POLITÉCNICA

UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ACTIVIDAD FÍSICA Y DEL DEPORTE (INEF)

**EFFECTO AGUDO DE LA INGESTA DE CAFÉINA EN
PERSONAS CON BAJA O ALTA ACTIVACIÓN DEL
TEJIDO ADIPOSO PARDO ESTIMADO POR
TERMOGRAFÍA INFRARROJA**

**ACUTE EFFECT OF CAFFEINE INTAKE ON PEOPLE
WITH LOW OR HIGH ACTIVATION OF BROWN
ADIPOSE TISSUE ESTIMATED BY INFRARED
THERMOGRAPHY**

**TESIS DOCTORAL CON MENCIÓN INTERNACIONAL
INTERNATIONAL DOCTORAL THESIS**

**DIEGO VALENZUELA PEREZ
KINESIOLOGO. MAGISTER EN MEDICINA Y CIENCIAS
APLICADAS AL DEPORTE**

MADRID, 2020

UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA ACTIVIDAD FÍSICA Y DEL DEPORTE (INEF)

**EFFECTO AGUDO DE LA INGESTA DE CAFEÍNA EN
PERSONAS CON BAJA O ALTA ACTIVACIÓN DEL
TEJIDO ADIPOSEO PARDO ESTIMADA POR
TERMOGRAFÍA INFRARROJA**

**ACUTE EFFECT OF CAFFEINE INTAKE ON PEOPLE
WITH LOW OR HIGH ACTIVATION OF BROWN
ADIPOSE TISSUE ESTIMATED BY INFRARED
THERMOGRAPHY**

AUTOR:

Diego Ignacio Valenzuela Pérez

Kinesiólogo. Máster en Medicina y en Ciencias del Deporte

DIRECTOR DE TESIS:

Prof. Dr. Manuel Sillero Quintana.

Doctor en Ciencias de la Actividad Física y del Deporte.

Universidad Politécnica de Madrid.

MADRID, 2020

MIEMBROS DEL TRIBUNAL / COMMITTEE

AGRADECIMIENTOS

Agradecer profundamente a cada una de las personas que durante este proceso me pusieron en el camino y me entregaron la energía necesaria para avanzar.

Desde el día que abrí las puertas del laboratorio de termografía del INEF quedarán en mi mente momentos que nunca olvidare Danilo, Pamela, Prof. Alfonso y muchos otros que, con algún gesto, una caminata o pequeña conversación aportaron a esta etapa.

En Brasil al profesor PhD Ciro José Brito por recibirme en la Universidad federal de Juiz de Fora, permitir generar mi estancia de investigación y compartir su amistad y a la profesora PhD Bianca Miarka por todas sus enseñanzas y alegría.

Todo mi respeto y admiración a mi Director de Tesis Doctoral PhD Sr. Manuel Sillero Quintana, por su apoyo incondicional desde el inicio del proceso de doctorado, convirtiéndose en un verdadero pilar para poder llevar esta importante etapa de mi vida.

No puedo dejar de mencionar a todos en Chile en especial a Dany Sobarzo Soto, Julieta Montañez Barroso y Cinthia Klocker González.

Para mi hija Helena...

ÍNDICE DE ABREVIATURAS.

18F-FDG PET/TC= 18-fluorodesoxiglucosa tomografía por emisión de positrones.
ADP= Adenosin difosfato.
AMPK= Activated protein kinase.
ARNm= Ácido ribonucleico mensajero.
ATP= Adenosin trifosfato.
B-AR= Receptores B adrenérgicos.
BAT= Brown Adipose Tissue / Tejido adiposo pardo.
Ca²⁺= Calcio.
CaMKK2= Calcium / Calmodulin-dependent protein kinase.
CO₂= Dióxido de carbono.
COI= Comité Olímpico Internacional.
EE= Gasto energético diario.
EI= Ingesta de energía.
FFAA= Ácidos grasos libres en el plasma.
FIR= Far Infrared.
IPAQ= International Physical Activity Questionnaire / Cuestionario Internacional del Actividad Física.
IPAQ-SF= International Physical Activity Questionnaire-Short Form.
HIGH-BAT= high activity of brown adipose tissue.
IRT= Termografía Infrarroja.
Kg= Kilogramo.
LOW-BAT= Low activity of brown adipose tissue.
MET= Metabolic Equivalent / Equivalente Metabólico.
Mg= Milígramo.
MIR= Middle infrared.
MI= Mililitro.
MmHg= Milímetros de mercurio.
Nm= Nanómetro.
O₂= Oxígeno.
PET= Tomografía por emisión de positrones.
PGC- 1 α = Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha.
PPAR - γ = Receptor activado por proliferador de peroxisoma- γ .
RI= Radiación infrarroja.
RMR= Metabolismo energético de reposo (Resting metabolic rate).
ROI= Regiones de interés (del inglés Regions Of Interest) .
SCV= Región supraclavicular.
SIR= Short infrared.
SIRT1= Sirtuin Nicotinamide Adenosine Dinucleotide (NAD)-dependent deacetylase.
TEE= Gasto Energético Total.
TRPV1= Canal receptor de potencial transitorio V1.
Tsk= Temperature superficial skin.
TX= Región Torácica.
UCP1= Proteína desacoplante 1.

UCP-2= Proteína desacoplante 2.

UCP-3= Proteína desacoplante 3.

$\dot{V}CO_2$ = Producción dióxido de carbono.

$\dot{V}O_2$ = Consumo de oxígeno.

$\dot{V}O_{2max}$ = Consumo de oxígeno máximo.

WAT= White adipose tissue / Tejido adiposo blanco.

ÍNDICE DE CONTENIDOS.

	Nº Pág.
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 COMPONENTES DEL GASTO ENERGÉTICO TOTAL Y SU MODIFICACIÓN.....	2
1.2 METABOLISMO ENERGÉTICO DE REPOSO, COMPOSICIÓN CORPORAL Y TEJIDO ADIPOSEO PARDO (BAT)	3
1.3 PROTEÍNA DESACOPLANTE 1 (UCP1).....	6
1.4 ACTIVACIÓN DE LA PROTEÍNA DESACOPLANTE 1 (UCP1)	6
1.5 TERMOGRAFÍA INFRARROJA Y BAT	7
1.6 UTILIZACIÓN DE PROTOCOLOS DE ENFRIAMIENTO PARA ESTIMULAR EL TEJIDO ADIPOSEO PARDO	10
1.7 CAFEÍNA Y METABOLISMO	11
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	19
2.1 HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN	19
2.2 OBJETIVO PRINCIPAL.....	19
2.1 OBJETIVOS SECUNDARIOS	19
3. MATERIAL Y MÉTODO.....	21
3.1 PROTOCOLO DEL ESTUDIO.....	21
3.1.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	21
3.1.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	22
3.2 PROTOCOLO DE ACTIVACIÓN DEL BAT	23
3.3 PROTOCOLO TERMOGRÁFICO.....	23
3.4 PROTOCOLO ACTIVACIÓN METABOLISMO ENERGÉTICO DE REPOSO	26
3.5 MEDICIÓN DEL GASTO ENERGÉTICO	26
3.6 VARIABLES CONSIDERADAS	27
3.7 CONSIDERACIONES DE ESPECTOS ÉTICOS	28
3.8 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	28
4. RESULTADOS	31
5. DISCUSIÓN	37
6. CONCLUSIONES	43
7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	45
8. FUTURAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN.....	47

9. REFERENCIAS	49
10. ANEXOS.....	61
10.1 ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO	61
10.2 ANEXO 2: CARTA APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA	
UNIVERSIDAD SANTO TOMÁS	64

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS.

	Nº Pág.
Tabla 1. Cantidad de cafeína presente en diferentes bebidas	12
Tabla 2. Principales efectos del consumo moderado de cafeína en el organismo humano.....	13
Tabla 3. Características basales de los grupos de activación Alta y Baja.....	23
Tabla 4. Tsk SCV y externa para los grupos Activación alta y baja del BAT en condiciones de cafeína y placebo en los siete momentos de medición del estudio.....	30
Tabla 5. Utilización de macronutrientes para los grupos Baja y Alta Actividad del BAT en condiciones de cafeína y placebo en los siete momentos de medición del estudio	33
Figura 1. Diferencias histológicas entre la célula adiposa parda y blanca	4
Figura 2. Espectro electromagnético desde ondas de radio hasta rayos gamma	8
Figura 3. Rango de medición infrarroja.....	9
Figura 4. Conversión de (A) datos radiométricos de ejemplo a (B) datos de temperatura (grados Celsius) y se muestra cómo (C) una imagen térmica con una barra de color asociada y una escala al lado	10
Figura 5. Diagrama de flujo del procedimiento de activación del BAT, medición del metabolismo y evaluación del efecto agudo de la ingesta de cafeína.....	22
Figura 6. Sujeto en posición supina con región SCV y tórax expuesto.....	24
Figura 7. Imagen termográfica localizada a 1 metro de distancia del sujeto, con enfoque de la región cervical anterior y supraclavicular, delimitando las ROI SCV y TX (región control).	25
Figura 8. Protocolo de estudio. Las pruebas fueron cruzadas y controladas por placebo.....	26
Figura 9. Mediciones de gasto energético (Kcal) durante el período experimental para los grupos de activación Alta y Baja del BAT en las condiciones de cafeína y placebo.....	29
Figura 10. Diferencia entre Tsk SCV y externo en los grupos de Alta y Baja actividad del BAT para las condiciones de cafeína y placebo.....	32

RESUMEN.

Desde su conocimiento, el tejido adiposo pardo (BAT) en humanos ha despertado un amplio interés desde el punto de vista fisiológico. Dada su función termogénica, resulta interesante comprender como determinadas las sustancias y actividades pueden afectar a su grado de activación.

El objetivo del estudio fue investigar el efecto agudo de la ingesta de cafeína sobre la actividad termogénica del BAT y en el metabolismo energético de reposo.

El estudio tiene un enfoque cuantitativo con un diseño cuasiexperimental transversal, evaluando a 24 hombres jóvenes ($24,1 \pm 6,0$ años; $75,3 \pm 14,4$ kg; $171,8 \pm 5,9$ cm; $25,5 \pm 4,9$ kg/m²) que participaron en la investigación de doble ciego de diseño cruzado. A los sujetos del grupo experimental se les administró una dosis única de 375 mg de cafeína (~ 5 mg/kg), y su efecto agudo se evaluó a través de IRT para analizar la actividad del BAT, y mediante calorimetría indirecta para evaluar el gasto energético de reposo.

Los participantes fueron divididos en dos grupos (actividad alta y baja del BAT) tras ser expuestos a una condición de frío durante 30 minutos ($18 \pm 1^\circ\text{C}$) en función de la variación de la temperatura de la piel (Tsk) entre la región supraclavicular (SCV) y torácica ($\text{ALTA-BAT} \geq 0,9^\circ\text{C}$ y $\text{BAJA-BAT} < 0,9^\circ\text{C}$). A ambos grupos se le administró cafeína y placebo con un tiempo de diferencia de 2 semanas entre evaluación. La Tsk y el gasto energético en reposo se analizó a los 0 min, 10 min, 20 min, 30 min, 40 min, 50 min y 60 min. Como método estadístico se utilizaron ecuaciones de estimación generalizada para analizar los datos y el post-hoc de Bonferroni para la detección de diferencias significativas entre grupos, utilizándose en todos los análisis el valor $p \leq .05$ como significación estadística.

Los principales resultados se resumen en un aumento de la Tsk SCV a los 40 minutos ($p = .003$) y un aumento del gasto energético a los 40 minutos ($p = .009$) en los sujetos que consumieron cafeína. Nuestros hallazgos revelaron que 375 mg de cafeína (~ 5 mg/kg) incrementaron la actividad termogénica del BAT en varones jóvenes sanos, incrementando el gasto energético y la tasa de oxidación de lípidos. La termografía infrarroja demostró ser una herramienta fiable para monitorizar la actividad del tejido adiposo pardo.

Palabras claves: Cafeína, Tejido adiposo pardo, Termografía Infrarroja, Metabolismo.

SUMMARY.

Since the knowledge of Brown Adipose Tissue (BAT) in adult humans, it has been a tissue of wide interest from the physiological point of view. Given its thermogenic function, it is interesting to understand the effects of substances that modify its activity.

The objective of the study was to investigate the acute effect of caffeine intake on the thermogenic activity of BAT and on the resting metabolic rate.

The study has a quantitative approach with a cross-sectional quasi-experimental design, in which 24 young men (24.1 ± 6.0 years; 75.3 ± 14.4 kg; 171.8 ± 5.9 cm; 25.5 ± 4.9 kg / m²) participated in a double-blind investigation with a crossover design. The subjects of the intervention group were administered a single dose of 375 mg of caffeine (~ 5 mg/kg), and the acute effect was evaluated through IRT to analyse the activity of BAT, and indirect calorimetry to evaluate the energy expenditure at rest.

The participants were divided into two groups (high and low BAT activity) after 30 minutes of exposure to a cold heated room $18 \pm 1^\circ\text{C}$ and a Δ of skin temperatura (Tsk) between the supraclavicular (SCV) and thoracic region (High-BAT $\geq 0.9^\circ\text{C}$ and Low-BAT $< 0.9^\circ\text{C}$). Both groups were administered caffeine and placebo with a time difference of 2 weeks between evaluation. The Tsk and energy expenditure at rest were analysed at 0 min, 10 min, 20 min, 30 min, 40 min, 50 min and 60 min. As a statistical method, generalized estimation equations were used to analyse the data, using the Bonferroni post-hoc test to detect significant differences between groups, using the p value $\leq .05$ as statistical significance in all analyses.

The main results can be considered an increase in Tsk SCV at 40 minutes ($p = .003$) and an increase in energy expenditure at 40 minutes ($p = .009$) in the subjects who consumed caffeine. Our findings revealed that 375 mg of caffeine (~ 5 mg/kg) increases the thermogenic activity of BAT in healthy young men and increases energy expenditure and the rate of lipid oxidation. Infrared Thermography proved to be a reliable tool for monitoring the activity of brown adipose tissue.

Keywords: Caffeine, Brown adipose tissue, Infrared Thermography, Metabolism.

1. INTRODUCCIÓN.

El incremento de la obesidad es un tema alarmante a nivel mundial; por ello, mantener activo el Tejido Adiposo Pardo o Brown Adipose Tissue (BAT) contribuye al gasto energético con potencial efecto contra el sobrepeso y obesidad. El BAT contribuye al incremento del gasto energético del individuo disipando energía en forma de calor con el fin de mantener una adecuada termogénesis, esto es posible gracias a la gran cantidad de mitocondrias que posee el BAT (Tóth, *et al.*, 2020).

La temperatura del cuerpo humano es controlada por un sistema termorregulador mediado por el hipotálamo, auténtico termostato encargado de regular el balance entre la producción y liberación de calor del cuerpo humano, manteniendo un estado de equilibrio térmico en torno a los 37°C (Sessler, 2009). La comprensión de los procesos bioquímicos relacionados al gasto energético, así como el estudio de los factores que estimulan la expresión de genes termogénicos es esencial para comprender la respuesta al ejercicio (Kazak, *et al.*, 2017).

Desde hace años se sabe que el metabolismo basal y el gasto energético asociado a diversas situaciones de estrés como es el ejercicio físico, a variables antropométricas como la talla y la composición corporal, a la edad y el sexo (Valenzuela, Sobarzo, Basoalto, Sillero-Quintana, Basoalto, 2019). Estos factores son relevantes en el gasto energético total y la termogénesis adaptativa de los mamíferos. En las últimas 4 décadas diversos estudios se han centrado en la función del BAT en humanos adultos, dado que es el lugar donde se produce la termogénesis adaptativa. Aunque en la última década se desarrolló una verdadera revolución acerca de la importancia del BAT que fue consecuencia del uso de la tomografía por emisión de positrones (PET) (Nedergaard y Cannon, 2010), permitiendo detectar zonas anatómicas con actividad metabólica anormalmente elevada tras la inyección al paciente de un radiofármaco como la Fluorodesoxiglucosa marcada con el isótopo 18 del flúor. Las imágenes indicaron la existencia de sitios metabólicamente activos no relacionados con tumores principalmente en las zonas del cuello y de los hombros. Estos estudios permitieron comprender la importancia del BAT en los seres humanos.

A través de diversos estudios relacionados con el tejido adiposo, surgió el concepto de “pardeamiento” (Nedergaard y Cannon, 2014; Kiefer, 2016), observándose que cuando se induce la termogénesis mediante la exposición de los mamíferos al frío

durante un determinado tiempo, se produce la activación del tejido adiposo pardo. De igual forma, se describió la presencia de acúmulos de adipocitos pardos en lugares anatómicos propios del tejido adiposo blanco. Varios estudios han demostrado que los adipocitos pardos que aparecen en el tejido adiposo blanco tienen un linaje celular totalmente distinto a los adipocitos pardos que están presentes en la región cervical y los hombros.

El BAT se origina durante el desarrollo a partir de precursores celulares similares al tejido muscular, mientras que los adipocitos pardos que aparecen en el tejido adiposo blanco tienen un origen diferente (Martin, Chung, Koehler, 2020).

La visión del tejido adiposo únicamente como un órgano que almacena grasa ha cambiado significativamente con los descubrimientos de numerosos factores secretados por adipocitos como las adipocinas, y sus diversas funciones endocrinas, además de su contribución al gasto de energía y de sus implicaciones en determinados trastornos metabólicos en el ser humano. En este ámbito, han surgido diversos estudios (Kim *et al.*, 2015; Scotney *et al.*, 2017; Lee, Ho, Greenfield, 2011; Ramage *et al.*, 2016) que investigan la acción de diversas sustancias en lo que se conoce las vías de activación del BAT o el proceso de pardeamiento sobre el metabolismo energético. (Kim *et al.*, 2015; Scotney *et al.*, 2017; Jang *et al.*, 2014; Lee *et al.*, 2011; Ramage *et al.*, 2016). A través de este estudio, se analizó la respuesta termogénica aguda del BAT y su relación con el metabolismo energético de reposo tras la ingesta de cafeína.

1.1.COMONENTES DEL GASTO ENERGÉTICO TOTAL Y SU MODIFICACIÓN.

El Gasto Energético Total o Total Energy Expenditure (TEE) corresponde a la suma del gasto calórico de la actividad física diaria (20%), del efecto térmico de la digestión de los alimentos (5%) y del metabolismo basal (75%) (Westerterp, 2017). Según lo anterior, se desprende que el TEE es modificable y, por lo tanto, podría ser un factor a considerar en el control de las alteraciones del estado nutricional de un individuo, ya sea por exceso o por defecto.

Dentro de los diferentes componentes del TEE, es posible intervenir, por ejemplo, modificando el metabolismo basal, definido como “la cantidad mínima de energía

necesaria para satisfacer las necesidades metabólicas básicas” (Zhang, Tian, Tan, 2018), teniendo siempre en cuenta los factores que lo determinan como son la composición corporal, el género, la edad, el peso, la estatura, la temperatura ambiental y la alimentación (Hoffmans *et al.*, 1978, Valenzuela *et al.*, 2019).

