genotipo en el SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2 sobre el efecto ergogénico de la cafeína en el ejercicio físico.

Estudio	Características de la muestra*	Protocolo de suplementación*	Ejercicio físico con el rendimiento evaluado*	Resultados*	Conclusión principal sobre el impacto SNP-cafeína en el rendimiento físico
Womack et al. (19)	35 hombres ciclistas competitivos de forma recreativa, 16 AA (edad= 24,0 ± 6,9 años; masa= 74,3 ± 12,5 kg; consumo habitual de cafeína= 85,71 ± 106,49 mg/día) y 19 AC/CC (edad= 26,1 ± 7,8 años; masa= 73,7 ± 12,2 kg; consumo habitual de cafeína= 86,62 ± 145,40 mg/día).	6 mg de cafeína anhidra/kg en cápsula, 1 hora antes del ejercicio evaluado.	Contrarreloj de 40 km en cicloergómetro (Aeróbico).	La cafeína disminuyó el tiempo de la contrarreloj en mayor medida en los sujetos AA (4,90%; p < 0,001), que en los AC/CC (1,80%; p = 0,040).	Las personas con genotipo AA podrían tener un efecto ergogénico mayor derivado del consumo de cafeína.
Klein et al. (26)	16 jugadores de tenis universitarios (edad= 20,7 ± 1,7 años; masa= 70,5 ± 12,7 kg), 7 AA (sexo= 3 hombres y 4 mujeres; consumo habitual de cafeína= 104,21 ± 33,78 mg/día) y 9 AC/CC (sexo= 5 hombres y 4 mujeres; consumo habitual de cafeína= 91,94 ± 64,23 mg/día).	6 mg de cafeína anhidra/kg en cápsula, ~1 hora y 45 minutos antes del ejercicio evaluado.	Test de habilidad de tenis, el cual evaluaba la precisión de diferentes tipos de golpes (Alta intensidad); precedido por 45 minutos de ejercicio intermitente en cinta de correr y 2 minutos de descanso.	La cafeína mejoró el número de golpes exitosos durante el test (2,10%; p = 0,029), sin interacción genotipo - cafeína (mejora de los AA: 1,40%; mejora de los AC/CC: 2,70%; p > 0,050).	El SNP del gen CYP1A2 analizado no demostró influencia significativa sobre el efecto ergogénico de la cafeína.
Algrain et al. (27)	20 ciclistas recreativos (consumo habitual de cafeína= <300 mg/día), 11 AA (sexo= 7 hombres y 4 mujeres; edad= 23,8 ± 1,6 años; masa= 75,5 ± 5,11 kg) y 9 AC/CC (sexo= 6 hombres y 3 mujeres; edad= 25,8 ± 0,9 años; masa= 76,6 ± 6,1 kg).	3 chicles con cafeína (100 mg/chicle) masticados durante 5 minutos (absorción de ~255 mg de cafeína), 35 minutos antes del ejercicio evaluado.	Contrarreloj de 15 minutos en cicloergómetro (Aeróbico); precedida por 15 minutos de pedaleo con una carga equivalente al 75% del VO2máx y 10 minutos de descanso.	La cafeína no demostró mejoras en el rendimiento (producción de trabajo absoluto (p = 0,311) o relativo (p = 0,258)), sin interacción genotipo - cafeína (producción de trabajo absoluto (mejora de los AA: 2,36%; mejora de los AC/CC: 3,72%; p = 0,861) o relativo (mejora de los AA: 8,33%; mejora de los AC/CC: 0,00%; p = 0,889)).	El SNP del gen CYP1A2 analizado no demostró influencia significativa sobre el efecto ergogénico de la cafeína.
Pataky et al. (24)	38 ciclistas recreativos (sexo= 25 hombres y 13 mujeres; consumo habitual de cafeína: media de 70 mg/día), 21 AA (edad= 20 ± 1 años; masa= 68 ± 13 kg) y 17 AC (edad= 21 ± 1 años; masa= 74 ± 8 kg).	6 mg de cafeína anhidra/kg en cápsula, 1 hora antes del ejercicio evaluado, y/o enjuague bucal con 25 ml de una solución con 1,14% de cafeína (300 mg de cafeína; enjuagado durante 5 segundos) antes del ejercicio evaluado (un enjuague al inicio del calentamiento de 5 minutos, y otro 30 segundos antes de la finalización de este, el cual precedía al inicio del ejercicio evaluado).	Contrarreloj de 3 km en cicloergómetro (Aeróbico).	La cafeína en cápsula en combinación al enjuague mejoró de forma probable la potencia media en los sujetos AA (3,40 ± 3,40%) y AC (4,10 ± 5,40%), mientras que el enjuague aislado perjudicó de forma probable la potencia media en los individuos AA (-0,40 ± 3,50%), y la cafeína en cápsula sola mejoró de forma muy probable la potencia media en las personas AC (6,10 ± 4,40 %). Se identificó una diferencia entre genotipos de forma probable para la cafeína en cápsula sola a favor de los sujetos AC (5,10 ± 6,10%; p = 0,120).	Las personas con genotipo AC podrían tener un efecto ergogénico mayor derivado del consumo de cafeína.
Salinero et al. (28)	21 sujetos activos (sexo= 14 hombres y 7 mujeres; edad= 28,9 ± 7,3 años; masa= 69,1 ± 10,2 kg; consumo habitual de cafeína= <60 mg/día), 5 AA y 16 AC/CC.	3 mg de cafeína/kg en cápsula de gelatina ingeridos con 200 ml de agua, 1 hora antes del ejercicio evaluado.	Test de Wingate de 30 segundos, con una carga que representaba 7,5% de la masa corporal (Alta intensidad).	La cafeína incrementó la potencia media (1,96%; p < 0,001) y la potencia pico (2,56%; p = 0,014), sin interacción genotipo - cafeína (potencia media (mejora de los AA: 2,02%, p = 0,120; mejora de los AC/CC: 2,13%, p = 0,002) o pico (mejora de los AA: 1,41%, p = 0,065; mejora de los AC/CC: 2,83%, p = 0,031)).	El SNP del gen CYP1A2 analizado no demostró influencia significativa sobre el efecto ergogénico de la cafeína.

