

Monograph

# Cafeína y Ejercicio, Metabolismo, Resistencia y Rendimiento

Terry E Graham<sup>1</sup><sup>1</sup>Human Biology and Nutrition Sciences, University of Guelph, Guelph, Ontario, Canadá.

## RESUMEN

---

La cafeína es una sustancia común en las dietas de la mayoría de los atletas y actualmente esta apareciendo en muchos productos nuevos, incluyendo bebidas energéticas, geles deportivos, bebidas alcohólicas y suplementos dietarios. La misma puede constituir una ayuda ergogénica poderosa a los niveles que son considerablemente más bajos que el límite aceptable por el Comité Olímpico Internacional y podría ser beneficiosa en el entrenamiento y la competición. La cafeína no mejora directamente la máxima capacidad de consumo de oxígeno, pero podría permitir al atleta entrenar a una mayor producción de potencia y/o entrenar más. También ha sido demostrado que incrementa la velocidad y/o la producción de potencia en condiciones de carrera simuladas. Estos efectos han sido encontrados en actividades que duran tan poco como 60 segundos o tanto como 2 horas. Existe menos información acerca de los efectos de la cafeína sobre la fuerza, sin embargo, los recientes trabajos sugieren que no hay ningún efecto sobre la capacidad máxima, pero si un aumento de la resistencia a la fatiga. No hay ninguna evidencia acerca de que la ingestión de cafeína antes del ejercicio conduce a una deshidratación, desequilibrio iónico, o cualquier otro efecto adverso. La ingestión de cafeína en forma de café parece ser inefectiva en comparación con el doping con cafeína pura. Los componentes relacionados como la teofilina constituyen también potentes ayudas ergogénicas. La cafeína puede actuar sinérgicamente con otras drogas incluyendo a la efedrina y a los agentes antiinflamatorios. Parece que los atletas masculinos y femeninos tienen una farmacocinética para la cafeína similar, i.e., para una dosis dada de cafeína, el lapso de tiempo y las concentraciones plasmáticas absolutas de cafeína y sus metabolitos son las mismas. Además, el ejercicio o la deshidratación no afectan la farmacocinética de la cafeína. La limitada información disponible sugiere que los no consumidores y consumidores de cafeína responden de manera similar y que el abandono de la cafeína puede no ser importante. El/Los mecanismo(s) por los cuales la cafeína provoca sus efectos ergogénicos es desconocido, pero la teoría popular acerca de que la misma mejora la oxidación de las grasas y ahorra glucógeno muscular tiene muy poco apoyo y constituye una explicación incompleta en el mejor de los casos. La cafeína puede trabajar, en parte, mediante la creación de un ambiente iónico intracelular más favorable en el músculo activo. Esto podría facilitar la producción de fuerza de cada unidad motora.

**Palabras Clave:** rendimiento, suplementos, ergogénicos, potencia, aeróbica, equilibrio

## INTRODUCCION

---

Numerosos artículos de revisión (1-7) se han centrado sobre la cafeína y su influencia sobre la capacidad de ejercicio. Para evitar repetir el material cubierto en esos artículos, esta revisión considera generalmente solo hallazgos recientes (i.e. de los últimos 5 años). Además, son examinados los posibles mecanismos subyacentes de la acción de la cafeína, es discutido como las características de los atletas individuales podrían alterar las respuestas a la cafeína, y son identificadas las áreas donde son requeridos futuros estudios. No fue considerada la cafeína usada por la población general.

Los humanos tienen una muy larga historia de consumo de cafeína (5, 8-10), es la droga más comúnmente consumida en el

mundo y el riesgo de salud es mínimo. Perkins y Williams (1) proporcionaron una excelente y breve revisión de la historia de la investigación de la cafeína en las ciencias del ejercicio. Ellos destacaron que, desde ya hace un siglo, ha habido reportes formales y científicos respecto a las propiedades ergogénicas de la cafeína. Durante las décadas resultantes, célebres investigadores como Meyerhof y Hill examinaron los efectos de la cafeína sobre el músculo in vitro, y notables científicos incluyendo a Boje, Asumussen y Margaria examinaron sus efectos en los humanos que hacen ejercicio (11). Perkins y Williams (11) también documentaron que los conocimientos actuales con respecto al uso de cafeína en los deportes competitivos no son nuevos: en 1939, Boje recomendó que la cafeína fuera prohibida para el uso en las competiciones atléticas, y la cafeína ha sido prohibida o controlada en diferentes tiempos por varias organizaciones deportivas, a través de los últimos 40 años. En su revisión de 1962, Weiss y Laties (12) realizaron comentarios perspicaces, los cuales no estarían fuera de lugar en la actualidad, con respecto a asuntos acerca de drogas para aumentar el rendimiento. Ellos dieron reconocimiento a de Rivers y Webber por publicar el primer estudio bien controlado con controles y administración de placebo apropiados, en 1907. Como tantos investigadores en aquel tiempo, Rivers y Webber participaron en su propio estudio. Ellos usaron un “ergómetro Mosso” para cuantificar el trabajo realizado para tirar un peso con un dedo y encontraron que 500 mg de cafeína aumentaban la producción de trabajo (12).

En la actualidad, con tantas drogas de alto perfil disponibles, ¿porqué debería uno estudiar la cafeína?. La misma puede ser una ayuda ergogénica muy poderosa y la misma puede ser útil para los atletas en una amplio rango de actividades que implican la resistencia aeróbica, fuerza y/o tiempo de reacción. Puede ser altamente beneficiosa, no solo durante la competición, sino también para incrementar la resistencia en las sesiones de entrenamiento. La cafeína se encuentra fácilmente disponible tanto en las comidas como en drogas baratas de venta libre. En algunos deportes competitivos la misma no está prohibida, y en otros es controlada o tolerada a un nivel muy alto. Como con la mayoría de las drogas, es imposible obtener estadísticas documentando la frecuencia del uso de cafeína en los deportes. Sin embargo, en 1993, una gran encuesta de adolescentes canadienses reportó que el 27% de las personas que respondieron habían usado cafeína en el último año para el propósito específico de aumentar el rendimiento atlético (13).

## **MODO DE ACCION**

---

Las concentraciones fisiológicas de cafeína son normalmente menores a 70  $\mu\text{mol/L}$ ; las concentraciones plasmáticas de 20 a 50  $\mu\text{mol/L}$  son comunes. Sin embargo, las concentraciones empleadas en la mayoría de las investigaciones in vitro varían entre 500 y 5000  $\mu\text{mol/L}$ . La significancia fisiológica de tales estudios no esta clara. Mientras que han sido identificados varios modos de acción de la cafeína, el único que es importante, dentro del rango de concentración fisiológico de la cafeína, es la inhibición de los receptores de adenosina. La cafeína es muy similar en estructura a la adenosina y puede unirse a los receptores de la membrana de la célula para la adenosina, así bloqueando su interacción. Los receptores de adenosina son encontrados en la mayoría de los tejidos, incluyendo al cerebro, corazón, músculo liso, adipositos y músculo esquelético (aunque la naturaleza de estos receptores en el músculo esquelético es pobremente entendida). La naturaleza ubicua y los variados tipos de receptores de adenosina facilitan que la cafeína afecte simultáneamente una variedad de tejidos, resultando en un amplio rango de respuestas que frecuentemente interactúan entre si. Este aspecto no es discutido en detalle aquí, ya que ha recibido mucha atención en otras publicaciones (14-18). No obstante, tal respuesta interactiva complica la capacidad de establecer cual tejido es afectado (y cual respuesta ocurre) primero, y cual es crítica para la naturaleza ergogénica de la cafeína.

La cafeína también puede tener acciones intracelulares, pero no está claro si las mismas constituyen efectos directos sobre enzimas o debido a eventos post-receptor. Además, la cafeína es conocida por estimular la secreción de adrenalina (epinefrina). Esta respuesta podría producir un número de cambios metabólicos secundarios que podrían promover una acción ergogénica. La misma también crea una situación en la cual es difícil atribuir cualquier respuesta a una acción de la cafeína sobre un tejido específico. Por ejemplo, una respuesta aparentemente clara, como un incremento de los niveles de adrenalina, podrían ser debido a la estimulación de varias áreas cerebrales, la estimulación directa de la médula adrenal, o una reacción a cambios cardiovasculares inducidos por la cafeína. Uno puede estudiar modelos animales y tejidos individuales en aislamiento, pero las respuestas que uno observa en un organismo integral podrían ser muy diferentes. En esta revisión, se intenta concentrarse en una visión integrada, acerca de las respuestas de los humanos a las dosis fisiológicas de cafeína.

## FORMAS DE LA CAFEINA Y COMPUESTOS RELACIONADOS

---

El café, te y otras bebidas que contienen cafeína (9, 10) son consumidas por la mayoría de los adultos en el mundo. En algunos países, los niños (9, 10) e incluso los infantes (19) ingieren bebidas y comidas que contienen cafeína. En general, la sociedad no aprobaría a un atleta joven usando una droga esteroide o estimulante, pero no reaccionaríamos negativamente ante nadie que beba café, te o una bebida cola. A pesar de que las bebidas cafeinizadas son un elemento común de nuestra dieta, la cafeína no es un nutriente típico y no es esencial para la salud. Además, el mundo comercial está cambiando rápidamente y está expandiendo la disponibilidad de cafeína a todas las edades. Existen actualmente bebidas energéticas y geles que son promocionados por su contenido de cafeína. De manera similar, actualmente son vendidos un amplio rango de botellas de agua e incluso bebidas alcohólicas que contienen cafeína. ¿En que punto debería la cafeína ser clasificada como droga?. Para ir más allá de la transición desde un componente normal de nuestra comida, hasta una droga tomada para un propósito particular, hay varias medicaciones de venta libre que contienen desde 30 a 100 mg de cafeína. Esto incluye remedios para el resfrío, diuréticos, productos para la pérdida de peso, y preparados para ayudar a la gente a mantenerse despierta. Algunos de estos productos son llamados nutraceuticals y/o productos para la salud naturales. Pero, ¿cómo o donde marcamos una línea?. ¿Cuales son drogas y cuales son componentes normales de la dieta de un individuo?. ¿Hay una diferencia entre obtener una dosis potencialmente ergogénica de la cafeína de un café, un remedio para el resfrío, una tableta para “despertarse”, o un supositorio?. ¿Son tales formas de la cafeína comercialmente sintetizadas diferentes de la misma cantidad de cafeína ingerida de tabletas preparadas a partir de un extracto “natural” de café, te, mate o guaraná?.

Muchas revisiones proveen listas del contenido de cafeína de bebidas, comidas y medicamentos (5, 8-10) y es redundante reproducir una lista así aquí. Las fuentes principales de cafeína son el café, te, mate, guaraná, y bebidas gaseosas. La cantidad de cafeína en productos, comidas y bebidas varía de país a país dependiendo de factores como las regulaciones de mercado y preparación (9, 10, 20). Por ejemplo, el contenido de cafeína del café varía mucho dependiendo del tipo de grano, método de preparación del café, y tradiciones sociales de las técnicas de elaboración.

### Café versus Cafeína

¿Influencia su efecto la forma en que la cafeína es ingerida?. Algunos estudios del rendimiento de resistencia (21-25) usaron café descafeinado o café normal (o café descafeinado más cafeína) y luego interpretaron los resultados en términos de administración de cafeína (ver Tabla 1). Un estudio (26) comparó estos regimenes diferentes en corredores de alto nivel quienes corrieron hasta el agotamiento voluntario a un ritmo similar al de su mejor tiempo para los 10 km. Como se esperaba, la cafeína aumentó la resistencia desde 32 min en la condición placebo hasta 41 min, pero la ingestión de café normal no tuvo impacto. Las diferencias en la absorción de cafeína no pudieron explicar los hallazgos, ya que los tiempos para las concentraciones pico de cafeína plasmática y las concentraciones de cafeína reales alcanzadas fueron idénticas para los grupos de cafeína y café normal.

La cafeína, una trimetilxantina, es catabolizada por el sistema del citocromo P450 en el hígado a dimetilxantina. La diferencia entre la cafeína y la ingestión de café en el anterior estudio (26) no podría ser explicada por el metabolismo de la cafeína, ya que el patrón de aparición de las dimetilxantinas en la circulación fue similar en el grupo que ingirió café y en el que ingirió cafeína. Sin embargo, el incremento esperado en los ácidos grasos libres (FFA) circulantes y los niveles de adrenalina fueron observados solo en el grupo que ingirió cafeína. Es improbable que, ya sea, los FFA o la adrenalina aumentaran directamente el rendimiento (ver sección Mecanismos), pero la falta de respuesta de estos parámetros en el grupo que ingirió café normal constituye una evidencia objetiva acerca de que el café no tiene las mismas acciones farmacodinámicas que la cafeína sola. ¿Significa esto que el café no proporciona ningún beneficio?. Dentro de los límites de este estudio, si; pero otras investigaciones han mostrado que el café puede ser ergogénico (21-23) y que puede incrementar los niveles de FFA (22). Claramente, son necesarios estudios más comparativos. Mientras tanto, el café es probablemente inferior que la cafeína sola como una ayuda ergogénica. El café contiene cientos, sino miles, de componentes. Algunos de estos componentes deben ser farmacodinámicamente activos y pueden de este modo, contrarrestar, algunos de los efectos de la cafeína.