1.2.METABOLISMO ENERGÉTICO DE REPOSO, COMPOSICIÓN CORPORAL Y TEJIDO ADIPOSO PARDO (BAT)

Uno de los determinantes en el metabolismo basal es la composición corporal, entendida como la distribución porcentual de los diferentes tejidos sobre la masa corporal total. Dentro de los componentes que tienen la capacidad de modificar el metabolismo de reposo o resting metabolic rate (RMR), está la masa muscular. En el estudio realizado por Valenzuela sus colaboradores (2019) se demostró que un metabolismo alto se relaciona significativamente con la masa magra, dado que musculo es el tejido metabólicamente más activo, el cual puede verse afectado por factores ambientales. Sin embargo, existe evidencia de que también la actividad del BAT aumenta el metabolismo energético (Eaton y Eaton, 2017), dado que la principal función asociada al BAT es la producción de calor, debido a que posee una mayor irrigación e inervación que el tejido adiposo blanco (Poissonnet, Lavelle, y Burdi, 1988).

El BAT es un tejido único, que es capaz de convertir la energía química directamente en calor cuando es activado por el Sistema Nervioso Simpático (SNS), dicha termogénesis supone un importante componente en el gasto de energía diario, ya que representa entre un 10 y un 20% del gasto energético total (Betz y Enerback, 2015).

Los adipocitos de la grasa parda son células poligonales con un núcleo central y múltiples vacuolas pequeñas que almacenan triglicéridos (Figura 1), estas células contienen una gran cantidad de mitocondrias esféricas grandes y ricas en hierro con crestas laminares. El BAT está altamente vascularizado y densamente inervado por terminaciones del SNS (Figura 1). En contraste, el tejido adiposo blanco aloja células de grasa con una gota de lípidos unilocular, un núcleo periférico desplazado y un citoplasma limitado (Giordano, Smorlesi, Frontini, Barbatelli, Cint, 2014).

Figura 1. Diferencias histológicas entre la célula adiposa parda y blanca. (Adaptado de Wang *et al.*, 2013)

Actualmente, se ha descrito que el BAT de los humanos está localizado principalmente en la región cervical, supraclavicular, paravertebral, mediastinal, paraortica y suprarrenal, y está conformado por numerosas pequeñas concentraciones en una disposición multilocular. En humanos adultos, estos depósitos adiposos específicos, representan entre el 1 a 1,5% de la masa corporal total (Leitner *et al.*, 2017).

El BAT es probablemente el resultado de un desarrollo evolutivo único, que ocurre muy temprano durante la evolución de los mamíferos. Existen argumentos para creer que la aparición del BAT fue el factor que posibilitó la evolución de los mamíferos, pues nos proporcionó una ventaja para sobrevivir al estrés del frío en los primeros meses de vida y, probablemente, promoviendo también nuestra supervivencia en épocas con dietas bajas en macronutrientes, especialmente proteínas (Aldiss *et al.*, 2019). Aunque se pensaba inicialmente que solo era relevante en recién nacidos y bebés, investigaciones recientes han proporcionado pruebas de que el BAT tiene un rol importante en los adultos (Van Marken *et al.*, 2009; Leitner *et al.*, 2017) al desempeñar una importante función en la sensibilidad a la insulina.

El BAT es un órgano termogénico debido a su capacidad de convertir la glucosa y los ácidos grasos en calor, principalmente por la acción de la Proteína Desacoplante 1 (UCP1), (Tóth *et al.*, 2020; Seale *et al.*, 2008; Rial, González-Barroso, Hernández, Huerta, Reyes, 2007).

Durante la primera década de este siglo se ha revelado que una gran parte de la población adulta posee el BAT activo (Gavrila *et al.*, 2017; Nedergaard y Cannon, 2010).

Esto se ha podido observar en pacientes oncológicos con presencia de metástasis evaluados por Tomografía por Emisión de Positrones (PET).

Aunque la presencia de tejido adiposo pardo en humanos se ha confirmado en todos los rangos de edad, su actividad metabólica no se ha comparado en diferentes grupos etarios. No obstante, la prevalencia del BAT, su volumen y su actividad esta inversamente relacionado con la edad (Yoneshiro *et al.*, 2011). En los bebés, el BAT constituye entre el 1-5% de la masa corporal total y se encuentra principalmente en la región interescapular. En los adultos, el BAT se localiza principalmente en la región supraclavicular (SCV) y cervical, así como en las áreas paravertebral, mediastínica y perirrenal.

La relevancia de la grasa parda en los recién nacidos se reconoció y no se cuestionó durante décadas (Merklin, 1974). También se demostró la presencia de BAT en personas adultas en estudios de autopsia hace más de 40 años (Heaton, 1972). A pesar de que ya se había demostrado que la UCP1 se expresa en el BAT tanto en adultos como en niños, en los años 80 la función del BAT aún no estaba tan clara (Lean, James, Jennings, Tharayhurn, 1986), empezando a ser dilucidada en trabajos realizados en roedores en los que se observó un aumento de energía en respuesta a los agonistas B3, y tras conocerse las diferentes respuestas a la exposición al frío de personas de alta composición magra (Lean, Murgatroyd, Rothnie, Reid, Harvey 1988).

A través de estos estudios, se especuló que la disminución de la masa y actividad del tejido adiposo pardo podría estar implicada en el desarrollo de la obesidad y diabetes mellitus tipo 2. El uso clínico cada vez mayor del flúor 18 (F18) como marcador, unido a la molécula de fluorodeoxiglucosa (FDG) mediante una tomografía por Emisión de Positrones (18F-FDG PET/TC) para la detección y vigilancia del cáncer condujo a la observación de la captación bilateral del marcador en el área del tejido adiposo supraclavicular en varios pacientes, especialmente durante la estación fría, lo que llevó a suponer que este tejido podría ser tejido adiposo pardo activo (Fonti, Conson, Del Vecchio, 2019; Chondronikola, Sidossis, 2019).

1.3.LA PROTEÍNA DESACOPLANTE 1 - UCP1

Las proteínas desacopladoras corresponden a un grupo de proteínas localizadas en la membrana interna mitocondrial que actúan como canales de protones y constituyen

parte de una gran familia de proteínas que incluyen a los transportadores de metabolitos de la membrana mitocondrial interna (Kroon et al., 2020). La UCP1 es un transportador de protones que permite la disipación controlada del gradiente de protones generado por la cadena respiratoria y su actividad está regulada por dos ligandos: los nucleótidos de purina que mantienen la proteína inhibida en condiciones no termogénicas y los ácidos grasos que actúan como segundos mensajeros de la noradrenalina, activando el transporte de electrones.

Estas proteínas deben su nombre a que “desacoplan” la cadena de transporte de electrones de la producción de ATP y, en lugar de utilizar la energía para la fosforilación oxidativa del ADP y sintetizar ATP, se utiliza para la producción de calor, constituyendo un importante mecanismo termorregulador en mamíferos (Rial *et al.*, 2007). Dicho efecto termogénico ocurre en situaciones en las que un mamífero recién nacido es expuesto al frío, y es el BAT el que acelera la quema de sustratos generando energía calorífica. Para conseguir evadir el acoplamiento de la fosforilación oxidativa, las mitocondrias de los adipocitos del BAT utilizan la UCP1, lo cual permite a los protones volver a la matriz sin que se sintetice ATP, disipando la energía del gradiente de protones en forma de calor.

1.4. ACTIVACIÓN DE LA PROTEÍNA DESACOPLANTE 1 (UCP1)

Algunas investigaciones han demostrado que la exposición de roedores a una temperatura baja aumenta la actividad del BAT. En el estudio realizado por Rotter *et al.*, (2018) encontraron que en roedores expuestos a temperaturas de 4°C aumentaba el ARNm de la UCP1 consistentemente después de 3-24 hrs, manteniéndose dicho efecto durante 7 días. La exposición crónica al frío durante 4-5 semanas resultó en un nuevo estado de aclimatación caracterizado por un elevado contenido de UCP1, lo que demuestra que la exposición al frío aumenta de manera sólida el contenido de UCP1 en el BAT en roedores.

En seres humanos, el efecto medible de la exposición al frío en UCP1 expresado en el BAT fue menos concluyente (Shabalina *et al.*, 2013). Hasta el momento, no se conocen estudios que midan específicamente los cambios en los niveles de UCP1 después de la exposición al frío, lo que probablemente se puede deber a la dificultad para obtener múltiples biopsias del BAT (Pham *et al.*, 2020).

El estudio realizado por Gavalda-Navarro *et al.*, (2016) demostró los efectos de la exposición al frío en los niveles de UCP1 y PGC-1 α (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha) del tejido adiposo blanco (WAT) en roedores después de una exposición aguda al frío durante 2 hrs, diariamente durante 3 a 5 semanas. La PGC- 1 α se activa en el WAT y BAT mediante el receptor PPAR- γ (Peroxisome proliferator-activated receptor) que regula la transcripción de muchos genes implicados en el metabolismo de los lípidos, incrementando el gasto de energía y la biogénesis mitocondrial (Petrovic *et al.*, 2010).

En los últimos años se ha visto un resurgimiento del interés en el BAT en los seres humanos. Tras el descubrimiento de los depósitos de fluorodesoxiglucosa marcada con el isótopo 18 del flúor en las regiones supraclaviculares y región cervical en humanos sometidos a exploración por tomografía por emisión de positrones (PET), las investigaciones avanzaron rápidamente tras confirmación histológica de que estos depósitos eran de BAT (Tattersall 2016; Lee *et al.*, 2011), quedando claro que el tejido adiposo pardo prevalece no solo en niños, sino también en adultos (Nedergaard, Bengtsson, Cannon, 2007; Virtanen *et al.*, 2009; Saito *et al.*, 2009).

1.5. TERMOGRAFÍA INFRARROJA Y BAT

Con el paso de los años han surgido varias estrategias de evaluación y detección de la grasa parda, haciendo más accesible la medición el BAT, y manteniendo su efectividad, siendo uno de ellos la Termografía Infrarroja (IRT) (Hidalgo, Álvarez, Salvador, 2014).

La IRT surgió en la década de los 60, siendo desarrollada por el ejército de los Estados Unidos, inicialmente para la vigilancia nocturna y detección de misiles de calor (Tattersall, 2016; Rogalski, 2012). En la actualidad, se utiliza en un gran número de ámbitos, incluyendo la ingeniería, la medicina, así como en diferentes aplicaciones biológicas y ecológicas (Rodríguez, Ustin, Riano, 2011, Ring, Ammer, 2012).

Dentro del ámbito de la medicina, la temperatura de la piel (Tsk) medida por termografía ha sido ampliamente utilizada debido a que es una técnica segura, no invasiva y directa que registra la radiación infrarroja producida por el cuerpo, obteniendo datos objetivos de los cambios termográficos que ocurren en el cuerpo y que son clínicamente significativos. (Brito *et al.*, 2020)

La IRT registra la radiación infrarroja desprendida por el cuerpo, que es parte del espectro electromagnético: un continuo de longitudes de onda (Figura 2) que va desde las ondas de radio (con longitudes de onda de unos pocos cientos de metros) a los rayos gamma (con longitudes de onda menores a 0,01 nm). Las longitudes de onda menores a 10 nm pueden ionizar los átomos con los que interactúan (es decir, causar la pérdida de un electrón), por lo que se denomina radiación ionizante y son nocivas para la salud.

Figura 2. Espectro electromagnético desde ondas de radio hasta rayos gamma. Imágenes de ejemplo de radio, microondas, ultravioleta y rayos X. (Extraída de Law *et al.*, 2018, Infrared Thermography).

El espectro visible se encuentra entre estos extremos, con longitudes de onda de entre 390 y 700 nm (Tattersall, 2016) adyacentes a la región infrarroja. El rango del infrarrojo (IR) sigue inmediatamente a continuación de la luz roja, y ocupa el rango de los 780 nm al 1 mm dentro del espectro electromagnético. El espectro de IR se subdivide para fines prácticos en SIR (short infrared; 0,8 – 3 nm), MIR (middle infrared; 3 – 5 nm), FIR (far infrared; 5 – 20 nm). Las cámaras infrarrojas normalmente registran el rango del FIR.

Figura 3. Rango de medición infrarroja.

Por lo tanto, la IRT constituye una herramienta sencilla, no invasiva, biosostenible y de bajo costo, que facilita datos para determinar la conveniencia de la aplicación de estudios más específicos (Law *et al.*, 2018). Dado, que es una herramienta que no emite radiaciones de ningún tipo, la IRT puede utilizarse de manera repetida en niños y embarazadas sin riesgo alguno, pudiéndose medir de una forma remota y sin afectar la estructura del objeto que se está estudiando, utilizándose en muchas áreas relacionadas con la salud (Ring y Ammer, 2012). La IRT tiene numerosas ventajas ligadas a su enfoque no invasivo y sin contacto; de esta manera, la información térmica es muy valiosa para la biología de campo, dado que no se requiere intervenciones quirúrgicas o manipulaciones. Grandes ventajas de la IRT son la ausencia de emisiones dañinas o la adición de inyecciones de contraste, lo que la hace apropiada para usos repetidos con una preparación mínima (Law *et al.*, 2018).

La IRT produce una imagen bidimensional en tiempo real de la temperatura de las superficies del entorno (termograma), permitiendo que las áreas dentro de la imagen se comparen por diferencias de temperatura. Estas diferencias de temperatura dependen de numerosos fenómenos físicos, que incluyen la evaporación, la conducción térmica diferencial y los fenómenos físicos superficiales. (Tattersall, 2016; Jang *et al.*, 2014).

Las cámaras termográficas miden la radiación que llega a una matriz de sensores que ha sido calibrada por el fabricante contra un cuerpo negro, y almacena la señal sin procesar dentro de los metadatos del archivo de imagen, después, las mediciones radiométricas se convierten a valores de temperatura en las unidades preferidas (grados Celsius, Fahrenheit o Kelvin) (Figura 4). Finalmente, se define un mapa de colores donde a cada valor de temperatura se le asigna un valor de color (Figura 4), lo que permite que los datos se muestren gráficamente como una imagen térmica en color falso (Law *et al.*, 2018). La elección del mapa de colores puede afectar notablemente la apariencia de la imagen final, establecer un rango de temperatura es apropiado para el análisis del BAT ya que el rango dinámico del área de interés es limitado y debido a que un amplio rango de temperatura reduciría la resolución visual de temperaturas de la imagen.

Figura 4. Conversión de (A) datos radiométricos de ejemplo a (B) datos de temperatura (grados Celsius) y se muestra como (C) una imagen térmica con una barra de color asociada y una escala al lado. (Adaptado de Law et. al., 2018).

1.6.UTILIZACIÓN DE PROTOCOLOS DE ENFRIAMIENTO PARA ESTIMULAR EL TEJIDO ADIPOSEO PARDO

Los protocolos para la estimulación del adipocito pardo varían principalmente en relación con la modalidad de imagen elegida o protocolo utilizado (Robinson, Ojha, Symonds, Budge, 2014; Yoneshiro *et al.*, 2017; Lee *et al.*, 2014). La IRT puede detectar un aumento significativo de la Tsk en la región supraclavicular sólo unos minutos después de que una mano de la persona a evaluar se sumerja en agua con hielo. Robinson *et al.*, (2014), Lee *et al.*, (2011) proporcionaron evidencia a favor del uso de la IRT para la detección del BAT en adultos expuestos al frío demostrando que la Tsk de la región supraclavicular (SCV) aumentó mientras que en la región de control, el mediastino, la Tsk se mantuvo estable.

Sin embargo, la PET con la aplicación del radiofármaco ^{18}F -FDG requiere al menos 60 minutos de frío después de inyectar el contraste para visualizar el BAT. La prevalencia de BAT detectable espontáneamente a temperatura ambiente en humanos adultos varía de 6,8 a 8,5% utilizando el ^{18}F -FDG, como muestran las investigaciones realizadas por Ouellet *et al.*, (2011) y Blondin *et al.*, (2015), mientras que cuando los sujetos están expuestos al frío, la prevalencia del tejido adiposo pardo está entre el 20% y 100%. La exposición al frío se ha utilizado principalmente para activar el BAT en

humanos; sin embargo, como se ha mencionado anteriormente, la variabilidad en los protocolos de exposición al frío es una barrera importante para comparar los resultados entre los estudios.

En el estudio de Law *et al.*, (2018) recomiendan tener cuidado al usar un estímulo de enfriamiento, evitando el cambio de posición del cuerpo cuando se aplica el estímulo. En el caso de agua fría, aplicado en la mano o pie, ésta debe colocarse en un recipiente antes del período de adquisición de la imagen. Por el mismo motivo, si se va a utilizar una manta de enfriamiento, ésta se debe colocar a una temperatura neutra y sin flujo antes de la toma de imágenes. El enfriamiento debe ser lo suficientemente intenso como para lograr la activación del BAT, pero no debe prolongarse demasiado en el tiempo para evitar provocar temblores y, por lo tanto, activar el mecanismo alternativo de termogénesis adaptativa o dolor. Los siguientes investigadores Vans der Lans *et al.*, (2013) y Vosselman *et al.*, (2012) reportaron que a los sujetos en evaluación se les puede aplicar frío hasta el punto de temblar, pero luego la temperatura del estímulo debe aumentar gradualmente hasta que cesa el temblor. No obstante, los protocolos publicados también varían según la extensión del área de la superficie corporal a ser expuesta: las temperaturas más bajas (5°C) se utilizan para superficies pequeñas (manos y pies), y temperaturas entre 16° y 18°C se utilizan para áreas de mayor superficie corporal.

1.7.CAFEÍNA Y METABOLISMO

La cafeína (1,3,7-trimetilxantina) es un compuesto natural que se encuentra en las semillas, hojas y frutos de más de 60 plantas y es el psicoestimulante más consumido en el mundo (Bailey, Saldanha, Gahche, Dwyer, 2014). Es un alcaloide inodoro, amargo y de color blanco, que se encuentra en la dieta diaria contenida en bebidas como el café o el té. Técnicamente la cafeína puede ser clasificada como un ingrediente alimentario, un suplemento dietético o una droga.

Como ingrediente alimentario, la cafeína está presente en muchos de los alimentos y bebidas que consumimos día a día, no solo el café o el té, sino además los zumos, las bebidas energéticas, las bebidas deportivas, las barritas deportivas y el chocolate (Tabla 1). Como droga, la cafeína se clasifica como sustancia legal. Una dosis de cafeína normal puede oscilar entre 100 y 300 mg de cafeína, dependiendo del peso del sujeto. Algunos productos alimentarios y suplementos proporcionan una dosis de cafeína que cumple con

los estándares para su clasificación como fármaco (Takeda, Tsuchiya, Tajino, Kikuchi, 2005).