Guest et al. (20)	101 hombres deportistas competitivos de diferentes modalidades, 49 AA (edad= 24 ± 4 años; masa= 80,3 ± 12,2 kg; consumo habitual de cafeína (sin objetivos deportivos)= 87 ± 18 mg/día; consumo habitual de cafeína (con objetivos deportivos)= 61 ± 13 mg/día), 44 AC (edad= 25 ± 5 años; masa= 79,7 ± 9,5 kg; consumo habitual de cafeína (sin objetivos deportivos)= 80 ± 20 mg/día; consumo habitual de cafeína (con objetivos deportivos)= 89 ± 17 mg/día) y 8 CC (edad= 25 ± 5 años; masa= 92,9 ± 24,9 kg; consumo habitual de cafeína (sin objetivos deportivos)= 38 ± 24 mg/día; consumo habitual de cafeína (con objetivos deportivos)= 80 ± 74 mg/día).	2 o 4 mg de cafeína anhidra/kg en cápsula (no se define el tiempo de toma exacto antes del ejercicio evaluado, y era variable, ya que este empezaba cuando el nivel de lactato en sangre llegaba a <2,5 mmol/l después de un test de Wingate; no obstante, este tiempo era superior a 30 minutos).	Contrarreloj de 10 km en cicloergómetro, con una resistencia constante a 65-69% del VO2máx (Aeróbico); precedida por test de salto vertical, fuerza de agarre de la mano, y Wingate.	La cafeína disminuyó el tiempo de la contrarreloj para los individuos AA en la dosis de 2 mg/kg (4,80%, p < 0,001) y 4 mg/kg (6,80%, p < 0,001), en los AC no tuvo efecto ninguna de las dos dosis (mejora con 2 mg/kg: 1,08%; mejora con 4 mg/kg: 3,23%; p = 0,430), y en los CC la de 2 mg/kg no generó efectos (sin diferencia con la dosis de 4 mg/kg o el placebo, p > 0,050) y la de 4 mg/kg empeoró el rendimiento (13,70%, p = 0,040).	Las personas con genotipo AA podrían tener un efecto ergogénico mayor derivado del consumo de cafeína mientras que los portadores del AC podrían no tener ningún efecto ergogénico, y los del CC verse perjudicados por la ingesta de la sustancia.
Giersch et al. (29)	20 hombres (incluyendo recreativamente entrenados, activos, y ciclistas entrenados), 8 AA (edad= 23,5 ± 8,4 años; masa= 71,8 ± 9,1 kg; consumo habitual de cafeína= 93,0 ± 111,2 mg/día) y 12 AC(8)/CC(4) (edad= 25,3 ± 7,4 años; masa= 75,1 ± 12,2 kg; consumo habitual de cafeína= 91,6 ± 136,8 mg/día).	6 mg de cafeína anhidra/kg en cápsula de gel, 1 hora antes del ejercicio evaluado.	Contrarreloj de 3 km en cicloergómetro (Aeróbico).	La cafeína disminuyó el tiempo de la contrarreloj (2,20%, p = 0,030), sin interacción genotipo - cafeína para este efecto (mejora de los AA: 3,27%; mejora de los AC/CC: 1,68%; p = 0,420) o la potencia generada en ella (mejora de los AA: 5,15%; mejora de los AC/CC: 4,51%; p = 0,980).	El SNP del gen CYP1A2 analizado no demostró influencia significativa sobre el efecto ergogénico de la cafeína.
Puente et al. (34)	19 jugadores de baloncesto de élite (sexo= 10 hombres (semiprofesionales) y 9 mujeres (profesionales); consumo habitual de cafeína= <100 mg/día), 10 AA (edad= 26,7 ± 3,5 años; masa= 83,5 ± 19,2 kg) y 9 AC/CC (edad= 29,4 ± 6,0 años; masa= 78,4 ± 14,7 kg).	3 mg de cafeína/kg en cápsula ingeridos con 250 ml de agua, 1 hora antes del primer ejercicio evaluado.	10 repeticiones de una secuencia de salto de Abalakov (Alta intensidad) y un test de cambio de dirección y aceleración (5 veces sin balón y 5 veces con este) (Alta intensidad), seguido de 20 minutos de descanso, y un partido de baloncesto simulado de 20 minutos (2 partes de 10 minutos con un descanso de 2 minutos entre estas) (Aeróbico).	La cafeína incrementó la altura del salto, sin interacción genotipo - cafeína (mejora de los AA: 2,90 ± 3,60%, p = 0,030; mejora de los AC/CC: 2,30 ± 6,80%, p = 0,330), no afectó en el tiempo del test de cambio de dirección y aceleración, sin interacción genotipo - cafeína (mejora de los AA sin balón: -0,50 ± 4,00%, p = 0,360; mejora de los AC/CC sin balón: 0,40 ± 4,00%, p = 0,370; mejora de los AA con balón: -1,00 ± 4,00%, p = 0,150; mejora de los AC/CC con balón: 0,00 ± 3,00%, p = 0,490), y aumentó el número de impactos durante el partido, sin interacción genotipo - cafeína (mejora de los AA: 4,10 ± 5,30%, p = 0,020; mejora de los AC/CC: 3,30 ± 3,20%, p = 0,010).	El SNP del gen CYP1A2 analizado no demostró influencia significativa sobre el efecto ergogénico de la cafeína.
Rahimi (21)	30 hombres entrenados en fuerza/musculación (consumo habitual de cafeína= <70 mg/día), 14 AA (edad= 21,21 ± 2,29 años; masa= 78,57 ± 18,56 kg) y 16 AC/CC (edad= 22,33 ± 5,24 años; masa= 76,75 ± 10,92 kg).	6 mg de cafeína/kg en cápsula de gelatina ingeridos con 250 ml de agua, 1 hora antes del primer ejercicio evaluado.	3 series al fallo técnico con 85% de la 1RM, con descansos de 2 minutos entre series, para press de banca, prensa de piernas, remo con cable sentado, y press de hombros (Fuerza).	La cafeína incrementó el número total de repeticiones para todos los ejercicios en los sujetos AA con relación a los AC/CC (aumento de repeticiones para AA en comparación a AC/CC: press de banca: p = 0,006; prensa de piernas: p = 0,030; remo con cable sentado: p = 0,020; press de hombros: p = 0,058), además que la sustancia no tuvo efecto ergogénico en los individuos AC/CC.	Las personas con genotipo AA podrían tener un efecto ergogénico mayor derivado del consumo de cafeína, mientras que los portadores del AC/CC podrían no tener ningún efecto ergogénico.
Davenport et al. (30)	13 ciclistas entrenados (sexo= 12 hombres y 1 mujer; edad= 28 ± 2 años; masa= 71 ± 2 kg; consumo habitual de cafeína= 11 de ellos eran usuarios habituales de cafeína (≥50 mg/día), y 7 usaban regularmente la cafeína como parte de su pre- y/o intra-rutinas de competición)**; 7 AA y 6 AC.	200 mg de cafeína (2,8 ± 0,1 mg/kg) con 1600 mg de beta-alanina, 1000 mg de quercetina, y 4,5 g de sacarosa (473 ml de una bebida comercialmente disponible), 70, 35 o 0 minutos antes del ejercicio evaluado.	Contrarreloj de 15 minutos en cicloergómetro (Aeróbico); precedida por 30 minutos de pedaleo con una carga equivalente al 83 ± 1% del VO2máx y 5 minutos de descanso.	La cafeína consumida 70 minutos antes del ejercicio evaluado incrementó el rendimiento (mejora del trabajo total realizado: 5,00%, p = 0,025), sin interacción genotipo - cafeína para la estrategia de 70 minutos (mejora de los AA: 4,70 ± 1,50%; mejora de los AC: 5,40 ± 1,50%; p = 0,771), la de 35 minutos (mejora de los AA: 2,90 ± 1,90%; mejora de los AC: 1,70 ± 2,30%; p = 0,678), o la de 0 minutos (mejora de los AA: -0,26 ± 2,20%; mejora de los AC: 2,40 ± 1,10%; p = 0,323).	El SNP del gen CYP1A2 analizado no demostró influencia significativa sobre el efecto ergogénico de la cafeína.

Grgic et al. (31)	22 hombres entrenados en fuerza/musculación, 13 AA (edad= 27,0 ± 5,6 años; masa= 78,2 ± 6,5 kg; consumo habitual de cafeína= 133 ± 123 mg/día) y 9 AC(7)/CC(2) (edad= 29,8 ± 3,6 años; masa= 80,9 ± 14,8 kg; consumo habitual de cafeína= 117 ± 68 mg/día).	3 mg de cafeína/kg en cápsula, 1 hora antes del primer ejercicio evaluado.	2 series de 1 repetición con 25, 50, 75, y 90% de la 1RM, con descansos de 3 minutos entre series, para press de banca (Fuerza), seguido de 5 minutos de descanso, 1 serie al fallo con 85% de la 1RM para press de banca (Fuerza), 3 minutos de descanso, un calentamiento de ~2 minutos, 3 saltos con contramovimiento con descanso de 1 minuto entre ellos (Alta intensidad), 3 minutos de descanso, un calentamiento de 5 minutos, y un test de Wingate de 30 segundos con una resistencia constante a 0,75 Nm/kg (Alta intensidad).	La cafeína mejoró 15 de las 16 variables relacionadas con la velocidad media y pico y la potencia media y pico para el primer ejercicio de press de banca ($p < 0,050$), sin interacción genotipo - cafeína (en todas las variables $p > 0,050$), incrementó la cantidad y calidad (velocidad media y pico, y potencia media y pico) de las repeticiones del segundo ejercicio ($p < 0,001$), sin interacción genotipo - cafeína (en todas las variables $p > 0,050$), aumentó la altura del salto con contramovimiento ($p = 0,017$), sin interacción genotipo - cafeína (mejora de los AA: 2,30%; mejora de los AC/CC: 2,73%; $p = 0,752$), y mejoró la potencia pico, media y mínima en el test de Wingate ($p \leq 0,011$), sin interacción genotipo - cafeína (en todas las variables $p > 0,050$).	El SNP del gen CYP1A2 analizado no demostró influencia significativa sobre el efecto ergogénico de la cafeína.
Carswell et al. (23)	18 sujetos activos, 10 AA (sexo= 7 hombres y 3 mujeres; edad= 23 ± 3 años; masa= 68,1 ± 11,0 kg; consumo habitual de cafeína= 121 ± 128 mg/día) y 8 AC(7)/CC(1) (sexo= 5 hombres y 3 mujeres; edad= 25 ± 5 años; masa= 73,9 ± 7,7 kg; consumo habitual de cafeína= 135 ± 145 mg/día).	3 mg de cafeína/kg en cápsula ingeridos con 3 ml de agua/kg, 70 minutos antes del ejercicio evaluado.	Contrarreloj de 15 minutos en cicloergómetro (Aeróbico); precedida por 20 minutos de pedaleo con una carga equivalente al 70% del VO ₂ máx y 5 minutos de descanso.	La cafeína incrementó el trabajo total realizado en la contrarreloj (7,10 ± 6,10%, $p < 0,001$), sin interacción genotipo - cafeína (mejora de los AA: 7,20 ± 5,90%; mejora de los AC/CC: 7,00 ± 6,70%; $p > 0,050$).	El SNP del gen CYP1A2 analizado no demostró influencia significativa sobre el efecto ergogénico de la cafeína.
Muñoz et al. (35)	31 jugadores de balonmano profesionales (sexo= 16 hombres y 15 mujeres; edad= 23,7 ± 2,8 años; masa= 79,2 ± 16,4 kg; consumo habitual de cafeína= 60 ± 25 mg/día), 14 AA y 17 AC(15)/CC(2).	3 mg de cafeína/kg en cápsula de gelatina ingeridos con 200 ml de agua, 1 hora antes del primer ejercicio evaluado.	2 saltos con contramovimiento con descanso de 45 segundos entre ellos (Alta intensidad), seguido de 2 repeticiones de un test de esprint de 30 metros con descanso de 2 minutos entre ellas (Alta intensidad), 2 repeticiones de un test de agilidad con descanso de 2 minutos entre ellas (Alta intensidad), 2 repeticiones de un test de fuerza máxima isométrica de agarre de la mano con descanso de 45 segundos entre ellas (Fuerza), 3 lanzamientos a portería de balonmano con balón de balonmano desde 7 y 9 metros con y sin portero con descanso de 1 minuto entre ellos (Alta intensidad), 10 minutos de descanso, y un partido de balonmano simulado de 40 minutos (2 partes de 20 minutos con un descanso de 5 minutos entre estas) (Aeróbico).	La cafeína incrementó la altura del salto con contramovimiento (3,90%, $p = 0,001$), sin interacción genotipo - cafeína (mejora de los AA: 3,40%; mejora de los AC/CC: 4,30%; $p = 0,903$), disminuyó el tiempo en esprint (-2,60%, $p = 0,022$), sin interacción genotipo - cafeína (mejora de los AA: -5,00%; mejora de los AC/CC: -1,50%; $p = 0,140$), e incrementó la velocidad del balón en el lanzamiento desde 9 metros sin portero (2,85%, $p = 0,008$), sin interacción genotipo - cafeína (mejora de los AA: 4,00%; mejora de los AC/CC: 1,90%; $p = 0,207$). De todas las variables evaluadas solo hubo interacción genotipo - cafeína para la velocidad del balón en el lanzamiento desde 7 metros sin portero (mejora de los AA: 3,90%; mejora de los AC/CC: -0,20%; $p = 0,037$).	El SNP del gen CYP1A2 analizado demostró una influencia mínima sobre el efecto ergogénico de la cafeína, a favor de las personas con genotipo AA.
Spinelli et al. (32)	100 adolescentes deportistas competitivos de diferentes modalidades, 49 AA (edad= 15,3 ± 2,0 años; masa= 57,5 ± 10,4 kg; consumo habitual de cafeína= 42,3 ± 39,8 mg/día), 42 AC (edad= 15,5 ± 1,9 años; masa= 58,2 ± 12,9 kg; consumo habitual de cafeína= 58,6 ± 44,9 mg/día), y 9 CC (edad= 16,3 ± 1,6 años; masa= 68,2 ± 10,9 kg; consumo habitual de cafeína= 32,7 ± 23,9 mg/día).	6 mg de cafeína anhidra/kg en polvo en cápsula ingeridos con 250 ml de agua, 1 hora antes del primer ejercicio evaluado.	3 repeticiones de un test de fuerza máxima isométrica de agarre de la mano con descanso de 15 segundos entre ellas (Fuerza), seguido de 3 saltos con contramovimiento (Alta intensidad), 3 saltos de remate (Alta intensidad), 2 repeticiones de un test de agilidad con descanso de 5 minutos entre ellas (Alta intensidad), un test de 1 minuto de repeticiones máximas de contracciones abdominales (Fuerza), un test de 1 minuto de repeticiones máximas de flexiones (Fuerza), y un Yo-Yo test IR1 (Aeróbico).	La cafeína incrementó el número de repeticiones de contracciones abdominales (6,30%, $p = 0,001$), sin interacción genotipo - cafeína (mejora de los AA: 5,26%; mejora de los AC: 8,16%; mejora de los CC: 6,53%; $p = 0,733$), aumentó el número de repeticiones de flexiones (8,20%, $p = 0,004$), sin interacción genotipo - cafeína (mejora de los AA: 3,61%; mejora de los AC: 13,79%; mejora de los CC: 11,25%; $p = 0,138$), y mejoró la distancia recorrida en el Yo-Yo test IR1 (11,90%, $p = 0,019$), sin interacción genotipo - cafeína (mejora de los AA: 11,00%; mejora de los AC: 15,26%; mejora de los CC: 4,37%; $p = 0,783$). De todas las variables evaluadas ninguna demostró interacción genotipo - cafeína ($p > 0,050$).	El SNP del gen CYP1A2 analizado no demostró influencia significativa sobre el efecto ergogénico de la cafeína.
Glaister et al. (33)	40 hombres ciclistas, 22 AA (edad= 43,7 ± 8,5 años; masa= 77,7 ± 9,4 kg; consumo habitual de cafeína= 340 ± 136 mg/día) y 18 AC/CC (edad= 43,1 ± 8,6 años; masa= 76,1 ± 10,1 kg; consumo habitual de cafeína= 346 ± 110 mg/día).	5 mg de cafeína/kg en cápsula de gelatina, ~90 minutos antes del ejercicio evaluado.	Contrarreloj de duración variable (trabajo a completar equivalente a 25 minutos al 85% del VO ₂ máx) en cicloergómetro (Aeróbico); precedida por test submáximo incremental de 20 minutos, y 10 minutos de descanso.	La cafeína disminuyó el tiempo de la contrarreloj (-3,67%, $p < 0,001$) y mejoró la potencia media generada en esta (3,57%, $p < 0,001$), sin interacción genotipo - cafeína para la mejora del rendimiento en la contrarreloj ($p = 0,286$).	El SNP del gen CYP1A2 analizado no demostró influencia significativa sobre el efecto ergogénico de la cafeína.
Figueiredo et al. (25)	10 corredores recreativamente entrenados (sexo= 8 hombres y 2 mujeres; edad= 30,1 ± 6,4 años; masa= 68,8 ± 10,5 kg; consumo habitual de cafeína= usuarios regulares de cafeína), 1 AC y 9 CC.	Enjuague bucal con 25 ml de una solución con 1,2% de cafeína (300 mg de cafeína; enjuagado durante 10 segundos), inmediatamente antes del primer ejercicio evaluado.	Contrarreloj de 10 km corriendo (Aeróbico), en conjunto a 3 saltos verticales con las manos en las caderas (repetidos antes (sin enjuague de cafeína) y después de la contrarreloj) (Alta intensidad).	La cafeína no demostró mejoras en el rendimiento (diferencia del tiempo de la contrarreloj (0,81%, $p = 0,890$) o entre la potencia relativa de los saltos antes y después de la contrarreloj (0,00%, $p = 0,340$)) (el estudio no dividió los resultados entre genotipos).	Las personas con genotipo AC/CC podrían no tener ningún efecto ergogénico derivado de la cafeína.