Referencia	Participantes	Solución	Dosis de Cafeína *	Protocolo <sup>b</sup>	Resultados Clave <sup>c</sup>
Costill et al. (22)	7 H, 2 M	Descaf.±caf.	300 mg; (V 4.4, M 5.8)	80 % del máx. hasta el agotamiento	Resistencia (min): decaf. 75.5; caf. 90.2*
Butts & Crowell (25)	13 H, 15 M	Descaf.±caf.	300 m (V 4.0, M 5.1)	75 % del máx. hasta el agotamiento	Resistencia (min): decaf. V 67.7; caf. V 68.5; decaf M 59.9; caf. M 68.5
Casal & Leon (22)	9 H	Descaf.±caf.	400 mg; (6.0)	75 % durante 45 min	FFA, RER no diferentes
Wiles et al. (20)	Protocolo (a) 18 H, protocolo (b) 10 H	Descaf.; café normal	≈200 mg; (2-2.5)	Carrera de 1500 m simulada	Tiempo total (seg): decaf. 290; café normal 286*; minuto final (km/h): decaf. 22.9; café normal 23.5*
Trice & Haymes (21)	8 H	Descaf.±caf.	5 mg/kg	Ejercicio intermitente (1 min de ej./1 min de desc.) al 85-90 del máx.	Resistencia (min): decaf. 61.3; caf. 77.5*
Graham et al. (26)	9 H	Descaf.; decaf+caf.; café normal; caf; pl	4.45 mg/kg	85 % del máx. hasta el agotamiento	Resistencia (min): decaf. 32; decaf.+caf. 32; café normal 32; pl 31; caf. 41; (*caf=>todos los demás)

**Tabla 1.** Resumen de los estudios que compararon de manera general los efectos ergogénicos de la cafeína con los del café descafeinado. a, La dosis de cafeína fue frecuentemente dada como una dosis absoluta. En estos casos, es estimada la dosis aproximada en mg/kg y es presentada entre paréntesis. En 2 estudios, los hombres y las mujeres recibieron la misma dosis absoluta, resultando en que las mujeres recibieron una dosis substancialmente mayor en mg/kg. En 1 estudio (23) la solución administrada fue de 3 g de café instantáneo; la cantidad de cafeína administrada fue estimada de este modo. b, El ejercicio fue descrito como un porcentaje del máximo consumo de oxígeno y, en la mayoría de los estudios, los participantes se ejercitaron hasta el agotamiento voluntario. En 1 estudio (23) los participantes del protocolo (a) corrieron una carrera de 1500 m simulada, tan rápido como fuera posible; en el protocolo (b), la velocidad fue controlada hasta aproximadamente el último minuto (400 m), durante el cual los participantes corrían tan rápido como fuera posible. c, En Costill et al. (22) los datos para las mujeres y los hombres no fueron evaluados de manera separada; en Butts & Crowell (23) los datos de los dos géneros no fueron combinados. Caf.=cafeína pura; descaf.=café descafeinado; ej.=ejercicio; M=mujeres; FFA=ácidos grasos libres; H=hombres; pl=placebo; RER=índice de intercambio respiratorio; \* indica que la diferencia fue significativa.

## Dimetilxantinas

¿Constituye la cafeína una única sustancia ergogénica?. Como fue mencionado arriba, la cafeína es un antagonista del receptor de adenosina. El hígado demetila esta trimetilxantina a 3 dimetilxantinas: paraxantina, teofilina y teobromina, las cuales son luego catabolizadas. En los humanos, el principal producto es la paraxantina. Esta y la teofilina son también potentes antagonistas de los receptores de adenosina (la teobromina es mucho menos efectiva). Normalmente, a medida que la cafeína es metabolizada, la paraxantina y la teofilina no se incrementan en la circulación hasta una concentración considerada activa. De este modo es improbable que las mismas tengan gran importancia en los efectos de la cafeína. Sin embargo, las mismas pueden ser preparadas y usadas como drogas. La paraxantina no está disponible biológicamente y no es preparada comercialmente como un producto farmacológico. La teofilina constituye un componente principal del te y es una droga común (pero la misma no está regulada por los cuerpos gubernamentales deportivos). La teofilina tiene algunas de las mismas acciones farmacodinámicas de la cafeína (27). Marsch et al. (28) reportaron un efecto ergogénico de la teofilina en un estudio que implicó solo 3 participantes y, recientemente, fue hallado que la teofilina incrementa la resistencia en una extensión similar que la cafeína (29). Debido a que la paraxantina es probablemente también una ayuda ergogénica, las dimetilxantinas en general deberían ser consideradas como drogas de aumento del rendimiento y probablemente deberían, de este modo, ser reguladas.

## Cafeína Ingerida en Combinación con otros Compuestos

El ejemplo más obvio de interacción de la cafeína con componentes co-ingridos lo constituye la discusión anterior acerca de cafeína y café. Además, muchas bebidas comerciales nuevas combinan a la cafeína con carbohidratos y/o electrolitos.

Pocos estudios (30-34) han evaluado los efectos de la cafeína en solución con carbohidratos y/o electrolitos, mientras que un estudio (35) evaluó a la cafeína en forma de una bebida cola, libre de calorías, y descafeinada (ver Tabla 2).

Desafortunadamente, 3 de las 6 investigaciones en la Tabla 2 (33-35) no evaluaron el rendimiento o la resistencia, y Wemple et al. (30) evaluaron simplemente los efectos de una bebida con carbohidratos/electrolitos, con y sin cafeína, y no encontraron diferencias entre 2 regimenes sobre un ejercicio de ciclismo corto e intenso, después de 3 horas de ejercicio. De este modo, ellos solo demostraron que la cafeína fallo en otorgar un beneficio más allá del proporcionado por la bebida de carbohidratos/electrolitos. Sin embargo, los 2 estudios restantes en la Tabla 2 proveen información diferente: los mismos sugirieron que la cafeína combinada con carbohidratos (32) o con carbohidratos más electrolitos (31) puede ser superior que la bebida con carbohidratos y con carbohidratos más electrolitos, para incrementar la resistencia durante una actividad prolongada. Aunque a ambos estudios les faltaron los grupos de tratamiento y control necesarios para hacer que esta sea una afirmación definitiva, estos hallazgos limitados permiten concluir que la ingestión de cafeína con carbohidratos y electrolitos no es perjudicial para los efectos ergogénicos de, ya sea, los carbohidratos o los electrolitos. Para determinar si la combinación de cafeína más carbohidratos (con o sin electrolitos) tiene un verdadero efecto aditivo se requiere mucho trabajo detallado. Además, debido a que la proporción de cafeína/carbohidratos/electrolitos ingeridos en esto estudios probablemente no es encontrada en ninguna bebida comercial disponible, estos hallazgos no deberían ser usados para avalar ningún producto particular.

Vandenbergh et al. (36) reportaron que, cuando fue ingerida creatina con cafeína, el beneficio ergogénico de la carga de creatina se perdió, aunque la creatina muscular total se incrementó. Mientras que este es un hallazgo aislado, el mismo destaca que cuando las drogas o suplementos son combinados, los efectos de cada uno pueden ser alterados. Esto puede tener implicancias para los atletas de fuerza, a los cuales les podría atraer usar tanto la creatina como la cafeína.

Un segundo ejemplo de la cafeína actuando en combinación con otros compuestos es su acción de ayuda analgésica. Sawynok y Yaksh (37) destacaron que, en si misma, la cafeína puede contribuir a la mejoría del dolor. Esto puede ser causado por acciones periféricas al nivel de una lesión local o acciones dentro del SNC, modificando el procesamiento nociceptivo. Estas acciones podrían sumarse al potencial ergogénico de la cafeína. Además, aun bajas dosis de cafeína aumentan los efectos de drogas antiinflamatorias no esteroides incluyendo a la aspirina y al ibuprofeno (37).

En el área de la pérdida de peso corporal, ha sido encontrado que la combinación de cafeína, epinefrina y aspirina ("saturación") (38, 39) es más efectiva que la cafeína sola y que esta combinación constituye un potente estímulo metabólico. Hay limitada información disponible acerca de las propiedades ergogénicas de este "cocktail", pero una investigación basada en militares (40) sugirió que la combinación es potente. El cocktail no es discutido en detalle aquí, ya que la información es limitada y la epinefrina está prohibida en los deportes. Sin embargo, mientras esta mezcla es apropiada dentro de lo que la mayoría de nosotros llama drogas verdaderas, la misma está también fácilmente disponible en productos "naturales" (suplementos "herbarios" o "botánicos") en negocios de alimentación para la salud y la misma es frecuentemente promocionada como una ayuda para la pérdida de peso. Así, el uso de la mezcla debería constituir un área de inquietud y de futuras investigaciones.

Referencia	Participantes	Solución <sup>a</sup>	Dosis de Cafeína	Protocolo	Resultados Clave
Gaesser & Rich (35)	8 H	Cola descaf. Endulzada artificialmente ± caf.	5 mg/kg	Ejercicio incremental	Ninguna diferencia en RER, máxima tasa de trabajo; caf. incremento el lactato
Wells et al. (33)	10 H	Glu./ele. ± caf.	5 mg/kg	Carrera de 32.2 km	Ninguna diferencia en los ele., FFA plasmáticos o en el RER
Erickson et al. (34)	4 H, 1 M	(a) con.; (b) fru.; (c) caf.; (d) glu.; (e) b+c	5 mg/kg	90 min al 75-70 % del máximo	Ninguna diferencia en el RER; con. Usó más glucógeno (91 mmol/kg) que caf.* o glu.*. Las soluciones b-e resultaron en un uso de 62-67 mmol/kg
Sasaki et al. (32)	5 H	(a) con.; (b) suc.; (c) caf.; (d) b+c	420 mg; (≈7.2 mg/kg)	Ingerida 60 y 0 min antes, y después de 45 min de ejercicio al 85 % del máximo	Resistencia (min): solución (a) 40; (b) 58*; (c) 53*; (d) 57*
Wemple et al. (30)	4 H, 2 M	Glu./ele. ± caf.	Total de 8.7 mg/kg	60 % del máximo durante 3 horas, luego 500 rpm con una alta resistencia tan rápido como fuera posible	Ninguna diferencia en los ele. Plasmáticos, termorregulación, o rendimiento (343 y 344 s)
Kovacs et al. (31)	15 H	(a) con.; (b) CHO/ele.; (c) b+caf.; (d) b+caf.; (e) b+caf.	(c) 2.1; (d) 3.2; (e) 4.5 mg/kg	Completar una producción de trabajo estimada para durar 1 hora	Tiempo de trabajo (min): (a) 62.5; (b) 61.5; (c) 60.4*; (d) 58.9**; (e) 58.9**

**Tabla 2.** Resumen de los estudios que administraron cafeína con carbohidratos y/o electrolitos a atletas antes del ejercicio. a, En Sasaki et al. (32) fueron consumidos 200 ml de agua ± 300 mg de caf. 60 min antes del ejercicio en cada prueba. Inmediatamente antes del ejercicio y luego de 45 min, fueron consumidos 250 ml de agua (a), agua con 45 g de suc., 60 mg de caf. (c), o ambas (d). En Wemple et al. (30) fueron consumidos 8 ml/kg de bebida deportiva (glu./ele.) ± caf. 1 h antes del ejercicio y 3 ml/kg al inicio, y cada 20 min durante el ejercicio. En Kovacs et al. (31) fue ingerida una bebida al 7% de CHO/ele. ± caf. de la siguiente manera: 8 ml/kg antes del ejercicio y 3 ml/kg en los minutos de ejercicio 20 y 40. La concentración de caf. era de 150, 225 y 320 mg/L en c, d y e, respectivamente. caf.=cafeína pura; CHO=carbohidratos; con=grupo control (agua); descaf.=café descafeinado; ele.=electrolitos; M=mujeres; FFA=ácidos grasos libres; fru.=fuctosa; glu.=glucosa; H=hombres; RER=índice de intercambio respiratorio; suc.=sucrosa; \* indica que la diferencia era significativa; \*\* indica que los resultados de ese tratamiento eran significativamente diferentes con respecto al grupo que no tiene los símbolos \*\*.

## PRESCRIPCIÓN ÓPTIMA DEL USO DE CAFEÍNA

¿Influencia el método de administración los efectos de la cafeína?. No es posible dar una respuesta completa a esta pregunta, ya que las comparaciones necesarias no han sido realizadas. La cafeína y otras metilxantinas pueden ser administradas por supositorios, inyecciones intramusculares, infusión venosa o ingestión oral. La mayoría de las investigaciones han administrado cafeína como una droga anhidra pura, oralmente, ya sea en cápsulas o disuelta en agua. En la mayoría de los estudios, la ingestión oral ha implicado una dosis única, pero en algunas investigaciones, han sido dadas dosis repetidas. Permanece poco claro cual patrón de administración es óptimo, y cuando causa una dosis dada de cafeína las condiciones de rendimiento óptimas.

### Timing

La mayoría de los investigadores hace que los participantes ingieran la dosis de cafeína, descansen una hora, y luego se ejerciten. Este protocolo ha sido seleccionado debido a que la cafeína es rápidamente absorbida y las concentraciones plasmáticas se aproximan a un nivel máximo en 1 hora. Mientras que este timing para la administración y el ejercicio pueden ser óptimos, es notable cuan raramente los investigadores han medido la concentración circulante de la droga que ellos están estudiando. La mayoría de los estudios no ofrece información acerca de la concentración plasmática de cafeína

o su variación entre los participantes del estudio. La cafeína es catabolizada lentamente (su vida media es de 4 a 6 horas) y los individuos mantienen una concentración circulante cerca de este nivel por 3 a 4 horas. Ha sido sugerido (3, 4) que esperar 3 horas es óptimo porque así de este forma es cuando la lipólisis inducida por la cafeína produce el nivel más alto de FFA. Sin embargo, esta hipótesis no ha sido evaluada y el rol ergogénico de tal lipólisis es muy sospechoso (ver la sección Mecanismos). El autor no está al tanto de ninguna examinación sistemática de lipólisis en relación al tiempo entre la ingestión de cafeína y el inicio del ejercicio.

## Dosis

Sorprendentemente, algunos científicos han proporcionado cafeína en una dosis absoluta, en vez de cómo un índice de la masa corporal (las Tablas 1, 2 y 3 presentan varios ejemplos de esto). Esto puede crear una gran variabilidad en las respuestas. Pocos estudios han proporcionado a los sujetos cafeína por unidad de masa magra. Sin embargo, la cafeína es tanto hidrosoluble como liposoluble y es improbable que la grasa corporal sea un factor importante en la distribución de la cafeína. Como fue destacado arriba, la mayoría de los investigadores no ha medido las concentraciones plasmáticas de cafeína de los participantes de los estudios y esto limita severamente el entendimiento de porque algunos resultados son inconsistentes con la literatura. En el laboratorio de los autores, la concentración de cafeína plasmática es medida rutinariamente: proporcionar cafeína como un índice de la masa corporal da como resultado una concentración plasmática de cafeína muy consistente, tanto en hombres como en mujeres (2). Sin embargo, es sorprendente cuan frecuentemente los investigadores han administrado una dosis absoluta de cafeína tanto a hombres como a mujeres participantes de estudios (ver Tablas 1, 2 y 3). El menor peso corporal de las mujeres generalmente da como resultado que su dosis promedio de cafeína sea un 20% más alta que la de los hombres. Además, la mayoría de estas investigaciones no examinaron los datos buscando diferencias entre géneros.

