
ARTÍCULO DE REVISIÓN

Uso de la cafeína en el ejercicio físico: ventajas y riesgos

Using caffeine for physical exercise: advantages and risks

César Augusto Ramírez-Montes¹ • José Henry Osorio²

Recibido: 26/08/2013 / Aceptado: 20/12/2013

¹ Laboratorio de Fisiología Aplicada. Universidad de Caldas. Manizales, Colombia.

² Laboratorio de Investigación en Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Universidad de Caldas.

Correspondencia: cesar.ramirez_m@ucaldas.edu.co

| Resumen |

Objetivo. El presente artículo de revisión tiene como objetivo analizar la información científica disponible y actualizar al lector con relación al uso de la cafeína como sustancia ergogénica para el ejercicio.

Materiales y métodos. Se analizó la literatura disponible de los últimos 50 años en las bases de datos BBCSLILACS, IB-PsycINFO, IB-SSCI, IB-SciELO, Scopus y Scirus, al igual que artículos históricos, textos y referencias citadas en trabajos públicos.

Resultados. Se obtuvo información pertinente relacionada con los objetivos propuestos en la presente revisión, en la que se relaciona la farmacología básica (absorción, mecanismos de acción, metabolismo, efectos, tolerancia, reacciones adversas, toxicidad) y su utilidad como sustancia ergogénica para ejercicios de predominio aeróbico y para ejercicios de predominio anaeróbico.

Conclusión. Es recomendable la utilización de la cafeína como sustancia ergogénica en ejercicios de larga duración y mediana intensidad, mientras que su uso en ejercicios de corta duración y alta intensidad es controversial. Se recomienda una cuidadosa evaluación médica antes de su utilización con el fin de minimizar las reacciones adversas y su toxicidad.

Palabras clave: Bebidas Energéticas, Cafeína, Esfuerzo Físico (DeCS).

Ramírez-Montes CA, Osorio JH. Uso de la cafeína en el ejercicio físico: ventajas y riesgos. Rev. Fac. Med. 2013;61:459-468.

Summary

Objective. To analyze scientific information and update the reader regarding the use of caffeine as an ergogenic substance for exercise.

Materials and methods. Available literature from the last 50 years included in the BBCS-LILACS, IB-PsycINFO, IB-SSCI, IB-SciELO, Scopus and Scirus, database as well as historical articles, texts and references cited in work published to date were analyzed.

Results. Important information related to the objectives proposed in the present review were found and analyzed. The information was divided in two sections as follows: basic pharmacology of caffeine (absorption, mechanisms of action, metabolism, effects, tolerance, adverse reactions, and toxicity) and its use as an ergogenic substance predominantly aerobic exercise and anaerobic exercise dominance.

Conclusion. The use of caffeine is recommended as an ergogenic substance in long-term exercise and medium intensity, while its use in exercises of short duration and high intensity is controversial. A careful medical evaluation is recommended before using caffeine in order to minimize adverse reactions and toxicity.

Key words: Energy Drinks, Caffeine, Physical Exertion (MeSH).

Ramírez-Montes CA, Osorio JH. Using caffeine for physical exercise: advantages and risks. Rev. Fac. Med. 2013;61:459-468.

Introducción

En determinados niveles de competición, los deportistas de cierta categoría suelen tener capacidades genéticas similares y se han sometido a programas de entrenamiento con características semejantes. Históricamente, los participantes en deportes competitivos han utilizado ayudas de diversa índole que supuestamente mejoran su desempeño (1), algunas de las cuales han sido denominadas “ergogénicas” y se definen como cualquier medio que mejora la producción, utilización, control, eficiencia en el uso y la recuperación de la energía, proporcionando con ello una ventaja competitiva (2). Una de las sustancias más utilizadas para estos fines en la actualidad es la cafeína. Probablemente sea una de las sustancias psicoactivas más utilizadas en el mundo, que está presente en bebidas tradicionales como el café, té, chocolate, pero también como aditivo de gaseosas (3), bebidas energizantes (4), geles (5), gomas (6), chicles (7) y medicamentos (8), que ofrecen concentraciones adicionales de cafeína para aumentar el rendimiento físico o psicológico, produciendo también efectos en otras funciones fisiológicas como el estado de ánimo, el humor, el sueño o el dolor (9).

Es, por ello, una sustancia común en la dieta de la mayoría de los deportistas y ahora está apareciendo en muchos productos nuevos, incluyendo agua embotellada (10), mentas (11), chocolatinas (12), papas fritas (13) u hojuelas de avena (14). Su uso se ha hecho bastante común en el medio deportivo, especialmente entre aquellos deportistas que disputan pruebas de resistencia aeróbica (15). Su capacidad para mejorar el trabajo muscular se identificó desde 1907 (16), pero su uso como ayuda ergogénica por parte de los deportistas solo se hizo evidente a partir de las décadas de 1970-1980 cuando fueron sancionados deportistas en los Juegos Olímpicos por presentar niveles elevados de cafeína en orina y porque miembros del equipo olímpico de ciclismo de los EEUU en los Juegos Olímpicos de los Ángeles declararon públicamente su uso durante las competencias. Hasta el 2004 la Agencia Mundial Antidopaje (WADA) consideró a la cafeína como doping si se presentaban niveles en orina superiores a los 12 g/ml; a partir de ese año la ubicó en una lista de sustancias vigiladas. Algunos estudios han determinado que este nivel se puede alcanzar con dosis de 9 mg/kg de peso corporal (15). Por ello surge la pregunta: ¿es la cafeína un suplemento válido y seguro como sustancia ergogénica en el ejercicio?

Farmacología básica de la cafeína

La cafeína (1, 3, 7 trimetilxantina) es un alcaloide presente en los granos, hojas o frutos de más de 60 especies de plantas (café, té, cacao, guaraná, cola) (17). Pertenece al grupo de sustancias denominadas metilxantinas (paraxantina, teofilina,

teobromina) las cuales son estructuralmente similares a los nucleótidos cíclicos e interactúan con las fosfodiesterasas de los nucleótidos cíclicos (18).

Absorción

Después de la administración por vía oral, la cafeína se absorbe rápidamente a través del tracto gastrointestinal (19); niveles elevados de cafeína pueden aparecer en la sangre entre 15-45 minutos de su ingesta (una hora en promedio) puede ser prolongada con la ingesta de alimentos y tiene una vida media de entre 3-7 horas (8). Presenta una biodisponibilidad del 100%, una alta solubilidad, tanto en el agua como en los solventes orgánicos no polares (20) y se mueve a través de las membranas celulares con la misma eficacia que se absorbe y se distribuye a los tejidos (21). La cafeína atraviesa rápidamente las membranas celulares, como también la barrera hematoencefálica y placentaria, alcanzando grandes concentraciones en todo el cuerpo, inclusive en el encéfalo (22).