Abreviaturas de términos técnicos destacables: SNP: polimorfismo de un solo nucleótido; VO₂máx: consumo máximo de oxígeno; 1RM: 1 repetición máxima; Yo-Yo test IR1: test Yo-Yo de resistencia intermitente nivel 1. * La información en estos apartados puede ser distinta entre estudios, a causa de que no todos reportaban los mismos datos para estos, y por cuestión de espacio.

** Se reporta la edad, peso, y consumo habitual de cafeína de una muestra de 14 ciclistas, ya que es la información facilitada en el estudio, y como un sujeto no entró en la investigación final, no hay datos exactos para la muestra evaluada de 13 individuos aparte de su sexo y genotipo.

4.4. Influencia del genotipo en el SNP T102C (rs6313) en el gen HTR2A sobre el efecto ergogénico de la cafeína en el ejercicio físico

La Tabla 3 muestra de forma esquemática las características del artículo que se halló en relación con la influencia del SNP analizado del gen HTR2A en el impacto ergogénico de la cafeína en el rendimiento físico. El estudio investigó como este SNP afectaba en el efecto ergogénico de dosis de cafeína de 2 mg/kg y 4 mg/kg en una prueba de contrarreloj de 10 km en cicloergómetro (22). Pese a la gran muestra de la investigación (n=100), la cual fue formada por hombres y fue dividida en portadores de los alelos CC, CT, y TT en el SNP mencionado, no se vio una influencia significativa del genotipo analizado sobre el efecto de la cafeína en el rendimiento físico (22).

4.5. Influencia simultánea del genotipo en el SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2 y en el SNP T102C (rs6313) en el gen HTR2A sobre el efecto ergogénico de la cafeína en el ejercicio físico

La Tabla 4 muestra de forma esquemática las características del artículo que se halló en relación con la influencia simultánea de los SNP analizados del gen CYP1A2 y del gen HTR2A en el impacto ergogénico de la cafeína en el rendimiento físico. Este estudio evaluó la influencia de los dos SNP en el efecto del consumo de cafeína en distintas dosis (i.e., 2 y 4 mg/kg) durante una contrarreloj de 10 km en cicloergómetro (22). Se contó con una muestra de 100 hombres, dividida en genotipo de metabolizador rápido (i.e., AA; n=49) y lento (i.e., AC y CC; n=51) según el gen CYP1A2, mientras que para el HTR2A, en genotipo CC (n=34), CT (n=48), y TT (n=18) (22).

En la investigación se vio una influencia significativa simultánea de los genotipos analizados sobre el efecto de la cafeína en el rendimiento físico (22). En este sentido, la única interacción significativa que se identificó en el ejercicio evaluado fue que, cuando se comparó el rendimiento entre la dosis de 4 mg de cafeína/kg y la no ingesta de cafeína, las personas metabolizadoras rápidas según el gen CYP1A2 (i.e., genotipo AA en el SNP analizado) y con el genotipo CC en el SNP del gen HTR2A tenían un mayor impacto ergogénico del consumo de cafeína que aquellos sujetos metabolizadores rápidos y con un genotipo de homocigoto T (i.e., mayor actividad de unión en los receptores 5-HT_{2A}) (22). Por lo tanto, se concluyó que los sujetos metabolizadores rápidos y con genotipo CC en el SNP del gen HTR2A se podrían beneficiar más de los efectos ergogénicos de la cafeína, en comparación a los metabolizadores rápidos con algún alelo T en el SNP del gen HTR2A, o que los metabolizadores lentos de la cafeína (i.e., genotipo AC o CC en el SNP del gen CYP1A2) con independencia de su genotipo en el SNP del gen HTR2A (22).

Tabla 3. Características del estudio incluido en la revisión sistemática relacionado con la influencia del genotipo en el SNP T102C (rs6313) en el gen HTR2A sobre el efecto ergogénico de la cafeína en el ejercicio físico.