Se han realizado solo unos pocos estudios de respuesta a la dosis (11, 31, 43, 51-53) (ver Tabla 4). Perkins y Williams (11) no encontraron ningún beneficio ergogénico de ninguna dosis de cafeína, pero sus protocolos condujeron a una muy rápida fatiga. Cohen et al. (43) también fallaron en mostrar alguna mejora con 2 dosis diferentes de cafeína, mientras Cadarette et al. (5) no encontraron resultados definitivos. El último estudio reportó que la dosis intermedia de 4.4 mg/kg fue efectiva, pero sugirió que esto fue causado por los resultados de 1 individuo. Estos hallazgos son difíciles de interpretar debido a que los investigadores también reportaron que los participantes en la condición placebo tuvieron concentraciones plasmáticas de cafeína equivalentes a una dosis de 3 mg/kg de cafeína (31, 53). Como es indicado en la sección Ingestión de Cafeína y Rendimiento en el Ejercicio, estos estudios están entre la minoría que no encontró un efecto ergogénico de la cafeína. La examinación de las dosis de 3 a 9 mg/kg en el laboratorio del autor reveló que aun 3 mg/kg fueron efectivos para incrementar la resistencia en el ejercicio prolongado. Subsiguientemente, Pasman et al. (52) confirmaron este hallazgo. Bruce et al. (46) reportaron que dosis de 6 y 9 mg/kg fueron igualmente efectivas en el incremento del rendimiento/potencia en una simulación de 2000 m de remo. De manera similar, Kovacs et al. (31) encontraron que, cuando la cafeína era ingerida con una bebida deportiva, la dosis más baja usada ( $\approx 2.1$  mg/kg) fue ergogénica, pero las dosis de 3.2 y 4.5 mg/kg tuvieron un mayor efecto. Parece que una dosis de 3 a 6 mg/kg es óptima. No esta claro cuales son las dosis mínimas y máximas.

Otro aspecto que no ha sido examinado metódicamente es la comparación de dosis de cafeína, únicas y repetidas. La mayoría de los estudios mantuvo a los participantes libres de cafeína durante 48 horas y luego administró una dosis oral, única. Algunas investigaciones (31, 32, 42, 54) han proporcionado dosis menores a intervalos regulares, pero no compararon a este protocolo con el correspondiente a una dosis única pre-ejercicio. Solo Kovacs et al. (31) reportaron las concentraciones plasmáticas de cafeína para tal procedimiento. Sus datos sugirieron que el ejercicio no perjudica la absorción de cafeína y las dosis repetidas deberían prolongar la elevación en la cafeína plasmática. Sin embargo, dado que una dosis única todavía eleva la concentración de cafeína circulante durante horas, la ventaja de ingerir dosis repetidas no es obvia. Podría ser un mecanismo para alcanzar una alta concentración en un individuo que experimenta irritación gástrica a partir de dosis grandes, y podría tener aplicaciones para eventos prolongados y aquellos que se extienden por días. Actualmente, hay muy pocos datos para establecer conclusiones.

## Excreción Urinaria de Cafeína

Con respecto a la cafeína urinaria, no hay nuevos desarrollos. Muchos estudios (31, 46, 52, 55) han demostrado que la concentración urinaria de cafeína es extremadamente variable y constituye un pobre reflejo de, ya sea, la dosis o la concentración plasmática. Las concentraciones de cafeína urinaria constituyen un reflejo notoriamente inexacto de la ingesta de cafeína. Además, el nivel máximo aceptable del Comité Olímpico Internacional de 12  $\mu\text{g}$  de cafeína por ml de orina es muy generoso. Una dosis de cafeína de 3 mg/kg es ergogénica (53), y aun, una dosis aguda de 9 mg/kg resulta en niveles urinarios que solo se acercan a 12  $\mu\text{g}/\text{ml}$ . Además, algunos deportes presentan oportunidades para el competidor para orinar durante la actividad y/o los períodos de descanso. En estas situaciones, la orina recolectada post-actividad sería todavía menos confiable como un indicador de la dosis de cafeína. Así, parecería ser muy difícil alcanzar una concentración urinaria de cafeína de 12  $\mu\text{g}/\text{ml}$  a través de una ingestión dietaria normal de cafeína. Está muy claro que

esta “zona segura” de aceptación podría resultar fácilmente en muchos dopings de atletas con cafeína, sin que los mismos sean identificados.

Referencia	Participantes	Dosis de Cafeína (mg/kg)	Protocolo	Resultados Clave
Ivy et al. (42)	7 H, 2 M; ciclistas entrenados	250 mg+250 mg (V 6.9, M 8.8)	Ciclismo durante 2 h para producir la mayor cantidad de trabajo posible	Caf. resultó en 7.4 % más de trabajo realizado; 31 % más de grasas oxidadas; la ingestión de polímeros de glu. No tuvo efecto sobre el trabajo realizado
Cohen et al. (43)	5 H, 2 M; corredores entrenados	(a) 0; (b) 5; (c) 9	Carrera de 21 km en ambiente cálido y húmedo	No hubo diferencias en los tiempos de carrera
Berglund & Hemmingsson (44)	8-10 H, 4-5 M; esquiadores entrenados	6	n=13 corrieron 23 km en la altura; n=14 corrieron 20 km al nivel del mar. En ambos casos fue el transcurso de dos vueltas.	El tiempo de carrera fue ≈55 y 67 min para H y M. Todas los tiempos de las vueltas 1 y 2 fueron más rápidos* con caf. excepto para dos vueltas a baja altura (p<0.10)
Kovacs et al. (31)	15 H; ciclistas entrenados	(a) 0; (b) 0; (c) 2.1; (d) 3.2; (e) 4.5	Completaron una prueba por tiempo simulada que duró aproximadamente 1 h	Tiempo (min): (a) 62.5; (b) 61.5; (c) 60.4*; (d) 58.9**; (e) 58.9**
Macintosh & Wright (45)	7 H, 4 M; nadadores entrenados	6	1500 m de natación	En los tiempos parciales caf. fue más rápido en: 500 m ≈7 s*; 1000 m ≈8 s*; 1500 m ≈23 s* (20:58.8 vs. 21:21.8 min)
Bruce et al. (46)	8 H; remeros entrenados	(a) 0; (b) 6; (c) 9	2000 m de remo simulado	Tiempo (s): (a) 416; (b) 411*; (c) 412*
Wemple et al. (30)	4 H; 2 M; individuos activos	Glu.+ele. ±8.7 caf.	60 % del máx. durante 3 h seguido de 500 rpm con una resistencia alta	Tiempo (s) para 500 rpm: pl. 343; caf. 344
Wiles et al. (23)	18 H; 10 M; corredores entrenados	Descaf. o café normal (≈2-2.5)	Carrera de 1500 m simulada; (b) carrera de 1100 m a una velocidad “controlada” y luego un final “rápido”	(a) tiempo total (s): pl. 290; café 286*; (b) 400 m finales (km/h): pl. 22.9; café 23.5*
Collomp et al. (47)	Entrenados: 3 H; 4 M; desentrenados: 2 H; 5 M	250 mg (≈4.3)	Series de 2x100 m con 20 min de recuperación	Entrenados: caf. resultó en una mejora de ≈1 s* en ambas series. Desentrenados: ningún cambio en la velocidad
Collompt et al. (48)	3 H; 3 M; “activos”	5	Un test de Wingate, i.e., ciclismo máximo durante 30 s	No hubo diferencias en la potencia pico o media o en la tasa de fatiga
Greer et al. (49)	9 H; “activos”	6	4 test de Wingate con 4 min de recuperación	No hubo diferencias en la potencia pico o media o en la tasa de fatiga
Anselme et al. (50)	10 H; 4 M; “activos”	250 mg (≈4.3)	Esprints de ciclismo repetidos de 6 s (5 min de pausa) con una carga progresivamente mayor	Caf.=potencia máxima 964 W vs. 904 W*

**Tabla 3.** Resumen de los estudios que examinaron los efectos de la cafeína sobre el rendimiento. caf.=cafeína pura; descaf.=café descafeinado; ele.=electrolitos; M=mujeres; glu.=glucosa; H=hombres; pl.=placebo; \* indica que la diferencia era significativa; \*\* indica que los resultados de este tratamiento eran significativamente diferentes con respecto al grupo que no tiene los símbolos \*\*.



# HABITOS DE CAFEINA

---

## Habitación a la Cafeína

¿Se beneficia una atleta que ingiere regularmente cafeína a partir de una ingestión aguda de la misma?. Raramente han sido considerados los hábitos de cafeína de los individuos dentro del contexto de la fisiología aplicada. Hay amplia evidencia a partir de modelos animales acerca de que algunos tejidos se adaptan a la exposición a la cafeína a largo plazo por medio del aumento de la regulación del número de receptores de adenosina, mientras otros tejidos se adaptan alterando las acciones post-receptor (18, 56, 57). Sin embargo, estos estudios también encontraron que algunos tejidos no parecían adaptarse a la exposición habitual.

Cuando no sabemos que tejidos son críticos para la mediación de las respuestas ergogénicas a la cafeína, es difícil especular acerca de la importancia del acostumbamiento dentro de los tejidos específicos. En 1991, Dodd et al. (58) compararon a personas que ingerían cafeína habitualmente con individuos que no consumían cafeína. En reposo, los últimos tenían una mayor respuesta en la frecuencia cardiaca, ventilación y consumo de oxígeno, pero no hubo diferencias durante un protocolo de ejercicio incremental. Un estudio (59) comparó a consumidores y no consumidores de cafeína y halló que los sujetos difirieron solo en el grado de incremento en la adrenalina plasmática luego de la ingestión de creatina. Similarmente, Bangsbo et al. (60) hallaron que consumidores habituales de cafeína, luego de 6 semanas de un incremento en la ingestión de cafeína, tuvieron un menor incremento de la adrenalina como respuesta a una dosis estándar de cafeína. Dada la falta de evidencia para un rol principal para el incremento inducido por la cafeína en la adrenalina (sección Catecolaminas), es imposible especular acerca de la importancia de esta alteración. Wiles et al. (23) no hallaron ninguna relación entre los hábitos de cafeína y el grado de respuesta de rendimiento en corredores de 1500 m, Tarnopolsky y Cupido tampoco hallaron una diferencia entre consumidores y no consumidores de cafeína en el grado de desarrollo de fuerza muscular inducido por la cafeína. La habitación a la cafeína necesita futuras investigaciones, pero hasta aquí las diferencias causadas por los hábitos de cafeína no parecen ser importantes.

## Abandono de la Cafeína

¿Necesita un atleta que regularmente ingiere cafeína abandonar la misma antes de usarla en competición?. ¿Si fuera así, cual es el tiempo óptimo?. ¿Afectarían al atleta los días en los que se experimenta el letargo durante el abandono de la cafeína?. Generalmente, los científicos someten a los participantes a un abandono de sustancias que contienen cafeína por 48 horas antes de las evaluaciones. Este procedimiento resulta en niveles de cafeína apenas detectables en la circulación. Sin embargo, el autor observó frecuentemente concentraciones plasmáticas de paraxantinas de 5 µmol/L después de 48 horas de abandono de la cafeína. Permanece poco claro si esto es importante o no, y no hay información respecto al impacto del abandono de la cafeína sobre las poblaciones de receptores de adenosina.

Hetzler et al. (62) reportaron que el abandono de la cafeína durante 0, 2, 12, 24 o 48 horas antes de la ingesta de 5 mg/kg de cafeína no alteró las respuestas metabólicas en un ejercicio en estado estable (no fue medida la resistencia). En otro estudio (63) los investigadores habituaron a los participantes al consumo de café y luego los sujetos abandonaron la cafeína durante 0, 2 o 4 días antes de la ingesta de 6 mg/kg de cafeína. Los días de abandono no tuvieron efecto sobre la magnitud del impacto ergogénico. Fueron hechos intentos para repetir este protocolo (observaciones no publicadas) con una dosis de 9 mg/kg. Pareció que, cuando los participantes no hacían el abandono de la cafeína, sufrían una "sobredosis". Estaban mentalmente confundidos, no se podían concentrar (algunos se sintieron intoxicados, hablaban mucho, estaban mareados, no podían realizar funciones simples como decir el tiempo exactamente, etc.) y frecuentemente paraban de ejercitarse pronto debido a estas sensaciones. Estos síntomas no son distintos de aquellos de la intoxicación con cafeína (64). El autor especuló, en base a observaciones de cientos de participantes, que los no consumidores de cafeína no responden de manera cualitativamente diferente, pero que son más susceptible a reaccionar negativamente a dosis altas. El sistema P450 hepático se satura a una dosis de cafeína de aproximadamente 5 mg/kg. De este modo, dosis más altas corren el riesgo de producir incrementos desproporcionados en la concentración plasmática de cafeína. Esto podría sugerir que una dosis moderada (3 a 5 mg/kg) antes del ejercicio y que dosis de cafeína pequeñas (1 a 2 mg/kg) y repetidas proporcionadas durante el ejercicio prolongado podrían ser superiores a una dosis única y grande ( $\geq 9$  mg/kg), ya que los primeros regimenes no saturarían al sistema P450.