Tabla 1. *Cantidad de cafeína presente en bebidas tradicionales de café, bebidas energéticas y suplementos dietéticos.*

Producto	Tamaño de ración	Cafeína (mg)
Café colado	Taza de 240 ml	80-135
Café instantáneo	Taza de 240 ml	65-100
Café descafeinado	Taza de 240 ml	3-4
Café de Starbucks	Taza de 480 ml	330
Te rojo o verde	Taza de 240 ml	30- 50
Cacao caliente	Taza de 240 ml	15
Refrescos cola	Taza de 360 ml	35-45
Refrescos ricos en cafeína	Taza de 360 ml	55- 70
POWERade Advance	480 ml	95
Estimulantes	1 pastilla de durvitan	200
Suplementos dietéticos	5 gr de guarana	250

La cafeína se absorbe rápidamente a través del tracto gastrointestinal y se transporta a través de las membranas celulares con la misma eficacia que cuando se absorbe y circula al tejido. La cafeína es metabolizada por el hígado, y a través de la acción enzimática se obtienen tres metabolitos: paraxantina (1,7 dimetilxantina), teofilina (1,3 dimetilxantina) y teobromina (3,7 dimetilxantina) (Harpaz, Tamir, Weinstein, Weinstein, 2017), siendo la paraxantina el metabolito principal y representa el 84% de los productos identificados.

Entre las bebidas con cafeína, se estima que las bebidas energéticas en la actualidad representan una pequeña proporción del 3 al 10% del consumo de cafeína, siendo uno de los mercados de suplementos de más crecimiento (Higgins, Babu, Deuster, Shearer, 2018). Las bebidas energéticas deportivas generalmente contienen mezclas de sustancias que contienen cafeína como el té verde y los extractos de guaraná que se comercializan con la intención de apoyar la pérdida de peso. Clark *et al.*, (2020) y Bérubé-Parent *et al.*, (2005) demostraron que una combinación de estos componentes es efectiva para aumentar el gasto energético en un 8% cuando se consume antes de una comida 3 veces al día, en comparación al placebo.

Los mayores niveles de cafeína aparecen en el torrente sanguíneo entre los 15-45 minutos posteriores al consumo, alcanzando un máximo aproximadamente 60 minutos después del consumo (Goldstein, Ziegenfuss, Kalman, Kreider, Campbell, Wilborn, 2010). La cafeína es un estimulante del Sistema Nervioso Central, y funciona activando el sistema simpaticoadrenal y generando un aumento de las concentraciones de catecolaminas, que tienen el potencial de aumentar la movilización de lípidos y, en consecuencia, la lipólisis (Yang y Mottillo, 2020).

Algunos investigadores Katada (2019) y Clark (2019) han descrito los efectos de la cafeína en el gasto energético diario (DEE), examinando la influencia de la cafeína en el metabolismo energético de reposo en sujetos de ambos sexos en una condición de entrenados y no entrenados. La Tabla 2, muestra los efectos de la cafeína en el organismo humano, y muchos de ellos se atribuyen al incremento del gasto energético.

Tabla 2. *Principales efectos del consumo moderado de cafeína en el organismo humano. (Adaptado de Harpaz, Tamir, Weinstein, Weinstein, 2017)*

Funciones de la cafeína
<ul style="list-style-type: none"> • Incrementa la disponibilidad de energía. • Incrementa el gasto diario de energía (DEE). • Disminuye la ingesta de energía (EI). • Disminuye el riesgo de desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2. • Disminuye la fatiga. • Disminuye la sensación de esfuerzo asociado a la actividad física. • Aumenta el rendimiento físico. • Aumenta el rendimiento motor, y capacidad de coordinación neuromuscular. • Aumenta el rendimiento cognitivo. • Incrementa el estado de alerta, vigilia y sensación de energía. • Disminuye la fatiga mental. • Incrementa la velocidad de reacción. • Aumenta la precisión de las reacciones. • Aumenta la memoria a corto plazo. • Incrementa la capacidad para resolver problemas. • Incrementa la capacidad para tomar decisiones correctas.

En el estudio realizado por Leblanc *et al.*, (1985) se estudiaron los efectos de la cafeína en 16 hombres jóvenes (8 entrenados y 8 no entrenados). Ambos grupos recibieron instrucciones de consumir una taza de café que contenía 4 mg/kg de cafeína después de un periodo de ayuno, lo que resultó en un aumento de los valores del RMR en ambos grupos pero con un mayor aumento del RMR en los sujetos entrenados ($p < .05$). Este efecto se asoció con un mayor aumento de los ácidos grasos libres en el plasma

(FFAA) y una mayor caída en el cociente respiratorio, lo que indica una mayor oxidación de lípidos después del consumo de cafeína en sujetos entrenados. Poehlman *et al.*, (1985) administró 300 mg de cafeína después de un ayuno a 14 hombres entrenados y 10 hombres no entrenados obteniendo un aumento del RMR en ambos grupos. Sin embargo, a diferencia de los resultados de Leblanc *et al.*, (1985) se registró un incremento del RMR en los sujetos no entrenados ($p < .05$). Las diferencias en estos estudios pueden estar relacionadas con los protocolos utilizados por ambos investigadores ya que Leblanc utilizó café y Poehlman cafeína pura.

Los estudios de Spriet *et al.*, (1992) analizaron los efectos de diferentes dosis de cafeína entre 3 y 13 mg por kilogramo de peso corporal en ciclistas que entrenaban con series repetidas de 30 min en bicicleta, con 5 min de descanso entre las series, a 85-90% del $\dot{V}O_{2max}$. Este trabajo generó varios hallazgos importantes ya que el rendimiento en el ejercicio de resistencia mejoró un 20-50% en comparación con la prueba con placebo después del consumo de varias dosis de cafeína (3-13 mg/kg) en atletas entrenados y recreativos quienes corrieron o pedalearon al 80-90% del $\dot{V}O_{2max}$. Las dosis de 3, 5 y 6 mg/kg produjeron un efecto ergogénico, teniendo niveles urinarios de cafeína por debajo del límite aceptado por el Comité Olímpico Internacional (COI) en aquella época. Tres de cada cuatro deportistas que utilizaron dosis de 9 mg/kg reportaron aumentos en el rendimiento, mientras que 6 de los 22 atletas evaluados en estos estudios tenían niveles urinarios de cafeína mayor a 12 μ g/ml. El rendimiento mejoró con una dosis de 13 mg/kg, pero 6 de 9 atletas presentaron niveles urinarios muy por encima de 12 μ g/ml. Los efectos secundarios del consumo de cafeína (mareos, dolor de cabeza, insomnio y malestar gastrointestinal) fueron poco frecuentes con dosis ≤ 6 mg/kg, manifestándose con dosis más altas (9-13 mg/kg). Tales efectos secundarios se asociaron con una disminución del rendimiento a partir de los 9 mg/kg. La cantidad de cafeína que tiene efecto ergogénico según los últimos estudios está entre 3 y 6 mg de cafeína al día por kg de peso corporal, (210 a 420 mg para una persona de 70 kg).

Existen algunas investigaciones que informan las dosis de cafeína que debe ingerir una persona para potenciar los resultados de su proceso de entrenamiento con mínimos efectos adversos. James (2004), informó que los hallazgos en estudios experimentales y epidemiológicos coinciden en que la presión sanguínea se modifica tras el consumo de cafeína en la dieta; en términos generales, es probable que el impacto de la cafeína

ingerida en la dieta sobre la presión sanguínea de la población sea un aumento modesto, y tal vez eleve la presión sanguínea en unos 4 y 2 mmHg para presión arterial sistólica y la diastólica, respectivamente. No obstante, Todd (2007) señaló que administrar cafeína a una dosis de 6 mg/kg de peso corporal, consumida una hora antes del entrenamiento con pesas, eleva la presión sistólica en 8-10 mmHg. Por lo cual, la dosis administrada a las personas debe de prescribirse tras un control de los signos clínicos que produce y debe de valorar los antecedentes de la historia clínica del sujeto.

Namdar (2009) informó que, aunque la cafeína puede influir en algunos de los factores de riesgo asociados con las enfermedades cardíacas, las revisiones sugieren que el riesgo de padecer enfermedades coronarias o tener un ataque cardíaco debido al uso de cafeína es bastante bajo. En este sentido, Wu *et al.*, (2009) informó que el consumo de cafeína no aumenta el riesgo de presentar enfermedad coronaria a largo plazo, asociándose con un menor riesgo de enfermedad coronaria. En cuanto a los efectos termogénicos de la cafeína aparecen de forma repetida en la literatura científica (Harpaz *et al.*, 2017; Kendall *et al.*, 2017; Schubert *et al.*, 2017). Debido a estos efectos, la cafeína ha sido indicada para el tratamiento de la obesidad, (Schubert *et al.*, 2017). Sin embargo, el efecto agudo de la cafeína sobre la actividad del BAT y el metabolismo energético de manera conjunta no ha sido estudiado hasta el momento.

El efecto biológico de la cafeína es el resultado de la acción en diversos receptores celulares (Ribeiro y Sebastiao, 2010) que pueden ser los receptores de adenosina, fosfodiesterasas, canales de calcio o receptores GABA A, entre otros. La cafeína es un estimulante del sistema nervioso central, que aumenta el 3,5-AMP-cíclico por la inhibición de la fosfodiesterasa y, de esa forma, provoca la cascada de señalización B-AR, una de las vías metabólicas más estudiadas en la activación del tejido adiposo pardo, el cual es impulsado a través del canal receptor de potencial transitorio V1 (TRPV1). Los canales TRP no son activados únicamente con los cambios de temperatura o con estímulos nocivos, sino que de igual forma es estimulado por algunos compuestos que están presentes naturalmente en los alimentos, como la cafeína. Al ser la AMP activada proteína quinasa (AMPK) una de las principales enzimas encargadas de la regulación y modificación del balance energético, su activación juega un papel importante en la regulación de la lipogénesis, lipólisis y oxidación de ácidos grasos en el tejido adiposo. (Miranda, Tovar, Palacios, Torres, 2017; Mullur, Liu, Brent, 2014) Como se señaló

anteriormente, la cafeína, es un activador indirecto del AMPK y de esta forma tiene la capacidad de estimular una biogénesis mitocondrial vía SIRT1, este proceso es el resultado del incremento de los niveles de Ca^{2+} intracelular y por consiguiente la activación de CaMKK2 (calcium/calmodulin-dependent protein kinase kinase).

Adicionalmente, la cafeína aumenta la sensibilidad del centro respiratorio bulbar al dióxido de carbono, estimula el impulso respiratorio central y aumenta la contracción de la musculatura esquelética, mejorando la contractilidad diafragmática. El estudio realizado por Velickovic et al., (2019) han demostrado que la cafeína además de aumentar la regulación de UCP-1, también incrementa la regulación de genes como son PPAR γ y PGC-1 α , por lo tanto, activa los centros reguladores donde se realiza la termogénesis en el tejido adiposo pardo.

El papel de PGC-1 α en la activación del tejido pardo no radica únicamente en la capacidad de activar la biogénesis mitocondrial. También puede impulsar múltiples mecanismos de la actividad termogénica que presenta el tejido adiposo pardo como es la oxidación de ácidos grasos y el incremento del consumo de oxígeno con la coactivación de factores de transcripción como son los PPAR γ . La cafeína ha mostrado un aumento de la regulación de la grasa parda, esto debido al incremento de la expresión del gen PPAR γ . Consumir sustancias que contienen cafeína, promueve la expresión de UCP1, con una mayor abundancia de PGC-1 α y, por lo tanto, una mayor mitocondriogénesis (Richard y Freder, 2011).

La ingesta de cafeína aumenta el número y tamaño de las, de tal manera que los cambios generados no son únicamente en la biogénesis mitocondrial, sino que también se añaden cambios funcionales en la bioenergética, como un incremento en la respiración basal y aumento de la glicólisis y fosforilación oxidativa, lo que indica que hay una mayor activación metabólica celular (Velickovic *et al.*, 2019; Bogacka *et al.*, 2007).

Con todo lo dicho anteriormente, en el ámbito de la actividad física y del deporte, resulta interesante evaluar los efectos agudos de la ingesta de cafeína en la Tsk como indicativo del nivel de activación del BAT del sujeto, comprobando así la capacidad de la IRT de discriminar la variación de la Tsk en las zonas correspondientes al BAT y el nivel del metabolismo energético en reposo del sujeto.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

2.1.HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

La hipótesis de investigación consideradas en este trabajo son las siguientes:

- La ingesta de cafeína en hombres jóvenes aumenta la actividad termogénica del tejido adiposo pardo (BAT).
- La termografía infrarroja es una herramienta adecuada para monitorizar la actividad de tejido adiposo pardo.

2.2.OBJETIVO PRINCIPAL

Analizar el efecto agudo de la ingesta de cafeína sobre la actividad del BAT y el metabolismo de reposo, estimada por termografía.

2.3.OBJETIVOS SEDUNDARIOS

Del objetivo principal se desprenden los siguientes objetivos secundarios:

- Analizar el efecto agudo de la ingesta de cafeína sobre el gasto energético al largo de 60 minutos en sujetos que tienen alta o baja activación del BAT.
- Analizar el efecto agudo de la ingesta de cafeína a lo largo de 60 minutos sobre el catabolismo de macronutrientes de sujetos que tienen alta o baja activación del BAT.
- Comparar la diferencia entre la Tsk SCV y Tsk TX a lo largo de 60 minutos en sujetos que tienen alta o baja activación del BAT posterior a la ingesta de cafeína o placebo.
- Comprobar la eficiencia de la IRT como herramienta de evaluación efectiva para detectar actividad termogénica de la región SCV.

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

El estudio tiene un enfoque cuantitativo de diseño cuasiexperimental transversal. (Zurita- Cruz, Márquez-González, Miranda-Novales, Villasis-Keever, 2018; Fernández-García, Vallejo, Livacic-Rojas, Tuero Herrero, 2014). Debido a que existe un grupo control y experimental, pero no existió un control absoluto de las variables de estudio. La muestra de estudio se determinó por métodos no probabilísticos, definiendo la muestra por conveniencia, seleccionando aquellos casos accesibles que aceptaron participar en el estudio (Otzen y Manterola, 2017).

3.1.PROTOCOLO DEL ESTUDIO

La figura 5 resume los procedimientos de selección de la muestra, el protocolo utilizado para la activación del BAT, el protocolo de medición del RMR y la evaluación del efecto agudo de la cafeína.

Un total de 24 varones adultos sanos de entre 18 y 30 años jóvenes ($24,1 \pm 6,0$ años; $75,3 \pm 14,4$ kg; $171,8 \pm 5,9$ cm; $25,5 \pm 4,9$ kg/m²) participaron en este estudio. Los sujetos eran físicamente activos, con un IPAQ de 668 ± 51 METs-min/sem.

Por lo tanto, las tomas de datos se realizaron en 3 puntos temporales: (1) primera visita para recoger información, datos antropométricos y aplicación del cuestionario de actividad física (cuestionario de auto reporte IPAQ) para seleccionar a los sujetos activos; (2) para evaluación del metabolismo energético de reposo y mediciones de la primera condición asignada al azar (placebo o cafeína), (3) 2 semanas después de la evaluación del metabolismo energético en reposo, asistían a la misma hora de la primera evaluación para recolectar las mediciones finales de la segunda evaluación (placebo o cafeína).

3.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para ser incluido en el estudio, el sujeto debía estar en un rango de edad entre 18-30 años, ser varón, físicamente activo según el IPAQ modificado (IPAQ-SF) (Lee, Macfarlane, Lam, Stewart; 2011), no haber ingerido fármacos o suplementos dietéticos que pudieran afectar el gasto energético y haber realizado un periodo de ayuno de 12 horas y abstención del consumo de cafeína por 3 días previo a las mediciones.

Figura 5. Diagrama de flujo del procedimiento de activación del BAT, medición del metabolismo y evaluación del efecto agudo de la ingesta de cafeína.

3.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Debido a los posibles efectos adversos de la cafeína (Clark *et al.*, 2020), fueron excluidos de la muestra los candidatos diagnosticados con cuadros clínicos de ansiedad o

pánico, insomnio, personas con historia clínica de epilepsia, personas con diabetes mellitus no controlada, hipertiroidismo, enfermedades cardiovasculares no controladas y con trastornos gastrointestinales. También se excluyeron de la muestra los participantes con alergia al gluten (celiacos) debido a la composición de la cápsula placebo (almidón).

3.2.PROTOCOLO DE ACTIVACION DEL BAT.

Los participantes fueron expuestos a una condición de frío por 30 minutos en una habitación con una temperatura de $18\pm 1^{\circ}\text{C}$ y humedad relativa de $47,4\pm 2,5\%$. Los sujetos de estudio se encontraban en posición supina con el tórax descubierto para exponer la región cervical anterior y la región superior del tórax. Se capturó una imagen termográfica al inicio de la actividad y al finalizar los 30 minutos con el objetivo de obtener el Δ de Tsk de la región SCV y TX. Con este procedimiento se pasó a clasificar a los sujetos como: a) sujetos de Alta activación del BAT (ALTA), que fueron los sujetos con un valor de Δ de Tsk entre la región supraclavicular (SCV) menos la región torácica (TX) mayor o igual de 0,9; y b) sujetos con baja activación del BAT (BAJA), los sujetos con valores de Δ Tsk menor de 0,9 (Yoneshiro *et al.*, 2017).

Tabla 3. Características basales de los grupos de activación Alta y Baja.

Variables	Grupos		Estadística
	Alta Activación (n=11)	Baja Activación (n=13)	T calculado; valor P
Edad (años)	23,6 $\pm$ 4,4	24,5 $\pm$ 7,2	-0,361; .721
Masa corporal (Kg)	72,7 $\pm$ 12,0	77,6 $\pm$ 16,4	-0,811; .426
Estatura (cm)	170,5 $\pm$ 4,5	172,9 $\pm$ 6,8	-0,995; .331
Índice de Masa corporal (Kg/m ²)	24,9 $\pm$ 4,1	25,9 $\pm$ 5,6	-0,500; .622
Temperatura supraclavicular ($^{\circ}\text{C}$)	33,5 $\pm$ 1,1	33,7 $\pm$ 2,1	-0,261; .797
Temperatura torax ($^{\circ}\text{C}$)	32,3 $\pm$ 1,1	33,2 $\pm$ 2,1	-1,287; .211
Diferencia SCV-TORAX ($^{\circ}\text{C}$)	1,2 $\pm$ 0,2*	0,5 $\pm$ 0,2	7,983; < .001

* $p \leq .001$ vs. Grupo baja activación. Para los valores basales, hubo una diferencia significativa sólo para la diferencia en la temperatura supraclavicular – torácica (SCV-TORAX) ($p \leq .001$).