Mecanismo de acción

Bajo condiciones fisiológicas, los efectos principales de la cafeína son debidos a la inhibición competitiva de los receptores de adenosina, principalmente receptores A1 y A2A (23). Los receptores A1 están ampliamente distribuidos a través del SNC. Están localizados en las terminaciones presinápticas y median los efectos inhibitorios de la adenosina sobre la liberación de otros neurotransmisores, incluyendo glutamato (24), acetilcolina (25) y dopamina (26). La administración de cafeína mejora la liberación de acetilcolina a través de sus efectos sobre receptores A1 (27). El bloqueo del receptor A1 aumenta el efecto motor de los agonistas D1 (28). Por ello, se cree que la cafeína produce sus efectos estimulantes y la excitación mediante la liberación de la inhibición tónica de la dopamina (29). La dopamina es un importante mediador de los efectos estimulantes locomotores de la cafeína (30) y, cuando se administra cafeína de manera aguda, puede potenciar los efectos locomotores de agentes que liberan dopamina (31). Los receptores A2A están ubicados, principalmente, en regiones ricas en neuronas dopaminérgicas, como el estriado (32), el cual sirve como unidad de recepción de los núcleos basales (33).

Los núcleos basales controlan los movimientos voluntarios y el comportamiento motor mediante la retransmisión de entrada entre la corteza y el tálamo. Los receptores D2 de la dopamina y los A2A de la adenosina se co-localizan en neuronas dorsales y ventrales del estriado formando un complejo heterodimérico y ejercen su efecto antagónico del

uno sobre el otro a través de proteínas G (34). Los efectos estimulantes psicomotores de la cafeína son debidos al antagonismo de las acciones inhibitorias de la adenosina sobre la transmisión D2 en el estriado (35). La adenosina actúa principalmente realizando ajustes finos sobre otras transmisiones sinápticas en el SNC. Por ejemplo, heterómeros A1-A2A modulan la neurotransmisión glutamérgica (36), mientras que se ha demostrado que los receptores A2A afectan la transmisión GABAérgica y la colinérgica (37). La cafeína activa los canales de calcio sensibles a la rianodina encontrados en los retículos endoplasmáticos y sarcoplasmáticos, conllevando a la liberación de calcio intracelular. Parece que la cafeína disminuye el umbral para la activación del mecanismo de “calcio induce liberación de calcio”, lo que significa que el mecanismo es activado con prácticamente los niveles de calcio de reposo (38).

Las concentraciones milimolares de cafeína, necesarias para activar los canales (39), también son el detonante de otros efectos en la homeostasis del calcio, tales como la inhibición de los canales sensibles a la IP3 (40). El efecto sobre los canales de calcio sensibles a la rianodina, como también el de la inhibición de la fosfodiesterasa, no parece ocurrir in vivo bajo condiciones habituales, ya que una concentración bastante mayor que la concentración terapéutica de la cafeína (100 a 1.000 $\mu\text{mol.L}^{-1}$) se requiere para esos efectos, que obtienen una importancia específica en una situación de intoxicación (8). La cafeína y la teofilina actúan como antagonistas o agonistas reversos en las regiones de acción de los benzodiazepínicos (39) o sea, que actúan bloqueando los receptores GABAA. Sin embargo, las concentraciones de cafeína necesarias para promover ese efecto son centenas de veces mayores que las concentraciones de cafeína alcanzadas con una dieta habitual (41).

Existen otros potenciales locales de acción de la cafeína, aunque generalmente se requieren concentraciones milimolares de esa sustancia. Son varios canales iónicos, con liberación de neurotransmisores y acción en varias enzimas (42), el efecto en las enzimas y en los canales iónicos generalmente es inhibitorio. La estimulación de la Na/K-ATPasa por la cafeína, ocurre en concentraciones milimolares (43). La cafeína también parece sensibilizar la Mg-ATPasa a los efectos estimulantes del calcio en las miofibrillas cardíacas (40).

Se ha propuesto que la cafeína inhibe a la fosfodiesterasa, responsable de la degradación del AMPc, un importante estimulante de la lipólisis que ocurre en el tejido adiposo. La inhibición de la fosfodiesterasa ha sido cuestionada como mecanismo responsable del aumento significativo en el AMPc después de la ingesta de cafeína, por dos razones: 1) cuando se utilizan inhibidores potentes de la fosfodiesterasa, no producen los mismos efectos de la cafeína, y 2) la dosis de cafeína necesaria para dicha inhibición es muy alta y podría ser letal.

La cafeína incrementa las concentraciones plasmáticas de catecolaminas. Aunque se incrementan tanto la epinefrina como la norepinefrina, solo la respuesta de la epinefrina es significativamente diferente a la del placebo. Las respuestas de la epinefrina se relacionan con la dosis empleada (44). También la ingesta de cantidades moderadas de café produce un incremento significativo en la excreción urinaria de catecolaminas (45). Esta acción se encuentra relacionada con el efecto lipolítico de la cafeína; sin embargo, otros estudios realizados por la misma época muestran que la cafeína también incrementa la lipólisis mediante la inhibición de la fosfodiesterasa de nucleótidos cíclicos, la cual es responsable de la conversión de AMPc a AMP: las altas concentraciones tisulares de AMPc activan a la lipasa sensible a hormonas y promueven la lipólisis (46). Estudios más recientes demuestran que el efecto de la cafeína sobre el metabolismo de lípidos es mediado parcialmente (60%) por las catecolaminas liberadas por la estimulación del sistema nervioso simpático, lo cual sugiere que el efecto de la cafeína sobre la lipólisis ocurre también por otro mecanismo diferente (47).

Metabolismo

Se realiza principalmente en el hígado, por las enzimas del citocromo P-450. La P-450 1A2, codificada por el gen CYP1A2, es la principal isoenzima responsable de la desmetilación de la cafeína para la producción de los metabolitos paraxantina (85%), teobromina (10%) y teofilina (5%) (48). Cada uno de estos metabolitos sufre una desmetilación adicional para convertirse en monometilxantinas (49) que son sustrato de la xantina oxidasa. La variación en la actividad de la CYP1A2, tanto entre individuos como en el mismo individuo, es la principal fuente de variabilidad en la farmacocinética de la cafeína. El aclaramiento de la cafeína puede variar más de 40 veces tanto en el mismo individuo como entre individuos (50). Factores exógenos que afectan el aclaramiento de la cafeína incluyen a numerosos fármacos y el hábito de fumar (51). Fumar se asocia con un incremento de dos veces en la tasa a la cual se elimina la cafeína (52).

La isoenzima CYP1A2 participa en el metabolismo de muchos otros fármacos, como ciertos antidepresivos (paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina), antiarrítmicos (diltiazem, verapamilo), antipsicóticos (clozapina, olanzapina), psoralenos, broncodilatadores (teofilina), antimicóticos (fluconazol, ketoconazol), anticonceptivos orales (53), cimetidina y quinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina, enoxacina), que son inhibidores de esta isoenzima (17). Se produce, por tanto una interacción farmacocinética que puede provocar efectos tóxicos durante la administración simultánea de cafeína y determinados fármacos. Por otra parte, algunas de las interacciones de la cafeína, independientemente de su

relevancia clínica, pueden provocar en los atletas un exceso de concentración urinaria, y superar el límite establecido por las autoridades deportivas de 12 mg/l (8). Algunos elementos de la dieta, como alta ingesta de proteínas, coles de Bruselas o el repollo, también pueden alterar la farmacocinética de la cafeína (54,55).