Referencia	Participantes	Dosis de Cafeína (mg/kg)	Protocolo	Cafeína Plasmática (µmol/L)	Resultados Clave
Perkins & Williams (11)	14 M	(a) 0; (b) 4; (c) 7; (d) 10	Incremental; 300 kpm+100 cada minuto	No medida	Resistencia (s): (a) 299.5; (b) 312.1; (c) 299.8; (d) 303.2
Cadarette et al. (51)	4 H; 4 M	(a) 0; (b) 2.2; (c) 4.4; (d) 8.8	Carrera al 80 % hasta el agotamiento	(a) 21.8; (b) 34.4; (c) 48.8; (d) 74.8	Resistencia (min): (a) 53.4; (b) 67.8*; (c) 73.4; (d) 57.9
Graham & Spriet (30)	8 H	(a) 0; (b) 3; (c) 6; (d) 9	Carrera al 85 % hasta el agotamiento	(a) 0; (b) 18; (c) 41; (d) 69	Resistencia (min): (a) 49.4; (b) 60*; (c) 60*; (d) 55.6
Pasman et al. (32)	9 H	(a) 0; (b) 5; (c) 9; (d) 13	Ciclismo al 80 % hasta el agotamiento	No medida	Resistencia (min): (a) 47; (b) 58*; (c) 59*; (d) 58*
Cohen et al. (43)	5 H; 2 M	(a) 0; (b) 5; (c) 9	Carrera de 21 km en el calor	No medida	Resistencia (min): (a) ≈88; (b) ≈87; (c) ≈88
Kovacs et al. (41)	15 H	(a) 0; (b) 0; (c) 2.1; (d) 3.2; (e) 4.5	Completar una producción de trabajo estimada para ≈ 1 h	(a) 0; (b) 0; (c) 10; (d) 15; (e) 24	Tiempo (min): (a) 62.5; (b) 61.5; (c) 60.4*; (d) 58.9**; (e) 58.9**
Bruce et al. (46)	8 H	(a) 0; (b) 6; (c) 9	2000 m de remo simulado	No medida	Tiempo (s): (a) 416; (b) 411**; (c) 412*

**Tabla 4.** Resumen de los estudios que compararon los efectos de la ingestión de diferentes dosis de cafeína en asociación con el ejercicio. M=mujeres; H=hombres. \* indica que la diferencia era significativa; \*\* indica que los resultados de este tratamiento eran significativamente diferentes con respecto al grupo que no tiene los símbolos \*.

## CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTICIPANTES

Existe una cantidad muy limitada de información concerniente a si todos los atletas metabolizan la cafeína de un modo similar. Cualquier factor que influya el sistema P450 hepático debería afectar el clearance de cafeína (65, 66). Esto incluiría a las carnes a la parrilla, verduras crucíferas, hidrocarburos policíclicos (hábito de fumar), y drogas como el fenobarbital (fenobarbitona) y cimetidina. Teóricamente, los estrógenos deberían también inhibir el metabolismo de la cafeína (66, 67). Sin embargo, no fueron observadas diferencias en la farmacocinética de la cafeína en mujeres entre las fases folicular y lútea del ciclo menstrual, a pesar de las diferencias en los niveles de estrógenos (2). Es posible que los anticonceptivos orales y el embarazo (66, 67) podrían perjudicar el metabolismo de la cafeína, pero esto no ha sido investigado en una situación de ejercicio.

Ha sido reportado que el ejercicio podría alterar el metabolismo y/o la excreción de la cafeína (68). La examinación cuidadosa de estos datos ilustra que los mismos no son internamente consistentes. La farmacocinética de la cafeína fue comparada en hombres y mujeres (fase folicular de no consumidoras de anticonceptivos) tanto en reposo como en ejercicio (21). No hubo diferencias causadas por el género, entre el reposo y el ejercicio, o aun entre el reposo y el ejercicio con una deshidratación adicional inducida. Como fue destacado arriba, algunos estudios incluyeron tanto a participantes hombres como mujeres, pero no evaluaron las diferencias para los géneros. La única excepción es el estudio de Butts y Crowell (25), los cuales examinaron a un gran grupo de ambos sexos en un protocolo de ejercicio prolongado (ver Tabla 1). Mientras que el efecto de la cafeína no fue significativo para ninguno de los grupos, las mujeres en promedio tuvieron un incremento mucho mayor en el tiempo de resistencia con la cafeína (8.6 min en comparación con 0.8 min para los hombres). Sin embargo, los investigadores proporcionaron cafeína en una dosis absoluta, y así, las mujeres tuvieron una mayor ingestión de cafeína en base al peso corporal.

Es probable que la cafeína tenga acciones directas sobre el músculo (ver sección Balance Iónico). Se sabe muy poco acerca de factores que pueden influenciar la sensibilidad a la cafeína o si esto es alterable. Kalow (69) reportó que biopsias de músculo aislado de hombre tuvieron una mayor sensibilidad a la cafeína que las muestras pertenecientes a mujeres. Mitsumoto et al. hallaron que en fibras aisladas, las células de contracción lenta eran más de dos veces más sensibles a la cafeína. Sin embargo, ambos estudios fueron realizados in vitro y con concentraciones farmacológicas de cafeína.

El estado de entrenamiento puede influenciar las respuestas a la cafeína. Carey y cols. (71, 72) hallaron que el entrenamiento alteró los efectos de la adenosina sobre el tejido adiposo. Similarmente, Mauriege et al. (73) hallaron diferencias en la sensibilidad a la adenosina entre adipositos de mujeres magras y mujeres obesas. Estos hallazgos estuvieron basados en ensayos in vitro de células aisladas y presumiblemente la sensibilidad del tejido a la cafeína cambiaría de un modo similar. LeBlance et al. (74) hallaron que individuos entrenados en comparación con individuos desentrenados tuvieron una mayor respuesta a la cafeína, mientras que en reposo: tuvieron un mayor incremento en la adrenalina, FFA y metabolismo en reposo. Desafortunadamente, los científicos no investigaron las respuestas al ejercicio. Collomp et al. (47) hallaron que la cafeína incrementó la velocidad de nado de nadadores entrenados, pero que no lo hizo en nadadores recreacionales. Para el conocimiento del autor, estas son las únicas comparaciones directas de individuos entrenados y desentrenados. Subjetivamente, la cafeína parece tener un impacto más predecible sobre individuos altamente entrenados. Por ejemplo, en un estudio (55) un atleta que estuvo entre los mejores 10 en una maratón Olímpica fue capaz de correr  $\approx 105$  min en comparación con aproximadamente 75 min en la prueba placebo. Podría ser que en los individuos altamente entrenados más que en los desentrenados, el músculo y otros tejidos son más sensibles, o que los atletas tienen la disciplina mental de ejercitarse de manera lo suficientemente prolongada y dura para beneficiarse a partir del estímulo de la cafeína.

## **Ingestión de cafeína y Rendimiento en el Ejercicio**

### ***Resistencia en el Ejercicio de Larga Duración***

La mayoría de los investigadores examinó la resistencia en el ejercicio en situaciones donde la fatiga ocurre en 30 a 60 minutos. No puede haber dudas acerca de que la cafeína es ergogénica en estas situaciones (21, 22, 29, 32, 51-53, 55, 63, 75, 76), mientras que solo raramente no ha sido encontrado un efecto (25, 77). Ya que la naturaleza ergogénica de la cafeína se ha reportado frecuentemente en tales situaciones, la misma no es establecida en detalle aquí. Sin embargo, aun en situaciones donde el agotamiento ocurre en  $\approx 30$  min, la cafeína es efectiva. Bajo estas circunstancias, es improbable que el glucógeno muscular esté depletado. De hecho, en un estudio reciente (29), más del 50% del glucógeno permanecía en la fatiga, lo que sugiere que el ahorro de glucógeno puede no ser un factor limitante en esta situación.

Un número de investigadores miden comúnmente la resistencia debido a que, en esta situación, la potencia es mantenida constante y el tiempo de ejercicio puede ser cuantificado. Esto es más fácil que en los protocolos en los cuales los individuos varían la velocidad o la potencia como lo harían durante una carrera. La extensión a la cual los hallazgos sobre la capacidad de resistencia se trasladan al rendimiento es discutible, pero no puede haber duda acerca de que la cafeína sería una ayuda útil de entrenamiento. Aun en términos de verdadero rendimiento, el debate sería solo acerca de cuan grande es el efecto, en vez de si hay o no hay un efecto.

### ***Velocidad/Potencia en Ejercicios de Larga Duración***

Raramente han sido conducidos estudios para evaluar el impacto de la cafeína sobre la velocidad o el rendimiento en un evento de resistencia (ver Tabla 3). El autor, habiendo fallado en intentar esto debido a factores incluyendo a pequeños tamaños de muestras y condiciones ambientales variables, puede apreciar las dificultades en conducir un estudio de calidad de este tipo. Estudios anteriores (11, 12, 78-80) encontraron frecuentemente mejoras en actividades como saltos repetidos y saltos de bancos, así como en evaluaciones en bicicleta y cinta ergométrica. Estos estudios fueron frecuentemente conducidos con pequeños grupos y con diseños de protocolos que no son aceptables en la actualidad.

Cohen et al. (43) fallaron en mostrar un beneficio de la ingestión de cafeína en un pequeño grupo que corrió 21 km en un ambiente caluroso y húmedo. En contraste, Berglund y Hemmingsson (44) hallaron que la cafeína incrementó la velocidad de esquiadores de campo traviesa de alto nivel en un marco competitivo. Este estudio fue criticado debido a que los investigadores normalizaron sus datos de una manera compleja. Sin embargo, cualquier evaluación de campo es difícil, y el esquí es un desafío particularmente ingrato, dado como las condiciones de la nieve pueden cambiar momento a momento, y mucho menos día a día. Para el conocimiento del autor, esta es la única investigación acerca de ingestión de cafeína, que usó atletas de élite y que simuló una competición. Los investigadores estudiaron esquiadores de élite en un recorrido de 20 a 23 km, tanto a baja como a gran altura. Ellos encontraron que, tanto en las marcas de mitad de recorrido como en la marca final, la ingestión de cafeína resultó en menores tiempos de rendimiento. El tiempo total fue 55 y 67 min y la cafeína dio como resultado tiempos de mitad de recorrido 33 y 101 s menores a baja y gran altura, respectivamente. Similarmente, los tiempos finales fueron 59 y 152 s menores [todos los resultados fueron significativos excepto para el tiempo final a baja altura ( $p < 0.10$ )].

Ivy et al. (42) sometieron a individuos a realizar 2 horas de ejercicio de ciclismo, y después de la ingestión de cafeína, los participantes generaron una producción de potencia un 7.3% mayor. Similarmente, Macintosh y Wright (45) encontraron que la ingestión de cafeína redujo el tiempo para completar 1500 m de natación en 23 s. En quizás el estudio más controlado, Kovacs et al. (31) aproximaron una prueba por tiempo de ciclismo. Se les pidió a ciclistas de alto nivel que

realizaran, tan rápido como fuera posible, una cantidad de trabajo establecida que fue estimada para representar aproximadamente una prueba por tiempo de 1 h. La ingestión de una solución con carbohidratos/electrolitos durante esta actividad tendió a ser beneficiosa y, cuando la solución también contenía cafeína, la mejora de la producción de potencia fue significativamente mayor (i.e., el tiempo de rendimiento fue menor).

### **Resistencia en el Ejercicio Intenso y de Corta Duración**

Este aspecto del ejercicio ha recibido menos atención, probablemente debido a que el mismo es más difícil de cuantificar. También, el dogma dominante que explica las propiedades ergogénicas de la cafeína ha implicado el ahorro del glucógeno muscular. Ya que no hay ninguna evidencia acerca de que el glucógeno limita tales actividades, los resultados negativos anticipados pueden haber desalentado las investigaciones. Collomp et al. (81) reportaron que cuando la cafeína fue consumida a corto plazo o por un período más largo (250 mg/día por 1 o 5 días) la duración del ejercicio a una intensidad correspondiente a la máxima captación de oxígeno ( $VO_2$  máx.) [(349 y 341) segundos, respectivamente] no fue significativamente mayor que para el placebo (320 segundos). De manera contraria, en otro estudio (82) fue hallado un incremento significativo en la resistencia de 4.12 a 4.93 min. El autor no sabe de otros estudios de esta naturaleza.

Ha habido varios estudios en los cuales fue usado un protocolo de ejercicio progresivo. En un estudio (11) el ejercicio resultó en un rápido agotamiento dentro de 6 minutos y la cafeína no tuvo ningún efecto. En otras 2 investigaciones (58, 83) los participantes se ejercitaron durante 15 a 20 minutos y la ingestión de cafeína causó un pequeño incremento (0.3 a 0.5 minutos) no significativo en la resistencia. De manera contraria, Flinn et al. (84) reportaron que la ingestión de cafeína incrementó significativamente la resistencia desde 14.9 a 17.5 min. Marsch et al. (28) sometieron a 3 individuos a realizar un test progresivo con los antebrazos mientras llevaban a cabo una espectroscopia de resonancia magnética nuclear (NMRS). Los investigadores encontraron que cuando los participantes ingirieron teofilina, la máxima potencia generada se incrementó un 19%. Es estimado a partir de su protocolo que la resistencia se incrementó desde 13.5 a 16.8 minutos. Mientras que existe una variabilidad considerable en las investigaciones que han usado evaluaciones de ejercicio progresivo, los hallazgos demuestran que la cafeína tiene, ya sea, efectos positivos o causa una mejora no significativa en el tiempo de ejercicio.

### **Potencia en el Ejercicio Intenso de Corta Duración**

La capacidad de rendimiento de alta intensidad ha sido examinada en varios estudios (ver Tabla 3). Wiles et al. (23) sometió a los participantes a una carrera de 1500 m simulada, y la ingestión de café produjo una mejora significativa de 4.2 segundos en la velocidad de carrera. Sin embargo, debería ser destacado que estos no eran atletas de elite (tiempos promedio de 286 y 290 segundos para los grupos cafeína y placebo, respectivamente). No hubo relación entre, ya sea, la ingestión habitual de cafeína o la velocidad de carrera y el grado de mejora con la cafeína. Colomp et al. (47) estudiaron a nadadores que nadaron 100 m estilo libre. La ingestión de cafeína mejoró el tiempo medio de los atletas altamente entrenados en aproximadamente 1 segundo, mientras que los atletas desentrenados no mostraron ninguna mejora.

Cuando son examinadas las actividades de corta duración los resultados son más inconsistentes, probablemente debido a que la mejora potencial es pequeña y difícil de medir debido a la naturaleza breve e intensa del ejercicio. Anselmo y cols. (50) reportaron que la cafeína mejoró la potencia máxima en esprints de 6 segundos, pero no en un Wingate test de 30 segundos (48). De manera similar, no fue observada ninguna mejora en la fuerza o fatiga máximas en una serie de 4 Wingate tests (49).

Estas áreas no están bien estudiadas, pero parece que, en el ejercicio que dura al menos 60 segundos, la cafeína puede ser ergogénica. Es controversial si la cafeína tiene un efecto positivo en los ejercicios más intensos, pero, de nuevo, no hay estudios que muestren efectos negativos.