3.3.PROTOCOLO TERMOGRÁFICO

Se obtuvo una imagen termográfica de todos los sujetos tras un oportuno período de 30 minutos de aclimatación en una habitación termorregulada (Temperatura de la sala: $18\pm 1^{\circ}\text{C}$; humedad relativa $47,4\pm 2,5\%$) (Gatidis *et al.*, 2016) que fue monitorizada con el equipo de pared model Split Inverter 9000 BTU (Samsung, Seoul, South Korea). El

protocolo termográfico siguió las pautas establecidas en el documento de consenso TISEM (Thermographic Imaging in Sports and Exercise Medicine) para la medición de la piel humana (Moreira *et al.*, 2017).

Los sujetos se encontraban en posición supina sobre una superficie estable rígida con los brazos a los lados del cuerpo y sin camiseta para exponer la región cervical anterior y la región superior del tórax (Figura 6) (Jang *et al.*, 2014).

Con el evaluador situado justo encima del sujeto, se colocaba la cámara a nivel del cuello a 1 metro de la cara del sujeto para poder capturar un termograma que incluyera perfectamente enfocada y encuadrada la fosa supraclavicular de ambos lados y el área en la parte superior del tórax lateral al esternón (segundo espacio intercostal) que fue la zona de control para cada imagen.

Figura 6. Sujeto en posición supina con región SCV y tórax expuesto.

Se utilizó la cámara termográfica (FLIR T335, FLIR Systems, Suecia) con una resolución de 320x240 píxeles, un rango espectral de 7.5 a 13.0 μm , una frecuencia de imagen de 30 Hz, una sensibilidad térmica de 50 mK a 30°C y una precisión de $\pm 2\%$. Los valores de emisividad fueron establecidos en 0,98, correspondiente a la emisividad de la piel humana.

Se capturó una imagen termográfica (termograma) que incluía la región cervical anterior y supraclavicular en los minutos 0, 10, 20, 30, 40, 50 y 60 post ingesta de cafeína o placebo. (Figura 7)

Para obtener los datos de Tsk de los termogramas registrados se utilizó el software de análisis FLIR Tool+ (FLIR, Sweden). Con dicho software y siguiendo el procedimiento de (Yoneshiro *et al.*, 2017), se delimitaron las regiones de interés (ROI) seleccionándose dos círculos de 21 x 21 píxeles, uno centrado por encima de la región clavicular media izquierda (SCV) y el otro en la zona superior del tórax (TX) centrado en la zona del segundo espacio intercostal. Las ROI fueron seleccionadas en la izquierda del sujeto (Figura 8) debido a que los estudios previos indican que el paquete vascular pulmonar influye en los resultados del lado derecho del sujeto (Yoneshiro *et al.*, 2017).

Para el análisis térmico, la cámara se configuró en modo fusión que integra una imagen digital y térmica de esta forma se podían detectar mejor las ROI consideradas. Las diferencias de los valores medios de Tsk entre la fosa supraclavicular y las zonas control del tórax determinaron la actividad de la grasa parda en °C.

Figura 7. Imagen termográfica localizada a 1 metro de distancia del sujeto, con enfoque de la región cervical anterior y supraclavicular, delimitando las ROI SCV y TX (región control).

3.4.PROCOTOLO ACTIVACIÓN METABOLISMO ENERGÉTICO DE REPOSO

Los participantes fueron seguidos y evaluados a través de un modelo crossover de doble ciego en una secuencia aleatoria (Figura 8). Los sujetos fueron asignados al grupo de control o de intervención de manera alternativa y, por lo tanto, aleatoria en función del orden en el que fueron citados a la prueba. Los sujetos del grupo experimental consumían capsulas de cafeína (~5 mg/kg), y los sujetos del grupo control consumían la misma cápsula con almidón como placebo.

Para reducir la variabilidad de los patrones individuales, a todos los sujetos se le realizaron las mediciones a la misma hora durante el transcurso de la semana (08:00 am - 10:00 am).

Figura 8. Protocolo de estudio. Las pruebas fueron cruzadas y controladas por placebo.

3.5.MEDICIÓN DEL GASTO ENERGÉTICO

Después de un periodo de ayuno de 12 horas, los sujetos fueron posicionados en decúbito supino sobre una camilla en una habitación de ambiente tranquilo, con luz suave y termorregulada (Temperatura de la sala: $18,0 \pm 1,0^{\circ}\text{C}$; humedad relativa $47,4 \pm 2,5\%$).

En estas condiciones se procedió a evaluar durante 30 minutos el gasto energético por calorimetría indirecta. El gasto energético se midió utilizando un sistema automatizado de análisis de gases metabólicos (Cortex Metalizer 3BR3) utilizando una máscara facial (Compher *et al.*, 2006). Todas las mediciones se realizaron en una misma sala en el horario de 08:00 am - 10:00 am. Antes de realizar las mediciones, los equipos fueron calibrados por presión, gas y volumen. Los participantes fueron instruidos sobre todo el procedimiento y se les solicitó que se relajaran, respiraran normalmente, no dormir y no hablar durante la evaluación.

Tras la evaluación durante 30 minutos en reposo, los sujetos ingirieron una cápsula de cafeína (~5 mg/kg) o placebo en un período no mayor a 2 minutos en una dosis única, para luego continuar evaluando la captación de oxígeno ($\dot{V}O_2$) y la producción de dióxido de carbono ($\dot{V}CO_2$) en los minutos 0, 10, 20, 30, 40, 50 y 60 posteriores a la ingesta de cafeína o placebo. La dosis de cafeína fue prescrita por un profesional médico cirujano con especialidad en medicina interna y subespecialidad en nutrición.

De manera adicional, se determinó la utilización de los sustratos energéticos en la evaluación del metabolismo energético. La tasa de utilización de los sustratos energéticos: proteínas, carbohidratos y lípidos se determinó a través de las ecuaciones estequiométricas de Frayn (Ulloa, Feriche, Barboza, Padial, 2015; Alcántara, Sánchez-Delgado, Amaro-Gahete, Galgani, Ruiz, 2020), suponiendo una excreción de nitrógeno urinaria cero, y evaluando los gases $\dot{V}CO_2$ y $\dot{V}O_2$ con el mismo protocolo utilizado para determinar el gasto energético.

3.6.VARIABLES CONSIDERADAS

Los sujetos no fueron asignados al azar a los grupos ni se emparejaron.

Se consideró como variable independiente (VI):

- La ingesta de cafeína o placebo en sujetos con alta o baja activación del BAT.

Se registraron como variables dependientes (VD):

- La tasa metabólica basal expresada en kcal.

- Utilización de los macronutrientes carbohidratos proteínas y lípidos expresados en gramos.
- Diferencia de Tsk SCV y TX.

Se registraron como variables de control (VC):

- Antropométricas: peso corporal (kg), estatura (cm), índice de masa corporal (kg/cm^2).
- Metabólicas: alta o baja activación del BAT.

3.7.CONSIDERACIÓN DE ASPECTOS ÉTICOS

Todos los participantes del estudio fueron previamente informados sobre los objetivos del estudio y firmaron la carta de consentimiento informado para que sus datos fueran utilizados con fines de investigación antes de iniciarse la toma de datos. En el consentimiento informado (ANEXO 10.1) se detallaron las condiciones del estudio, su finalidad, los riesgos asociados y los beneficios de este. También dentro de las medidas éticas la información de los participantes fue anonimizada siendo utilizada, única y exclusivamente para la realización de la investigación.

Los aspectos bioéticos del estudio siguiendo los criterios establecidos de acuerdo con la declaración de Helsinki para estudios en humanos (General Assembly of the World Medical Association, 2014), siendo presentados para su análisis y aceptación por parte del comité de ética de la Universidad Santo Tomás, (autorización N° 82.17, ANEXO 10.2).

3.8.ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Tras analizar la normalidad de los datos mediante la prueba Shapiro-Wilk (Mohd y Bee, 2011), se observó que la distribución de los datos de la variable independiente era normal, por lo tanto, los datos se describieron por media y desviación estándar. Para el análisis inferencial, se usaron ecuaciones de estimación generalizada de acuerdo con los modelos propuestos por (Liang y Zeger, 1986), para el contexto de datos longitudinales, permitiendo resultados continuos, incluso cuando la variable no presentara una

distribución normal. Los participantes fueron analizados en sus respectivos grupos (actividad “Alta” y “Baja” activación del BAT) en las dos condiciones de suplemento (cafeína y placebo). Cada variable se analizó en los siete momentos medidos (0 min, 10 min, 20 min, 30 min, 40 min, 50 min y 60 min). Cuando se detectaron diferencias significativas, se utilizó el post-hoc de Bonferroni. Para todos los análisis, se utilizó el valor $p \leq .05$ y todos los cálculos se realizaron con el software estadístico SPSS 25.0.

4. RESULTADOS.

Los resultados para el consumo de energía (EE = Gasto Energético en Kcal) se muestran en la figura 9. Para el gasto de energía variable (Kcal) hubo un efecto de interacción Grupo x Suplemento x momento de medición (Wald = 16,952; df = 6; $p = .009$).

Figura 9. Mediciones de gasto energético (Kcal) durante el período experimental para los grupos de activación Alta y Baja del BAT en las condiciones de cafeína y placebo. “a” $p \leq .005$ de este momento de medición vs. los otros tiempos de medición para los Grupo Alta actividad del BAT en condición de cafeína. “b” $p \leq .006$ de este momento de medición vs. 20 y 30 minutos para el Grupo Alta actividad del BAT en condición de placebo. “c” $p \leq .018$ de este momento de medición vs. 10 y 60 minutos para el Grupo Baja actividad del BAT en la condición de cafeína, y “d” $p \leq .036$ de este momento de medición vs. 20 y 40 minutos para el Grupo de baja activación del BAT en condición de cafeína. “e” $p \leq .027$ de este momento de medición vs. 20, 30, 40 y 50 minutos para el Grupo de baja activación del BAT en la condición Placebo. * $p = .009$ grupo de alta activación del BAT en la condición de cafeína vs. los demás grupos.

Para el grupo con alta activación del BAT, la condición de cafeína indicó una diferencia entre el minuto 0 y todos los demás momentos de medición ($p \leq .005$ para todas las comparaciones). Para el grupo con alta activación del BAT en la condición placebo, el minuto 10 difirió de las mediciones de EE obtenidas en el minuto 20 ($p \leq .001$) y minuto 30 ($p = .006$). El grupo de baja activación del BAT en la condición de cafeína a los 0 minutos difirió de las mediciones de EE obtenidas respecto a las del minuto 10 ($p \leq .001$) y minuto 60 ($p = .018$), por otro lado, las mediciones del minuto 10 difirieron de las del minuto 20 ($p = .036$) y del minuto 40 ($p = .007$).

Para el grupo de baja activación del BAT y condición placebo, los valores de EE en el momento 10 minutos ($p \leq .027$) difirieron de las otras medidas excepto en el minuto 0 ($p = 1.0$) y el minuto 60 ($p = .057$). A los 40 minutos, el grupo Alta activación del BAT al suplementarlo con cafeína mostró una diferencia significativa en relación con los demás grupos ($p = .009$).

La Tabla 4 muestra los promedios obtenidos para las Tsk SCV y externa para los grupos de Alta y Baja activación del BAT en las condiciones de cafeína y placebo durante los momentos de medición. Para la Tsk de la región SCV, hubo un efecto de interacción Grupo x Suplemento x Momento de medición (Wald = 16,455; df = 6; $p = .012$). Las principales diferencias observadas para Tsk SCV fueron entre los grupos de activación Alta y Baja actividad del BAT, independientemente de la condición. Para la condición de cafeína, hubo una diferencia entre los grupos de activación Alta y Baja en los momentos 0 ($p = .001$), 10 ($p \leq .001$), 40 ($p = .003$), 50 ($p = .003$) y 60 minutos ($p = .02$). Para la condición Placebo, hubo una diferencia en los tiempos 0 ($p = .003$), 10 ($p = .016$), 20 ($p = .042$), 30 ($p = .003$), 50 ($p = .019$) y 60 minutos ($p \leq .001$).

Tabla 4. *Tsk SCV y Tórax para los grupos de actividad alta y baja del BAT en condiciones de cafeína y placebo en los siete momentos de medición del estudio. Los datos son presentados como media $\pm$ desviación estándar, los datos entre paréntesis corresponden al intervalo de confianza (IC 95%). “a” $p \leq .042$ vs. Grupo de baja activación del BAT para la misma condición; “b” $p = .04$ vs. Grupo baja activación del BAT en condición de placebo. “c” $p \leq .03$ vs. Placebo para el mismo grupo.*

	Grupo/Condición		0 min	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	60 min
Supraclavicular	ALTA	Cafeína	32,6±0,8 ^a (32,2-33,1)	33,2±0,6 ^a (32,8-33,5)	33,3±0,7 (32,9-33,7)	33,2±1,0 (32,6-33,8)	32,7±1,5 ^a (31,9-33,6)	33,1±1,0 ^a (32,5-33,7)	33,3±0,7 ^a (32,9-33,8)
		Placebo	32,6±0,8 ^a (32,2-33,1)	32,6±0,8 ^a (32,2-33,1)	33,1±1,4 (32,3-34,0)	32,6±1,9 ^a (31,5-33,7)	33,1±1,4 (32,3-33,9)	33,3±1,1 ^a (32,7-33,9)	32,8±1,0 ^a (32,2-33,4)
	BAJA	Cafeína	34,0±1,1 (33,3-34,6)	33,2±0,9 (32,7-33,8)	34,1±1,3 (33,4-34,9)	33,6±1,4 ^b (32,8-34,4)	34,1±0,6 (33,8-34,5)	34,3±0,8 (33,8-34,7)	34,1±0,9 (33,6-34,6)
		Placebo	33,9±1,2 (33,2-34,6)	34,2±1,0 (33,6-34,8)	34,3±1,2 (33,6-35,0)	34,5±0,9 (34,0-35,0)	33,9±1,4 (33,1-34,8)	34,5±1,3 (33,7-35,2)	34,5±0,9 (33,9-35,0)
Tórax	ALTA	Cafeína	31,8±0,8 ^a (31,3-32,2)	32,1±0,7 ^a (31,7-32,6)	31,8±0,8 (31,3-32,3)	31,4±1,2 ^a (30,7-32,1)	30,8±1,8 ^{a,c} (29,8-31,9)	31,2±1,2 ^{a,c} (30,5-31,9)	31,5±1,0 ^a (30,9-32,1)
		Placebo	31,8±0,8 ^a (31,3-32,2)	32,1±1,2 ^a (31,4-32,8)	32,2±1,3 ^a (31,4-33,0)	31,4±1,7 (30,4-32,4)	32,2±0,9 ^a (31,6-32,7)	32,0±1,0 ^a (31,4-32,6)	31,5±1,0 ^a (30,9-32,0)
	BAJA	Cafeína	33,2±1,1 (32,5-33,8)	33,2±1,1 (32,6-33,9)	33,0±1,4 (32,6-33,8)	32,4±1,6 ^c (31,5-33,4)	33,0±0,8 (32,5-33,5)	33,0±1,1 (32,4-33,7)	32,9±1,3 ^c (32,1-33,6)
		Placebo	33,3±1,2 (32,6-34,0)	33,4±1,3 (32,6-34,2)	33,5±1,3 (32,7-34,2)	33,7±1,1 (33,0-34,3)	33,0±1,7 (32,0-34,0)	33,6±1,6 (32,7-34,6)	33,7±1,2 (33,0-34,5)

Para el grupo de baja activación del BAT en el minuto 30, hubo una diferencia entre las condiciones ($p = .04$). Para la región del TX también hubo un efecto de interacción Grupo x Suplemento x Momento de medición (Wald = 13,925; $df = 6$; $p = .03$). Para el grupo de alta activación del BAT, hubo una diferencia entre las condiciones de cafeína y placebo a 40 ($p = .03$) y 50 min ($p = .003$). Para el grupo de baja activación del BAT, hubo una diferencia entre las condiciones de cafeína y placebo en el minuto 30 ($p = .003$) y 60 ($p = .004$). Para la condición de cafeína, hubo una diferencia entre los grupos de activación Alta y Baja en los momentos 0 ($p = .001$), 10 ($p = .006$), 20 ($p = .012$), 40 ($p \leq .001$), 50 ($p \leq .001$) y 60 minutos ($p = .004$). Para la condición Placebo, hubo una diferencia en los momentos 0 ($p \leq .001$), 10 ($p = .02$), 20 ($p = .017$), 30 ($p \leq .001$), 50 ($p = .004$) y 60 minutos ($p \leq .001$).

Figura 10 muestra la diferencia entre la Tsk SCV y TX en los grupos de Alta y Baja actividad del BAT en las condiciones de cafeína y placebo. Para la diferencia de Tsk, hubo un efecto de interacción Grupo x Suplemento x Momento de medición (Wald = 13,415; $df = 6$; $p = .037$). En el grupo de alta actividad del BAT en la condición de cafeína, se observó una diferencia entre las mediciones obtenidas en el momento 0 y los otros momentos de medición ($p \leq .007$ para todas las comparaciones) excepto a los 10 minutos ($p = 1,0$); el momento de 10 minutos difirió de los demás ($p \leq .033$ para todas las comparaciones) excepto a los 20 minutos ($p = .234$), el momento 20 minutos difirió de los momentos 30 ($p = .042$) y 50 minutos ($p = .022$). En el grupo de Alta actividad del BAT en la condición Placebo, solo se observó una diferencia entre el minuto 0 y 50 ($p = .002$). El grupo de Alta actividad mostró una diferencia entre las condiciones de cafeína y placebo en los minutos 20 ($p = .014$), 30 ($p \leq .001$), 40 ($p = .003$), 50 ($p \leq .001$) y 60 ($p \leq .001$). El grupo de baja actividad mostró una diferencia entre las condiciones de cafeína y placebo en todos los momentos de medición ($p \leq .02$). Al comparar los grupos de alta y baja actividad del BAT, hubo una diferencia entre los momentos 30 ($p = .019$), 40 ($p = .009$), 50 ($p = .007$) y 60 min ($p = .012$) para la condición de cafeína. Para la condición Placebo, los grupos diferían en 20 ($p = .024$), 30 ($p = .036$), 50 ($p = .05$) y 60 min ($p = .011$).

Figura 10. Diferencia entre Tsk SCV y TX en los grupos de Alta y Baja actividad del BAT para las condiciones de cafeína y placebo. a $p \leq .007$ de este momento de medición vs. el resto, excepto a los 10 minutos para la condición de cafeína. b $p \leq .033$ de este momento de medición vs. los otros excepto a los 0 y 20 minutos. para la condición de cafeína. c $p \leq .042$ de este momento de medición vs. 30 y 50 minutos. para la condición de cafeína. d $p = .002$ de este momento de medición vs. 50 min para la condición de placebo. * $p \leq .019$ Alta vs. Baja activación del BAT para la condición de cafeína. * $p \leq .05$ Alto vs. Baja activación para la condición Placebo. \$ $p \leq .014$ Cafeína vs. Placebo para el grupo Alta activación del BAT. ‡ $p \leq .02$ Cafeína vs. Placebo para el grupo de baja activación del BAT.