Los factores endógenos que pueden afectar el aclaramiento de cafeína incluyen: edad (56), género (57), gestación (58), raza, hábito de consumo de cafeína y genética (59,60). Las poblaciones asiática y africana, por ejemplo, parecen metabolizar la cafeína a una tasa más lenta que los caucásicos (22). La obesidad modifica la farmacocinética de la cafeína, puesto que en obesos se presenta una mayor tasa de absorción, una menor tasa de eliminación y una vida media sérica más larga (61). Los efectos de la cafeína difieren de acuerdo a si se administra de forma aguda o crónica. Con la administración crónica de cafeína, se produce una regulación al alza de los receptores A1 de adenosina, pero los niveles de los receptores A2A aparentemente no cambian. También se producen cambios en los niveles de otros receptores con la administración crónica de cafeína: una marcada disminución en los receptores β -adrenérgico y un incremento en los receptores GABA-A y de 5-HT (62). Se ha asociado al entrenamiento con una mejora en el metabolismo hepático de los fármacos; por ejemplo, se da un incremento del 70% en la actividad de la CYP1A2 en sujetos masculinos después de 30 días de entrenamiento vigoroso (8-11 horas/día) (63).

Efectos

En la tabla 1 se consignan los principales efectos generales de la cafeína. El efecto diurético débil puede corresponder tanto a un aumento en la filtración glomerular como a un descenso en la reabsorción tubular de sodio, pero rápidamente se desarrolla tolerancia y no hay evidencias que demuestren que pueda interferir seriamente con el estado de hidratación (68). Los beneficios asociados a la ingesta de cafeína en los deportistas incluyen retardo en la sensación de fatiga (70,71), reducción de las sensaciones de dolor y esfuerzo (72), incremento del tiempo hasta la fatiga (73), incrementos en la oxidación de ácidos grasos (74), aumento en la producción de potencia media (75), estimulación de la actividad motora (28), aumentos en el estado de alerta, la sensación subjetiva de energía y de la capacidad para concentrarse (76). Estudios clínicos han mostrado que una sola dosis de cafeína <450 mg no aumenta la frecuencia ni la severidad de arritmias en personas saludables, pacientes con isquemia cardíaca o pacientes con ectopia ventricular severa (66).

Tabla 1. Efectos de la cafeína.

EFEECTO	REFERENCIAS
Aumenta estado de alerta	(9)
Mejora función cognitiva	(9)
Efecto antidepresivo	(9)
Posterga fatiga	(70)
Adyuvante analgésico	(72)
Neuroprotección	(9)
Aumenta sensibilidad del centro respiratorio al CO ₂	(20)
Efectos inotrópico + y cronotrópico - cardíacos	(65)
Incrementa presión arterial	(65)
Incrementa actividad de renina plasmática	(67)
Incrementa secreción de médula suprarrenal	(67)
Efecto diurético leve	(68)
Incrementa actividad lipolítica y ahorra glucógeno	(69,74)
Estimula secreción gástrica y de enzimas digestivas	(64)

Tolerancia

La tolerancia es definida por la Asociación Psiquiátrica Americana como “una necesidad de incrementar marcada y gradualmente las cantidades de una sustancia para alcanzar el efecto deseado” (77). En adultos, se ha observado tolerancia a la cafeína para algunos pero no para todos sus efectos y solo para un subgrupo de usuarios habituales de cafeína (78). Tres a cinco días de consumo de dosis moderadas a altas de cafeína (300-1000 mg) lleva a una reducción del 90% en la elevación de la presión arterial y en la disminución de la frecuencia cardíaca (79). La tolerancia a los efectos cardiovasculares de la cafeína es paralela a una disminución en el incremento inducido por cafeína en los niveles plasmáticos de la adrenalina, la noradrenalina y la renina (80).

Esta tolerancia se pierde después de un breve período de abstinencia de la cafeína (78), que es probablemente debido al aclaramiento de la cafeína en el sistema y a que se da una relación inversa entre los niveles plasmáticos de cafeína y la respuesta a la administración de la cafeína (80). Hay también evidencia sobre tolerancia a algunos de los efectos psicológicos de la cafeína. Por ejemplo, los no consumidores de cafeína típicamente refieren “tensión/ansiedad”, “intranquilidad”, “nerviosismo” e “incremento de energía” después de una exposición aguda a la cafeína, pero los consumidores habituales no refieren estos síntomas (81). Por el contrario, algunos de los efectos positivos de la administración aguda de cafeína (calificados como “atento”, “alerta”, incremento en la sensación de “bienestar”) ocurren frecuentemente en consumidores de cafeína, pero no siempre se encuentran en no consumidores, lo que sugiere que un subgrupo de los efectos

positivos de la cafeína se sensibilizan o son más fuertes después de la administración repetida de la misma (82). La tolerancia se produce muy rápidamente, después de dosis altas (300-400 mg 3 veces al día por 7-15 días), al igual que los síntomas de abstinencia que incluyen incapacidad para concentrarse, cefaleas, irritabilidad, somnolencia, cólicos, dolores en la parte superior del cuerpo y en las articulaciones que aparecen a las 12-24 horas después de discontinuar la ingesta de cafeína, con un pico a las 48 horas y que dura de 1 a 5 días (9), que es el tiempo requerido para que el número de receptores de adenosina vuelvan a sus niveles normales.

Reacciones adversas

Debido a la gran variabilidad interindividual, una misma dosis de cafeína puede provocar reacciones adversas en una persona y presentar una buena tolerabilidad en otra persona. Los efectos adversos son referidos en la tabla 2. Se han descrito casos de psicosis aguda inducida por la cafeína en pacientes sin psicopatología y el empeoramiento de los síntomas psicóticos en pacientes esquizofrénicos (84). El “cafeínismo” combina la dependencia a la cafeína con un amplio rango de condiciones físicas y mentales desagradables que surgen como consecuencia de una dosis aguda de alimentos cafeinados; dichas condiciones incluyen nerviosismo, irritabilidad, ansiedad, temblores, espasmos musculares, hiperreflexia, insomnio, cefaleas, alcalosis respiratoria y palpitations (85). Se sabe que la cafeína promueve comportamientos ansiosos y puede precipitar ataques de pánico en algunas personas (86).

Tabla 2. Reacciones adversas.