Estudio	Características de la muestra*	Protocolo de suplementación*	Ejercicio físico con el rendimiento evaluado*	Resultados*	Conclusión principal sobre el impacto SNP-cafeína en el rendimiento físico
Guest et al. (22)	100 hombres deportistas competitivos de diferentes modalidades, 34 CC (edad= 24 ± 4 años; masa= 79,6 ± 12,1 kg; consumo habitual de cafeína (sin objetivos deportivos)= 87 ± 18 mg/día; consumo habitual de cafeína (con objetivos deportivos)= 61 ± 13 mg/día), 48 CT (edad= 25 ± 5 años; masa= 80,5 ± 14,6 kg; consumo habitual de cafeína (sin objetivos deportivos)= 80 ± 20 mg/día; consumo habitual de cafeína (con objetivos deportivos)= 89 ± 17 mg/día), y 18 TT (edad= 25 ± 5 años; masa= 84,9 ± 9,1 kg; consumo habitual de cafeína (sin objetivos deportivos)= 38 ± 24 mg/día; consumo habitual de cafeína (con objetivos deportivos)= 80 ± 74 mg/día).	2 o 4 mg de cafeína anhidra/kg en cápsula (no se define el tiempo de toma exacto antes del ejercicio evaluado, y era variable, ya que este empezaba cuando el nivel de lactato en sangre llegaba a <2,5 mmol/l después de un test de Wingate; no obstante, este tiempo era superior a 30 minutos).	Contrarreloj de 10 km en cicloergómetro, con una resistencia constante a 65-69% del VO2máx (Aeróbico); precedida por test de salto vertical, fuerza de agarre de la mano, y Wingate.	La dosis de 4 mg de cafeína/kg disminuyó el tiempo de la contrarreloj (3,00%, p = 0,020), sin interacción genotipo - cafeína (p = 0,370).	El SNP del gen HTR2A analizado no demostró influencia significativa sobre el efecto ergogénico de la cafeína.

Abreviaturas de términos técnicos destacables: SNP: polimorfismo de un solo nucleótido; VO2máx: consumo máximo de oxígeno. * La información en estos apartados puede ser distinta entre estudios, a causa de que no todos reportaban los mismos datos para estos, y por cuestión de espacio.

Tabla 4. Características del estudio incluido en la revisión sistemática relacionado con la influencia simultánea del genotipo en el SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2 y en el SNP T102C (rs6313) en el gen HTR2A sobre el efecto ergogénico de la cafeína en el ejercicio físico.

Estudio	Características de la muestra*	Protocolo de suplementación*	Ejercicio físico con el rendimiento evaluado*	Resultados*	Conclusión principal sobre el impacto SNP-cafeína en el rendimiento físico
Guest et al. (22)	100 hombres deportistas competitivos de diferentes modalidades. Las características de estos en relación con el SNP del gen CYP1A2 se han reportado en la tabla 2 para el estudio de Guest et al. (20)** y en relación con el SNP del gen HTR2A, en la tabla 3 para el estudio de Guest et al. (22).	2 o 4 mg de cafeína anhidra/kg en cápsula (no se define el tiempo de toma exacto antes del ejercicio evaluado, y era variable, ya que este empezaba cuando el nivel de lactato en sangre llegaba a <2,5 mmol/l después de un test de Wingate; no obstante, este tiempo era superior a 30 minutos).	Contrarreloj de 10 km en cicloergómetro, con una resistencia constante a 65-69% del VO2máx (Aeróbico); precedida por test de salto vertical, fuerza de agarre de la mano, y Wingate.	La dosis de 4 mg de cafeína/kg en comparación a la no ingesta de cafeína disminuyó el tiempo de la contrarreloj en mayor medida en los sujetos AA para el CYP1A2 y CC para el HTR2A (n=16) que en los AA para el CYP1A2 y TT para el HTR2A (n=7) (mejora de los AA + CC: - 2,4 minutos o 12,60%; mejora de los AA + TT: -0,7 minutos o 3,68%; p = 0,006). Hubo diferencia en los efectos generales de la cafeína entre los genotipos del gen HTR2A al dividirlos entre metabolizadores rápidos (n=49) y lentos (n=51) según el gen CYP1A2 (p = 0,004).	Las personas con genotipo AA en el SNP analizado del gen CYP1A2 y CC en el SNP analizado del gen HTR2A podrían tener un efecto ergogénico mayor derivado del consumo de cafeína, en comparación a los portadores del AA en el gen CYP1A2 y CT/TT en el gen HTR2A, o los del AC/CC en el gen CYP1A2, independientemente de su genotipo en el gen HTR2A.

Abreviaturas de términos técnicos destacables: SNP: polimorfismo de un solo nucleótido; VO2máx: consumo máximo de oxígeno. * La información en estos apartados puede ser distinta entre estudios, a causa de que no todos reportaban los mismos datos para estos, y por cuestión de espacio. ** Se reporta la edad, peso, consumo habitual de cafeína, y genotipo de una muestra de 101 deportistas para el SNP del gen CYP1A2. Esto es así, ya que esta información no es facilitada en el estudio de Guest et al. (22), y como la muestra es la misma que en Guest et al. (20) pero con un sujeto menos, por el hecho que este fue excluido en el estudio del gen HTR2A, no hay datos exactos en relación con el gen CYP1A2 para la muestra de 100 sujetos que se contempló en el estudio de Guest et al. (22).

4.6. Mecanismos fisiológicos relacionados con el genotipo del SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2 que se han propuesto como explicación de su modulación de la respuesta ergogénica al consumo de cafeína

Pese a que parece que no se ha identificado de forma clara el mecanismo fisiológico exacto por el cual la cafeína podría ser más ergogénica en los portadores de determinados genotipos del SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2 (21), diversas publicaciones teorizaron sobre el motivo fisiológico por el cual este genotipo podría influir en el impacto de la cafeína.

Una hipótesis recurrente que se planteó es la posible influencia de una metabolización más rápida o lenta de la cafeína en los niveles en plasma de esta y/o sus metabolitos, y consecuentemente en el efecto ergogénico de la sustancia (19-21,23,24,26,28,30,32-34). En este sentido, se postuló que los portadores del genotipo AA en el SNP mencionado del gen CYP1A2, al tener una metabolización más rápida de la cafeína, generan producciones y acumulaciones más veloces de los metabolitos de esta sustancia (i.e., paraxantina, teofilina, o teobromina) (19,21,23,24,30). Como algunos de estos productos del metabolismo de la cafeína tienen una mayor afinidad de unión con los receptores de adenosina en comparación a la cafeína, esta concentración relativamente alta de metabolitos podría precipitar un mayor efecto ergogénico de esta sustancia en personas con genotipo AA en este SNP (19,21,23,24,30). Además, se hipotetizó que en los esfuerzos de resistencia esto se podría acentuar a causa de que podría haber mayor acumulación de estos metabolitos en metabolizadores rápidos (20).

En esta línea, otras teorías justificaron de forma similar el posible beneficio mencionado para las personas metabolizadoras rápidas de la cafeína según el genotipo del SNP del gen CYP1A2 analizado en este trabajo. Estas hipótesis remarcaron que los periodos prolongados de bloqueo de los receptores de la adenosina podrían ser perjudiciales para el rendimiento, cosa que podría suceder a causa de la liquidación más lenta de la cafeína y acumulación más duradera de esta en los metabolizadores lentos (20,23). Esto se ha relacionado con incrementos de la vasoconstricción, con potenciales efectos negativos en el riego sanguíneo a los músculos y al corazón durante el ejercicio al no suceder la esperada vasodilatación coronaria mediada por la adenosina, y, por lo tanto, esto podría acabar afectando negativamente al rendimiento del ejercicio (20,23). Además, esta hipótesis se conecta con la anterior, ya que se teorizó que los metabolizadores rápidos podrían sobreponerse a esta interferencia en la vasodilatación mediada por la adenosina gracias a su habilidad para acelerar la transformación de la cafeína en sus metabolitos, los cuales podrían ser la fuente ergogénica (20,23).

Por otro lado, una teoría parecida fue usada para explicar por qué las personas con genotipo AA en el SNP analizado del gen CYP1A2 podrían tener menores efectos ergogénicos del consumo de cafeína. De este modo, se hipotetizó que, como los metabolizadores rápidos de la cafeína según este genotipo transforman esta en paraxantina más rápidamente que las personas metabolizadoras lentas (i.e., genotipo AC o CC), esto podría implicar una mayor liquidación de la sustancia de la sangre, y por lo tanto suponer unos efectos ergogénicos menores derivados de la ingesta de cafeína para las personas con genotipo AA (28,34).

Adicionalmente, se teorizó que la diferencia en la velocidad del metabolismo de la cafeína podría conllevar mejoras en distintas circunstancias para los diferentes genotipos del SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2, ya que esto podría implicar variaciones en el tiempo para que la sustancia tenga su pico en plasma y en la vida media de esta (32). Por lo tanto, esto podría significar que los metabolizadores lentos tuviesen mayores beneficios del consumo de cafeína en esfuerzos de resistencia debido a que los efectos de la sustancia durarían durante más tiempo (i.e., mayor tiempo de exposición) (32,33), mientras que los metabolizadores rápidos se verían favorecidos en ejercicios de alta intensidad y corta duración gracias a tener un pico de cafeína más rápido y en mayor cantidad en plasma (32).

Finalmente, también se propuso una teoría que se relaciona con las anteriores, pero que justifica el posible no impacto del genotipo analizado en este apartado en el efecto ergogénico de la cafeína. Para explicarlo se hipotetizó que, pese a que las personas homocigotas de alelo A en este SNP puedan tener mayor velocidad de metabolismo de la cafeína, es posible que un metabolismo más veloz o lento de esta sustancia no tenga efectos beneficiosos en relación con el impacto del consumo de cafeína agudo, ya que los metabolitos de este proceso podrían ser ergogénicos también (35).

4.7. Mecanismos fisiológicos relacionados con el genotipo del SNP T102C (rs6313) en el gen HTR2A que se han propuesto como explicación de su modulación de la respuesta ergogénica al consumo de cafeína

El estudio que se halló sobre el SNP del gen HTR2A analizado en este trabajo teorizó sobre los motivos fisiológicos por los cuales su genotipo podría influir en el impacto de la cafeína en el rendimiento durante el ejercicio de resistencia (22). Primeramente, se destacó que la función de antagonista en los receptores de adenosina que tiene la cafeína genera incrementos en la concentración de ciertos neurotransmisores, entre los cuales se encuentra la serotonina (22).