La Tabla 5 resume la utilización de macronutrientes estimados a través del análisis de gases para los grupos Baja y Alta Actividad del BAT en condiciones de cafeína y placebo en los siete momentos de medición del estudio. Para la variable de proteína hubo un efecto de interacción Grupo x Suplemento x Tiempo de medición (Wald = 34,569; df = 6; $p \leq .001$). Para la Condición de cafeína en el grupo de Alta actividad, el momento de medición 0 difirió estadísticamente de los demás, excepto a los 30 minutos ($p = .228$) y 60 minutos ($p = .243$). La condición de placebo en el grupo de Alta actividad, el tiempo de medición 10 minutos difirió estadísticamente del minuto 20 ($p \leq .001$) y minuto 30 ($p = .001$), el momento de 60 minutos difirió del minuto 30 ($p = .034$) y minuto 40 ($p = .012$). Para el grupo Baja activación en la Condición de cafeína, el momento de medición 10 minutos difirió de los momentos 20 minutos ($p \leq .001$), 40 ($p = .02$) y 50 minutos ($p = .012$). En cuanto a las comparaciones entre las condiciones, el grupo de activación alta mostró una diferencia en todo momento, excepto a los 0 minutos ($p = 1.0$) y 60 minutos

($p = .11$). Finalmente, en la condición de cafeína hubo una diferencia entre los grupos en los momentos 40 minutos ($p \leq .001$) y 50 minutos ($p = .001$).

Tabla 5. Utilización de macronutrientes para los grupos Baja y Alta actividad del BAT en condiciones de cafeína y placebo en los siete momentos de medición del estudio. Los datos son presentados como media $\pm$ desviación estándar. Los datos entre paréntesis son el intervalo de confianza (IC 95%). ^a $p \leq .043$ desde el momento de la medición vs. otros momentos, excepto 30 y 60 min para la misma condición. ^b $p \leq .001$ de este momento de medición vs. 20 y 30 min para la misma condición. ^c $p \leq .034$ de este momento de medición vs. 30 y 40 min para la misma condición. ^d $p \leq .02$ de este momento de medición vs. 20, 40 y 50 min para la misma condición. ^e $p \leq .032$ de este momento de medición vs. 10, 20 y 30 min para la misma condición. ^f $p \leq .013$ desde el momento de la medición vs. otros momentos, excepto 0 y 50 min para la misma condición. ^g $p \leq .006$ de este momento de medición vs. 40, 50 y 60 min para la misma condición. ^h $p \leq .034$ de este momento de medición vs. 50 min para la misma condición. ⁱ $p \leq .014$ desde el tiempo de medición vs. otros momentos, excepto 10 y 60 min para la misma condición. ^j $p = .003$ desde el momento de la medición vs. 40 min para la misma condición. ^k $p \leq .05$ desde el momento de la medición vs. otros momentos, excepto 0 ($p = 1,0$) y 20 min ($p = .298$) para la misma condición. ^{*} $p \leq .035$ vs. Placebo para el mismo grupo. [#] $p \leq .01$ vs. Grupo de baja activación para la condición de cafeína. [@] $p \leq .049$ vs. Placebo.

	Grupo/ Condición		0 min	10 min	20 min	30 min	40 min	50 min	60 min
Proteínas	ALTA	Cafeína	28,3±5,1 ^a (25,3-31,2)	32,4±5,0 [*] (29,5-35,4)	31,0±5,6 [*] (27,7-34,3)	31,1±4,0 [*] (28,7-33,5)	34,8±4,2 ^{*#} (32,3-37,3)	33,0±3,3 ^{*#} (31,1-35,0)	31,7±2,1 (30,4-33,0)
		Placebo	28,3±5,1 (25,3-31,1)	28,4±5,1 ^b (25,7-31,0)	25,7±3,1 (23,9-27,6)	25,7±3,8 (23,4-27,9)	25,9±4,4 (23,3-28,5)	26,5±4,1 (24,0-28,9)	28,6±6,4 ^c (24,9-32,4)
	BAJA	Cafeína	27,4±4,3 (25,0-29,7)	29,5±4,8 ^d (26,9-32,2)	27,5±4,5 (25,0-29,9)	28,6±6,1 (25,3-31,9)	27,4±5,3 (24,5-30,3)	27,4±5,2 (24,6-30,2)	29,2±5,6 (26,2-32,3)
		Placebo	27,4±4,3 (25,0-29,8)	28,4±4,7 (25,8-31,0)	26,2±4,7 (23,7-28,8)	26,2±5,6 (23,1-29,2)	25,6±4,8 (23,0-28,2)	26,5±5,0 (23,8-29,2)	27,2±5,8 (24,1-30,4)
Lípidos	ALTA	Cafeína	90,9±37,6 ^e (68,7-113,2)	130,5±59,8 [*] (95,2-165,8)	139,7±41,0 [*] (115,5-163,9)	133,6±41,7 [*] (108,9-158,2)	181,0±66,1 [*] (141,9-220,1)	154,7±45,8 [*] (127,6-181,8)	161,9±42,6 [*] (136,7-187,1)
		Placebo	90,9±37,6 (68,7-113,3)	65,0±45,1 (38,3-91,7)	57,5±41,4 ^g (33,0-81,9)	73,5±48,3 (44,9-102,0)	81,6±40,7 ^h (57,6-105,7)	98,0±37,4 (75,9-120,1)	107,5±37,0 ^f (85,6-129,3)
	BAJA	Cafeína	74,9±42,4 ⁱ (51,8-98,0)	90,1±52,5 (61,5-118,6)	96,2±47,0 [*] (70,6-121,7)	109,6±54,4 [*] (80,1-139,2)	114,6±56,7 [*] (83,8-145,4)	111,4±49,4 [*] (84,5-138,2)	109,6±63,6 (75,0-144,2)
		Placebo	74,9±42,4 (51,7-98,0)	76,4±53,0 (47,6-105,2)	71,5±53,7 (42,3-100,6)	69,5±55,5 (39,4-99,7)	74,2±48,1 (48,0-100,3)	77,2±48,0 (51,2-103,3)	87,7±60,0 (55,1-120,3)
Hidratos de Carbono	ALTA	Cafeína	391,3±107,8 ^g (327,6-455,0)	369,3±190,1 ^j (257,0-481,7)	314,3±132,8 [@] (235,8-392,8)	351,4±103,4 (290,3-412,5)	276,9±112,4 (210,5-343,4)	307,0±128,4 [@] (231,1-382,8)	278,4±90,1 (225,2-331,6)
		Placebo	391,3±107,8 (327,5-455,0)	447,7±131,1 ^k (370,3-525,2)	407,3±108,7 ^h (343,1-471,5)	368,3±128,8 (292,2-444,4)	353,5±119,7 (282,7-424,2)	324,5±92,3 (270,0-379,1)	348,8±105,6 (286,4-411,2)
	BAJA	Cafeína	392,2±70,1 ^g (354,1-430,3)	421,0±100,1 ^j (366,6-475,4)	352,8±91,9 ^{h@} (302,9-402,8)	343,9±108,2 (285,1-402,7)	307,2±81,6 (262,8-351,5)	312,9±59,4 [@] (280,6-345,2)	355,7±77,9 (313,4-398,0)
		Placebo	392,2±70,1 (354,0-430,3)	420,2±87,0 ^k (372,6-467,5)	386,5±119,5 (321,6-451,5)	388,8±112,4 (327,7-450,0)	365,2±90,6 (315,9-414,4)	376,2±109,1 (316,9-435,5)	364,5±103,2 (308,4-420,6)

Para los lípidos, hubo un efecto de interacción entre el momento de medición del suplemento X (Wald = 48,359; df = 6; $p \leq .001$) y entre el grupo del suplemento X (Wald = 7,527; df = 6; $p = .006$). En el grupo de Activación alta, la condición de cafeína mostró una diferencia entre el momento 0 minutos y a los 20 minutos ($p = .032$), 40 minutos ($p = .006$), 50 minutos ($p = .024$), y 60 minutos ($p \leq .001$). Para la condición de placebo, se observaron diferencias en el mismo grupo entre el momento 60 minutos y otro momento, excepto a los 0 minutos y 50 minutos ($p = 1,0$ para las dos comparaciones), el momento 20 minutos difirió de los 40 minutos ($p = .003$), 50 y 60 minutos ($p \leq .001$ para las dos comparaciones) y 40 diferían de 50 minutos ($p = .034$). El grupo de baja activación en la condición de cafeína mostró una diferencia entre el 0 minuto y otros momentos, excepto a los 10 minutos ($p = 1,0$) y 60 minutos ($p = .111$). Con respecto a la comparación entre cafeína y placebo, el grupo de alta actividad mostró una diferencia en todo momento ($\leq .001$ para todas las comparaciones) excepto al 0 minuto ($p = 1,0$). El grupo de baja activación mostró una diferencia entre los momentos 20 minutos ($p = .035$), 30 ($p = .007$), 40 y 50 minutos ($p \leq .001$ para las dos comparaciones).

Para los carbohidratos, hubo una interacción Suplemento x Tiempo (Wald = 14,169; df = 6; $p = .028$). Para la condición de cafeína, el momento 0 minutos difiere de los momentos 40 minutos ($p \leq .001$), 50 minutos ($p = .001$) y 60 minutos ($p = .006$), el momento 10 difiere del minuto 40 ($p = .003$). Para la condición Placebo, el minuto 10 difería de los otros tiempos ($p \leq .05$); excepto a los 0 minutos ($p = 1,0$) y 20 minutos ($p = .298$), el minuto 20 difirió de los 50 minutos ($p = .005$). La condición de cafeína difería de Placebo en el minuto 20 ($p = .049$) y 40 minutos ($p = .003$).

5. DISCUSIÓN.

El presente estudio fue diseñado para identificar el efecto agudo de la cafeína sobre la actividad termogénica del tejido adiposo pardo y metabolismo energético en reposo en el organismo humano, donde la actividad del tejido adiposo pardo fue monitorizada mediante IRT. Hemos observado un aumento localizado significativo de la Tsk SCV que corresponde directamente al sitio principal de acumulación del BAT en sujetos expuestos a condiciones de baja temperatura ambiental durante 30 minutos, respuesta que apoya los resultados obtenidos por Symonds *et al.*, (2012) y Ouellet *et al.*, (2012). Esta respuesta se asocia con la rápida activación del sistema nervioso simpático sobre la actividad termogénica del BAT y el efecto de las catecolaminas en la producción de calor tanto en niños como adultos (Clarke, Heasman, Firth, Symonds, 1997; Symonds *et al.*, 2000; Mansell y MacDonald, 1989).

La magnitud y la rapidez de la respuesta del BAT indica que este tejido puede activarse y desactivarse rápidamente, pero esta respuesta puede verse alterada por el flujo sanguíneo local y edad, debido a que el proceso de envejecimiento incrementa la distribución del WAT y disminuye la distribución del BAT. Esta condición puede explicar el hecho de que en algunos sujetos la activación del BAT es mayor mientras que en otros la respuesta de activación puede ser menor (Conte, Martucci, Sandri, Franceschi, Salvioli 2019). Estos datos apoyan los resultados de la etapa inicial de nuestro estudio, en la cual, en función de la respuesta obtenida por la exposición al frío los sujetos fueron clasificados en “alta” y “baja” activación del BAT, apoyándonos en la evaluación a través de IRT. No obstante, en nuestra investigación no se encontraron diferencias significativas entre la edad y los sujetos con alta y baja activación del BAT.

El desarrollo de la IRT en los últimos años ha posibilitado considerarla como una herramienta fiable y validada para la medición del BAT en humanos y animales (Warner *et al.*, 2013); no obstante, la utilización de la IRT para evaluar la actividad del BAT en humanos no ha seguido siempre un protocolo correcto.

Jang *et al.*, (2014) y Law *et al.*, (2018) publicaron que la IRT es un equipo asequible y carente de radiación ionizante, lo que la convierte en una herramienta óptima para estudiar la función y fisiología del BAT. Nuestro estudio utilizó la IRT como herramienta para detectar el efecto agudo de la cafeína sobre la actividad termogénica del

BAT y la calorimetría indirecta como instrumento para evaluar el metabolismo energético en reposo. Nuestros resultados muestran que la termografía es una herramienta fiable para monitorizar la actividad del BAT.

El principal hallazgo de este estudio fue un incremento significativo de la actividad termogénica y el gasto energético en sujetos con alta y baja actividad del BAT tras la ingesta de cafeína en comparación a los sujetos en condición de placebo ($p < .05$). No obstante, encontramos que el mayor incremento del gasto energético fue 40 minutos después de la ingesta de cafeína en los sujetos con alta actividad inicial del BAT. En este sentido, Tallis, Duncan, James (2015) y Wickham, Spriet (2018) reportaron que las dosis óptimas de cafeína y el momento óptimo para administrarla como suplemento ha sido poco investigada; sin embargo, parece ser que la cafeína tiene una vida media de 4 a 6 horas (Clark *et al.*, 2020), y su concentración plasmática máxima se alcanza aproximadamente 1 hora después de la ingestión. Estos estudios apoyan nuestros resultados porque los valores máximos de los efectos de la cafeína en el GEE se encontró a los 40 minutos; un momento, que está muy próximo a los 60 minutos reportados en los estudios anteriormente citados.

En el estudio realizado por Clark *et al.*, (2020) se administraron bebidas con cafeína en 2 grupos de sujetos, unos consumieron bebidas con 100 mg de cafeína y el otro grupo bebidas con 140 mg de cafeína, reportándose un aumento significativo del gasto energético en los sujetos que consumieron la fórmula de 140 mg a los 60 minutos después de la ingestión, pero no en los sujetos que consumieron bebidas con 100 mg. La ingestión previa de una dosis moderada de cafeína (de 3 a 6 mg/kg) conduce a mejoras pequeñas, pero estadísticamente significativas en el rendimiento de deportes de equipo (Salinero, Lara, Del Coso, 2019). Los resultados de esta revisión indican que los efectos agudos de la cafeína se logran entre los 10 y los 70 minutos desde la ingesta de cafeína. El estudio realizado por Dalbo *et al.*, (2008) reportó que la administración de 200 mg de cafeína aumentaba el gasto energético en reposo, el glicerol circulante y los ácidos grasos libres en el plasma de los sujetos estudiados, demostrando que la cafeína aumenta potencialmente la tasa de oxidación de grasas.

Todos estos datos sugieren que las dosis de cafeína puede presentar un umbral mínimo para impactar e incrementar significativamente el metabolismo energético, en nuestro caso la administración de una dosis única de cafeína de 375 mg (~5 mg/kg),

generó un aumento significativo del metabolismo a los 10 minutos después de la ingesta en los sujetos con alta y baja actividad inicial del BAT, pero como se mencionó el aumento llegó a su pico a los 40 minutos post ingesta; por lo tanto, el tiempo de máxima concentración plasmática y el efecto termogénico puede depender de la fuente de cafeína y la forma en la que se administre.

La cafeína aumento la actividad termogénica de nuestros sujetos y la calorimetría puede considerarse un método apropiado para medir este efecto agudo. En nuestro caso, utilizamos la calorimetría indirecta que mide los gases del intercambio respiratorio, es decir, consumo de oxígeno y producción de dióxido de carbono, con determinación del gasto energético a través de la ecuación Weir. El solo uso de la calorimetría indirecta puede no ser suficiente como una medida para evaluar el efecto agudo de cafeína sobre la actividad del BAT. Las investigaciones realizadas por Ukropec *et al.*, (2006) y Meyer *et al.*, (2010) demostraron que la eliminación de la UCP1 en ratones no afecta la capacidad de aumentar su tasa metabólica en respuesta al frío, lo que indica que existen otros mecanismos termogénicos. Sin embargo, la calorimetría indirecta apoyada por las evaluaciones del BAT a través de la IRT parecen ser herramientas complementarias para evaluar y detectar la actividad termogénica del BAT.

Nuestros resultados sugieren que los sujetos con alta actividad inicial del BAT experimentan una mayor actividad termogénica después de la ingesta de cafeína, a diferencia de los sujetos con baja actividad inicial del BAT en los que no se registró un aumento significativo de Tsk SCV en comparación a los sujetos en condición de placebo. El estudio realizado por Snitker *et al.*, (2000) demostraron que la actividad del sistema nervioso simpático modulaba la tasa metabólica en reposo, que es el mayor componente del gasto energético diario (EE). Esta investigación fue apoyada por Clark *et al.*, (2019) y Corti *et al.*, (2002) quienes señalaron que la capacidad de la cafeína para aumentar la actividad termogénica y el gasto energético es mediante la activación del SNS. Este sistema tiene un papel clave en la activación del BAT; Richard y Picard (2011), señalan que el control de la actividad del BAT depende de la estimulación adrenérgica.

Los depósitos BAT están densamente innervados por ramas eferentes del SNS (Lowell y Bachman, 2003), pues estas terminaciones nerviosas alcanzan individualmente cada adipocito pardo y liberan catecolaminas, que estimulan la actividad termogénica del BAT al unirse a los receptores adrenérgicos, como es el caso del receptor adrenérgico β_3 ;

el cual desencadena una cascada de eventos de señalización que culmina con la producción de calor (Collins, Cao, Robidoux, 2004).

Las xantinas han sido bien estudiadas como sustancias simpaticomiméticas, en particular la cafeína, que incrementa la actividad de los receptores β_3 , además de aumentar la movilización de ácidos grasos que actúan como sustratos para la β -oxidación y estimuladores de la actividad UCP-1 (Cannon, Nedergaard, 2004). Por ende, la capacidad termogénica del BAT depende de los estímulos adrenérgicos, en este caso de la cafeína, aunque, como ya revisamos anteriormente, la intensidad de la respuesta parece ser dosis-dependiente. Nuestro estudio confirma que dosis de cafeína de 375 mg generaron un incremento de la actividad termogénica significativamente mayor en sujetos con actividad inicial alta del BAT en contraste a los que presentaron una actividad inicial baja. Por lo tanto, las diferencias de Tsk detectadas por IRT, nos indican que tanto los sujetos de alta y baja activación de grasa parda se ven favorecidos por los efectos de la cafeína, y que la respuesta puede ser de mayor o menor intensidad en función de la cantidad de BAT presente en la región SCV de ambos grupos.

La ingesta de cafeína posee un efecto termogénico que implica inhibir la degradación inducida por fosfodiesterasa (Hirendra *et al.*, 2017). Se supone que esta inhibición de la actividad de fosfodiesterasa y el efecto antagonista a nivel de los receptores de adenosina es producto del aumento de AMPc en el BAT por causa de la cafeína (Biswas, 2015). Estos trabajos apoyan los resultados obtenidos en nuestra investigación, en los cuales los sujetos que consumieron cafeína incrementaron la temperatura de la región SCV debido al aumento de la actividad termogénica debido a su ingesta.