REACCIÓN	REFERENCIAS
Cefalea	(85)
Insomnio	(83)
Ansiedad	(83)
Irritabilidad	(85)
Nerviosismo	(83)
Crisis de angustia	(83)
Ataques de pánico	(86)
Psicosis aguda	(84)
Temblor	(83)
Hiperreflexia	(85)
Espasmos musculares	(85)
Palpitations	(83)
Taquicardia	(83)
Alcalosis respiratoria	(83)
Gastritis	(83)
Úlcera péptica	(83)
Reflujo gastroesofágico	(83)
Esofagitis erosiva	(83)

Toxicidad

La vulnerabilidad a la intoxicación por cafeína en niños y jóvenes, quienes no son consumidores habituales de cafeína, puede estar incrementada debido a la ausencia de tolerancia farmacológica (64). Los factores genéticos también pueden contribuir a la vulnerabilidad individual a las alteraciones relacionadas con la cafeína, incluidas la dependencia, los síntomas de abstinencia y la intoxicación (87). La toxicidad aguda por cafeína se observa típicamente a dosis >1 g y dosis de 5-10 g son consideradas potencialmente letales (64).

Investigadores suecos realizaron un extenso análisis que define las dosis tóxicas de cafeína (88,89). De 5000 autopsias forenses realizadas, el 1% tenían niveles plasmáticos de cafeína que excedían los 10 µg/mL. Para poner esto en perspectiva, una sola taza de café estándar produce niveles plasmáticos de cafeína de 1-2 µg/mL. En 16 años de autopsias, 20 casos tenían niveles de cafeína más altos de 80 µg/mL, una dosis considerada potencialmente letal. La causa de muerte de 12 de estas personas fue la intoxicación por cafeína. Las arritmias fueron la causa más común de muertes relacionadas con cafeína (88). La ingestión en un breve lapso de 3-10 g de cafeína puede ser letal (89). Para alcanzar la posible dosis letal de 3 g de cafeína, una persona requiere ingerir al menos 12 bebidas energizantes altamente cafeinadas en unas pocas horas. Los hallazgos comunes de la intoxicación por cafeína son similares a los referidos en las reacciones adversas (87).

Entre 2002-2004 se reportaron 41 casos de abuso de cafeína al centro de control de intoxicaciones de USA por el uso de energizantes (90). Otro reporte del mismo centro informó de nueve casos de reacciones adversas a las bebidas energizantes entre 2004-2006. Ocho de estos pacientes fueron hombres y los síntomas reportados fueron: náusea/vómito (56%), taquicardia (44%), hipertensión (100%), inquietud/agitación/temblor (67%), mareo (44%), dolor torácico (11%) y entumecimiento bilateral (11%). La vulnerabilidad a la intoxicación después de una dosis bolo de cafeína está notablemente afectada por la tolerancia farmacológica. El alcohol y otras medicaciones pueden prolongar la vida media de 5 horas de la cafeína y contribuir a sus efectos tóxicos (91).

Cafeína en la actividad física

Costill y cols., (92) fueron de los primeros científicos contemporáneos en reportar que, en ciclistas competitivos, la ingesta de 330 g de cafeína tenía un efecto ergogénico para el ejercicio de larga duración. Observaron que esta sustancia elevaba la concentración plasmática de catecolaminas y propusieron que este era el mecanismo por el cual se estimulaba el metabolismo de las grasas. Posteriormente, otros investigadores (93), trabajando con ciclistas entrenados que pedaleaban a 80 rpm durante 90 minutos después de una

dosis fraccionada de 500 mg de cafeína, también encontraron que esta aumentaba la producción de trabajo y el metabolismo lipídico. Spriet y colas., (94) utilizando una dosis de 9 mg/Kg en sujetos que pedalearon hasta el agotamiento al 80% del VO₂ máximo, observaron que con la cafeína lograban mayores distancias y que durante los primeros 15 minutos de la prueba la glucogenólisis se reducía en un 15%.

Aunque se observa que la cafeína es efectiva para mejorar el rendimiento (95-97), en atletas entrenados cuando se consumen dosis bajas a moderadas (3-6 mg/kg), en general no se obtiene una mejoría adicional en el rendimiento cuando se consumen altas dosis (≥ 9 mg/kg) (98). No se recomienda la utilización de altas dosis de cafeína (10-15 mg/kg) pues los niveles plasmáticos pueden alcanzar valores tóxicos de hasta 200 μ M (99). Graham y Spriet (100) evaluaron los efectos de varias dosis de cafeína sobre el rendimiento en el ejercicio y reportaron un incremento significativo del rendimiento con dosis bajas (3 mg/kg) y moderadas (6 mg/kg) de cafeína pero no para dosis altas (9 mg/kg) y sugieren que las altas dosis de cafeína pueden estimular tanto al SNC hasta un punto en el cual se anulan las respuestas ergogénicas positivas (101).

Han sido explorados varios métodos de suplementación con cafeína y los resultados han propiciado una visión consistente sobre la forma y dosificación apropiadas. En uno de los estudios más reconocidos sobre los efectos de una dosis similar de cafeína suministrada en diferentes formas (102) (cápsulas más agua, café normal, café descafeinado más cafeína en cápsulas y placebo), solo la cafeína en cápsulas incrementó significativamente la capacidad de trabajo, comparada con las otras formas de administración. De allí que se proponga que tal vez otros componentes indistinguibles en el café vuelven a la cafeína menos eficaz que cuando se consume en su forma anhidra. Esta propuesta fue apoyada por otros investigadores (103), en una publicación en la que indicaban que en el proceso de tostado del café se producen derivados de los ácidos clorogénicos que pueden tener el potencial de alterar los efectos de la cafeína como antagonista de la adenosina, disminuyendo así su acción inhibitoria.

Los resultados de la investigación sugieren que la cafeína durante el ejercicio prolongado actúa para reducir la dependencia de la utilización de glucógeno, debido al aumento en la movilización de ácidos grasos libres (93,94,104). Se ha reportado un aumento significativo en la oxidación de grasa intramuscular durante ejercicio prolongado sobre cicloergómetro, cuando los sujetos consumieron cafeína en una dosis aproximada de 5 mg/kg (104). También se ha encontrado (105) que una dosis de 6 mg/kg aumenta significativamente la concentración de endorfina en plasma y que sus propiedades analgésicas pueden conducir a una disminución en la percepción del dolor y por ende de la fatiga (106). Además, con dosis de 6 mg/kg, se encuentra una mejora

significativa tanto en la fuerza isométrica de extensión de la pierna, así como en el tiempo hasta la aparición de fatiga durante la extensión isométrica submáxima de la pierna (107). En sujetos entrenados, con dosis de 5 mg/kg, se observa que con la cafeína se alcanzan mayores picos de potencia durante la prueba de Wingate (108).