### **Actividades de Fuerza**

Es anecdóticamente reportado que muchos atletas de fuerza usan cafeína para incrementar su rendimiento. No está claro si la percepción de la mejora esta relacionada a la máxima fuerza o potencia o a la escala de fatiga. Esta es un área donde hay una marcada escasez de trabajos de calidad. Ha habido estudios (85-87) con humanos que sugirieron que la cafeína aumenta la función y contractilidad mioneural. Supinski et al. (87) reportaron que la cafeína incrementó la contractilidad del diafragma en un 48%. Lopes et al. (88) que estudiaron el aductor del pulgar en un pequeño grupo (n=5) estimularon el nervio ulnar con 10 a 100 Hz y no encontraron diferencias en la tensión máxima luego de la ingestión de 500 mg de cafeína. Sin embargo, durante la estimulación de baja frecuencia hubo un incremento en la tensión submáxima y la curva frecuencia-fuerza fue desplazada hacia la izquierda. Kalmarand y Cafarelli (89) realizaron recientemente un estudio detallado y encontraron que la cafeína incrementó la activación voluntaria máxima: la contracción voluntaria máxima (MVC) se incrementó un 3.5% y el tiempo hasta la fatiga al 50% de la MVC se incrementó un 26%. Ellos propusieron que la cafeína alteró la función neural en los sitios supraespinal y/o de excitación-contracción, pero no al nivel de la médula espinal o la unión neuromuscular. En 1989, Tarnopolsky et al. (90) midieron un número de factores neuromusculares en

atletas de resistencia antes y después de una carrera de 90 min en cinta ergométrica. Cuando los atletas habían consumido cafeína, no hubo efectos mensurables sobre la MVC, torque de contracción pico, activación de unidades motoras o sobre la mitad del tiempo de relajación. Sin embargo, los investigadores (6) retomaron recientemente este asunto con métodos más sensibles. Durante 2 minutos de estimulación tetánica, la ingestión de cafeína resultó en un incremento en el desarrollo de fuerza durante la estimulación de baja frecuencia, pero no durante la estimulación de alta frecuencia. Los investigadores concluyeron que el aumento de la contractilidad fue causado por acciones locales sobre el músculo en si mismo y probablemente implicó los mecanismos de excitación-contracción (posiblemente la liberación de calcio por medio del receptor riadónico).

Este aspecto de estudio esta en su fase inicial, pero es prometedor. El mismo sugiere que la cafeína tiene acciones directas sobre el músculo y que estas son independientes de los aspectos metabólicos. Tales estudios no solo revelan ideas con respecto a posibles efectos benéficos de la cafeína para los atletas de fuerza, sino también valiosa información respecto a posibles sitios de fatiga y mecanismos de acción de la cafeína.

## POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

---

¿Puede la ingestión de cafeína resultar en un efecto adverso sobre el rendimiento?. Ha sido mencionado previamente que fue observado un efecto negativo sobre el rendimiento de trabajo cuando los participantes recibieron una alta dosis de cafeína. Mientras que algunos estudios (11, 25, 30, 48, 54, 77, 81, 83) encontraron que la cafeína no mejora la resistencia, varios de estos estudios (11, 30, 48, 81) emplearon protocolos de ejercicio que condujeron a un agotamiento rápido. El autor no conoce ningún estudio publicado que haya mostrado un efecto negativo de la cafeína sobre el rendimiento.

### Balance de Fluidos y Electrolitos

Un efecto adverso frecuentemente sugerido es una diuresis inducida por la cafeína que conduce a una pérdida de fluidos y electrolitos y a una disminución del volumen plasmático. En un estudio que comparó a la cafeína y al café (26) fue medido el volumen de orina una hora después de la ingestión del componente seleccionado y también después del ejercicio. No fueron observadas diferencias en la producción de orina, y el volumen emparejó exactamente al volumen de fluido ingerido, sin tener en cuenta la presencia o ausencia de cafeína. Similarmente, estudios (30, 31, 33, 45, 77, 91) que cuantificaron la pérdida, las tasas de transpiración, el volumen plasmático y electrolitos, y la temperatura central, no encontraron ningún impacto de la ingesta de cafeína. Mientras que la cafeína es un diurético no muy fuerte, toma varias horas para que ocurran cambios en la renina (92). En los estudios que implican ejercicio, la actividad ocurre antes de este tiempo y presumiblemente anulan el potencial para la diuresis. No parece haber ninguna base para la preocupación común acerca de que la ingestión de cafeína va a deshidratar a los atletas. Wemple et al. (30) demostraron anteriormente que la ingestión de cafeína resultó en una leve diuresis [(1843 vs. 1411) ml de orina] a través de 4 horas, pero cuando se llevó a cabo un ejercicio, no hubo efecto diurético alguno. Además, en cualquiera de los casos, la diuresis no generó efectos mensurables sobre el volumen plasmático, tasa de transpiración, u osmolalidad de la orina.

### Dependencia a la Cafeína

No hay duda que las personas pueden desarrollar una tolerancia y dependencia a la cafeína (64, 93-95). La tolerancia está asociada con un aumento de la regulación de los receptores de adenosina A1 o A2 en al menos algunos tejidos, así como adaptaciones en los eventos post-receptor (ver sección Habitación a la Cafeína). Sin embargo, la mayor parte de esta información es derivada de modelos animales y/o evaluaciones in vitro en células aisladas. Permanece poco claro cuales son los tejidos que son críticos en las respuestas en el organismo intacto, y muy poco es sabido acerca de los mecanismos implicados.

La dependencia física para la cafeína es descrita extensivamente por Strain et al. (64). Ellos destacaron que la dependencia a una sustancia es caracterizada por tolerancia, síntomas de abstinencia, ingesta de la droga en grandes dosis, y deseo persistente por la sustancia, entre otros. El abandono de la cafeína esta asociado con dolores de cabeza, cambios de humor (irritabilidad, ansiedad, depresión, etc.), somnolencia y fatiga (64, 93) comenzando de 12 a 24 horas, y alcanzando su pico de 24 a 48 horas, y durando aproximadamente 7 días. Un período tan corto como 3 días de exposición a la cafeína es suficiente para producir síntomas de abstinencia (64). No todo el mundo va a desarrollar dependencia, y la dependencia es frecuentemente leve. No obstante, el síndrome es similar a los síndromes de dependencia a sustancias para drogas psicoactivas. Además, pocos individuos pueden presentar un desorden de ansiedad inducido por la cafeína.

## MECANISMOS

---

Si vamos a establecer los diversos asuntos subyacentes a la cafeína como una ayuda ergogénica, es esencial entender como la cafeína resulta en un incremento de la capacidad para hacer ejercicio. Ha sido consistentemente reportado que la cafeína aumenta la resistencia en actividades prolongadas que duran más de 30 minutos. Mientras que hay menos estudios acerca de actividades que duran de 1 a 30 minutos, parece que tanto la resistencia como el rendimiento (velocidad o potencia) son aumentados también en estas situaciones. Muy frecuentemente, la explicación para las acciones de la cafeína es que la misma estimula la secreción de adrenalina y esto resulta en una movilización de FFA. Se piensa que este aumento del transporte de combustible hacia los músculos activos resulta en un efecto "Randle", aumentando la oxidación de grasas y ahorrando las reservas del limitado y crítico glucógeno muscular. En 1980, Essig et al. (96) propusieron esto como una posible explicación. Fue una explicación perspicaz en aquel tiempo, pero en las dos últimas décadas, muchos hallazgos no han sido compatibles con esta teoría.

La teoría de ahorro de glucógeno depende frecuentemente de la explicación de las acciones de la cafeína. Sin embargo, hay una importante falta de apoyo, y más recientemente, hay estudios que claramente ilustran que la teoría no es correcta en muchas circunstancias. Desafortunadamente, la mayoría de las investigaciones han sido muy descriptivas y les ha faltado mediciones críticas. Muchos estudios antes citados no midieron siquiera las concentraciones de cafeína plasmática, y mucho menos las catecolaminas, las cuales son fundamentales para la hipótesis del ahorro de glucógeno. Hay muy pocos reportes de datos de biopsias musculares, y solo 2 investigaciones (27, 97) han cuantificado el metabolismo muscular.

Se está volviendo aparente que la cafeína es una droga poderosa que afecta a la mayoría, sino a todos, los tejidos. Como fue mencionado en la sección Introducción, esto no es sorprendente, dada la distribución ubicua de los receptores de adenosina. Esto también significa que estas investigaciones con cafeína deberían ser consideradas no solo estudios prácticos del rendimiento atlético, sino importantes exámenes de los aspectos fundamentales de los roles reguladores fisiológicos de la adenosina.

### Oxidación de Grasas

¿Aumenta la cafeína el metabolismo de las grasas?. Aun si lo hiciera, la oxidación de grasas es trivial en algunas situaciones cuando la cafeína es ergogénica, como en las actividades intensas y de corta duración y en las actividades relacionadas a la fuerza. Además, los estudios que muestran que la cafeína no disminuyó el índice de intercambio respiratorio (RER) y/o no incrementó los niveles de FFA plasmáticos probablemente superan a aquellos estudios que hallaron los resultados "esperados". En 12 estudios diferentes en el laboratorio del autor, no fue observada ninguna disminución en el RER luego de la ingestión de cafeína. En solo 6 de estos estudios se incrementaron los niveles de FFA circulantes (principalmente en reposo antes del ejercicio). Mientras que en los 9 estudios en los que la resistencia fue medida, la cafeína fue ergogénica en 8 (solo cuando fueron examinados Wingate tests no fue encontrado un efecto ergogénico).

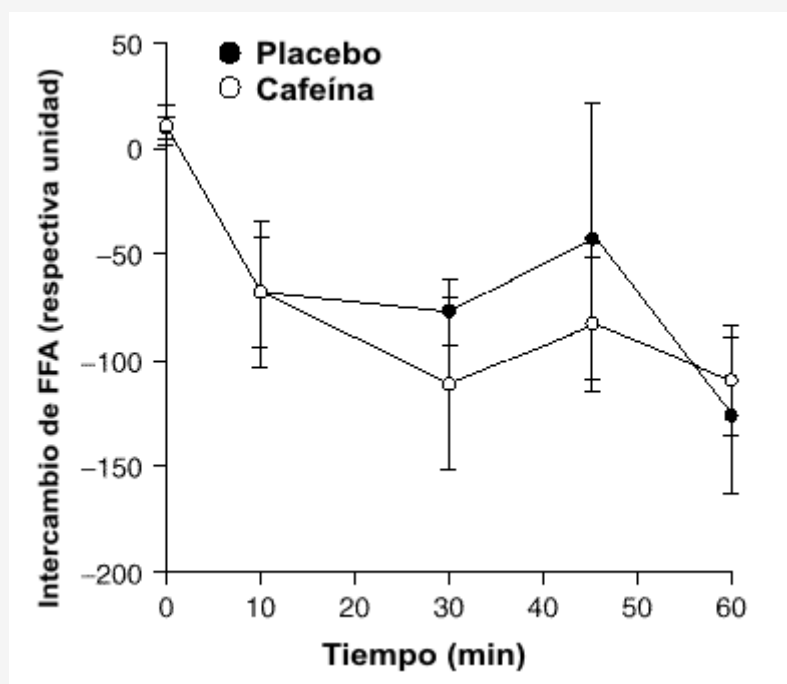
Además, Raguso et al. (27) reportaron que la teofilina falló en alterar tanto la tasa de aparición (Ra) como la de desaparición (Rd) de FFA o glicerol. En otro estudio (97) mientras que la ingestión de cafeína incrementó los niveles de FFA arteriales, la captación neta de FFA por la pierna que hacía ejercicio no fue aumentada (Figura 1) y el RER de todo el cuerpo no fue alterado. Así, en una amplia variedad de circunstancias, hay poco apoyo para la teoría acerca de que la cafeína incrementa la oxidación de grasas, aunque la misma puede promover la lipogénesis del tejido adiposo en reposo.

Existen considerables datos que demuestran que la cafeína incrementa los niveles de adrenalina (sección Catecolaminas) y un estudio reciente (97) mostró que la estimulación simpática de la pierna se incrementó por la cafeína. Sin embargo, la movilización de FFA ocurrió en tetraplejia, cuando no hay ningún incremento en los niveles de catecolaminas (76, 98). El autor especula que con el metabolismo de las grasas se produce la siguiente situación: la cafeína antagoniza a los receptores A1 de los adipositos y así aumenta la lipólisis (esto puede estar suplementado por el incremento de la actividad simpática resultando en la estimulación de los receptores beta adrenérgicos); la elevación de los niveles de FFA resulta en un incremento de la captación hepática de FFA, algunos de los cuales son oxidados o esterificados a triacilglicéridos; el exceso de FFA forma cuerpos cetónicos, los cuales son liberados y consumidos por varios tejidos, incluyendo al músculo esquelético.

### Glucógeno Muscular

Es comúnmente establecido que la cafeína resulta en un ahorro de glucógeno, y hay muchos protocolos de ejercicio (ejercicio que dura <30 minutos) en los cuales ha sido demostrado que la cafeína es beneficiosa cuando el glucógeno no parece ser limitante. Además, la literatura está lejos de ser consistente con respecto al impacto de la cafeína sobre el glucógeno muscular. El estudio inicial de Ivy et al. (42) demostró que la cafeína reducía el uso de glucógeno durante el

ejercicio prolongado que no era realizado hasta el agotamiento. Esto fue confirmado por Erickson et al. (34) y por otros investigadores (55) que encontraron que la reducción neta del metabolismo solo ocurría en los primeros 15 min del ejercicio.



**Figura 1.** Resumen del intercambio neto de ácidos grasos libres (FFA) a través de la pierna [datos de Graham et al. (97)]. Los participantes ingirieron, ya sea, un placebo o 6 mg/kg de cafeína, descansaron 1 h, y luego se ejercitaron al 70% de la máxima captación de oxígeno durante 1 hora. Los valores negativos representan captación. Los datos están expresados como medias  $\pm$  DE.