En relación con esto, se hipotetizaron principalmente tres vías potenciales por las cuales la variabilidad en la actividad o disponibilidad de los receptores 5-HT_{2A} mediada por el gen HTR2A podría ser involucrada en el resultado final de la suplementación con cafeína en el rendimiento de resistencia, aunque todas ellas requieren más investigación (22).

La primera se basa en que un aumento de la vasoconstricción mediada por la regulación del sistema cardiovascular de los receptores 5-HT_{2A} podría generar una afectación en el riego sanguíneo que reciben los músculos esqueléticos y cardíaco, cosa que podría acabar por interferir en el rendimiento (22).

Por otro lado, se destacó que los receptores 5-HT_{2A} son capaces de regular la liberación de dopamina mediante mecanismos relacionados con la modulación de las ratios de impulso en las neuronas dopaminérgicas o de la síntesis de dopamina (22). Esta regulación generada por los receptores 5-HT_{2A} en conjunto al consumo de cafeína podría por lo tanto acabar afectando la liberación de dopamina y la activación de los receptores de dopamina (22). De este modo, esto podría influir en el impacto de la cafeína, ya que la dopamina podría afectar en la percepción de dolor y de esfuerzo, en la motivación, en la concentración, y en el estado de alerta (22).

La última vía que se propuso para explicar la influencia de la modulación de la actividad de los receptores 5-HT_{2A} generada por el mencionado SNP del gen HTR2A en el efecto de la cafeína, fue la diferencia en la disponibilidad de estos receptores según esta actividad, ya que estos podrían tener un potencial efecto en la respuesta al dolor y su procesamiento (22).

Por lo tanto, el estudio teorizó que aquellas personas con una mayor actividad de unión en los receptores 5-HT_{2A} (i.e., genotipo TT del SNP T102C (rs6313) en el gen HTR2A) podrían tener una mayor estimulación y señalización de la serotonina, esta última con concentraciones potencialmente incrementadas por el consumo de cafeína, cosa que podría generar los tres posibles inconvenientes mencionados en este subapartado (22). Consecuentemente, esto podría implicar unos efectos ergogénicos de la cafeína menores en ejercicios de resistencia en las personas homocigotas del alelo T en el SNP analizado del gen HTR2A, en comparación a las que tengan el genotipo CT o CC (22).

5. Discusión

5.1. Resultados de la búsqueda

Tanto los resultados obtenidos de la búsqueda inicial, como los estudios finalmente incluidos en esta revisión sistemática, demuestran que el impacto genético en el efecto ergogénico de la cafeína en el ejercicio físico es un tema con relativamente poca investigación. En este campo, mientras que el SNP analizado del gen CYP1A2 ya presenta un volumen notable de estudios, el HTR2A es un gen del cual aún se está empezando a realizar investigación, probablemente a causa de la mencionada necesidad de expandir la mira del enfoque del estudio de la interacción entre los genes y el efecto ergogénico de la cafeína (36). No obstante, las publicaciones analizadas demostraron una calidad metodológica excelente o buena según la escala PEDro.

5.2. Influencia del genotipo en el SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2 sobre el efecto ergogénico de la cafeína en el ejercicio físico

El impacto del SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2 en la influencia ergogénica de la cafeína ha sido principalmente investigado en ejercicios aeróbicos, donde solamente Womack et al. (19) y Guest et al. (20) encontraron un efecto significativo del SNP, a favor de las personas con genotipo AA, mientras que Figueiredo et al. (25) vieron un no efecto significativo de un enjuague con la sustancia en sujetos con el AC/CC.

En relación con las dos primeras publicaciones, es destacable que estudiaron a hombres con edad similar (i.e., ~25 años), pero masa y consumo habitual de cafeína dispares. Además, las investigaciones evaluaron ejercicios aeróbicos continuos de duración moderada-larga, contemplando dosis de 2, 4, y 6 mg de cafeína/kg, y con muestras grandes en comparación a otros estudios del ámbito. Todo esto podría indicar que los metabolizadores rápidos de la cafeína podrían tener mayores efectos ergogénicos de esta sustancia con diferentes dosis en esfuerzos de resistencia continuos. No obstante, parece que la duración de estos debería ser superior a 15 minutos, ya que los estudios que evaluaron esfuerzos de este tiempo o menos no encontraron influencia del genotipo del SNP del gen CYP1A2 en el efecto de la cafeína (23,24,27,29,30). Por otro lado, la muestra de estas últimas investigaciones contemplaba mayoritariamente hombres, aunque también mujeres en todas excepto una (29), cosa que podría ser influyente.

También es remarcable que Glaister et al. (33), con una muestra grande de hombres y evaluando el mismo ejercicio que en las anteriores investigaciones durante ~30 minutos, no identificaron interacción entre el SNP del gen CYP1A2 y el efecto de la cafeína con una dosis de esta dentro del abanico mencionado de los estudios que sí la hallaron.

Sin embargo, la edad de la muestra de esta última investigación era considerablemente mayor (i.e., ~43 años). Por lo tanto, cabe la posibilidad que la cafeína tenga un efecto ergogénico más grande en hombres jóvenes portadores del genotipo AA de este SNP en comparación a los del AC/CC, en esfuerzos aeróbicos continuos con duraciones superiores a los 15 minutos. No obstante, sería interesante comprobar si la edad realmente tiene algún papel en esta interacción, y si esta también sucede en mujeres. Además, cabe puntualizar que, pese a que los estudios con ejercicios aeróbicos no continuos (i.e., intermitentes) no encontraron influencia del genotipo del SNP del gen CYP1A2 en el rendimiento específico de estos (32,34,35), 2 de ellos contemplaron una muestra con los dos sexos (34,35), mientras que el otro evaluó a adolescentes (32). De este modo, nuevamente se podría formular la hipótesis que el sexo y la edad podrían ser factores influyentes en la interacción del gen CYP1A2 y la cafeína.

Haciendo referencia a Figueiredo et al. (25), los cuales no encontraron un efecto de la cafeína en portadores del genotipo AC/CC del SNP del gen CYP1A2, cabe mencionar que esto sucedió en un contexto de no ingesta de la sustancia. En este sentido, la misma investigación hace referencia a los resultados contradictorios y sin explicación por el momento que se han visto en estudios sobre el efecto ergogénico de los enjuagues con cafeína, con algunos reportando impacto beneficioso y otros no (25). De este modo, pese a que este artículo daría soporte a la teoría que los metabolizadores lentos de la cafeína podrían tener menores efectos ergogénicos de esta sustancia, es probable que sus resultados no sirvan para valorar la interacción del SNP analizado con la cafeína.

En el caso de los esfuerzos físicos de alta intensidad, pese a que también hay un número considerable de estudios que han investigado la interacción del SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2 con el efecto ergogénico de la cafeína en un gran abanico de ejercicios, de estos solamente Muñoz et al. (35) identificaron un efecto significativo, a favor de sujetos de ambos sexos con genotipo AA (i.e., mayor incremento de la velocidad del balón en un lanzamiento a 7 metros de portería, sin portero). No obstante, esta diferencia en la mejora del rendimiento físico con la cafeína únicamente se dio en una variable de las múltiples que las analizaban en esfuerzos de alta intensidad, algunos de los cuales muy parecidos al que reportó esta interacción. Además, el ejercicio en cuestión se podría razonar que es muy específico de balonmano, y que carece de gran importancia en el rendimiento real, ya que supone una situación que probablemente es muy puntual en partidos de este deporte, en la cual generalmente una mayor velocidad del balón en el tiro no sea definitoria de su resultado. Por lo tanto, esta diferencia entre genotipos podría no ser remarcable ni traducirse en mejor rendimiento en competición.

Por otro lado, el mismo artículo mencionado anteriormente para los esfuerzos aeróbicos donde un enjuague bucal con cafeína no generó mejoras en el rendimiento, reportó los mismos resultados en ejercicios de alta intensidad (25). No obstante, siguiendo la misma lógica que antes, esto podría deberse al protocolo de uso de la cafeína, por lo que con estos resultados podría no ser indicado valorar la influencia del genotipo AC/CC del SNP analizado en los efectos ergogénicos de la cafeína en el rendimiento de alta intensidad.

También se tiene que hacer mención a los esfuerzos de fuerza, el tipo de ejercicio físico menos estudiado en relación con el efecto del SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2 y su impacto en la influencia de la cafeína en el rendimiento. En este campo, únicamente Rahimi (21) halló una interacción significativa, en beneficio de los hombres portadores del genotipo AA, ya que estos podían realizar más repeticiones antes de llegar al fallo en una sesión con distintos ejercicios. Por otro lado, del resto de investigaciones solamente Grgic et al. (31) evaluaron un esfuerzo de resistencia muscular similar, con una muestra parecida y una metodología semejante a la del primer estudio mencionado, pero no observaron las diferencias citadas.

No obstante, Rahimi (21) evaluó 3 series en 4 ejercicios distintos después de consumir 6 mg de cafeína/kg, mientras que Grgic et al. (31), solamente una serie de uno de esos 4 ejercicios y con una ingesta de 3 mg/kg. De este modo, podría ser que la interacción entre el SNP analizado y el efecto de la cafeína en la fuerza solamente se dé con dosis elevadas de la sustancia, y cuando haya una acumulación de fatiga de una duración mayor a un tiempo determinado como en los ejercicios aeróbicos. Teniendo en cuenta el resto de los estudios que no encontraron diferencias significativas en este sentido entre genotipos en esfuerzos de fuerza (32,35), este tiempo podría ser superior al equivalente a un minuto seguido de ejercicio. Por otro lado, sería interesante evaluar si se da esta interacción en mujeres en ejercicios de resistencia de fuerza, ya que las muestras de Rahimi (21) y Grgic et al. (31) fueron íntegramente masculinas.