Un trabajo sobre los efectos de la ingesta de una dosis de 5 mg/kg de cafeína o de placebo, en un grupo de sujetos no entrenados a los cuales se les practicó una prueba de Wingate, no encontró un incremento significativo en la generación del pico de potencia o en el trabajo total realizado (109). Otros investigadores (110) tampoco encontraron mejoras en el rendimiento en la prueba de Wingate con dosis de cafeína de 6 mg/kg en sujetos no entrenados. Sujetos no entrenados, a quienes se les administró una dosis de cafeína de 6 mg/kg, mostraron tiempos significativamente más lentos para alcanzar la potencia máxima en las cargas de una prueba máxima de ciclismo de 60 segundos (111). Otro grupo de investigación (112), trabajando con sujetos no entrenados con dosis de 6 mg/kg, tampoco encontró incrementos significativos en el rendimiento durante una prueba de Wingate de 30 segundos.

Por lo anterior, es evidente que la cafeína no es efectiva en personas no entrenadas que participan en ejercicios de alta intensidad; esto puede ser debido a la alta variabilidad en el rendimiento que habitualmente muestran los individuos no entrenados. Basados en algunas investigaciones (113-118), es evidente que la suplementación con dosis moderadas de cafeína en el rango de 4-6 mg/kg puede ser ventajosa para el desempeño en actividades de alta intensidad, tanto de corta duración como en aquellas de duración prolongada, pero que tengan intercaladas cargas intermitentes de alta intensidad, esto únicamente en deportistas entrenados. El entrenamiento de estos deportistas puede producir adaptaciones fisiológicas específicas que tal vez, en combinación con la suplementación con cafeína, puede llevar a mejorías en el rendimiento o, la diferencia con las personas no entrenadas, estaría fundamentada en la variabilidad habitual en el rendimiento de este tipo de deportistas y ello puede enmascarar los efectos de la cafeína (119,120).

En el ámbito de la suplementación con cafeína, la investigación de sus efectos sobre la fuerza apenas está apareciendo y los resultados de los estudios publicados son variados. Hombres entrenados en fuerza suplementados con cafeína en dosis equivalentes a 2,1-3,0 mg/kg, fueron evaluados con pruebas de prensa de banco para los brazos, fuerza de extensión bilateral de piernas y resistencia muscular localizada con repeticiones al 80% de 1RVM (121). Se encontraron mejoras significativas para la prueba de banco para brazos pero no se encontraron cambios significativos en la prueba de extensión de piernas o en la resistencia muscular localizada. Estos resultados no están de acuerdo con otros (122), en

hombres entrenados en fuerza, suplementados con 6 mg/kg de cafeína y sometidos a pruebas de banco para brazos y para piernas, en los que no se presentan incrementos significativos de la fuerza, sin embargo la intensidad aplicada es diferente en ambos estudios (80 y 60%). Atletas universitarios de fútbol americano, suplementados con 5 mg/kg de cafeína, sometidos a pruebas de prensa de banco, no presentaron incrementos significativos en el rendimiento (108).

Conclusiones

Existe literatura que apoya la ingestión de cafeína para aumentar el rendimiento en el ejercicio de resistencia aeróbica, pero, en general, la literatura científica que examina los efectos de la cafeína en el ejercicio anaeróbico es todavía controversial, con algunos estudios que reportan algún beneficio y otros que sugieren que la cafeína no ofrece alguna ventaja significativa. Los resultados de los diferentes estudios, pueden variar dependiendo de los antecedentes de consumo habitual de cafeína, de la dosis relativa de la misma, del protocolo utilizado para evaluar su efecto en particular, de la intensidad y duración del ejercicio, así como del estado de entrenamiento del atleta.

Se puede afirmar que la cafeína es una sustancia ergogénica, sobre todo para deportes de larga duración y de mediana a baja intensidad, también para aquellos deportes de conjunto que incluyan actividades de mediana alta intensidad intercaladas. El uso de la cafeína como sustancia ergogénica requiere una previa evaluación médica en la que se descarte la presencia de patologías psiquiátricas, neurológicas, cardiológicas o hepáticas, así como el uso de otros fármacos que puedan interferir con su metabolismo. Se debe considerar cuidadosamente la utilización de cafeína en niños, adolescentes y mujeres pues son considerados actualmente como grupos de riesgo.

La dosis recomendada es menor a los 6 mg/kg de peso corporal, ingerida al menos una hora antes de la competencia, y su mejor forma de administración es cafeína anhidra en cápsulas. Se debe tener la precaución de recomendarle al deportista abstenerse de ingerir alimentos adicionados con cafeína, durante al menos 24 horas antes de la administración de la misma como sustancia ergogénica.

Conflictos de Interés

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. **Williams MH.** Nutrición para la salud, la condición física y el deporte. Primera Edición. Barcelona: Editorial Paidotribo; 2002. p. 14.
2. **Ahrendt DM.** Ergogenic Aids: Counseling the athlete. *Am Fam Physician.* 2001;63:913-22.
3. **Keast R, Riddell LJ.** Caffeine as a flavor additive in soft-drinks. *Appetite.* 2007;49:255-9.
4. **McCusker RR, Goldberger BA, Cone EJ.** Caffeine Content of Energy Drinks, Carbonated Sodas, and other Beverages. *J Anal Toxicol.* 2006;30:112-4.
5. Australian Sports Commision. Sports Gels. Australian Institute of Sport Fact Sheet. 2012 [acceso 27 de mayo de 2013]. Recuperado de: http://www.ausport.gov.au/__data/assets/pdf_file/0003/462882/Sports_Gels_11-website_fact_sheet.pdf.
6. Jelly Belly. Extreme Sport Beans. [acceso 27 de mayo de 2013]. Recuperado de: <http://www.jellybelly.com/Shop/ProductDetail.aspx?ProductID=72600>
7. **Farhadi H, Hadi H, Sabegh MA.** Effect of caffeine gum ingestion on blood lactate and glucose during 1500 m running. *Anal of Biological Research.* 2011;2(5):252-7.
8. **Carrillo JA, Benitez J.** Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. *Clin Pharmacokinet.* 2000;39(2):127-53.
9. **Fredholm BB, Battig K, Holmen J, et al.** Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev.* 1999;51:83-133.
10. Water Joe. Recuperado de: <http://www.waterjoe.com/> [acceso 22 de mayo de 2013].
11. Foosh Energy Mints. Recuperado de: http://www.vroomfoods.com/foosh_mints.html [acceso 22 de mayo de 2013].
12. Snickers Charged. Recuperado de: <http://www.energyfiend.com/snickers-gets-charged-with-caffeine> [acceso 22 de mayo de 2013].
13. NRG Potato Chips. Recuperado de: <http://www.nrgsnax.com/> [acceso 22 de mayo de 2013].
14. Morning Spark Oatmeal. Recuperado de: <http://www.energyfiend.com/caffeinated-oatmeal> [acceso 22 de mayo de 2013].
15. **Altimari L, Cyrino E, Zucas SM, Burini RC.** Efeitos ergogênicos da cafeína sobre o desempenho físico. *Rev. paul. Educ. Fis.* 2000;14(2):141-58.
16. **Rivers WHR, Webber HN.** The action of caffeine on the capacity for muscular work. *J Physiol.* 1907;36:33-47.
17. **Sawynok J.** Methylxanthines and pain. *Handb Exp Pharmacol.* 2011;200:311-29.
18. **Arnaud MJ.** The pharmacology of caffeine. *Prog Drug Res.* 1987;31:273-313.