Subsecuentemente, Jackman et al. (82) no hallaron diferencias en el uso de glucógeno muscular durante el ejercicio en el  $VO_2$  máx., aunque la cafeína mejoró el tiempo de resistencia. Similarmente, Chesley et al. (99) no hallaron diferencias en el glucógeno después de, ya sea, 3 o 15 min de ejercicio al 85% del  $VO_2$  máx. Greer et al. (29) hallaron recientemente que, mientras tanto la teofilina como la cafeína mejoraron el tiempo de resistencia en el ejercicio que normalmente duró 32 min, no hubo diferencias en el glucógeno muscular, ni tampoco el glucógeno fue repletado en la prueba placebo. Así aun si el glucógeno había sido ahorrado, no hay ninguna evidencia de que fue un factor limitante el tiempo de resistencia. Laurent et al. (100) reportaron que no hubo ningún efecto de ahorro de glucógeno causado por la cafeína durante 2 horas de ejercicio al 65% del  $VO_2$  máx. Recientemente, otro estudio (97) encontró que, en 10 y 60 min de ejercicio al 70% del  $VO_2$  máx. no hubo diferencias en el catabolismo neto del glucógeno. Es difícil de explicar porque las primeras 3 investigaciones reportaron consistentemente un ahorro del glucógeno y los más recientes estudios no confirmaron esta observación. Las posibilidades obvias del entrenamiento de los individuos, la intensidad del ejercicio, entre otros, no parecen ser diferentes entre los estudios.

Es interesante señalar que Chesley et al. (99) observaron que la fosforilasa del glucógeno muscular (la forma más activa de las fosforilasas) tuvo una muy fuerte tendencia a ser incrementada a los 3 minutos de ejercicio en las pruebas de cafeína. Tal activación de la fosforilasa debería promover en vez de prescindir del metabolismo del glucógeno. Vergawen et al. (10) encontró realmente que, cuando el modelo de miembro trasero de rata fue expuesto a cafeína durante estimulación, la ruptura del glucógeno fue aumentada en un 40% en las fibras rápidas oxidativas. Sin embargo, los investigadores también demostraron que la actividad de la fosforilasa no fue afectada, pero que la actividad de la glucógeno sintetasa fue deprimida.

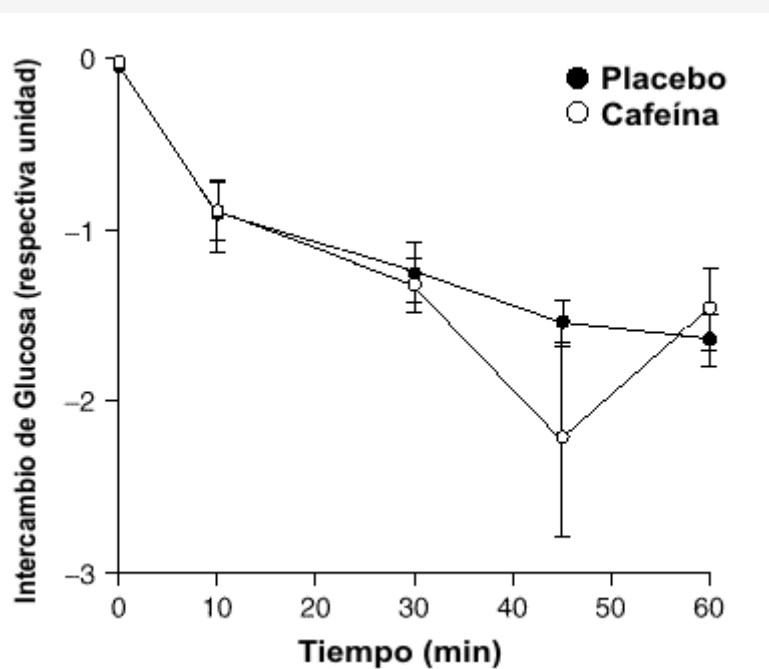
### Glucosa Sanguínea

El otro componente del metabolismo de los carbohidratos, la glucosa sanguínea, es raramente considerada. Hay algunos reportes acerca de que la glucosa sanguínea aumenta con la cafeína (21, 27, 53, 75, 91, 97), pero generalmente la misma no es alterada. Raguso et al. (27) hallaron que la Ra para la glucosa no fue influenciada por la teofilina en reposo, o

durante una hora de ejercicio al 70% del  $VO_2$  máx., pero la Rd fue disminuyó. Ellos concluyeron que eso había ocurrido debido a la disminución de la captación de glucosa por los músculos activos. Han sido hechas mediciones directas de la captación de glucosa por la pierna durante ejercicios muy similares. La cafeína resultó en un incremento en los niveles arteriales de glucosa, pero en ninguna diferencia en la captación de la pierna activa (Figura 2). Subsiguientemente, fue observada una disminución en la captación de glucosa en los músculos que no se estaban ejercitando (datos no publicados). Esto podría explicar la reducción de la Rd de glucosa.

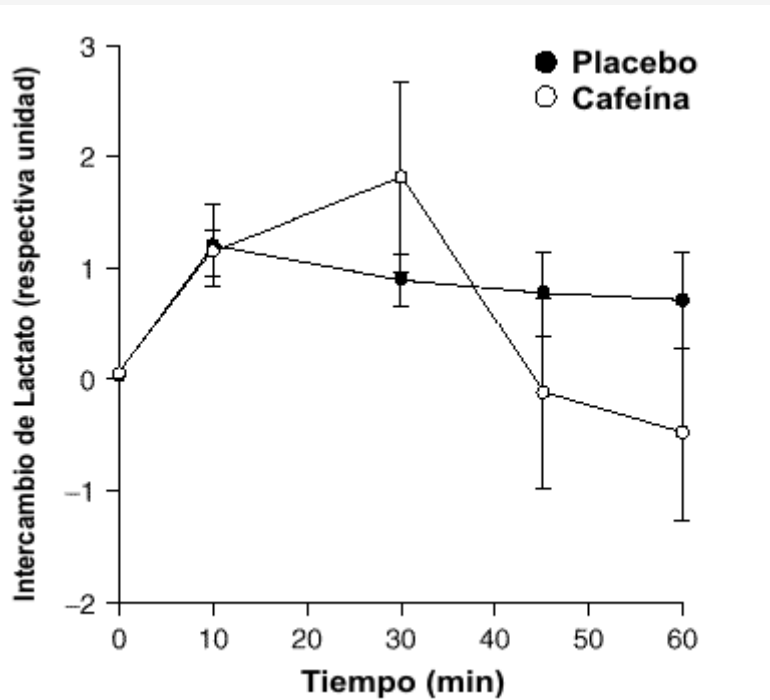
## Lactato

Hay un aspecto del metabolismo de los carbohidratos que produce algunas cuestiones intrigantes. Es notable cuan frecuentemente (27, 48, 51, 53, 55, 62, 75, 81, 91, 97, 99, 102) ha sido observado que la ingestión de cafeína incrementa los niveles sanguíneos de lactato. Esto es paradójico considerando el dogma que supone que ocurre un ahorro de carbohidratos. Es también interesante que esto ha sido probablemente observado más consistentemente que el incremento en los niveles de FFA, y más recientemente que una disminución en el RER, en asociación con la ingestión de cafeína. Sin embargo, este aspecto es raramente planteado en discusiones acerca de las consecuencias metabólicas de la cafeína. Cuando ha sido discutido, la interpretación ha sido que la producción de lactato es mayor que la oxidación de piruvato, quizás debido a que la última esta siendo suprimida por el aumento de la oxidación de las grasas. Como fue anteriormente revisado, todavía hay evidencia para el incremento de la oxidación de grasas. Además, las mediciones del acetilCoA y citrato muscular (29, 75, 97) generalmente no apoyan tal mecanismo. Las mediciones del lactato muscular en el ejercicio en estado estable (29, 97, 99) no mostraron diferencias cuando fueron consumidas cafeína o teofilina. Recientemente, fue publicada evidencia directa (97) acerca de que la cafeína eleva los niveles de lactato arterial durante el ejercicio, pero los niveles musculares de lactato y la liberación del mismo desde la pierna ejercitada no estuvieron alterados (Figura 3). Similarmente, no fue observado ningún cambio en el intercambio de lactato en la pierna que no se ejercitaba cuando fue administrada la cafeína (datos no publicados), posiblemente debido a que la cafeína estaba inhibiendo el clearance de lactato, quizás por medio del hígado.



**Figura 2.** Resumen del intercambio neto de glucosa a través de la pierna [datos de Graham et al. (97)]. Los participantes ingirieron, ya sea, un placebo o 6 mg/kg de cafeína, descansaron 1 hora, y luego se ejercitaron al 70% del máximo consumo de oxígeno durante 1 hora. Los valores negativos representan la captación neta. Los datos son presentados como medias  $\pm$  DE.





**Figura 3.** Resumen del intercambio neto de lactato a través de la pierna [datos de Graham et al. (97)]. Los participantes ingirieron, ya sea, placebo o 6 mg/kg de cafeína, descansaron durante 1 hora y luego se ejercitaron al 70% del máximo consumo de oxígeno durante 1 hora. Los valores negativos representan la captación neta. Los datos son presentados como medias  $\pm$  DE.

### Estado Energético

Chesley et al. (99) hallaron que la cafeína mejoró el estado energético, como fue evidenciado por la menor degradación de fosfocreatina (PCr) y la menor acumulación de los niveles libres predichos de difosfato de adenosina (ADP) y monofosfato de adenosina (AMP). Sin embargo, estos cambios fueron encontrados solo en el subgrupo de participantes que presentó un menor uso de glucógeno muscular luego de la ingestión de cafeína. La significancia de este hallazgo es discutible ya que los participantes fueron divididos post hoc en los subgrupos en base a los datos de glucógeno, y luego fueron examinados para el estado energético, etc. Marsch et al. (28) condujeron lo que podría ser clasificado como un estudio piloto usando NMRS. Ellos estudiaron a 3 individuos que habían ingerido teofilina para luego realizar un ejercicio progresivo con el antebrazo. En concordancia con Chesley et al. (99), Marsch et al. (28) reportaron que hubo una tendencia de cambio a favor de la variable Per en el índice fosfato inorgánico (Pi)/Per con la ingesta de teofilina. Claramente, estos hallazgos deberían ser profundizados con futuras investigaciones.

### Catecolaminas

El aspecto final del modelo de ahorro de glucógeno es el de los incrementos inducidos por la cafeína en la actividad simpática. Claramente, la cafeína puede incrementar los niveles circulantes de adrenalina (29, 49, 53, 55, 59, 63, 75, 82, 97). Solo raramente (30, 90) no ha sido observado esto. Sin embargo, el incremento es bastante modesto y es discutible si tendría significancia metabólica. Como mínimo, el incremento es probablemente no crítico para las acciones de la cafeína. Los humanos tetrapléjicos tienen un muy bajo nivel de catecolaminas plasmáticas, que no se eleva con la cafeína (76, 98). No obstante, la cafeína causó un aumento "normal" en los niveles de FFA en individuos en reposo y, cuando sus músculos fueron estimulados eléctricamente (98) la fatiga fue retrasada.

Además, Chesley et al. (103) infundieron adrenalina a niveles muy similares a aquellos observados durante ejercicio cuando había sido administrada cafeína. El nivel elevado de adrenalina no resultó en ninguna diferencia en la degradación de glucógeno muscular, o en los niveles libres de lactato, fosfocreatina o trifosfato de adenosina (ATP), ADP y AMP, calculados. Además, van Baak y Saris (104) estudiaron los efectos del propanolol sobre la respuesta al ejercicio (70% del  $VO_2$  máx.) cuando se ingirió cafeína; la resistencia se incrementó desde 22.6 hasta 31.2 min ( $p=0.056$ ), mientras los niveles circulantes de FFA fueron bajos y no fueron diferentes entre los grupos tratados con propanolol vs. propanolol más cafeína.

De manera contraria a los datos de adrenalina, raramente los estudios han encontrado un incremento en los niveles de noradrenalina (norepinefrina). Sin embargo, la noradrenalina resulta del "washout" de los tejidos, y el intercambio de los

tejidos debe ser medido directamente para determinar si aumenta o no la actividad del sistema simpático. Datos previos fueron tomados a partir de muestras de sangre venosa mezclada, pero recientemente, fueron hechas mediciones de intercambio de tejidos para la pierna de un sujeto que hacía ejercicio. De manera contraria a resultados previos, la liberación/washout de la pierna fue marcadamente aumentada durante el ejercicio cuando los participantes habían ingerido cafeína.

Por las últimas 2 décadas, la mayoría de los estudios fallaron en hallar una disminución en el RER luego de la ingestión de cafeína y el mismo fue descartado ya que solo constituye una medición indirecta. Más recientemente, las determinaciones directas de la oxidación de grasas, y del metabolismo de glucógeno y glucosa, también fallaron en apoyar la teoría acerca de que la cafeína desplaza el metabolismo a favor de la oxidación de grasas. Claramente, es tiempo considerar teorías alternativas.

### **Flujo Sanguíneo**

Raramente han sido consideradas las consecuencias cardiovasculares de la ingestión de cafeína, quizás debido a que los primeros estudios mostraron muy poco cambio en la presión sanguínea y la frecuencia cardiaca para los participantes en reposo o en ejercicio. Hay varios factores asociados con la cafeína que podrían ser importantes en la regulación cardiovascular, incluyendo el antagonismo adenosina-receptor y el aumento de la actividad simpática. Dentro del sistema cardiovascular, estos factores podrían resultar en, ya sea, acciones centrales o periféricas. Recientemente, Daniels et al. (105) encontraron que la ingestión de cafeína causó un incremento en la resistencia periférica de los vasos del antebrazo y una disminución en el flujo durante el ejercicio de una pierna. En otro estudio (97) fue observado un incremento modesto, pero significativo en la presión sanguínea media (medida por caterización arterial directa) durante el reposo y el ejercicio. Ya que el flujo sanguíneo a la pierna no fue alterado, la resistencia vascular de la pierna estuvo elevada. La importancia de esto cambios es desconocida, pero como las respuestas descritas arriba, ellos sugirieron múltiples roles reguladores para la adenosina endógena.

Si los mecanismos ergogénicos no son aquellos del metabolismo, entonces cuales son las alternativas?. El metabolismo no controla la función muscular, es regulado por la misma. En otras palabras, el metabolismo ocurre como resultado de demandas para la repleción del ATP consumido por las contracciones musculares, entre otras. Como son alcanzadas estas demandas, puede alterar las cantidades de reservas metabólicas críticas y limitar su actividad, pero hasta la actualidad, existe evidencia mínima acerca de que cambien aspectos del metabolismo de las grasas o los carbohidratos. Los mecanismos que parecen ser críticos están asociados con mecanismos contráctiles y pueden implicar aspectos del acoplamiento excitación-contracción y/o el reclutamiento de unidades motoras.