En cuanto a la utilización de los macronutrientes, Fernández-Verdejo *et al.*, (2019;) y Velickovic *et al.*, (2019) señalaron que la alta actividad metabólica del BAT podría ser útil para aumentar el aclaramiento y la utilización de glucosa y lípidos circulantes, mejorando la homeostasis metabólica en humanos. En nuestro estudio observamos que los sujetos que consumieron cafeína incrementaron el gasto energético a los 40 minutos, momento en el que aumento la utilización de los ácidos grasos como combustible energético para los sujetos con alta y baja actividad inicial del BAT. Estos hallazgos están relacionados con los resultados obtenidos por Kim *et al.*, (2016), Su *et al.*, (2013) quienes informaron que la cafeína promueve la lipólisis y suprime la

acumulación de lípidos intracelulares en cultivos de adipocitos, al tiempo que incrementa la activación del BAT.

Baskin *et al.*, (2018) y Cypess *et al.*, (2015) estudiaron los efectos agudos y crónicos de los agonistas de los receptores $\beta 3$ en la homeostasis de la glucosa, lípidos y BAT, reportando que las sustancias agonistas de estos receptores son insuficientes para reducir las concentraciones de glucosa y lípidos en la sangre, aunque nuestros resultados sugieren que la cafeína puede incrementar la utilización de los lípidos en sujetos con baja y alta actividad del tejido adiposo pardo.

Hankir, Klingspor (2018) y Symonds *et al.* (2018) informaron que la utilización de la glucosa dentro de los adipocitos que contienen UCP1 puede ocurrir independientemente de la termogénesis mediada por esta proteína, estos resultados apoyan otras investigaciones como las de Leitner *et al.*, (2017) y Weir *et al.*, (2018), en las que se observó que la glucosa está presente en los depósitos de tejido adiposo pardo y su utilización puede ocurrir incluso en un ambiente de termoneutralidad.

La utilización de la glucosa presente en el BAT podría actuar en parte como una fuente de reserva para ser utilizada en condiciones de baja temperatura, ya que la cantidad de glucosa absorbida dentro de la región supraclavicular por el BAT está estrechamente asociada con la termogénesis inducida por el frío como lo demostraron los estudios de Weir *et al.*, (2018) y de Matsushira *et al.*, (2014), quienes determinaron que la presencia del BAT se relacionaba con concentraciones más bajas de glucosa circulante. En nuestra investigación observamos un predominio en la utilización de los carbohidratos en los primeros 20 minutos post ingesta de cafeína, que fue disminuyendo a medida que aumentaba la utilización de los lípidos e incrementaba la Tsk SCV. Estos resultados sugieren que la activación del tejido adiposo pardo está acompañada en los primeros momentos del ejercicio por una mayor utilización de los carbohidratos y lípidos, sin embargo, a medida que pasa el tiempo de ejercicio, la contribución de los carbohidratos en la termogénesis del BAT va disminuyendo.

Hankir y Klingspor (2018) y Symonds *et al.*, (2018) señalaron que el consumo de la glucosa por el BAT está determinado por la cantidad de tejido adiposo pardo activo. Aunque en nuestro estudio no existieron variaciones significativas entre los sujetos con alta y baja actividad inicial del BAT, esto se puede deber a que la utilización de los

carbohidratos puede estar determinada igualmente por la tasa de oxidación y capacidad para transportar la glucosa en el BAT.

Townsend y Tseng (2014) identificaron que la absorción de la glucosa por el BAT puede ser provocada por dos vías principales de señalización, la ruta simpática y la señalización de insulina. La señalización simpática está mediada por agonistas de los receptores adrenérgicos β_3 . Como ya hemos mencionado estos se encuentran ampliamente expresados en los adipocitos pardos, aumentando la expresión y la translocación de los transportadores de glucosa GLUT-1 y GLUT-4 a la membrana plasmática. En este caso, la cafeína estimularía la actividad del BAT, e incrementa el transporte de glucosa principalmente a través del GLUT-1 de manera independiente a la insulina. Esta estimulación adrenérgica del BAT también desencadenaría procesos catabólicos intracelulares para proporcionar combustible en condiciones de utilización de energía requerida, proceso que acontece en la activación de la lipólisis y la glucólisis, permitiendo aportar una cantidad suficiente de sustratos para apoyar la termogénesis.

6. CONCLUSIONS.

In conclusion, our findings revealed that:

1) The ingestion of 375 g of caffeine induces an acute effect on the thermogenic activity of brown adipose tissue in healthy young men, gradually increasing energy expenditure in subjects who consumed caffeine.

2) Caffeine increases energy expenditure and the use of lipids as the main macronutrient, these results indicate that caffeine can influence as a substance to control body weight or metabolic control through the activation of BAT.

3) IRT in combination with indirect calorimetry are complementary tools that allow measuring the thermogenic effect of BAT in response to stimulating factors.

4) IRT is an effective evaluation tool to detect increased thermogenic activity in the SCV region after caffeine intake.

7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

El estudio fue realizado en condiciones de laboratorio. En condiciones reales es más difícil controlar las variables que puedan alterar los efectos de la cafeína sobre el gasto energético y activación del BAT, especialmente aquellos relacionados con el efecto agudo.

No se puede asegurar que los participantes realizaron efectivamente el periodo de ayuno solicitado para evaluar el efecto agudo de la ingesta de cafeína.

Es importante subrayar que, con el tamaño de muestra actual, se ve afectado la validez externa de los resultados.

Los periodos de inquietud y otros movimientos muy ligeros durante el proceso de medición con el calorímetro, que pueden afectar débilmente las mediciones de la tasa metabólica basal.

El espesor de la capa de tejido adiposo subcutáneo puede conducir a resultados diferentes en las mediciones de la Tsk SCV por IRT.

8. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.

Proponemos que en trabajos futuros se evalúe las diferencias de los efectos agudos y crónicos de diferentes dosis de cafeína sobre la activación del BAT. Además, se debería estudiar la respuesta termogénica de la cafeína sobre el BAT durante el reposo y ejercicio.

Sería también apropiado en investigaciones futuras evaluar la actividad termogénica del BAT midiendo de manera adicional el consumo de oxígeno.

Finalmente, nuestros hallazgos son solo generalizados a los hombres adultos, se sugiere realizar investigaciones con una población variada en edad e inclusión del sexo femenino.

9. REFERENCIAS.

- Al Zubaidi, A. K., Ethawi, Y., Schmölzer, G. M., Sherif, S., Narvey, M., y Seshia, M. (2018). Review of biomedical applications of contactless imaging of neonates using infrared thermography and beyond. *Methods and protocols*, 1 (4), 39. DOI: [10.3390/mps1040039](https://doi.org/10.3390/mps1040039)
- Alcantara, J., Sanchez-Delgado, G., Amaro-Gahete, F. J., Galgani, J. E., y Ruiz, J. R. (2020). Impact of the Method Used to Select Gas Exchange Data for Estimating the Resting Metabolic Rate, as Supplied by Breath-by-Breath Metabolic Carts. *Nutrients*, 12 (2), 487. DOI: [10.3390/nu12020487](https://doi.org/10.3390/nu12020487)
- Aldiss, P., Lewis, J. E., Boocock, D. J., Miles, A. K., Bloor, I., Ebling, F. J., Budge, H. y Symonds, M. E. (2019). Interscapular and Perivascular Brown Adipose Tissue Respond Differently to a Short-Term High-Fat Diet. *Nutrients*, 11 (5), 1065. DOI: [10.3390/nu11051065](https://doi.org/10.3390/nu11051065)
- Astorino, T. A., Rohmann, R. L., Firth, K., y Kelly, S. (2007). Caffeine-induced changes in cardiovascular function during resistance training. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*, 17 (5), 468-477. DOI: [10.1123/ijsnem.17.5.468](https://doi.org/10.1123/ijsnem.17.5.468)
- Bailey, R. L., Saldanha, L. G., Gahche, J. J., y Dwyer, J. T. (2014). Estimating caffeine intake from energy drinks and dietary supplements in the United States. *Nutrition reviews*, 72 (suppl_1), 9-13. DOI: [10.1111/nure.12138](https://doi.org/10.1111/nure.12138)
- Bérubé-Parent, S., Pelletier, C., Doré, J., y Tremblay, A. (2005). Effects of encapsulated green tea and Guarana extracts containing a mixture of epigallocatechin-3-gallate and caffeine on 24 h energy expenditure and fat oxidation in men. *British Journal of Nutrition*, 94 (3), 432-436. DOI: [10.1079/bjn20051502](https://doi.org/10.1079/bjn20051502)
- Betz, M. y Enerback, S., (2015). Human Brown Adipose Tissue: What We Have Learned So Far. *Diabetes*, 64 (7) 2352-2360. DOI: [10.2337/db15-0146](https://doi.org/10.2337/db15-0146)
- Biswas, H. M. (2015). Effect of phosphodiesterase inhibitors on UCP1 gene expression in brown adipocytes. *調適醫學*, 7 (2), 78-82. (Sólo abstract)
- Blondin, D. P., Frisch, F., Phoenix, S., Guérin, B., Turcotte, É. E., Haman, F., Richard, D. y Carpentier, A. C. (2017). Inhibition of intracellular triglyceride lipolysis suppresses cold-induced brown adipose tissue metabolism and increases shivering in humans. *Cell metabolism*, 25 (2), 438-447. DOI: [10.1016/j.cmet.2016.12.005](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.12.005)
- Blondin, D. P., Labbé, S. M., Turcotte, E. E., Haman, F., Richard, D., y Carpentier, A. C. (2015). A critical appraisal of brown adipose tissue metabolism in humans. *Clinical Lipidology*, 10 (3), 259-280. DOI: [10.2217/clp.15.14](https://doi.org/10.2217/clp.15.14)
- Bogacka, I., Gettys, T. W., De Jonge, L., Nguyen, T., Smith, J. M., Xie, H., Greenway, F., y Smith, S. R. (2007). The effect of beta-adrenergic and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma stimulation on target genes related to lipid metabolism in human subcutaneous adipose tissue. *Diabetes care*, 30 (5), 1179–1186. DOI: [10.2337/dc06-1962](https://doi.org/10.2337/dc06-1962)

- Borecký, J., Maia, I. G., y Arruda, P. (2001). Mitochondrial uncoupling proteins in mammals and plants. *Bioscience reports*, 21 (2), 201-212. DOI: [10.1023/a:1013604526175](https://doi.org/10.1023/a:1013604526175)
- Brasil, S., Renck, A. C., de Meneck, F., Brioschi, M. L., Costa, E. F., y Teixeira, M. J. (2020). A systematic review on the role of infrared thermography in the Brown adipose tissue assessment. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 1-8. DOI: [10.1007/s11154-020-09539-8](https://doi.org/10.1007/s11154-020-09539-8)
- Cannon, B., y Nedergaard, J. A. N. (2004). Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiological reviews*, 84 (1), 277-359. DOI: [10.1152/physrev.00015.2003](https://doi.org/10.1152/physrev.00015.2003)
- Chondronikola, M., y Sidossis, L. S. (2019). Brown and beige fat: From molecules to physiology. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1864 (1), 91-103. DOI: [10.1016/j.bbalip.2018.05.014](https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2018.05.014)
- Cinti, S. (2001). The adipose organ: morphological perspectives of adipose tissues. *Proceedings of the Nutrition Society*, 60 (3), 319-328. DOI: [10.1079/pns200192](https://doi.org/10.1079/pns200192)
- Clark, K. S., Coleman, C., Shelton, R., Heemstra, L. A., y Novak, C. M. (2019). Caffeine enhances activity thermogenesis and energy expenditure in rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 46 (5), 475-482. DOI: [10.1111/1440-1681.13065](https://doi.org/10.1111/1440-1681.13065)
- Clark, N. W., Wells, A. J., Coker, N. A., Goldstein, E. R., Herring, C. H., Starling-Smith, T. M., Varanoske, A. M., Panissa, V. L., Stout, J. R., y Fukuda, D. H. (2020). The acute effects of thermogenic fitness drink formulas containing 140 mg and 100 mg of caffeine on energy expenditure and fat metabolism at rest and during exercise. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 17 (1), 1-9. DOI: [10.1186/s12970-020-0341-4](https://doi.org/10.1186/s12970-020-0341-4)
- Clarke, L., Heasman, L., Firth, K., y Symonds, M. E. (1997). Influence of route of delivery and ambient temperature on thermoregulation in newborn lambs. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 272 (6), R1931-R1939. DOI: [10.1152/ajpregu.1997.272.6.R1931](https://doi.org/10.1152/ajpregu.1997.272.6.R1931)
- Collins, S., Cao, W. y Robidoux, J. (2004). Learning new tricks from old dogs: β -adrenergic receptors teach new lessons on firing up adipose tissue metabolism. *Molecular endocrinology*, 18 (9), 2123-2131. DOI: [10.1210/me.2004-0193](https://doi.org/10.1210/me.2004-0193)
- Compher, C., Frankenfield, D., Keim, N., Roth-Yousey, L., y Evidence Analysis Working Group. (2006). Best practice methods to apply to measurement of resting metabolic rate in adults: a systematic review. *Journal of the American Dietetic Association*, 106 (6), 881-903. DOI: [10.1016/j.jada.2006.02.009](https://doi.org/10.1016/j.jada.2006.02.009)
- Conte, M., Martucci, M., Sandri, M., Franceschi, C., y Salvioli, S. (2019). The dual role of the pervasive “fattish” tissue remodeling with age. *Frontiers in endocrinology*, 10, 114. DOI: [10.3389/fendo.2019.00114](https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00114)
- Corti, R., Binggeli, C., Sudano, I., Spieker, L., Hänseler, E., Ruschitzka, F., Chaplin, W., Lüscher, T., y Noll, G. (2002). Coffee acutely increases

- sympathetic nerve activity and blood pressure independently of caffeine content: role of habitual versus nonhabitual drinking. *Circulation*, 106 (23), 2935-2940. DOI: [10.1161/01.cir.0000046228.97025.3a](https://doi.org/10.1161/01.cir.0000046228.97025.3a).
- Cypess, A. M., Lehman, S., Williams, G., Tal, I., Rodman, D., Goldfine, A. B., Kuo, F. C., Palmer, E. L., Tseng, Y.-H., y Doria, A. (2009). Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *New England Journal of Medicine*, 360, 1509-1517. DOI: [10.1056/NEJMoa0810780](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810780)
- Eaton, S. B., y Eaton, S. B. (2017). Physical Inactivity, Obesity, and Type 2 Diabetes: An Evolutionary Perspective. *Research Quarterly for Exercise and Sport*, 88 (1), 1-8. DOI: [10.1080/02701367.2016.1268519](https://doi.org/10.1080/02701367.2016.1268519)
- Fernández, P., Vallejo, G., Livacic-Rojas, P., y Tuero, E. (2014). Validez Estructurada para una investigación cuasi-experimental de calidad. Se cumplen 50 años de la presentación en sociedad de los diseños cuasi-experimentales. *Anales de Psicología/Annals of Psychology*, 30 (2), 756-771. DOI: [10.6018/analesps.30.2.166911](https://doi.org/10.6018/analesps.30.2.166911)
- Fonti, R., Conson, M., & Del Vecchio, S. (2019). PET/CT in radiation oncology. *Seminars in oncology*, 46 (3), 202-209. DOI: [10.1053/j.seminoncol.2019.07.001](https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2019.07.001)
- Freedman, N. D., Park, Y., Abnet, C. C., Hollenbeck, A. R., y Sinha, R. (2012). Association of coffee drinking with total and cause-specific mortality. *N Engl J Med*, 366, 1891-1904. DOI: [10.1056/NEJMoa1112010](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112010)
- Gavaldá-Navarro, A., Moreno-Navarrete, J. M., Quesada-López, T., Cairó, M., Giralt, M., Fernández-Real, J. M., y Villarroja, F. (2016). Lipopolysaccharide-binding protein is a negative regulator of adipose tissue browning in mice and humans. *Diabetologia*, 59 (10), 2208-2218. DOI: [10.1007/s00125-016-4028-y](https://doi.org/10.1007/s00125-016-4028-y)
- Gavrila, A., Hasselgren, P.-O., Glasgow, A., Doyle, A. N., Lee, A. J., Fox, P., Gautam, S., Hennessey, J. V., Kolodny, G. M., y Cypess, A. M. (2017). Variable Cold-Induced Brown Adipose Tissue Response to Thyroid Hormone Status. *Thyroid*, 27 (1), 1-10. DOI: [10.1089/thy.2015.0646](https://doi.org/10.1089/thy.2015.0646)
- General Assembly of the World Medical Association. (2014). World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *The Journal of the American College of Dentists*, 81 (3), 14.
- Giordano, A., Smorlesi, A., Frontini, A., Barbatelli, G. y Cint, S. (2014). White, brown and pink adipocytes: the extraordinary plasticity of the Adipose Organ. *Eur. J. Endocrinol*, 170 (5) 159-171. DOI: [10.1530/EJE-13-0945](https://doi.org/10.1530/EJE-13-0945)
- Goldstein, E. R., Ziegenfuss, T., Kalman, D., Kreider, R., Campbell, B., Wilborn, C., Taylor, L., Willoughby, D., Stout, J., Graves, B. S., Wildman, R., Ivy, J. L., Spano, M., Smith, A. E., y Antonio, J. (2010). International society of sports nutrition position stand: caffeine and performance. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 7 (1), 5. DOI: [10.1186/1550-2783-7-5](https://doi.org/10.1186/1550-2783-7-5)