19. **Harland B.** Caffeine and nutrition. *Nutrition*. 2000;16:522-26.
20. **Sawynok J, Yaksh TL.** Caffeine as an analgesic adjuvant: a review of pharmacology and mechanisms of action. *Pharmacol Rev*. 1993;45:43-85.
21. **Graham TE.** Caffeine and Exercise: metabolism, endurance and performance. *Sports Med*. 2001;31(11):785-807.
22. **Gunes A, Dahl ML.** Variation in CYP1A2 activity and its clinical implications: influence of environmental factors and genetic polymorphisms. *Pharmacogenomics*. 2008;9:625-37.
23. **Daly JW, Buttslamb P, Padgett W.** Subclasses of adenosine receptors in the central nervous-system—Interaction with caffeine and related methylxanthines. *Cell Mol Neurobiol*. 1983;3:69-80.
24. **Marchi M, Raiteri L, Risso F, Vallarino A, Bonfanti A, Monopoli A et al.** Effects of adenosine A1 and A2A receptor activation on the evoked release of glutamate from rat cerebrocortical synaptosomes. *Br J Pharmacol*. 2002;136:434-40.
25. **Kurokawa M, Shiozaki S, Nonaka H, Kase H, Nakamura J, Kuwana Y.** In vivo regulation of acetylcholine release via adenosine A1 receptor in rat cerebral cortex. *Neurosci Lett*. 1996;209:181-4.
26. **Yabuuchi K, Kuroiwa M, Shuto T, Sotogaku N, Snyder GL, Higashi H et al.** Role of adenosine A1 receptors in the modulation of dopamine D1 and adenosine A2A receptor signaling in the neostriatum. *Neuroscience*. 2006;141:19-25.
27. **Carter AJ, O'Connor WT, Carter MJ, Ungerstedt U.** Caffeine enhances acetylcholine release in the hippocampus in vivo by a selective interaction with adenosine A1 receptors. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995;273:637-42.
28. **Fisone G, Borgkvist A, Usiello A.** Caffeine as a psychomotor stimulant: mechanism of action. *Cell Mol Life Sci*. 2004;61:857-72.
29. **Cauli O, Morelli M.** Caffeine and the dopaminergic system. *Behav Pharmacol*. 2005;16:63-77.
30. **Zahniser NR, Simosky JK, Mayfield RD, Negri CA, Hanania T, Larson GA et al.** Functional uncoupling of adenosine A2A receptors and reduced response to caffeine in mice lacking dopamine D2 receptors. *J Neurosci*. 2000;20:5949-57.
31. **Kuribara H.** Modification by caffeine of the sensitization to methamphetamine and cocaine in terms of ambulation in mice. *Life Sci*. 1994;55:933-40.
32. **Martinez-Mir MI, Probst A, Palacios JM.** Adenosine A2 receptors: selective localization in the human basal ganglia and alterations with disease. *Neuroscience*. 1991;42:697-706.
33. **Fink JS, Weaver DR, Rivkees SA, Peterfreund RA, Pollack AE, Adler EM et al.** Molecular cloning of the rat A2 adenosine receptor: selective co-expression with D2 dopamine receptors in rat striatum. *Brain Res Mol Brain Res*. 1992;14:186-95.
34. **Fuxe K, Agnati LF, Jacobsen K, Hillion J, Canals M, Torvinen M et al.** Receptor heteromerization in adenosine A2A receptor signaling: relevance for striatal function and Parkinson's disease. *Neurology*. 2003;61:19S-23S.
35. **Ferre S.** An update on the mechanisms of the psychostimulant effects of caffeine. *J Neurochem*. 2008;105:1067-79.
36. **Ciruela F, Casado V, Rodrigues RJ, Lujan R, Burgueno J et al.** Presynaptic control of striatal glutamatergic neurotransmission by adenosine A1–A2A receptor heteromers. *J Neurosci*. 2006;26:2080-7.
37. **Kirk IP, Richardson PJ.** Adenosine A2a receptor-mediated modulation of striatal GABA and acetylcholine release. *J Neurochem*. 1994;62:960-6.
38. **Endo M.** Calcium Release from the Sarcoplasmic Reticulum. *Physiol Rev*. 1977;57(1):71-108.
39. **Shi D, Padgett WL, Daly JW.** Caffeine analogs: effects on ryanodine sensitive calcium-release channels and GABA_A receptors. *Cell Mol Neurobiol*. 2003;23:331-47.
40. **Daly JW.** Caffeine analogs: biomedical impact. *Cell Mol Life Sci*. 2007;64:2153-69.
41. **Sawynok J.** Caffeine and pain. *Pain*. 2011;152:726-9.
42. **Davis JK, Green JM.** Caffeine and anaerobic performance: ergogenic value and mechanisms of action. *Sports Med*. 2009;39(10):813-32.
43. **Ribeiro JA, Sebastião AM.** Caffeine and adenosine. *J Alzheimers Dis*. 2010;20:S3-S15.
44. **Benowitz NL, Jacob III P, Mayan H, Denaro C.** Sympathomimetic effects of paraxantine and caffeine in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 1995;58:684-91.
45. **Bellet S, Roman L, De Castro O, Kim KE, Kershbaum A.** Effect of coffee ingestion on catecholamine release. *Metabolism*. 1969;18(4):288-91.
46. **Butcher RW, Baird CE, Sutherland EW.** Effects of lipolytic and antilipolytic substances on adenosine 3',5'-monophosphate levels in isolated fat cells. *J Biol Chem*. 1968;243:1705-12.
47. **Acheson KJ, Gremaud G, Meirim I, Montigon F, Krebs Y, Fay LB et al.** Metabolic effects of caffeine in humans: lipid oxidation or futile cycling? *Am J Clin Nutr*. 2004;79:40-6.
48. **Lelo A, Birkett DJ, Robson RA, Miners JO.** Comparative pharmacokinetics of caffeine and its primary demethylated metabolites paraxanthine, theobromine and theophylline in man. *Br J Clin Pharmacol*. 1986;22:177-82.
49. **Miners JO, Birkett DJ.** The use of caffeine as a metabolic probe for human drug metabolizing enzymes. *Gen Pharmacol*. 1996;27:245-9.
50. **Kashuba AD, Bertino JS Jr, Kearns GL, Leeder JS, James AW, Gotschall R et al.** Quantitation of three-month intraindividual variability and influence of sex and menstrual cycle phase on CYP1A2, N-acetyltransferase-2, and xanthine oxidase activity determined with caffeine phenotyping. *Clin Pharmacol Ther*. 1998;63:540-51.
51. **Grosso LM, Bracken MB.** Caffeine metabolism, genetics, and perinatal outcomes: a review of exposure assessment considerations during pregnancy. *Ann Epidemiol*. 2005;15:460-6.
52. **American Pharmacist Association.** Drug Information Handbook. 21^a Edition. USA: Lexicomp; 2012.
53. **Abernety DR, Tood EL.** Impairment of caffeine clearance by chronic use of low-dose oestrogen-containing oral contraceptives. *Eur J Clin Pharmacol*. 1985;28:425-8.
54. **Kappas A, Alvares AP, Anderson KE, Pantuck EJ, Pantuck CB, Chang R et al.** Effect of charcoal-broiled beef on