Finalmente, solamente dos estudios que han evaluado el efecto del genotipo en el SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2 sobre el impacto ergogénico de la cafeína en el ejercicio físico han dividido la muestra entre portadores de AA, AC, y CC (20,32). Pese a que Spineli et al. (32) no encontraron influencia significativa de este SNP en el efecto ergogénico de la cafeína, Guest et al. (20) identificaron que la sustancia podría ser beneficiosa, neutra o ergolítica según los 3 genotipos (20). Por lo tanto, sería interesante que los trabajos en este campo distinguiesen entre las 3 combinaciones de alelos para que los análisis del efecto del SNP en el impacto de la cafeína sean más exhaustivos.

5.3. Influencia del genotipo en el SNP T102C (rs6313) en el gen HTR2A sobre el efecto ergogénico de la cafeína en el ejercicio físico

El pequeño volumen de estudios sobre el impacto del SNP T102C (rs6313) en el gen HTR2A en la influencia ergogénica de la cafeína hace que el análisis de los resultados relacionados con este sea muy breve y concreto. En este sentido, la única investigación que se identificó sobre esta temática no reportó diferencias entre los 3 genotipos del SNP mencionado en la mejora del rendimiento aeróbico de hombres jóvenes (i.e., ~25 años) a partir del consumo de 2 o 4 mg de cafeína/kg (22). Por otro lado, la escasa investigación de este SNP da lugar a diversas preguntas para esclarecer si este no tiene influencia en el efecto de la cafeína. Contemplando las especulaciones propuestas para el SNP del gen CYP1A2, se podría evaluar si el SNP del gen HTR2A influye de manera distinta en el impacto de esta en otros tipos de ejercicio (i.e., alta intensidad y fuerza), en mujeres, en personas mayores (i.e., >40 años), o en dosis superiores (i.e., 6 mg/kg).

5.4. Influencia simultánea del genotipo en el SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2 y en el SNP T102C (rs6313) en el gen HTR2A sobre el efecto ergogénico de la cafeína en el ejercicio físico

La publicación relacionada con el SNP T102C (rs6313) en el gen HTR2A y su efecto en el impacto ergogénico de la cafeína es el mismo único estudio que ha evaluado la interacción simultánea de los dos SNP analizados en este trabajo con esta sustancia (22). A diferencia de lo reportado en el anterior punto, Guest et al. (22) identificaron un mayor efecto ergogénico de la cafeína en las personas con genotipo de metabolizador rápido (i.e., AA en el SNP del gen CYP1A2) y de menor actividad de unión en los receptores 5-HT_{2A} (i.e., CC en el SNP del gen HTR2A). Esto podría indicar que los resultados dispares entre los estudios sobre la relación del gen CYP1A2 y el efecto de la cafeína puedan estar causados por una interacción de este tipo. Además, este hallazgo sugiere que un enfoque centrado en un único SNP podría no ser el más adecuado en el análisis de la interacción de la genética y la ergogenicidad de la cafeína.

De este modo, esto podría implicar que las futuras investigaciones deberían analizar como el efecto ergogénico de esta sustancia se ve modificado de forma conjunta por diferentes SNP de genes con investigación ya realizada o sin ella, con una teórica influencia en el efecto de la cafeína. Finalmente, no se tiene que olvidar que el impacto simultáneo de los dos SNP solamente ha sido evaluado en un estudio, por lo que sería interesante realizar más investigaciones al respecto con las mismas consideraciones mencionadas en el anterior subapartado para el SNP del gen HTR2A (i.e., otros tipos de ejercicio, y diferentes edades, sexos, y dosis de cafeína ingerida).

5.5. Mecanismos fisiológicos relacionados con el genotipo del SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2 que se han propuesto como explicación de su modulación de la respuesta ergogénica al consumo de cafeína

El motivo fisiológico por el cual el metabolismo de la cafeína influido por el SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2 podría generar diferencias entre sus genotipos en el efecto ergogénico de esta sustancia es un tema que ha generado diversas teorías. No obstante, teniendo en cuenta todas las hipótesis realizadas, parece que aún no se ha encontrado una respuesta clara al respecto, y el mismo mecanismo fisiológico relacionado con los niveles de la cafeína y sus metabolitos en plasma se usa para argumentar mayores efectos ergogénicos en los distintos genotipos del SNP (19-21,23,24,26,28,30,32-34), o un impacto similar entre ellos (35). Por lo tanto, sería interesante que los estudios que evaluaran el impacto de este SNP en el efecto ergogénico de la cafeína también comparasen sus efectos fisiológicos entre genotipos. Aunque esto ya se realizó en algunos casos, sería especialmente relevante ejecutar este análisis en los niveles de cafeína y sus metabolitos en sangre, cosa que no hicieron los trabajos que encontraron diferencias significativas entre genotipos (19-21,35).

5.6. Mecanismos fisiológicos relacionados con el genotipo del SNP T102C (rs6313) en el gen HTR2A que se han propuesto como explicación de su modulación de la respuesta ergogénica al consumo de cafeína

Pese a que las tres vías de influencia propuestas por Guest et al. (22) para explicar el impacto del SNP T102C (rs6313) en el gen HTR2A en el efecto ergogénico de la cafeína parecen lógicas y factibles, es destacable que estas se relacionan con esfuerzos de resistencia. De este modo, podría ser interesante comprobar el impacto de este gen en el efecto ergogénico de la cafeína en esfuerzos de alta intensidad o de fuerza, para así identificar si realmente este tiene algún papel en la modulación de los beneficios de la sustancia, y de ser así, poder hipotetizar mecanismos fisiológicos por los que esto sucede. Además, el mismo documento analizado sobre esta temática destacó que las vías de influencia que propuso simplemente son teorías basadas en observaciones de otros estudios, los cuales parece que ninguno de ellos incluyó el uso de cafeína (22), por lo que estas hipótesis planteadas por esta publicación se deberían de tomar con precaución. Por lo tanto, y como en el caso del SNP del gen CYP1A2, sería interesante que futuros estudios sobre este SNP del gen HTR2A controlasen variables para comparar el impacto fisiológico de la cafeína entre sus genotipos, sobre todo en relación con los mecanismos de influencia teorizados por Guest et al. (22) (i.e., vasoconstricción, percepción de dolor y de esfuerzo, motivación, concentración, y estado de alerta).

5.7. Implicaciones prácticas, limitaciones y fortalezas de la revisión sistemática

No obstante la heterogeneidad de la evidencia encontrada en los estudios incluidos en este trabajo de final de máster, estas investigaciones parecen señalar que el hecho de ser portador del genotipo AA en el SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2 podría implicar un efecto ergogénico derivado de la cafeína igual o superior en comparación al resto de genotipos de este gen (i.e., AC/CC). De este modo, mientras que los protocolos con esta sustancia como ayuda para mejorar el rendimiento en los metabolizadores rápidos de ella podrían ser indicados, en el caso de los portadores de los alelos AC o CC en el SNP del gen CYP1A2 mencionado y/o CT o TT en el SNP T102C (rs6313) en el gen HTR2A podría ser adecuado que se intentara determinar y evaluar de forma objetiva el impacto beneficioso del uso de cafeína en su rendimiento, y continuar su utilización o no en función de esta observación obtenida en distintas ocasiones y circunstancias. Este último aspecto es importante, ya que la respuesta a un mismo protocolo de uso de cafeína o a modificaciones de este puede ser distinta en diferentes momentos o situaciones (10,38).

Finalmente, este trabajo tiene una serie de limitaciones destacables. Una de las principales es que, al haberse realizado una estrategia de búsqueda concreta y solamente haber incluido en la revisión los estudios hallados a partir de esta o sus referencias bibliográficas, es posible que algunos documentos que pudiesen haber sido de interés para este trabajo no hayan sido identificados. Adicionalmente, el hecho de haber excluido de la revisión los estudios que no fuesen publicaciones de revistas científicas como tal ha podido hacer que haya habido otros tipos de documentos relevantes y adecuados no contemplados en el análisis realizado (i.e., tesis, pósteres, resúmenes de congresos...), pese a que la calidad de las investigaciones incluidas haya sido mayor. Además, el escaso número de estudios realizados sobre el SNP T102C (rs6313) en el gen HTR2A hace difícil extraer conclusiones definitivas de su influencia en el efecto ergogénico de la cafeína.

Sin embargo, y como fortaleza subrayable de la revisión, cabe mencionar que la estrategia de búsqueda utilizada englobó una gran diversidad de términos y se aplicó en distintas bases de datos, por lo que, pese a la limitación mencionada sobre que algunos documentos relevantes pueden no haber sido identificados en la búsqueda, se contempló un amplio número de estudios. Adicionalmente, se podría señalar la calidad notable de las investigaciones incluidas en este trabajo, tal como demostró su puntuación en la escala PEDro, cosa que ayuda a que esta revisión incremente su interés e importancia.

6. Aplicabilidad y nuevas líneas de investigación

Después de analizar los resultados de este trabajo e identificar aspectos remarcables relacionados con la influencia de los SNP de los genes sobre los cuales se ha realizado la revisión sistemática en el efecto ergogénico de la cafeína, hay algunos elementos que se repiten cuando se ha hecho referencia a que se necesitaba más investigación en distintas líneas. De este modo, a continuación se propondrá una intervención para incrementar el conocimiento relacionado con las cuestiones por resolver más destacables que se han ido mencionando.

6.1. Diseño y tipo de estudio o intervención

Se propondrá la realización de un ensayo clínico aleatorizado el cual evalúe el efecto individual y simultáneo de los genotipos de los SNP analizados en este trabajo (i.e., -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2 y T102C (rs6313) en el gen HTR2A) en la mejora del rendimiento físico con el consumo de cafeína en distintas dosis (i.e., 2, 4, y 6 mg/kg). Esto se comprobará en los tres tipos de esfuerzo analizados en esta revisión, con una batería de ejercicios precedida por un calentamiento estandarizado.