- Graham, T. E., Hibbert, E., y Sathasivam, P. (1998). Metabolic and exercise endurance effects of coffee and caffeine ingestion. *Journal of Applied Physiology*, 85 (3), 883-889. DOI: [10.1152/jappl.1998.85.3.883](https://doi.org/10.1152/jappl.1998.85.3.883)
- Grgic, J., Mikulic, P., Schoenfeld, B. J., Bishop, D. J., y Pedisic, Z. (2019). The influence of caffeine supplementation on resistance exercise: a review. *Sports Medicine*, 49 (1), 17-30. DOI: [10.1007/s40279-018-0997-y](https://doi.org/10.1007/s40279-018-0997-y)
- Hankir, M. K., y Klingenspor, M. (2018). Brown adipocyte glucose metabolism: a heated subject. *EMBO reports*, 19 (9), e46404. DOI: [10.15252/embr.201846404](https://doi.org/10.15252/embr.201846404)
- Harpaz, E., Tamir, S., Weinstein, A., y Weinstein, Y. (2017). The effect of caffeine on energy balance. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*, 28 (1), 1- 10. DOI: [10.1515/jbcpp-2016-0090](https://doi.org/10.1515/jbcpp-2016-0090)
- Heaton, J. M. (1972). The distribution of brown adipose tissue in the human. *Journal of anatomy*, 112 (Pt 1), 35. DOI: [10.15252/embr.201846404](https://doi.org/10.15252/embr.201846404).
- Hidalgo, E., Álvarez, F., y Salvador, A. (2014). Aplicación de la termografía infrarroja en medicina legal: ¿Prueba válida para la objetivación de los síndromes dolorosos? Disfunción temporomandibular. *Cuadernos de Medicina Forense*, 20 (2-3), 77-84. DOI: [10.4321/S1135-76062014000200002](https://doi.org/10.4321/S1135-76062014000200002)
- Higgins, J. P., Babu, K., Deuster, P. A., y Shearer, J. (2018). Energy drinks: A contemporary issues paper. *Current sports medicine reports*, 17 (2), 65-72. DOI: [10.1249/JSR.0000000000000454](https://doi.org/10.1249/JSR.0000000000000454)
- Hoffmans, M., Pfeifer, W. A., Gundlach, B. L., Nijkrake, H. G., Oude, A. J., y Hautvast, J.G. (1978). Resting metabolic rate in obese and normal weight women. *International journal of obesity*, 3 (2), 111- 118.
- Houstěk, J., Vizek, K., Pavelka, S., Kopecký, J., Krejcova, E., Hermanska, J., y Cermáková, M. (1993). Type II iodothyronine 5'-deiodinase and uncoupling protein in brown adipose tissue of human newborns. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 77 (2), 382-387. DOI: [10.1210/jcem.77.2.8393883](https://doi.org/10.1210/jcem.77.2.8393883)
- Irwin, C., Desbrow, B., Ellis, A., O'Keeffe, B., Grant, G., y Leveritt, M. (2011). Caffeine withdrawal and high-intensity endurance cycling performance. *Journal of sports sciences*, 29 (5), 509-515. DOI: [10.1080/02640414.2010.541480](https://doi.org/10.1080/02640414.2010.541480)
- James, J. (2004). Critical review of dietary caffeine and blood pressure: A relationship that should be taken more seriously. *Psychosomatic medicine*, 66 (1), 63-71. DOI: [10.1097/10.psy.0000107884.78247.f9](https://doi.org/10.1097/10.psy.0000107884.78247.f9)
- Jang, C., Jalapu, S., Thuzar, M., Law, P.W., Jeavons, S., Barclay, J.L., y Ho, K.K. (2014). Infrared thermography in the detection of brown adipose tissue in humans. *Physiological reports*, 2 (11), e12167. DOI: [10.14814/phy2.12167](https://doi.org/10.14814/phy2.12167)
- Jimenez-Pavon, D., Corral-Perez, J., Sánchez-Infantes, D., Villarroja, F., Ruiz, J. R., y Martinez-Tellez, B. (2019). Infrared Thermography for Estimating

- Supraclavicular Skin Temperature and BAT Activity in Humans: A Systematic Review. *Obesity*, 27 (12), 1932-1949. DOI: [10.1002/oby.22635](https://doi.org/10.1002/oby.22635)
- Júdice, P. B., Magalhães, J. P., Santos, D. A., Matias, C. N., Carita, A. I., Armada-Da-Silva, P. A., Sardinha, L.B., y Silva, A. M. (2013). A moderate dose of caffeine ingestion does not change energy expenditure but decreases sleep time in physically active males: a double-blind randomized controlled trial. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 38 (999), 49-56. DOI: [10.1139/apnm-2012-0145](https://doi.org/10.1139/apnm-2012-0145).
- Katada, S., Yanagimoto, A., Matsui, Y., Hibi, M., Osaki, N., Kobayashi, S., y Katsuragi, Y. (2019). Effect of tea catechins with caffeine on energy expenditure in middle-aged men and women: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *European journal of nutrition*, 1-8. DOI: [10.1007/s00394-019-01976-9](https://doi.org/10.1007/s00394-019-01976-9)
- Kazak, L., Chouchani, E. T., Lu, G. Z., Jedrychowski, M. P., Bare, C. J., Mina, A. I., Kumari, M., Zhang, S., Vuckovic, I., Laznik-Bogoslavski, D., Dzeja, P., Banks, A.S., Rosen, E.D. y Spiegelman, B.M. (2017). Genetic depletion of adipocyte creatine metabolism inhibits diet-induced thermogenesis and drives obesity. *Cell metabolism*, 26 (4), 660-671. DOI: [10.1016/j.cmet.2017.08.009](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.08.009)
- Kendall, K. L., Hyde, P. N., Fairman, C. M., Hollaway, K. M., Mumford, P. W., Haun, C. T., Mobley, B., Kephart, W. C., Tribby, A. C., y Kimber, D. (2017). A Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled Trial to Determine the Effectiveness and Safety of a Thermogenic Supplement in Addition to an Energy-Restricted Diet in Apparently Healthy Females. *Journal of Dietary Supplements*, 14 (6), 653-666. DOI: [10.1080/19390211.2017.1304484](https://doi.org/10.1080/19390211.2017.1304484)
- Kim, A. R., Yoon, B. K., Park, H., Seok, J. W., Choi, H., Yu, J. H., Choi, Y., Song, J. S., Kim, A. y Kim, J. W. (2016). Caffeine inhibits adipogenesis through modulation of mitotic clonal expansion and the AKT/GSK3 pathway in 3T3-L1 adipocytes. *BMB reports*, 49 (2), 111. DOI: [10.5483/bmbrep.2016.49.2.128](https://doi.org/10.5483/bmbrep.2016.49.2.128)
- Kim, M., Goto, T., Yu, R., Uchida, K., Tominaga, M., Kano, Y., y Kawada, T. (2015). Fish oil intake induces UCP1 upregulation in brown and white adipose tissue via the sympathetic nervous system. *Scientific reports*, 5, 18013. DOI: [10.1038/srep18013](https://doi.org/10.1038/srep18013)
- Kroon, T., Harms, M., Maurer, S., Bonnet, L., Alexandersson, I., Lindblom, A., Ahnmark, A., Nilsson, D., Gennemark, P., O'Mahony G., Osinski, V., McNamara, C., y Boucher, J. (2020). PPAR γ and PPAR α synergize to induce robust browning of white fat in vivo. *Molecular metabolism*. DOI: [10.1016/j.molmet.2020.02.007](https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.02.007)
- Law, J., Chalmers, J., Morris, D. E., Robinson, L., Budge, H., y Symonds, M. E. (2018). The use of infrared thermography in the measurement and characterization of brown adipose tissue activation. *Temperature*, 5 (2), 147-161. DOI: [10.1080/23328940.2017.1397085](https://doi.org/10.1080/23328940.2017.1397085)
- Law, J., Morris, D. E., Budge, H., y Symonds, M. E. (2018). Infrared Thermography. *Handbook of Experimental Pharmacology*. DOI: [10.1007/164_2018_137](https://doi.org/10.1007/164_2018_137)

- Lean, M. E., James, W. P., Jennings, G., y Trayhurn, P. (1986) Brown adipose tissue uncoupling protein content in human infants, children and adults. *Clin Sci (Lond)*, 71 (3), 291–297. DOI: [10.1042/cs0710291](https://doi.org/10.1042/cs0710291)
- Lean, M. E., Murgatroyd, P., Rothnie, I., Reid, I., y Harvey, R. (1988). Metabolic and thyroidal responses to mild cold are abnormal in obese diabetic women. *Clinical Endocrinology (Oxf)*, 28 (6), 665–673. DOI: [10.1111/j.1365-2265.1988.tb03859.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1988.tb03859.x)
- LeBlanc, J., Jobin, M., Cote, J., Samson, P., y Labrie, A. (1985). Enhanced metabolic response to caffeine in exercise-trained human subjects. *Journal of Applied Physiology*, 59 (3), 832–837. DOI: [10.1152/jappl.1985.59.3.832](https://doi.org/10.1152/jappl.1985.59.3.832)
- Lee, P. H., Macfarlane, D. J., Lam, T. H., y Stewart, S. M. (2011). Validity of the International Physical Activity Questionnaire Short Form (IPAQ-SF): a systematic review. *The International journal of behavioral nutrition and physical activity*, 8, 115. DOI: [10.1186/1479-5868-8-115](https://doi.org/10.1186/1479-5868-8-115)
- Lee, P., Ho, K., y Greenfield, J. (2011). Hot fat in a cool man: infrared thermography and brown adipose tissue. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 13 (1), 92–93. DOI: [10.1111/j.1463-1326.2010.01318.x](https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2010.01318.x)
- Lee, P., Smith, S., Linderman, J., Courville, A. B., Brychta, R.J., Dieckmann, W., Werner, C. D., Chen, K. Y., y Celi, F. S. (2014). Temperature-acclimated brown adipose tissue modulates insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 63 (11), 3686–3698. DOI: [10.2337/db14-0513](https://doi.org/10.2337/db14-0513)
- Leitner, B. P., Huang, S., Brychta, R. J., Duckworth, C. J., Baskin, A. S., McGehee, S., Tal, I., Dieckmann, W., Gupta, G., Kolodny, G.M., Pacak, K., Herscovitch, P., Cypess, A. M., y Chen, K. Y. (2017). Mapping of human brown adipose tissue in lean and obese young men. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114 (32), 8649–8654. DOI: [10.1073/pnas.1705287114](https://doi.org/10.1073/pnas.1705287114)
- Leitner, B. P., Weiner, L. S., Desir, M., Kahn, P. A., Selen, D. J., Tsang, C., Kolodny, G. M. y Cypess, A. M. (2019). Kinetics of human brown adipose tissue activation and deactivation. *International Journal of Obesity*, 43 (3), 633–637. DOI: [10.1038/s41366-018-0104-3](https://doi.org/10.1038/s41366-018-0104-3)
- Lowell, B. B., y Bachman, E. S. (2003). β -Adrenergic receptors, diet-induced thermogenesis, and obesity. *Journal of Biological Chemistry*, 278 (32), 29385–29388. DOI: [10.1074/jbc.R300011200](https://doi.org/10.1074/jbc.R300011200)
- Mansell, P. I., y Macdonald, I. A. (1989). Underfeeding and the physiological responses to infused epinephrine in lean women. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 256 (3), R583–R589. DOI: [10.1152/ajpregu.1989.256.3.R583](https://doi.org/10.1152/ajpregu.1989.256.3.R583)
- Martin, A. R., Chung, S., y Koehler, K. (2020). Is Exercise a Match for Cold Exposure? Common Molecular Framework for Adipose Tissue Browning. *International Journal of Sports Medicine*. DOI: [10.1055/a-1100-7118](https://doi.org/10.1055/a-1100-7118)
- Merklin, R. J. (1974). Growth and distribution of human fetal brown fat. *Anat Rec.*, 178 (3), 637–645. DOI: [10.1002/ar.1091780311](https://doi.org/10.1002/ar.1091780311)

- Miranda, N., Tovar, A. R., Palacios, B., y Torres, N. (2007). La AMPK como un sensor de energía celular y su función en el organismo. *Revista de investigación clínica*, 59 (6), 458-469.
- Mohdi, N., Bee, Y. (2011). Power Comparisons of Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors and Anderson-Darling Tests. *Journal of Statistical Modeling and Analytics*, 2 (1), 21-33.
- Moreira, D. G., Costello, J. T., Brito, C. J., Adamczyk, J. G., Ammer, K., Bach, A. J., Costa, C. M. A., Eglin, C., Fernandes, A. A., Fernández-Cuevas, I., Ferreira, J. J., Formenti, D., Fournet, D., Havenith, G., Howell, K., Jung, A., Kenny, G. P., Kolosovas-Machuca, E. S., Maley, M. J., Merla, A. *et.al.* (2017). Thermographic imaging in sports and exercise medicine: a Delphi study and consensus statement on the measurement of human skin temperature. *Journal of Thermal Biology*, 69, 155-162.
- Mullur, R., Liu, Y. Y., y Brent, G. A. (2014). Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiological reviews*, 94 (2), 355-382. DOI: [10.1152/physrev.00030.2013](https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2013)
- Nedergaard, J., Bengtsson, T., y Cannon, B. (2007). Unexpected evidence for active brown adipose tissue in adult humans. *American Journal of Physiology Endocrinology Metabolism*, 293 (2): 444-452. DOI: [10.1152/ajpendo.00691.2006](https://doi.org/10.1152/ajpendo.00691.2006)
- Nedergaard, J., y Cannon, B. (2010). The changed metabolic world with human brown adipose tissue: therapeutic visions. *Cell metabolism*, 11 (4), 268-272. DOI: [10.1016/j.cmet.2010.03.007](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.03.007)
- Ouellet, V., Labbé, S. M., Blondin, D. P., Phoenix, S., Guérin, B., Haman, F., Turcotte, E., Richard, D., y Carpentier, A. C. (2012). Brown adipose tissue oxidative metabolism contributes to energy expenditure during acute cold exposure in humans. *The Journal of clinical investigation*, 122 (2), 545-552. DOI: [10.1172/JCI60433](https://doi.org/10.1172/JCI60433).
- Ouellet, V., Routhier-Labadie, A., Bellemare, W., Lakhal-Chaieb, L., Turcotte, E., Carpentier, A. C., y Richard, D. (2011). Outdoor temperature, age, sex, body mass index, and diabetic status determine the prevalence, mass, and glucose-uptake activity of 18F-FDG-detected BAT in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 96 (1), 192-199. DOI: [10.1210/jc.2010-0989](https://doi.org/10.1210/jc.2010-0989)
- Paulo, E., Wu, D., Wang, Y., Zhang, Y., Wu, Y., Swaney, D. L., Soucheray, M., Jimenez-Morales, D., Chawla, A., Krogan, N., y Wang, B. (2018). Sympathetic inputs regulate adaptive thermogenesis in brown adipose tissue through cAMP-Salt inducible kinase axis. *Scientific reports*, 8 (1), 1-14. DOI: [10.1038/s41598-018-29333-6](https://doi.org/10.1038/s41598-018-29333-6).
- Petrovic, N., Walden, T. B., Shabalina, I. G., Timmons, J. A., Cannon, B., y Nedergaard, J. (2010). Chronic peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) activation of epididymally derived white adipocyte cultures reveals a population of thermogenically competent, UCP1-containing adipocytes molecularly distinct from classic brown adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*, 285 (10), 7153-7164. DOI: [10.1074/jbc.M109.053942](https://doi.org/10.1074/jbc.M109.053942).

- Pham, T. T., Ivaska, K. K., Hannukainen, J. C., Virtanen, K. A., Lidell, M. E., Enerbäck, S., Mäkelä, K., Parkkola, R., Piirola, S., Oikonen, V., Nuutila, P., y Kiviranta, R. (2020). Human bone marrow adipose tissue is a metabolically active and insulin sensitive distinct fat depot. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. DOI: [10.1210/clinem/dgaa216](https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa216)
- Piquer-Garcia, I., Cereijo, R., Corral-Pérez, J., Pellitero, S., Martínez, E., Taxeräs, S. D., Tarascó, J., Moreno, P., Balibrea, J., Puig-Domingo, M., Serra, D., Herrero, L., Jiménez-Pavón, D., Lerin, C., Villarroja, F., y Sánchez-Infantes, D. (2020). Use of Infrared Thermography to Estimate Brown Fat Activation After a Cooling Protocol in Patients with Severe Obesity That Underwent Bariatric Surgery. *Obesity Surgery*, 1-7. DOI: [10.1007/s11695-020-04502-7](https://doi.org/10.1007/s11695-020-04502-7)
- Poehlman, E. T., Després, J. P., Bessette, H., Fontaine, E., Tremblay, A., y Bouchard, C. (1985). Influence of caffeine on the resting metabolic rate of exercise-trained and inactive subjects. *Medicine and science in sports and exercise*, 17 (6), 689-694. DOI: [10.1249/00005768-198512000-00012](https://doi.org/10.1249/00005768-198512000-00012)
- Poissonnet, C. M., LaVelle, M., y Burdi, A. R. (1988). Growth and development of adipose tissue. *The Journal of pediatrics*, 113 (1), 1-9. DOI: [10.1016/S0022-3476\(88\)80520-1](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(88)80520-1)
- Ramage, L. E., Akyol, M., Fletcher, A. M., Forsythe, J., Nixon, M., Carter, R. N., Van Beek, E. J. R., Morton, N. M., Walker, B. R., y Stimson, R. H., (2016). Glucocorticoids acutely increase brown adipose tissue activity in humans, revealing species-specific differences in UCP-1 regulation. *Cell Metabolism*, 24 (1), 130–141. DOI: [10.1016/j.cmet.2016.06.011](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.011)
- Rbankova, E., Hanak, P., Skobisova, E., Ruzicka, M., y Jezek, P., (2003). Substitutional mutations in the uncoupling protein-specific sequences of mitochondrial uncoupling protein UCP1 lead to the reduction of fatty acid-induced H⁺ uniport. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 35 (2), 212–220. DOI: [10.1016/s1357-2725\(02\)00131-0](https://doi.org/10.1016/s1357-2725(02)00131-0)
- Rial, E., González-Barroso, M., Hernández, O., Huerta, R., y Reyes, V. (2007). La proteína desacoplante UCP1 del tejido adiposo café: Mecanismo, Estructura, Función y Regulación. *ResearchGate*. 31: 30-43.
- Ribeiro, J. A., y Sebastião, A. M., (2010). Caffeine and adenosine. *Journal of Alzheimer's Disease*, 20(s1), S3-S15. DOI: [10.3233/JAD-2010-1379](https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1379)
- Richard, D., y Picard F. (2011). Brown fat biology and thermogenesis. *Frontiers in Bioscience* 16, 1233-1260. DOI: [10.2741/3786](https://doi.org/10.2741/3786)
- Robinson, L., Ojha, S., Symonds, M. E., y Budge, H. (2014). Body mass index as a determinant of brown adipose tissue function in healthy children. *The Journal of pediatrics*, 164 (2), 318–322. DOI: [10.1016/j.jpeds.2013.10.005](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.10.005)
- Rodriguez, J. M., Ustin, S. L., y Riaño, D. (2011). Contributions of imaging spectroscopy to improve estimates of evapotranspiration. *Hydrological Processes*, 25 (26), 4069-4081. DOI: [10.1002/hyp.8368](https://doi.org/10.1002/hyp.8368)
- Rogalski, A. (2012) History of infrared detectors. *Opto-Electron. Rev.* 20, 279–308. DOI: [10.2478/s11772-012-0037-7](https://doi.org/10.2478/s11772-012-0037-7)