### **Balance Iónico**

Es probable que muchos aspectos de la fatiga impliquen la homeostasis de electrolitos. Esto podría implicar una supresión en los potenciales de membrana de reposo causado por una pérdida de potasio o ser causado por una reducción en la liberación de calcio a partir del retículo sarcoplasmático. Cualquiera de estas acciones resultaría en una menor activación de unidades motoras y/o una menor producción de fuerza por unidad motora. Está claro que los iones potasio se pierden del músculo con cada despolarización (106-108) y que los niveles plasmáticos de potasio se incrementan subsiguientemente. Esto podría resultar en un potencial de membrana de reposo reducido. Ha sido observado que la ingestión de cafeína resulta en un menor incremento en el potasio plasmático durante el ejercicio (45, 109). Esto podría ser causado por un menor "washout" de potasio a partir de los músculos activos o un más rápido clearance plasmático. Lindiger et al. (109) especularon que, ya sea, la cafeína o el incremento asociado en la adrenalina, estimularon a la ATPasa de sodio/potasio muscular en reposo para absorber más potasio.

Hay varias líneas de evidencia que apoyan esta hipótesis. Lindinger et al. (110) han mostrado que la cafeína (en dosis no fisiológicas) estimula directamente la captación de potasio muscular de reposo. Un estudio reciente (97) demostró que, luego de la ingestión de cafeína, los participantes tuvieron un menor incremento en el potasio arterial, pero la liberación de potasio desde la pierna activa no fue alterada. No pudo ser hecha ninguna discriminación entre los posibles efectos de la cafeína y aquellos de la adrenalina. La posibilidad que la señal sea la cafeína en vez de la adrenalina es apoyada por el trabajo de van Soeren et al. (98) que encontraron que la ingestión de cafeína tuvo como consecuencia que participantes tetraplégicos tuvieron un menor incremento en el potasio circulante, mientras que la adrenalina no fue alterada. De manera contraria, van Baak y Saris (104) encontraron que, durante el ejercicio, los niveles plasmáticos de potasio estuvieron elevados con beta-bloqueantes, pero no fueron diferentes entre los grupos que ingirieron cafeína y placebo. Sin embargo, no han sido realizados estudios críticos que establezcan si los menores niveles de potasio arterial (y por lo tanto intersticial) moderan o no la fatiga.

Como fue anteriormente revisado, los estudios (61, 88, 89) sugieren que el acoplamiento excitación-contracción es aumentado con la cafeína. Es bien conocido que las dosis farmacológicas de cafeína pueden alterar el intercambio de calcio

por el retículo sarcoplasmático en los preparados de músculo aislado, pero estudiar esto in vivo bajo condiciones fisiológicas va a presentar un gran desafío.

## **Sistema Nervioso Central**

Como sabe cada bebedor de café, la cafeína estimula el SNC. Los receptores de adenosina son abundantes en muchas áreas del cerebro. Frecuentemente, los autores sugieren que la cafeína “estimula el cerebro”. Claramente, las revisiones, como la de Fredholm (117) y Benowitz (111) y otros (3, 112, 113) demostraron que tales afirmaciones son sobresimplificaciones groseras. El SNC consiste en muchas áreas con diferentes poblaciones de receptores de adenosina. No es solamente que la cafeína se va a unir a una serie específica de receptores en un área aislada resultando en un único evento neural. El efectos del SNC son variados y de gran alcance, probablemente incluyendo una alteración de la actividad simpática, del reclutamiento motor, y de la percepción de la fatiga y el dolor (ver sección Cafeína Ingerida en Combinación con otros Compuestos). El tópico del SNC es vasto, y hay muchas revisiones sobre la cafeína y el SNC, pero raramente han sido estas variables examinadas con respecto al ejercicio. Además, los estudios que implican humanos son normalmente conducidos en ambientes cuidadosamente controlados y de este modo, tienen limitadas aplicaciones a los atletas en competición, los cuales están normalmente muy despiertos y quizás, ansiosos. Algunos o todos estos factores podrían ser importantes, pero no son vitales. La cafeína aumentó la resistencia muscular en pacientes tetrapléjicos en un estudio (76) y otros investigadores (61, 88) encontraron efectos inducidos por la cafeína cuando los músculos fueron eléctricamente estimulados. Así, los efectos ergogénicos de la cafeína deben implicar aplicaciones directas sobre los tejidos periféricos.

## **Consideraciones Éticas**

¿Existe alguna razón para discutir acerca de la cafeína como una ayuda ergogénica?. Es difícil de resolver cual consejo puede ser dado a los atletas. En competición, la cafeína es permitida hasta un límite crítico: no es “ilegal”. Es una herramienta poderosa para incrementar la capacidad de ejercicio en el entrenamiento, y probablemente también en competición. Hay muy pocos efectos adversos o riesgos de salud. Además, la cafeína constituye una parte común de la dieta de la mayoría de las personas. Uno podría hacer comparaciones con las cargas de carbohidratos, carga de creatina, y suplementación con vitaminas, minerales y antioxidantes. Sin embargo, a diferencia de estos ejemplos, la cafeína no es un nutriente tradicional. Los atletas que ingieren cafeína están usando una droga para el expreso propósito de ganar una ventaja. Así, el autor considera que el uso de la misma es doping y es antitético. Si un atleta ha tomado una decisión conciente de tomar cafeína para el propósito de ganar una ventaja y aumentar el rendimiento, esta podría ser la primera de una serie de decisiones similares para otras drogas. No es posible actualmente demostrar que dosis puede ser tomada sin causar un efecto ergogénico. Sin embargo, aun si esto fuera conocido, la excreción urinaria es muy variable para predecir exactamente la dosis ingerida (ver sección Excreción Urinaria de Cafeína). Dado esto, la única solución en este tiempo para crear una oportunidad justa para todos los atletas es recomendar ya sea análisis sanguíneo o una prohibición de la cafeína en el deporte.

## **Conclusión**

La cafeína es una sustancia compleja que es encontrada en muchos compuestos orgánicos y es consumida por los humanos en el café, te y chocolate. Además, la industria alimentaria está ahora adicionando cafeína a una amplia variedad de alimentos y bebidas. La cafeína es también encontrada en varios “productos naturales para la salud” y en muchas drogas de venta libre. Los efectos que la misma tiene en el cuerpo tienen un amplio rango, probablemente debido a la presencia de diversos receptores de adenosina en muchos tejidos.

La cafeína, y probablemente las dimetilxantinas, son ergogénicas en la mayoría, sino todas las situaciones de ejercicio. Para el conocimiento del autor, ningún estudio ha demostrado que la administración de estas sustancias produce efectos negativos durante el ejercicio. Los mecanismos implicados en las acciones de estos compuestos son variados y complejos y van bastante más allá de la explicación de ahorro de glucógeno muscular hasta implicar probablemente aspectos fundamentales de la contractilidad muscular. Muchos científicos han conducido investigaciones muy descriptivas. Los mismos deberían reconocer que los efectos de la cafeína están también demostrando las consecuencias de antagonismo de la función biológica normal y, así, pueden revelar importantes aspectos de la regulación fisiológica. Tales resultados pueden tener implicaciones más amplias y aplicarse tanto a las ciencias básicas como médicas.

## **Agradecimientos**

El autor agradece enormemente el apoyo vital de sus co-autores en las diversas publicaciones citadas para su trabajo, y el apoyo técnico excepcional de la señora Premida Sathasivam. Este trabajo ha sido apoyado por del Comité de Investigación de Ciencias Naturales e Ingeniería de Canadá, por Sport Canada, y por el Instituto Gatorade de Ciencias del Deporte.

Dirección para Envío de Correspondencia y Pedido de Reimpresiones

## REFERENCIAS

1. Graham TE, Rush Jwe, Van Soeren Mh. (1994). Caffeine and exercise: metabolism and performance. *Can J Appl Physiol* 1994; 19:111-38
2. Graham TE, McLean C (1999). Gender differences in the metabolic responses to caffeine. In: *Tarnopolsky M, editor. Gender differences in metabolism: practical and nutritional implications. Boca Raton: CRC Press, 1999: 301-27*
3. Nehlig A, Debry G. (1994). Caffeine and sports activity: a review. *Int J Sports Med* 1994; 15: 215-23
4. Tarnopolsky MA (1994). Caffeine and endurance performance. *Sports Med* 1994; 18: 109-25
5. Conlee RK. (1990). Amphetamine, caffeine, and cocaine. In: *Lamb DR, Williams MH, editors. Ergogenics: enhancement of performance in exercise and sport. Ann Arbor: Wm. C. Brown, 1991: 285-330*
6. Graham TE (1997). The possible actions of methylxanthines on various tissues. In: *Reilly T, Orme M, editors. The clinical pharmacology of sport and exercise. Amsterdam: Elsevier Science BV, 1997: 257-70*
7. Spriet LL (2000). Caffeine and performance. *Int J Sport Nutr* 2000; 5: S84-S99
8. Apgar JL, Tarka JSM (1998). Methylxanthine composition and consumption patterns of cocoa and chocolate products. In: *Spiller GA, editor. Caffeine. Boca Raton: CRC Press, 1998: 163-92*
9. Lundsberg LS (1998). Caffeine consumption. In: *Spiller GA, editor. Caffeine. Boca Raton: CRC Press, 1998: 199-224*
10. Harland BF (2000). Caffeine and nutrition. *Nutrition* 2000; 16: 522-6
11. Perkins R, Williams MH (1975). Effect of caffeine upon maximal muscular endurance of females. *Med Sci Sports* 1975; 7: 221-4
12. Weiss B, Latis VG (1962). Enhancement of human performance by caffeine and the amphetamines. *Pharmacol Rev* 1962; 14: 1-36
13. Data on file (1993). The National School Survey on Drugs and Sport. *Ottawa (ON): Canadian Centre of Drug-free Sport (Canadian Centre Ethics in Sport), 1993: 1-77*
14. Palmer TM, Stiles GL (1995). Review: neurotransmitter receptors VII: Adenosine receptors. *Neuropharmacology* 1995; 34: 683-94
15. Shryock JC, Belardinelli L (1997). Adenosine and adenosine receptors in the cardiovascular system: biochemistry, physiology, and pharmacology. *Am J Cardiol* 1997; 79: 2-10
16. Ralevic V, Burnstock G (1998). Receptors for purines and pyrimidines. *Pharmacol Rev* 1998; 50: 413-80
17. Fredholm BB (1995). Adenosine, adenosine receptors and the actions of caffeine. *Pharmacol Toxicol* 1995; 76: 93-101
18. Fredholm BB, Battig K, Holmen J, et al (1999). Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Physiol Rev* 1999; 51 (1): 83-133
19. Dewey KG, Romero-Abal ME, Quan de Serrano J, et al (1997). Effects of discontinuing coffee intake on iron status of iron-deficient Guatemalan toddlers: a randomized intervention. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 168-76
20. Spiller AM (1998). The chemical components of coffee. In: *Spiller GA, editor. Caffeine. Boca Raton: CRC Press, 1998: 97-161*
21. Trice I, Haymes EM (1995). Effects of caffeine ingestion on exercise-induced changes during high-intensity, intermittent exercise. *Int J Sport Nutr* 1995; 5: 37-44
22. Costill DL, Dalsky GP, Fink WJ (1978). Effects of caffeine ingestion on metabolism and exercise performance. *Med Sci Sports* 1978; 10: 155-8
23. Wiles JD, Bird SR, Hopkins J, et al (1992). Effect of caffeinated coffee on running speed, respiratory factors, blood lactate and perceived exertion during 1500-m treadmill running. *Br J Sports Med* 1992; 26: 116-20
24. Casal DC, Leon AS (1985). Failure of caffeine to affect substrate utilization during prolonged running. *Med Sci Sports Exerc* 1985; 17: 174-9
25. Butts NK, Crowell D (1985). Effect of caffeine ingestion on cardio-respiratory endurance in men and women. *Res Q Exerc Sport* 1985; 56: 301-5
26. Graham TE, Hibbert E, Sathasivam P (1998). The metabolic and exercise endurance effects of coffee and caffeine ingestion. *J Appl Physiol* 1998; 85: 883-9
27. Raguso CA, Coggan AR, Sidossis LS, et al (1996). Effect of theophylline on substrate metabolism during exercise. *Substrate metabolism during exercise. Metabolism* 1996; 45 (9): 1153-60
28. Marsh GD, McFadden RG, Nicholson RL, et al (1993). Theophylline delays skeletal muscle fatigue during progressive exercise. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 876-9
29. Greer F, Friars D, Graham TE (2000). Comparison of caffeine and theophylline ingestion: exercise metabolism and endurance. *J Appl Physiol* 2000; 89: 1837-44
30. Wemple RD, Lamb DR, McKeever KH (1997). Caffeine vs caffeine-free sports drinks: effects on urine production at rest and during prolonged exercise. *Int J Sports Med* 1997; 18: 40-6
31. Kovacs EMR, Stegen JHCH, Brouns F (1998). Effect of caffeinated drinks on substrate metabolism, caffeine excretion, and performance. *J Appl Physiol* 1998; 85: 709-15
32. Sasaki H, Maeda H, Usui S, et al (1987). Effect of sucrose and caffeine ingestion on performance of prolonged strenuous running. *Int J Sports Med* 1987; 8: 261-5
33. Wells CL, Schrader TA, Stern JR, et al (1985). Physiological responses to a 20-mile run under three fluid replacement treatments. *Med Sci Sports Exerc* 1985; 17: 364-9
34. Erickson MA, Schwarzkopf RJ, McKenzie RD (1987). Effects of caffeine, fructose, and glucose ingestion on muscle glycogen