- antipyrine and theophylline metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 1978;23:445-50.
55. **Pantuck EJ, Pantuck CB, Garland WA, Min BH, Wattenberg LW, Anderson KE et al.** Stimulatory effect of brussel sprouts and cabbage on human drug metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 1979;25:88-95.
 56. **Swift CG, Tiplady B.** The effects of age on the response to caffeine. *Psychopharmacology.* 1988;94:29-31.
 57. **McLean C, Graham TE.** Effects of exercise and thermal stress on caffeine pharmacokinetics in men and eumenorrhic women. *J Appl Physiol.* 2002;93:1471-8.
 58. **Aldridge A, Bailey J, Neims AH.** The disposition of caffeine during and after pregnancy. *Semin Perinatol.* 1981;5:310-4.
 59. **Yang A, Palmer AA, de Wit Harriet.** Genetics of caffeine consumption and responses to caffeine. *Psychopharmacology.* 2010;211:245-57.
 60. **Womack CJ, Saunders MJ, Bechtel MK, Bolton DJ, Martin M, Luden ND et al.** The influence of a CYP1A2 polymorphism on the ergogenic effects of caffeine. *J Int Soc Sports Nutr.* 2012;9:1-6.
 61. **Kamimori GH, Somani SM, Knowlton RG, Perkins RM.** The effects of obesity and exercise on the pharmacokinetics of caffeine in lean and obese volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1987;31:595-600.
 62. **Marangos PJ, Boulenger JP, Patel J.** Effects of chronic caffeine on brain adenosine receptors: regional and ontogenetic studies. *Life Sci.* 1984;34:899-907.
 63. **Vistisen K, Poulsen HE, Loft S.** Foreign compound metabolism capacity in man measured from metabolites of dietary caffeine. *Carcinogenesis.* 1992;13:1561-8.
 64. **Katzung BG.** *Farmacología Básica y Clínica.* 12ª Edición. México: Editorial Manual Moderno; 2010.
 65. **Seifert SM, Schaechter JL, Hershoring ER, Lipshultz SE.** Health Effects of Energy Drinks on Children, Adolescents, and Young Adults. *Pediatrics.* 2011;127:511-28.
 66. **Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, Rostein J, Hugenholtz A, Feeley M.** Effects of caffeine on human health. *Food Addit Contam.* 2003;20(1):1-30.
 67. **Robertson D, Frölich JC, Carr RK, Watson JT, Hollifield JW, Shand DG et al.** Effects of Caffeine on Plasma Renin Activity, Catecholamines and Blood Pressure. *N Engl J Med.* 1978;298:181-6.
 68. **Maughan RJ, Griffin, J.** Caffeine ingestion and fluid balance: a review. *J Hum Nutr Dietet.* 2003;16:411-20.
 69. **Erickson, MA, Schwarzkopf RJ, McKenzie RD.** Effects of caffeine, fructose, and glucose ingestion on muscle glycogen utilization during exercise. *Med Sci Sports Exerc.* 1987;19(6):579-83.
 70. **Anselme F, Collomp K, Mercier B, Ahmaïdi S, Prefaut, C.** Caffeine increases maximal anaerobic power and blood lactate concentration. *Eur J Appl Physiol Occup Phys.* 1992;65(2):188-91.
 71. **Jackman MP, Wendling D, Friars D, Graham TE.** Metabolic, catecholamine, and endurance responses to caffeine during intense exercise. *J Appl Physiol.* 1996;81(4):1658-63.
 72. **Bell DG, McLellan TM.** Exercise endurance 1, 3, and 6 h after caffeine ingestion in caffeine users and nonusers. *J Appl Physiol.* 2002;93:1227-34.
 73. **Graham TE, Spriet LL.** Performance and metabolic responses to a high caffeine dose during prolonged exercise. *J Appl Physiol.* 1991;71(6):2292-8.
 74. **Chad K, Quigley B.** The effects of substrate utilization, manipulated by caffeine on post-exercise oxygen consumption in untrained female subjects. *Eur J Appl Physiol.* 1989;59:48-54.
 75. **Anderson ME, Bruce CR, Fraser SF, Stepto NK, Klein R, Hopkins WG et al.** Improved 2000-meter rowing performance in competitive oarswomen after caffeine ingestion. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2000;10(4):464-75.
 76. **Keisler BD, Armsey TD.** Caffeine as an ergogenic aid. *Curr Sports Med Rep.* 2006;5:215-9.
 77. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* 4th edition Revised (DSM-IV). Washington DC: American Psychiatric Association; 2000.
 78. **Nehlig A.** Are we dependent upon coffee and caffeine? A review on human and animal data. *Neurosci Biobehav Rev.* 1999;23:563-76.
 79. **Shi J, Benowitz NL, Denaro CP, Sheiner LB.** Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of caffeine: tolerance to pressor effects. *Clin Pharmacol Ther.* 1993;53:6-14.
 80. **Robertson D, Wade D, Workman R, Woosley RL, Oates JA.** Tolerance to the humoral and hemodynamic effects of caffeine in man. *J Clin Invest.* 1981;67:1111-7.
 81. **Evans SM, Griffiths RR.** Caffeine tolerance and choice in humans. *Psychopharmacology.* 1992;108:51-9.
 82. **Schuh KJ, Griffiths RR.** Caffeine reinforcement: the role of withdrawal. *Psychopharmacology.* 1997;130:320-6.
 83. **Juliano LM, Griffiths RR.** A critical review of caffeine withdrawal: empirical validation of symptoms and signs, incidence, severity, and associated features. *Psychopharmacology.* 2004;176:1-29.
 84. **Cauli O, Morelli M.** Caffeine and the dopaminergic system. *Behav Pharmacol.* 2005;16:63-77.
 85. **Ribeiro JA, Sebastiao AM.** Caffeine and Adenosine. *J Alzheimer Dis.* 2010;20:S3-S15.
 86. **Klein E, Zohar J, Geraci MF, Murphy DL, Uhde TW.** Anxiogenic effects of m-CPP in patients with panic disorder: comparison to caffeine's anxiogenic effects. *Biol Psychiatry.* 1991;30:973-84.
 87. **Reissig CJ, Strain EC, Griffiths RR.** Caffeinated Energy Drinks -a growing problem. *Drug Alcohol Depend.* 2009;99(1-3):1-10.
 88. **Thelander G, Jönsson AK, Personne M, Forsberg GS, Lundqvist KM, Ahlner J.** Caffeine fatalities -do sales restrictions prevent intentional intoxications? *Clin Toxicol.* 2010;48(4):354-8.
 89. **Holmgren P, Nordén-Pettersson L, Ahlner J.** Caffeine fatalities -four case reports. *Forensic Sci Int.* 2004;139(1):71-3.
 90. **McCarthy D, Mycyck M, DesLauriers C.** Hospitalization for caffeine abuse is associated with concomitant abuse of other pharmaceutical products. *Ann Emerg Med.* 2006;48(4):S:101.