- Rotter, D., Peiris, H., Grinsfelder, D. B., Martin, A. M., Burchfield, J., Parra, V., Hull, C., Morales, C. R., Jessup, C. F., Matusica, D., Parks, B. W., Lusi, A. J., Uyen Nhi Nguyen, N., Oh, M., Iyoke, I., Jakkampud, T., McMillan, R., Sadek, H. A., Watt, M. J., Gupta, R. K., et. ál. (2018). Regulator of Calcineurin 1 helps coordinate whole-body metabolism and thermogenesis. *EMBO reports*, 19 (12). DOI: [10.15252/embr.201744706](https://doi.org/10.15252/embr.201744706).
- Saito, M., Matsushita, M., Yoneshiro, T., y Okamatsu-Ogura, Y. (2020). Brown adipose tissue, diet-induced thermogenesis, and thermogenic food ingredients: from mice to men. *Frontiers in Endocrinology*, 11. DOI: [10.3389/fendo.2020.00222](https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00222).
- Saito, M., Okamatsu-Ogura, Y., Matsushita, M., Watanabe, K., Yoneshiro, T., Nio-Kobayashi, J., Iwanaga, T., Miyagawa, M., Kameya, T., Nakada, K., Kawai, Y., y Tsujisaki, M. (2009). High incidence of metabolically active brown adipose tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes*, 58 (7), 1526–1531. DOI: [10.2337/db09-0530](https://doi.org/10.2337/db09-0530)
- Salinero, J. J., Lara, B., y Del Coso, J. (2019). Effects of acute ingestion of caffeine on team sports performance: A systematic review and meta-analysis. *Research in Sports Medicine*, 27 (2), 238-256. DOI: [10.1080/15438627.2018.1552146](https://doi.org/10.1080/15438627.2018.1552146)
- Schubert, M. M., Irwin, C., Seay, R. F., Clarke, H. E., Allegro, D., y Desbrow, B. (2017). Caffeine, coffee, and appetite control: a review. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 68 (8), 901-912. DOI: [10.1080/09637486.2017.1320537](https://doi.org/10.1080/09637486.2017.1320537)
- Scotney, H., Symonds, M. E., Law, J., Budge, H., Sharkey, D., y Manolopoulos, K. N., (2017). Glucocorticoids modulate human brown adipose tissue thermogenesis in vivo. *Metabolism Clin Exp.*, 70, 125–132. DOI: [10.1016/j.metabol.2017.01.024](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.01.024)
- Seale, P., Bjork, B., Yang, W., Kajimura, S., Chin, S., Kuang, S., Scime, A., Devarakonda, S., Conroe, H. M., Erdjument-Bromage, H., Tempst, P., Rudnicki, M. A., Beier, D.R., y Spiegelman, B. M. (2008). PRDM16 controls a brown fat/skeletal muscle switch. *Nature*, 454 (7207), 961-967. DOI: [10.1038/nature07182](https://doi.org/10.1038/nature07182)
- Sessler, D. I. (2009). Defeating normal thermoregulatory defenses: induction of therapeutic hypothermia. *Stroke*, 40 (11), e614-e621. DOI: [10.1161/STROKEAHA.108.520858](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.520858)
- Shabalina, I. G., Petrovic, N., de Jong, J. M., Kalinovich, A. V., Cannon, B., y Nedergaard, J. (2013). UCP1 in brite/beige adipose tissue mitochondria is functionally thermogenic. *Cell reports*, 5 (5), 1196-1203. DOI: [10.1016/j.celrep.2013.10.044](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.10.044)
- Snitker, S., Macdonald, I., Ravussin, E., y Astrup, A. (2000). The sympathetic nervous system and obesity: role in aetiology and treatment. *Obesity Reviews*, 1 (1), 5-15. DOI: [10.1046/j.1467-789x.2000.00001.x](https://doi.org/10.1046/j.1467-789x.2000.00001.x)
- Souza, D. B., Del Coso, J., Casonatto, J., y Polito, M. D. (2017). Acute effects of caffeine-containing energy drinks on physical performance: a systematic

- review and meta-analysis. *European journal of nutrition*, 56 (1), 13-27. DOI: [10.1007/s00394-016-1331-9](https://doi.org/10.1007/s00394-016-1331-9).
- Spriet, L.L., MacLean, D.A., Dyck, D.J., Hultman, E., Cederblad, G., y Graham, T.E. (1992). Caffeine ingestion and muscle metabolism during prolonged exercise in humans. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 262 (6), E891-E898. DOI: [10.1152/ajpendo.1992.262.6.E891](https://doi.org/10.1152/ajpendo.1992.262.6.E891)
- Su, S. H., Shyu, H. W., Yeh, Y. T., Chen, K. M., Yeh, H., y Su S. J. (2013). Caffeine inhibits adipogenic differentiation of primary adipose-derived stem cells and bone marrow stromal cells. *Toxicology In Vitro*, 27 (6), 1830-1837. DOI: [10.1016/j.tiv.2013.05.011](https://doi.org/10.1016/j.tiv.2013.05.011)
- Symonds, M. E., Bird, J. A., Sullivan, C., Wilson, V., Clarke, L., y Stephenson, T. (2000). Effect of delivery temperature on endocrine stimulation of thermoregulation in lambs born by cesarean section. *Journal of Applied Physiology*, 88 (1), 47-53. DOI: [10.1152/jappl.2000.88.1.47](https://doi.org/10.1152/jappl.2000.88.1.47)
- Takeda, A., Tsuchiya, H., Tajino, T., y Kikuchi, S. I. (2005). An experimental study on the therapeutic effect of consecutive low-dose cisplatin with caffeine in sarcoma-bearing mice. *Anticancer research*, 25(4), 2777-2784.
- Tallis, J., Duncan, M. J., y James, R. S. (2015). What can isolated skeletal muscle experiments tell us about the effects of caffeine on exercise performance?. *British journal of pharmacology*, 172 (15), 3703-3713. DOI: [10.1111/bph.13187](https://doi.org/10.1111/bph.13187)
- Tattersall, G. J. (2016). Infrared thermography: a non-invasive window into thermal physiology. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology*, 202, 78-98. DOI: [10.1016/j.cbpa.2016.02.022](https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2016.02.022)
- Toth, B. B., Arianti, R., Shaw, A., Vamos, A., Vereb, Z., Poliska, S., Gyory, F., Bacso, Z., Fésüs, L. y Kristof, E. (2020). Transcriptome analysis of browning human neck area adipocytes reveals strong influence by the FTO intronic SNP variant in addition to tissue and PPAR γ specific regulation. *BioRxiv*. DOI: [10.3390/cells9040987](https://doi.org/10.3390/cells9040987)
- Ulloa, D., Feriche, B., Barboza, P., & Padial, P. (2015). Estudio comparado de la intensidad de entrenamiento sobre la máxima tasa de oxidación de grasas. *Nutrición hospitalaria*, 31 (1), 421-429. DOI: [10.3305/nh.2015.31.1.7424](https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.1.7424).
- Valenzuela, D., Sobarzo, D., Basoalto, D., Sillero-Quintana, M. y Basoalto, A. (2019). Relación entre la tasa metabólica basal con proteína C reactiva ultrasensible y variables antropométricas en adolescentes. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*. 69 (3) 142-148. DOI: [10.37527/2019.69.3.002](https://doi.org/10.37527/2019.69.3.002)
- Van Marken Lichtenbelt, W. D., Vanhommerig, J. W., Smulders, N. M., Drossaerts, J. M., Kemerink, G. J., Bouvy, N. D., Schrauwen, P., y Teule, G. J. (2009). Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *New England Journal of Medicine*, 360 (15), 1500-1508. DOI: [10.1056/NEJMoa0808718](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808718)
- Vans der Lans, A. A., Hoeks, J., Brans, B., Vijgen, G. H., Visser, M. G.,

- Vosselman, M. J., Hansen J, Jörgensen, J.A, Wu, J., Mottaghy, F.M., Schrauwen, P., y Van Marken Lichtenbelt, W.D., (2013). Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis. *The Journal of clinical investigation*, 123 (8), 3395–3403. DOI: [10.1172/JCI68993](https://doi.org/10.1172/JCI68993)
- Velickovic, K., Wayne, D., Lugo-Leija, H. A., Bloor, I., Morris, D. E., Law, J., Budge, H., Sacks, H., Symonds, M.E., y Sottile, V. (2019). Caffeine exposure induces browning features in adipose tissue in vitro and in vivo. *Scientific reports*, 9 (1), 9104. DOI: [10.1038/s41598-019-45540-1](https://doi.org/10.1038/s41598-019-45540-1)
- Virtanen, K. A., Lidell, M. E., Orava, J., Heglind, M., Westergren, R., Niemi, T., Taittonen, M., Laine, J., Savisto, N. J., Enerbäck, S., y Nuutila, P. (2009). Functional brown adipose tissue in healthy adults. *The New England journal of medicine*, 360 (15): 1518–1525. DOI: [10.1056/NEJMoa0808949](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808949)
- Vosselman, M. J., Van der Lans A. A., Brans, B., Wierdsma, R., Van Baak, M. A., Schrauwen, P., y Van Marken Lichtenbelt, W. D. (2012). Systemic β -adrenergic stimulation of thermogenesis is not accompanied by brown adipose tissue activity in humans. *Diabetes*, 61 (12), 3106–3113. DOI: [10.2337/db12-0288](https://doi.org/10.2337/db12-0288)
- Weir, G., Ramage, L. E., Akyol, M., Rhodes, J. K., Kyle, C. J., Fletcher, A. M., Craven, T. H., Wakelin, S. J., Drake, A. J., Gregoriades, M. L., Ashton, C., Weir, N., Van Beek, E. J. R., Karpe, F., Walker, B. R. y Stimson, R. H. (2018). Substantial metabolic activity of human brown adipose tissue during warm conditions and cold-induced lipolysis of local triglycerides. *Cell metabolism*, 27 (6), 1348-1355. DOI: [10.1016/j.cmet.2018.04.020](https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.04.020)
- Wickham, K. A., y Spriet, L. L. (2018). Administration of caffeine in alternate forms. *Sports Medicine*, 48 (1), 79-91. DOI: [10.1007/s40279-017-0848-2](https://doi.org/10.1007/s40279-017-0848-2)
- Wu, B. N., y O'Sullivan, A. J. (2011). Sex differences in energy metabolism need to be considered with lifestyle modifications in humans. *Journal of nutrition and metabolism*, 2011. DOI: [10.1155/2011/391809](https://doi.org/10.1155/2011/391809)
- Wu, J. N., Ho, S. C., Zhou, C., Ling, W. H., Chen, W. Q., Wang, C. L., y Chen, Y. M. (2009). Coffee consumption and risk of coronary heart diseases: a meta-analysis of 21 prospective cohort studies. *International journal of cardiology*, 137 (3), 216-225. DOI: [10.1016/j.ijcard.2008.06.051](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.06.051)
- Yang, A., y Mottillo, E. P. (2020). Adipocyte lipolysis: from molecular mechanisms of regulation to disease and therapeutics. *Biochemical Journal*, 477 (5), 985-1008. DOI: [10.1042/BCJ20190468](https://doi.org/10.1042/BCJ20190468)
- Yoneshiro, T., Aita, S., Matsushita, M., Okamatsu-Ogura, Y., Kameya, T., Kawai, Y., Miyagawa, M., Tsujisaki, M., y Saito, M. (2011). Age-related decrease in cold-activated brown adipose tissue and accumulation of body fat in healthy humans. *Obesity*, 19 (9), 1755-1760. DOI: [10.1038/oby.2011.125](https://doi.org/10.1038/oby.2011.125)
- Yoneshiro, T., Matsushita, M., Hibi, M., Tone, H., Takeshita, M., Yasunaga, K., Katsuragi, Y., Kameya, T., Sugie, H., y Saito, M. (2017). Tea catechin and caffeine activate brown adipose tissue and increase cold-induced

- thermogenic capacity in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 105 (4), 873–881. DOI: [10.3945/ajcn.116.144972](https://doi.org/10.3945/ajcn.116.144972)
- Zhang, J., Tian, Z., y Tan, H. (2018). Research progress in measurement of human basal metabolic rate. *Journal of Central South University. Medical sciences*, 43 (7), 805–810. DOI: [10.11817/j.issn.1672-7347.2018.07.017](https://doi.org/10.11817/j.issn.1672-7347.2018.07.017)
- Zhang, Y., Coca, A., Casa, D. J., Antonio, J., Green, J. M., y Bishop, P. A. (2015). Caffeine and diuresis during rest and exercise: A meta-analysis. *Journal of science and medicine in sport*, 18 (5), 569-574. DOI: [10.1016/j.jsams.2014.07.017](https://doi.org/10.1016/j.jsams.2014.07.017)
- Zurita-Cruz, J. N., Márquez-González, H., Miranda-Novales, G., y Villasís-Keever, M. Á. (2018). Estudios experimentales: diseños de investigación para la evaluación de intervenciones en la clínica. *Revista Alergia México*, 65 (2), 178-186. DOI: [10.29262/ram.v65i2.376](https://doi.org/10.29262/ram.v65i2.376)

10. ANEXOS.

10.1. ANEXO 1: CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Este formulario de consentimiento informado tiene la finalidad de ayudarle a tomar la decisión de participar en un estudio de investigación. Tómese su tiempo, lea con calma este formulario y consulte cualquier duda que usted tenga con el investigador principal a cargo del estudio, o algún miembro del equipo. Usted también podrá conversar respecto a su participación en la investigación con los demás miembros de su familia o cercanos que estime pertinente antes de tomar la decisión.

Usted ha sido invitado(a) a participar en una investigación que está estudiando el “Efectos agudo de la actividad Termogénica de la grasa parda y del Metabolismo basal inducida por cafeína”. Este estudio será realizado por Diego Ignacio Valenzuela Pérez de la carrera de Kinesiología de la Universidad Santo Tomás, sede Puerto Montt.

El propósito de este estudio es:

Estudiar la respuesta Termogénica aguda de la grasa parda y su relación con el Metabolismo basal tras la ingesta de cafeína.

Su participación en este estudio es voluntaria y si Ud. está de acuerdo se le realizarán los siguientes procedimientos, ninguno de los cuales le implicará un gasto:

1. En el día 1 de la investigación, se le tomará una imagen termográfica (fotografía digital con una cámara especializada en registrar la temperatura del cuerpo) en una habitación aclimatada a una temperatura que este entre 22°C. La imagen termográfica no lo expondrá a radiación alguna.
2. En el día 2 de la investigación, debe ayunar por un período de entre 6 a 12 horas, periodo en el cual, se medirá durante 30 minutos el gasto energético en una habitación aclimatada a 18°C, mientras usted se encuentra acostado sobre una camilla. Esta medición se realizará mediante un equipo conocido como ergoespirómetro, en el cual usted deberá respirar de manera tranquila a través de una mascarilla. Este equipo no limita el paso del aire por lo que usted podrá respirar libremente.
3. Después deberá ingerir una cápsula de cafeína con una dosis de 4 - 5mg de cafeína por kilogramo de peso corporal, para luego continuar midiendo su gasto energético al minuto 0, 10, 20, 30, 40, 50 y 60. El gasto energético será medido por periodos estables de 10 min. (La ingesta de cafeína será previa a evaluación médica).

La dosis administrada a usted no superará los 375 mg de cafeína, dosis que se encuentra muy por debajo de los valores de toxicidad 1 gr molestias gastro intestinales, estrés e insomnio y 5-10 gr dosis letal.

Es importante que sepa que Ud. no sufrirá ningún riesgo, incomodidad o molestia con la realización de estos procedimientos y si algo ocurriese los autores de este estudio estarán totalmente disponibles para ayudarle o contestar cualquier inquietud.

Condiciones de su participación en el Estudio

1. Su participación en este estudio es voluntaria, por lo que usted podrá rehusarse de participar o retirarse de la investigación en cualquier momento sin ser obligado(a) a dar razones y sin que esto le signifique perjuicio alguno en su eventual calidad de paciente o usuario. En caso de querer retirarse del estudio deberá informar al investigador responsable al momento del retiro.
2. Las muestras y/o datos obtenidos serán usados únicamente para el propósito de esta investigación y serán almacenadas en por un periodo de 5 años.
3. Si en el futuro sus muestras y/o datos desearan ser usados para propósitos diferentes a los de esta investigación, se le deberá solicitar un nuevo consentimiento informado.
4. La participación en este estudio no reporta beneficios directos para usted, sin embargo, estará haciendo una libre y generosa donación para la investigación que podrá ser beneficiosa para futuras generaciones”.
5. Los posibles riesgos de este procedimiento incluyen (Aumento de la presión arterial, mareos, taquicardia, aumento de la glicemia, por los cual antes de someterse a la investigación deberá realizarse una evaluación médica que no tendrá costo para usted)
6. Usted no recibirá ningún beneficio económico ni incurrirá en gasto alguno por la participación en este estudio.
7. Cualquier pregunta que quiera hacer con relación a su participación en este estudio deberá ser contestada por el Investigador Principal (Diego Valenzuela Pérez).
8. Los resultados de este estudio podrán ser publicados, pero su identidad no será divulgada o revelada, tomándose todas las medidas necesarias para proteger la confidencialidad de sus datos personales, clínicos y/o experimentales, a menos que sea solicitado por ley.
9. Usted será informado de cualquier hallazgo derivado de su participación en la investigación, que pueda cambiar su decisión de continuar en este estudio. El investigador puede retirarlo de esta investigación sin necesidad de su consentimiento, si entiende que existen circunstancias atendibles que así lo ameriten.

En el caso que producto de su participación en esta investigación usted resultase perjudicado(a) en su salud, el equipo de investigación tomará las medidas necesarias para orientarlo respecto a la atención y el tratamiento médico que corresponda. Este Consentimiento Informado será firmado en 2 copias, quedando una en su poder y otra en poder del Investigador Responsable. A continuación, se indican los datos de contacto del investigador responsable para aclarar sus dudas e inquietudes siempre que Ud. lo encuentre necesario.

Nombre del Investigador Responsable: Diego

Ignacio Valenzuela Pérez Teléfono: 65 2

482015

Correo electrónico: diegovalenzuela@santotomas.cl

<p>Declaro que leí este documento, estoy de acuerdo con lo expuesto y acepto participar de este estudio.</p>

Firma del participante del estudio

Ciudad y Fecha: _____ de _____ 20____

10.2. ANEXO 2: CARTA APROBACIÓN COMITE DE ÉTICA UNIVERSIDAD SANTO TOMÁS

Santiago, 29 de enero de 2018

CEC UST N°07/2018

Señores

Manuel Sillero, Danilo Gomes, Ciro Brito, Pamela Hernández

Magistrandos

Magister en Ciencias de la Actividad Física y Deporte Aplicadas

Puerto Montt

Presente

De nuestra consideración.

Por la presente, y luego de haber revisado el proyecto N° 82.17 para optar al grado de magister, titulado “Efecto agudo de la actividad termogénica de la grasa parda y del metabolismo basal inducida por cafeína”, les informo que este Comité ha resuelto **APROBAR** el proyecto en cuanto al resguardo de sus aspectos éticos.

Sin otro particular, le saluda atentamente,

Macarena Lucar A.
Presidenta

Comité de Ética Científico
Universidad Santo Tomás

CC: CEC