- utilization during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1987; 19:579-83
35. Gaesser GA, Rich RG (1985). Influence of caffeine on blood lactate response during incremental exercise. *Int J Sports Med* 1985;6: 207-11
  36. Vandenberghe K, Gillis N, Van Leemputte M, et al (1996). Caffeine counteracts the ergogenic action of muscle creatine loading. *J Appl Physiol* 1996; 80: 452-7
  37. Sawynok J, Yaksh TL (1993). Caffeine as an analgesic adjuvant: a review of pharmacology and mechanisms of action. *Pharmacol Rev* 1993; 45: 43-85
  38. Dulloo AG, Miller DS (1989). Ephedrine, caffeine and aspirin: [over-the- cover] drugs that interact to stimulate thermogenesis in the obese. *Nutrition* 1989; 5: 7-9
  39. Dulloo AG, Miller DS (1987). Aspirin as a promoter of ephedrine-induced thermogenesis: potential use in the treatment of obesity. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 564-9
  40. Bell DG, Jacobs I, Zamecnik J (1998). Effects of caffeine, ephedrine and their combination on time to exhaustion during high-intensity exercise. *Eur J Appl Physiol* 1998; 77: 427-33
  41. Weir J, Noakes TD, Myburgh K, et al (1987). A high carbohydrate diet negates the metabolic effects of caffeine during exercise. *Med Sci Sports Exerc* 1987; 19: 100-5
  42. Ivy JL, Costill DL, Fink WJ, et al (1979). Influence of caffeine and carbohydrate feedings on endurance performance. *Med Sci Sports* 1979; 11: 6-11
  43. Cohen BS, Nelson AG, Prevost MC, et al (1996). Effects of caffeine ingestion on endurance racing in heat and humidity. *Eur J Appl Physiol* 1996; 73: 358-63
  44. Berglund B, Hemmingsson P (1982). Effects of caffeine ingestion on exercise performance at low and high altitudes in cross-country skiing. *Int J Sports Med* 1982; 3: 234-6
  45. MacIntosh BR, Wright BM (1995). Caffeine ingestion and performance of a 1500 meter swim. *Can J Appl Physiol* 1995; 20:168-77
  46. Bruce CR, Anderson ME, Fraser SF, et al (2000). Enhancement of 2000-m rowing performance after caffeine ingestion. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 1958-63
  47. Collomp K, Ahmaidi S, Chatard JC, et al (1992). Benefits of caffeine ingestion on sprint performance in trained and untrained swimmers. *Eur J Appl Physiol* 1992; 64: 377-80
  48. Collomp K, Ahmaidi S, Audran M, et al (1991). Effects of caffeine ingestion on performance and anaerobic metabolism during the Wingate test. *Int J Sports Med* 1991; 12: 439-43
  49. Greer F, McLean C, Graham TE (1998). Caffeine, performance and metabolism during repeated Wingate exercise tests. *J Appl Physiol* 1998; 85: 1502-8
  50. Anselme F, Collomp K, Mercier B, et al (1992). Caffeine increases maximal anaerobic power and blood lactate concentration. *Eur J Appl Physiol* 1992; 65: 188-91
  51. Cadarette BS, Levine L, Berube CL, et al (1982). Effects of varied dosages of caffeine on endurance exercise to fatigue. In: Knuttgen HG, Vogel JA, Poortmans J, editors. *Biochemistry of exercise. 13th ed. Champaign (IL): Human Kinetics, 1982: 871-6*
  52. Pasma WJ, van Baak MA, Jeukendrup AE, et al (1995). The effect of different dosages of caffeine on endurance performance time. *Int J Sports Med* 1995; 16: 225-30
  53. Graham TE, Spriet LL (1995). Metabolic, catecholamine, and exercise performance responses to various doses of caffeine. *J Appl Physiol* 1995; 78: 867-74
  54. Sasaki H, Takaoka I, Ishiko T (1987). Effects of sucrose or caffeine ingestion on running performance and biochemical responses to endurance running. *Int J Sports Med* 1987; 8: 203-7
  55. Graham TE, Spriet LL (1991). Performance and metabolic responses to a high caffeine dose during prolonged exercise. *J Appl Physiol* 1991; 71: 2292-8
  56. Fredholm BB (1982). Adenosine actions and adenosine receptors after 1 week treatment with caffeine. *Acta Physiol Scand* 1982;115: 283-6
  57. Zhang Y, Wells JN (1990). The effects of chronic caffeine administration on peripheral adenosine receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 254 (3): 757-63
  58. Dodd SL, Brooks E, Powers SK, et al (1991). The effects of caffeine on graded exercise performance in caffeine naive versus habituated subjects. *Eur J Appl Physiol* 1991; 62: 424-9
  59. Van Soeren MH, Sathasivam P, Spriet LL, et al (1993). Caffeine metabolism and epinephrine responses during exercise in users and nonusers. *J Appl Physiol* 1993; 75: 805-12
  60. Bangsbo J, Jacobsen K, Nordberg N, et al (1992). Acute and habitual caffeine ingestion and metabolic responses to steady-state exercise. *J Appl Physiol* 1992; 72: 1297-303
  61. Tarnopolsky MA, Cupido C (2000). Caffeine potentiates low frequency skeletal muscle force in habitual and nonhabitual caffeine consumers. *J Appl Physiol* 2000; 89: 1719-24
  62. Hetzler RK, Warhaftig-Glynn N, Thompson DL, et al (1994). Effects of acute caffeine withdrawal on habituated male runners. *J Appl Physiol* 1994; 76: 1043-8
  63. Van Soeren MH, Graham TE (1998). Effect of caffeine on metabolism, exercise endurance, and catecholamine responses after withdrawal. *J Appl Physiol* 1998; 85 (1493): 1501
  64. Strain EC, Griffins RR (1997). Caffeine use disorders. In: Tasman A, Kay J, Lieberman JA, editors. *Psychiatry. Vol. 1. Philadelphia (PA): W.B. Saunders Co., 1997: 779-94*
  65. Somani SM, Kamimori GH (1996). The effects of exercise on absorption, distribution, metabolism, excretion, and pharmacokinetics of drugs. In: Somani SM, editor. *Pharmacology in exercise and sports. Boca Raton: CRC Press, 1996: 1-38*
  66. Arnaud MJ. Metabolism of caffeine and other components of coffee (1993). In: Garattini S, editor. *Caffeine, coffee, and health. New York (NY): Raven Press, 1993: 43-96*
  67. Lane JD, Steege JF, Rupp SL, et al (1992). Menstrual cycle effects on caffeine elimination in the human female. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 42: 101-5

- macol* 1992; 43: 543-6
68. Collomp K, Anselme F, Audran M, et al (1991). Effects of moderate exercise on the pharmacokinetics of caffeine. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40: 279-82
  69. Kalow W (1994). Pharmacogenetic variability in brain and muscle. *J Pharm Pharmacol* 1994; 46: 425-32
  70. Mitsumoto H, DeBoer GE, Bunge G, et al (1990). Fiber-type specific caffeine sensitivities in normal skinned muscle fibers. *Anesthesiology* 1990; 72: 50-4
  71. Carey GB (2000). Cellular adaptations in fat tissue of exercise trained miniature swine: role of excess energy intake. *J Appl Physiol* 2000; 88: 881-7
  72. Carey GB, Sidmore KA (1994). Exercise attenuates the anti-lipolytic effect of adenosine in adipocytes isolated from miniature swine. *Int J Obes* 1994; 18: 155-60
  73. LeBlanc J, Jobin M, Cote J, et al (1985). Enhanced metabolic response to caffeine in exercise-trained human subjects. *J Appl Physiol* 1985; 59: 832-7
  74. Spriet LL, MacLean DA, Dyck DJ, et al (1992). Caffeine ingestion and muscle metabolism during prolonged exercise in humans. *Am J Physiol* 1992; 262 (6 Pt 1): E891-E898
  75. Mohr T, van Soeren M, Graham TE, et al (1998). Caffeine ingestion and metabolic responses of tetraplegic humans during electrical cycling. *J Appl Physiol* 1998; 85: 979-85
  76. Falk B, Burnstein R, Rosenblum J, et al (1990). Effects of caffeine ingestion on body fluid balance and thermoregulation during exercise. *Can J Physiol Pharmacol* 1990; 68: 889-92
  77. Gemmill CL (1947). The effects of caffeine and theobromine derivatives on muscle glycolysis. *J Pharmacol Exp* 1947; 91: 292-7
  78. Haldi J, Bachmann G, Ensor C, et al (1941). The effect of various amounts of caffeine on the gaseous exchange and the respiratory quotient in man. *J Nutr* 1941; 21: 307-20
  79. Asmussen E, Boje O (1948). The effect of alcohol and some drugs on the capacity for work. *Acta Physiol Scand* 1948; 15: 109-13
  80. Collomp K, Caillaud C, Audran M, et al (1990). Influence de la prise aigue ou chronique de cafeine sur la performance et les catecholamines au cours d'un exercice maximal. *C R Seances Soc. Biol Fil* 1990; 184 (1): 87-92
  81. Jackman M, Wendling P, Friars D, et al (1996). Metabolic, catecholamine, and endurance responses to caffeine during intense exercise. *J Appl Physiol* 1996; 81: 1658-63
  82. Powers SK, Byrd RJ, Tulley R, et al (1983). Effects of caffeine ingestion on metabolism and performance during graded exercise. *Eur J Appl Physiol* 1983; 50: 301-7
  83. Flinn S, Gregory J, McNaughton LR, et al (1990). Caffeine ingestion prior to incremental cycling to exhaustion in recreational cyclists. *Int J Sports Med* 1990; 11: 188-93
  84. Eke-Okoro ST (1982). The H-reflex studied in the presence of alcohol, aspirin, caffeine, force and fatigue. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1982; 22: 579-89
  85. Jacobson BH, Weber MD, Claypool L, et al (1992). Effect of caffeine on maximal strength and power in elite male athletes. *Br J Sports Med* 1992; 26: 276-80
  86. Supinski GS, Deal Jr EC, Kelsen SG (1984). The effects of caffeine and theophylline on diaphragm contractility. *Am Rev Respir Disord* 1984; 130: 429-33
  87. Lopes JM, Aubier M, Jardim J, et al (1983). Effect of caffeine on skeletal muscle function before and after fatigue. *J Appl Physiol* 1983; 54: 1303-5
  88. Kalmar JM, Cafarelli E (1999). Effects of caffeine on neuromuscular fatigue. *J Appl Physiol* 1999; 87: 801-8
  89. Tarnopolsky MA, Atkinson SA, MacDougall JD, et al (1989). Physiological responses to caffeine during endurance running in habitual caffeine users. *Med Sci Sports Exerc* 1989; 21: 418-24
  90. Engels H-J, Haymes EM (1992). Effects of caffeine ingestion on metabolic responses to prolonged walking in sedentary males. *Int J Sport Nutr* 1992; 2: 386-96
  91. Robertson D, Frolich JC, Carr RK, et al (1978). Effects of caffeine on plasma renin activity, catecholamines and blood pressure. *N Engl J Med* 1978; 298: 181-6
  92. Hughes JR, Higgins ST, Bickel WK, et al (1991). Caffeine self-administration, withdrawal, and adverse effects among coffee drinkers. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48: 611-7
  93. Ammon HPT (1991). Biochemical mechanism of caffeine tolerance. *Arch Pharm (Weinheim)* 1991; 324 (5): 261-7
  94. Evans SM, Griffiths RR (1999). Caffeine withdrawal: a parametric analysis of caffeine dosing conditions. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 289: 285-94
  95. Essig D, Costill DL, Van Handel PJ (1980). Effects of caffeine ingestion on utilization of muscle glycogen and lipid during leg ergometer cycling. *Int J Sports Med* 1980; 1: 86-90
  96. Graham TE, Helge JW, MacLean DA, et al (2000). Caffeine ingestion does not alter carbohydrate or fat metabolism in human skeletal muscle during exercise. *J Physiol (London)* 2000; 529: 837-47
  97. van Soeren M, Mohr T, Kjaer M, et al (1996). Acute effects of caffeine ingestion at rest in humans with impaired epinephrine responses. *J Appl Physiol* 1996; 80: 999-1005
  98. Chesley A, Howlett RA, Heigenhauser JF, et al (1998). Regulation of muscle glycogenolytic flux during intense aerobic exercise after caffeine ingestion. *Am J Physiol* 1998; 275 (2 Pt 2): R596-R603
  99. Laurent D, Scheider KE, Prusaczyk WK, et al (2000). Effects of caffeine on muscle glycogen utilization and the neuroendocrine axis during exercise. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2170-5
  100. Vergauwen L, Richter EA, Hespel P (1997). Adenosine exerts a glycogen-sparing action in contracting rat skeletal muscle. *Am J Physiol* 1997; 272 (5 Pt 1): E762-E768
  101. Anderson DE, Hickey MS (1994). Effects of caffeine on the metabolic and catecholamine responses to exercise in 5 and 28 degrees C. *Med Sci Sports Exerc* 1994; 26: 453-8
  102. Chesley A, Hultman E, Spriet LL (1995). Effects of epinephrine infusion on muscle glycogenolysis during intense aerobic exercise. *Am J Physiol (1 Pt 1)* 1995; 268: E127-E134

103. van Baak MA, Saris WHM (2000). The effect of caffeine on endurance performance after nonselective  $\alpha$ -adrenergic blockade. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32 (2): 499-503
104. Daniels JW, Mole PA, Shaffrath JD, et al (1998). Effects of caffeine on blood pressure, heart rate, and forearm blood flow during dynamic leg exercise. *J Appl Physiol* 1998; 85: 154-9
105. Lindinger MI, Sjogaard G (1991). Potassium regulation during exercise and recovery. *Sports Med* 1991; 11 (6): 382-401
106. Sjogaard G (1990). Exercise-induced muscle fatigue: the significance of potassium. *Acta Physiol Scand* 1990; 140: 1-63
107. Sjogaard G (1987). Muscle fatigue. *Med Sport Sci* 1987; 26: 98-109
108. Lindinger MI, Graham TE, Spriet LL (1993). Caffeine attenuates the exercise-induced increase in plasma  $[K^+]$  in humans. *J Appl Physiol* 1993; 74: 1149-55
109. Lindinger MI, Willmets RG, Hawke TJ (1996). Stimulation of  $Na^+$ ,  $K^+$ -pump activity in skeletal muscle by methylxanthines: evidence and proposed mechanisms. *Acta Physiol Scand* 1996; 156: 347-53
110. Benowitz NL (1990). Clinical pharmacology of caffeine. *Annu Rev Med* 1990; 41: 277-88
111. Battig K, Welzl H (1993). Psychopharmacological profile of caffeine. In: Garattini S, editor. *Caffeine, coffee, and health*. New York (NY): Raven Press, 1993: 213-54
112. van der Stelt O, Snel J (1993). Effects of caffeine on human information processing: a cognitive-energetic approach. In: Garattini S, editor. *Caffeine, coffee, and health*. New York (NY): Raven Press, 1993: 291-316

### **Cita Original**

Terry E. Graham. Caffeine and Exercise, Metabolism, Endurance and Performance. *Sports Med*; 31 (11), 785-807, 2001.