91. **Walsh M, Marquardt K, Albertson T.** Adverse effects from ingestion of Redline Energy Drinks. *Clin Toxicol.* 2006;44:642.
92. **Costill DL, Dalsky GP, Fink WJ.** Effects of caffeine ingestion on metabolism and exercise performance. *Med Sci Sports.* 1978;10:155-8.
93. **Ivy JL, Costill DL, Fink WJ, Lower RW.** Influence of caffeine and carbohydrate feedings on endurance performance. *Med Sci Sports.* 1979;11:6-11.
94. **Spriet LL, MacLean DA, Dyck DJ, Hultman E, Cederblad G, Graham TE.** Caffeine ingestion and muscle metabolism during prolonged exercise in humans. *Am J Physiol.* 1992;262:E891-8.
95. **Cole KJ, Costill DL, Starling RD, Goodpaster BH, Trappe SW, Fink WJ.** Effect of caffeine ingestion on perception of effort and subsequent work production. *Int J Sports Nutr.* 1996;6:14-23.
96. **Cox GR, Desbrow B, Montgomery PG, Anderson ME, Bruce CR, Macrides TA et al.** Effect of different protocols of caffeine intake on metabolism and endurance performance. *J Appl Physiol.* 2002;93:990-9.
97. **Kovacs EMR, Stegen JHCH, Brouns F.** Effect of caffeinated drinks on substrate metabolism, caffeine excretion, and performance. *J Appl Physiol.* 1998;85:709-15.
98. **Goldstein ER, Ziegenfuss T, Kalman D, Kreider R, Campbell B, Wilborn C, et al.** Caffeine and Performance: International Society of Sports Nutrition Position Stand. *J Int Soc Sports Nut.* 2010;7(5):1-15.
99. **Fredholm BB.** On the Mechanism of Action of Theophylline and Caffeine. *Acta Med Scand.* 1985;217:149-53.
100. **Graham TE, Spriet LL.** Metabolic, catecholamine, and exercise performance responses to various doses of caffeine. *J Appl Physiol.* 1995;78:867-74.
101. **Pasman WJ, van Baak A, Jeukendrup E, de Haan A.** The effect of different dosages of caffeine on endurance performance time. *Int J Sports Med.* 1995;16(4):225-30.
102. **Graham TE, Hibbert E, Sathasivam P.** Metabolic and exercise endurance effects of coffee and caffeine ingestion. *J Appl Physiol.* 1998;85:883-9.
103. **de Paulis T, Schmidt DE, Bruchey AK, Kirby MT, McDonald MP, Commers P et al.** Dicinnamoylquinides in roasted coffee inhibit the human adenosine transporter. *Eur J Pharmacol.* 2002;442:215-23.
104. **Essig D, Costill DL, Van Handel PJ.** Effects of caffeine ingestion on utilization of muscle glycogen and lipid during leg ergometer exercise. *Int J Sports Med.* 1980;1:86-90.
105. **Laurent D, Schneider KE, Prusaczyk WK, Franklin C, Vogel SM, Krssak M et al.** Effects of caffeine on muscle glycogen utilization and the neuroendocrine axis during exercise. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:2170-5.
106. **Wiles JDCD, Tegerdine M, Swaine I.** The effects of caffeine ingestion on performance time, speed and power during a laboratory-based 1 km cycling time-trial. *J Sports Sci.* 2006;24:1165-71.
107. **Kalmar JM, Cafarelli E.** Effects of caffeine on neuromuscular function. *J Appl Physiol.* 1999;87:801-8.
108. **Woolf K, Bidwell WK, Carlson AG.** The effect of caffeine as an ergogenic aid in anaerobic exercise. *Int J of Sport Nutr Exerc Meta.* 2008;18:412-9.
109. **Collomp K, Ahmaidi S, Audran M, Chanal JL, Prefaut C.** Effects of caffeine ingestion on performance and anaerobic metabolism during the Wingate test. *Int J Sports Med.* 1991;12:439-43.
110. **Greer F, McLean C, Graham TE.** Caffeine, performance, and metabolism during repeated Wingate exercise tests. *J Appl Physiol.* 1998;85:1502-8.
111. **Crowe MJ, Leicht AS, Spinks WL.** Physiological and cognitive responses to caffeine during repeated, high-intensity exercise. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2006;16:528-44.
112. **Lorino AJ, Lloyd LK, Crixell SH, Walker JL.** The effects of caffeine on athletic agility. *J Strength Cond Res.* 2006;20:851-4.
113. **Collomp K, Ahmaidi S, Chatard JC, Audran M, Prefaut Ch.** Benefits of caffeine ingestion on sprint performance in trained and untrained swimmers. *Eur J Appl Physiol.* 1992;64:377-80.
114. **Glaister M, Howatson G, Abraham CS, Lockey RA, Goodwin JE, Foley P, McInnes G.** Caffeine supplementation and multiple sprint running performance. *Med Sci Sports Exerc.* 2008;40:1835-40.
115. **Bruce CR, Anderson ME, Fraser SF, Stepto NK, Klein R, Hopkins WG et al.** Enhancement of 2000-m rowing performance after caffeine ingestion. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32:1958-63.
116. **Doherty M, Smith PM, Hughes MG, Davison RCR.** Caffeine lowers perceptual response and increases power output during high-intensity cycling. *J Sports Sci.* 2004;22:637-43.
117. **Anselme F, Collomp K, Mercier B, Ahmanidi S, Prefaut C.** Caffeine increases maximal anaerobic power and blood lactate concentration. *Eur J Appl Physiol.* 1992;65:188-91.
118. **Astorino TA, Roberson DW.** Efficacy of acute caffeine ingestion for short-term high-intensity exercise performance: A systematic review. *J Strength Cond Res.* 2010;24(1):257-65.
119. **Schneiker KT, Bishop D, Dawson B, Hackett LP.** Effects of caffeine on prolonged intermittent-sprint ability in team-sport athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2006;38:578-85.
120. **MacIntosh BR, Wright BM.** Caffeine ingestion and performance of a 1,500-metre swim. *Can J Appl Physiol.* 1995;20:168-77.
121. **Beck TW, Housh TJ, Schmidt RJ, Johnson GO, Housh DJ, Coburn JW et al.** The acute effects of a caffeine containing supplement on strength, muscular endurance, and anaerobic capabilities. *J Strength Cond Res.* 2006;20:506-10.
122. **Astorino TA, Firth K, Rohman RL.** Effect of caffeine ingestion on one-repetition maximum muscular strength. *Eur J Appl Physiol.* 2008;102:127-32.