Siguiendo en la misma línea, las actividades físicas evaluadas estarán basadas en algunas que se han realizado hasta el momento en los estudios del campo: 3 series de press de banca al fallo (i.e., realizar el máximo número de repeticiones posibles con una técnica adecuada) con el 85% de la 1RM y 2 minutos de descanso entre series (Fuerza), un test de salto con contramovimiento (2 veces con 45 segundos de descanso) y un test de Wingate de 30 segundos (con el cicloergómetro Excalibur Sport, Lode BV, Groningen, Países Bajos (31)) (Alta intensidad), y una prueba de contrarreloj de 10 km en cicloergómetro (con el modelo Monark Ergomic 839E, Monark Exercise AB, Vansbro, Suecia (20)) con una carga equivalente al 65-69% del consumo máximo de oxígeno (VO₂máx) (Aeróbico).

Estos ejercicios se realizarán consecutivamente en el orden mencionado en 5 ocasiones. Primero se hará una sesión de familiarización con ellos, en la cual además se calculará la 1RM de press de banca y el VO₂máx en cicloergómetro de cada sujeto, seguida de 4 sesiones con un tiempo de 7 días entre ellas, en las que se consumirá placebo o cafeína en dosis de 2, 4, o 6 mg/kg 1 hora antes del inicio del primer ejercicio, en un orden aleatorio. Además, como se ha mencionado, cada sesión empezará con un mismo protocolo de calentamiento de unos 10 minutos cuando falte ese tiempo para empezar las valoraciones.

6.2. Población diana

La muestra de este estudio requerirá de una población entrenada en un nivel avanzado en alguna modalidad de ejercicio físico, valorando este estatus a partir de aplicar de forma adaptada a estos sujetos los criterios que el Colegio Americano de Medicina Deportiva propone para individuos que entrenan fuerza/musculación (i.e., ≥ 2 años de entrenamiento de forma consistente) (42), ya que se ha demostrado que normalmente un mayor nivel provoca una menor variabilidad en los resultados de rendimiento (43). Además, esta muestra deberá contener personas de los dos sexos y distintas franjas de edad (i.e., 18-50 años) de forma equilibrada, los cuales incluirán portadores de los 3 genotipos de cada SNP evaluado (i.e., AA, AC, y CC para el del CYP1A2, y TT, CT, y CC para el del HTR2A) en proporciones similares. No obstante, este último aspecto será difícil de conseguir, a causa de los diferentes porcentajes generales de portadores de cada genotipo mencionados en la introducción de este trabajo, además que porqué se necesitaría determinadas combinaciones de los SNP de los dos genes de forma intraindividual.

6.3. Sistema de recogida de datos

Primeramente, cabe mencionar que en la sesión de familiarización se obtendrá una muestra de saliva de los participantes del estudio para determinar sus genotipos en los SNP analizados en la investigación. Además, durante la realización de la batería de ejercicios del diseño experimental mencionado para las sesiones 2, 3, 4, y 5, se realizarán diferentes mediciones para evaluar el impacto de la cafeína tanto a nivel físico como fisiológico en los sujetos participantes, las cuales se basarán en las que se han hecho en distintos estudios de este ámbito hasta el momento.

En este sentido, para el ejercicio de press de banca se analizará las repeticiones de forma cuantitativa y cualitativa (i.e., velocidad pico y media, y potencia pico y media) mediante un encóder lineal (GymAware Power Tool, Kinetic Performance Technologies, Canberra, Australia (31)) atado en la barra. Por otro lado, para el salto con contramovimiento se evaluará la altura de este gracias a una plataforma de fuerzas (400S Isotronic Fitness Technology, Skye, Australia del Sur, Australia (31)), mientras que en el test de Wingate se identificará la potencia mínima, media y pico con un software específico para ello (Lode Ergometry Manager 10, Lode BV, Groningen, Países Bajos (31)). Finalmente, para el test aeróbico simplemente se recogerá el tiempo necesario para finalizar los 10 km, medido por el mismo cicloergómetro (Monark Ergomedic 839E, Monark Exercise AB, Vansbro, Suecia (20)).

Adicionalmente, para valorar el efecto fisiológico de la cafeína con un enfoque especial en la influencia del SNP del gen CYP1A2, se tomará una muestra de sangre antes y después de cada ejercicio realizado, de manera que se pueda evaluar los niveles de cafeína y sus metabolitos (i.e., paraxantina, teofilina, y teobromina) en sangre en distintos puntos de la sesión. Por otro lado, para el caso del SNP del gen HTR2A se evaluará la percepción de esfuerzo mediante una escala del 6 al 20 (i.e., escala de Borg (20)) antes y después de cada ejercicio, y el rendimiento cognitivo utilizando un software con un test de vigilancia psicomotora basado en el tiempo de reacción (E-Prime, Psychology Software Tools, Sharpsburg, Pennsylvania, Estados Unidos (23)) entre bloques de tipo de esfuerzo (i.e., Fuerza, Alta intensidad y Aeróbico) para valorar el estado de alerta y concentración, además que se controlará la frecuencia cardíaca durante la sesión como indicador de una posible vasoconstricción, empleando un monitor de frecuencia cardíaca (Polar T31, Polar Electro, Kempele, Finlandia (34)).

6.4. Variables de estudio

Las variables independientes de este estudio serán las distintas dosis de cafeína ingeridas en cada sesión y las características no deportivas de los sujetos contempladas anteriormente (i.e., sexo, edad, y genotipos de los SNP analizados), mientras que las dependientes, todas las mencionadas en relación con el sistema de recogida de datos en las 4 ocasiones que serán obtenidas, tanto de mejora del rendimiento físico (i.e., en el press de banca el número de repeticiones, su velocidad pico y media, y su potencia pico y media; en el salto con contramovimiento la altura de este; en el test de Wingate la potencia mínima, media y pico; en la contrarreloj el tiempo necesario para realizar los 10 km) como de impacto fisiológico (i.e., niveles de cafeína y sus metabolitos en sangre; percepción de esfuerzo; rendimiento cognitivo; frecuencia cardíaca) generados por la cafeína.

6.5. Estrategia de análisis de datos

Una vez obtenidos todos los datos descritos en las 4 sesiones, será adecuado evaluar los resultados de mejora del rendimiento y efecto fisiológico derivados de la cafeína en los sujetos. Esto se hará según la dosis de cafeína ingerida, tanto de forma conjunta para toda la muestra, como separándola por sexo, por franjas de edad de ~10 años (i.e., 18-30 años, 30-40 años, y 40-50 años), y por las 3 variables de genotipo de cada SNP y sus combinaciones (i.e., AA del gen CYP1A2 + TT o CT o CC del gen HTR2A, AC del gen CYP1A2 + TT o CT o CC del gen HTR2A, y CC del gen CYP1A2 + TT o CT o CC del gen HTR2A), de manera que los resultados sean lo más detallados posible.

6.6. Consideraciones éticas

Por último, se tendrá que tomar diferentes acciones que aseguren que el estudio cumple con unas directrices éticas adecuadas. En este sentido, antes de empezar con la intervención se someterá el diseño experimental a un Comité de Ética de manera que lo apruebe, donde además se explicará de manera detallada como se procederá con el análisis, conservación y posterior eliminación de las muestras biológicas obtenidas en el estudio. Por otro lado, a los participantes de esta investigación se les facilitará antes de su inclusión en la misma toda la información relacionada con los objetivos del estudio, así como su naturaleza, metodología, beneficios y potenciales riesgos. Además, en el primer día de la intervención, después que los sujetos que hayan aceptado formar parte en esta hayan recibido toda la información pertinente de ella, se les solicitará firmar un consentimiento informado, en el cual se les pedirá su participación voluntaria, y se destacará que tendrán la posibilidad de dejar el estudio en cualquier momento sin verse perjudicados. Finalmente, la investigación deberá preservar los derechos de los participantes, y respetar los principios de la declaración de Helsinki y las posteriores modificaciones de esta (44).

7. Conclusiones

Mediante la realización de esta revisión sistemática se ha podido comprobar que el campo de investigación referente a la interacción entre los genes y el efecto ergogénico de la cafeína en el rendimiento físico presenta resultados contradictorios o que requieren de más estudio, los cuales no permiten establecer unas conclusiones claras respecto a los objetivos y preguntas investigables planteados para este trabajo.

En referencia a la influencia del SNP -163C>A (rs762551) en el gen CYP1A2 sobre el impacto ergogénico de la cafeína en el rendimiento físico, parece darse de forma remarcable solamente en esfuerzos aeróbicos continuos o de fuerza en los que haya una acumulación determinada de fatiga, implicando una mejora mayor del rendimiento para sujetos homocigotos del alelo A en su genotipo. No obstante, otros factores podrían influir en esta situación (i.e., edad, sexo o dosis de cafeína), y la mayoría de la evidencia científica señala que este SNP no tiene impacto en la respuesta a esta sustancia.

Respecto al SNP T102C (rs6313) en el gen HTR2A, el efecto de su genotipo en la capacidad ergogénica de la cafeína está mucho menos estudiado que para el SNP del gen CYP1A2 mencionado, y parece que por sí solo este SNP del gen HTR2A no tiene una influencia importante en este aspecto. Sin embargo, solamente un estudio ha evaluado esta interacción entre este SNP y el impacto de la cafeína, por lo que este razonamiento requiere de más investigación para confirmarse.

Por otro lado, analizando la influencia simultánea de los dos SNP examinados en este trabajo en relación con la ergogenicidad de la cafeína, parece que una combinación de genotipos de metabolizador rápido según el SNP del gen CYP1A2 y con alelos CC en el SNP del gen HTR2A es la que podría ofrecer una mayor capacidad de mejora del rendimiento físico con la utilización de cafeína. Adicionalmente, este escenario sugiere la importancia de contemplar más de un SNP de forma concurrente en el análisis del efecto de los genes en la reacción al uso de esta sustancia.

Finalmente, los mecanismos fisiológicos de influencia en el impacto ergogénico de la cafeína del SNP del gen CYP1A2 y del SNP del gen HTR2A teorizados en la literatura científica parecen lógicos y apropiados cuando se contemplan de forma aislada. No obstante, para el caso del SNP del gen CYP1A2 estos presentan incongruencias entre sí que se tendrían que esclarecer en futuros estudios. Además, para el SNP del gen HTR2A estos necesitan más investigación para confirmarlos, aparte que se requiere hipótesis para poder expandirlos a tipos de ejercicio distintos a los de resistencia.

8. Bibliografía

1. Spriet LL. Sports Nutrition for Optimal Athletic Performance and Health: Old, New and Future Perspectives. *Sports Med.* 2019 Dic;49(Suppl 2):99-101.
2. Thomas DT, Erdman KA, Burke LM. American College of Sports Medicine Joint Position Statement. Nutrition and Athletic Performance. *Med Sci Sports Exerc.* 2016 Mar;48(3):543-68.
3. Guest NS, Horne J, Vanderhout SM, El-Sohemy A. Sport Nutrigenomics: Personalized Nutrition for Athletic Performance. *Front Nutr.* 2019 Feb;6:8.
4. Maughan RJ, Burke LM, Dvorak J, Larson-Meyer DE, Peeling P, Phillips SM, et al. IOC consensus statement: dietary supplements and the high-performance athlete. *Br J Sports Med.* 2018 Abr;52(7):439-55.
5. Australian Institute of Sport. Australian Institute of Sport position statement: supplements and sports foods in high performance sport [internet]. Bruce ACT: Australian Institute of Sport; 2021 [actualizado marzo de 2021; citado 25 de marzo de 2021]. Disponible en: https://www.ais.gov.au/__data/assets/pdf_file/0014/1000841/Position-Statement-Supplements-and-Sports-Foods-abridged_v2.pdf
6. Kerksick CM, Wilborn CD, Roberts MD, Smith-Ryan A, Kleiner SM, Jäger R, et al. ISSN exercise & sports nutrition review update: research & recommendations. *J Int Soc Sports Nutr.* 2018 Ago;15(1):38.
7. PubChem. Compound Summary for CID 2519, Caffeine [internet]. Bethesda: National Library of Medicine (US), National Center for Biotechnology Information; 2004 [actualizado 17 de abril de 2021; citado 19 de abril de 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Caffeine>
8. Guest NS, VanDusseldorp TA, Nelson MT, Grgic J, Schoenfeld BJ, Jenkins NDM, et al. International society of sports nutrition position stand: caffeine and exercise performance. *J Int Soc Sports Nutr.* 2021 Ene;18(1):1.

9. Magkos F, Kavouras SA. Caffeine use in sports, pharmacokinetics in man, and cellular mechanisms of action. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2005 Feb;45(7-8):535-62.
10. 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. *Sports Med.* 2018 Ene;48(1):7-16.
11. Grgic J, Pickering C, Del Coso J, Schoenfeld BJ, Mikulic P. CYP1A2 genotype and acute ergogenic effects of caffeine intake on exercise performance: a systematic review. *Eur J Nutr.* 2021 Abr;60(3):1181-95.
12. Calvo JL, Fei X, Domínguez R, Pareja-Galeano H. Caffeine and Cognitive Functions in Sports: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2021 Mar;13(3):868.
13. Yang A, Palmer AA, de Wit H. Genetics of caffeine consumption and responses to caffeine. *Psychopharmacology (Berl).* 2010 Ago;211(3):245-57.
14. Zeppa SD, Agostini D, Gervasi M, Annibalini G, Amatori S, Ferrini F, et al. Mutual Interactions among Exercise, Sport Supplements and Microbiota. *Nutrients.* 2019 Dic;12(1):17.
15. Tabrizi R, Saneei P, Lankarani KB, Akbari M, Kolaheidoz F, Esmailzadeh A, et al. The effects of caffeine intake on weight loss: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018 Oct;59(16):2688-96.
16. Camp KM, Trujillo E. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: nutritional genomics. *J Acad Nutr Diet.* 2014 Feb;114(2):299-312.
17. Ferguson LR, De Caterina R, Görman U, Allayee H, Kohlmeier M, Prasad C, et al. Guide and Position of the International Society of Nutrigenetics/Nutrigenomics on Personalised Nutrition: Part 1 - Fields of Precision Nutrition. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2016 May;9(1):12-27.
18. Ali A, Wham C, Wolber F, Dickens M, O'Keeffe K, Thunders M, et al. The Highs and Lows of Caffeine Intake in New Zealand Children. *J Caffeine Adenosine Res.* 2018 Sep;8(3):86-98.

19. Womack CJ, Saunders MJ, Bechtel MK, Bolton DJ, Martin M, Luden ND, et al. The influence of a CYP1A2 polymorphism on the ergogenic effects of caffeine. *J Int Soc Sports Nutr.* 2012 Mar;9(1):7.
20. Guest N, Corey P, Vescovi J, El-Sohemy A. Caffeine, CYP1A2 Genotype, and Endurance Performance in Athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2018 Ago;50(8):1570-8.
21. 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 Feb;188(1):337-45.
22. Guest NS, Corey P, Tyrrell PN, El-Sohemy A. Effect of Caffeine on Endurance Performance in Athletes May Depend on HTR2A and CYP1A2 Genotypes. *J Strength Cond Res.* 2020 Jun; Epub ahead of print.
23. 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.* 2020 Jul;120(7):1495-508.
24. 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 Sports.* 2016 Jun;26(6):613-9.
25. Figueiredo N, Queiroz M, Felício FP, Ferreira J, Gerosa-Neto J, Mota JF, et al. Acute caffeine mouth rinsing does not improve 10-km running performance in CYP1A2 C-allele carriers. *Clin Nutr ESPEN.* 2021 Abr;42:93-7.
26. Klein CS, Clawson A, Martin M, Saunders MJ, Flohr JA, Bechtel MK, et al. The Effect of Caffeine on Performance in Collegiate Tennis Players. *J Caffeine Res.* 2012 Sep;2(3):111-6.
27. Algrain HA, Thomas RM, Carrillo AE, Ryan EJ, Kim C-H, Lettanll RB, et al. The Effects of a Polymorphism in the Cytochrome P450 CYP1A2 Gene on Performance Enhancement with Caffeine in Recreational Cyclists. *J Caffeine Res.* 2016 Mar;6(1):34-9.

28. 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 Mar;9(3):269.
29. Giersch GEW, Boyett JC, Hargens TA, Luden ND, Saunders MJ, Daley H, et al. The Effect of the CYP1A2 -163 C>A Polymorphism on Caffeine Metabolism and Subsequent Cycling Performance. *J Caffeine Adenosine Res*. 2018 Jun;8(2):65-70.
30. Davenport AD, Jameson TSO, Kilroe SP, Monteyne AJ, Pavis GF, Wall BT, et al. A Randomised, Placebo-Controlled, Crossover Study Investigating the Optimal Timing of a Caffeine-Containing Supplement for Exercise Performance. *Sports Med Open*. 2020 Mar;6(1):17.
31. 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. *J Int Soc Sports Nutr*. 2020 Abr;17(1):21.
32. Spineli 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 Sports*. 2020 Oct;30(10):1869-77.
33. Glaister M, Chopra K, De Sena AP, Sternbach C, Morina L, Mavrommatis Y. Caffeine, exercise physiology, and time-trial performance: no effect of ADORA2A or CYP1A2 genotypes. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2020 Nov; Epub ahead of print.
34. Puente C, Abián-Vicén J, Del Coso J, Lara B, Salinero JJ. The CYP1A2 -163C>A polymorphism does not alter the effects of caffeine on basketball performance. *PLoS One*. 2018 Abr;13(4):e0195943.
35. Muñoz A, López-Samanes A, 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 Ago;11(8):933.

36. Glaister M, Moir G. Effects of Caffeine on Time Trial Performance and Associated Physiological Responses: A Meta-Analysis. *J Caffeine Adenosine Res.* 2019 Jun;9(2):40-52.
37. Abo-Salem OM, Hayallah AM, Bilkei-Gorzo A, Filipek B, Zimmer A, Müller CE. Antinociceptive Effects of Novel A2B Adenosine Receptor Antagonists. *J Pharmacol Exp Ther.* 2004 Ene;308(1):358-66.
38. Grgic J. Are There Non-Responders to the Ergogenic Effects of Caffeine Ingestion on Exercise Performance?. *Nutrients.* 2018 Nov;10(11):1736.
39. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021 Mar;372:n71.
40. Gusenbauer M, Haddaway NR. Which academic search systems are suitable for systematic reviews or meta-analyses? Evaluating retrieval qualities of Google Scholar, PubMed, and 26 other resources. *Res Synth Methods.* 2020 Mar;11(2):181-217.
41. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther.* 2003 Ago;83(8):713-21.
42. Ratamess NA, Alvar BA, Evetoch TK, Housh TJ, Kibler WB, Kraemer WJ, et al. American College of Sports Medicine position stand. Progression models in resistance training for healthy adults. *Med Sci Sports Exerc.* 2009 Mar;41(3):687-708.
43. Malcata RM, Hopkins WG. Variability of competitive performance of elite athletes: a systematic review. *Sports Med.* 2014 Dic;44(12):1763-74.
44. World Medical Association. World Medical Association declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013 Nov;310(20):2191-4.