

Módulo 1: ¿Nutrición personalizada?

1.1 Medicina personalizada

1.1.1 ¿Qué es la medicina personalizada?

Vivimos en un mundo en donde cada vez se ofrecen más productos para satisfacer necesidades personales específicas. Ahora podemos diseñar nuestros propios zapatos, elegir la combinación de colores de una bicicleta nueva, enviar postales personalizadas, comprar camisas con nuestro nombre, etc. También hemos visto muchos cambios en la medicina. "Medicina de precisión" fue un término introducido en los EE.UU. para describir las soluciones médicas que se personalizan basándose en tests genéticos. La nutrición de precisión o medicina personalizada es un campo de la atención de la salud nuevo pero en rápido avance que tiene en cuenta la información clínica, genética, genómica y ambiental exclusiva de cada persona. En 2001 el Proyecto del genoma humano se lanzó (Lander et al., 2001; Venter et al., 2001) con el objetivo de secuenciar los tres millones de pares de bases del genoma humano en su totalidad. La posterior finalización de este trabajo en 2003 significó un importante avance científico, y muchos creyeron que esto revolucionaría la medicina a través de la posibilidad de identificar a los individuos con riesgo de enfermedad. El concepto de medicina personalizada surge a raíz de que las intervenciones específicas eran apuntadas solo a individuos con riesgos de enfermedad.

Los defensores de esta postura argumentan que la naturaleza de las enfermedades (incluida su aparición, su curso y la forma en que los pacientes podrían responder a los fármacos u otras intervenciones) es tan particular como las personas que las padecen. La medicina personalizada tiene que ver con hacer el tratamiento tan personalizado como la enfermedad. Esto implica identificar la información genética, genómica y clínica que permite hacer predicciones precisas sobre la susceptibilidad de una persona de desarrollar la enfermedad, el curso de la enfermedad y su respuesta al tratamiento. (Mirsaeidi, M. 2012, <https://bit.ly/2QM1pwy>).

Para que los proveedores de atención de la salud y sus pacientes utilicen la medicina personalizada de manera efectiva, estos hallazgos se deben traducir en pruebas de diagnóstico precisas y terapias orientadas. Esto ha comenzado a suceder en ciertas áreas, como la realización de pruebas genéticas a los pacientes para determinar su probabilidad de tener una reacción adversa grave a diversos fármacos contra el cáncer. (Gundert-Ramy, Dimovski, Gajovic, 2012, <https://bit.ly/2Bb5Jvp>).

Entre las ventajas específicas que la medicina personalizada puede ofrecerles a los

pacientes y los médicos se incluyen:

- "La habilidad de tomar decisiones médicas más informadas;
- Más probabilidades de obtener resultados deseados gracias a terapias mejor orientadas;
- Menos probabilidades de que existan daños colaterales;
- Foco puesto en la prevención y la predicción de enfermedades y no en la reacción a ellas;
- Una intervención más temprana de lo que era posible en el pasado en caso de enfermedad;
- Costos de atención de la salud reducidos" (Foroutan, 2015. <https://bit.ly/2QrvK45>).

Se puede utilizar la medicina personalizada para decidir si un paciente responderá de forma favorable o desfavorable a un fármaco específico. Un ejemplo de esto es el caso frecuentemente citado del fármaco trastuzumab (Herceptin) y el llamado test HER2/neu. El test HER2/neu se utiliza para determinar si el fármaco trastuzumab tiene probabilidades de ser efectivo en el tratamiento de una mujer con cáncer de mama. El trastuzumab solamente es efectivo en tumores con una sobreexpresión del receptor HER2/neu, algo visto en aproximadamente del 15 % al 20 % de los casos de cáncer de mama. En todos los demás casos, el fármaco no sirve. De este modo, un test simple puede reducir sustancialmente el costo de un tratamiento que de otra manera sería genérico.

Los tests genéticos también pueden ayudar a determinar si un paciente tendrá más probabilidades de una respuesta adversa grave a ciertos fármacos. Por ejemplo, los pacientes con HLA-B*1502 tienen más probabilidades que otros pacientes de tener reacciones peligrosas en la piel después de tomar el fármaco carbamazepina (usado para tratar la epilepsia). Un simple test HLA-B*1502 antes de comenzar el tratamiento con carbamazepina facilita el manejo de las reacciones adversas.

Estos son algunos ejemplos en donde los tests genéticos han mostrado valor. Sin embargo, hay mucho debate sobre su valor agregado y las limitaciones del abordaje. Un test genético ideal para fines clínicos tendría un 100 % de sensibilidad y especificidad, e identificaría un desorden genético con certidumbre (Coote & Joyner, 2015). "Además de esto, el test debería ser clínicamente realizable y proporcionar información que no podría obtenerse de otra manera en la práctica clínica normal".

Desafortunadamente, pocos marcadores genéticos tienen estas características. En general, la existencia de un polimorfismo genético o de un patrón haploide se asocia con tan solo un pequeño aumento en el riesgo de desarrollar alguna enfermedad o con una respuesta diferencial a un fármaco terapéutico. (Coote & Joyner, 2015. <https://bit.ly/2QMJlm5>).

El puntaje genético para distintas variantes de riesgo en general tampoco provee información de forma clínica. Por ejemplo, estos puntajes no son útiles para enfermedades complejas, como los trastornos cardiovasculares y la diabetes. En estas enfermedades existen amplias y conocidas interacciones entre el gen y el entorno, y las intervenciones conductuales han probado ser altamente efectivas para la reducción del riesgo de enfermedad del paciente. (Joyner & Paneth, 2015. <https://bit.ly/2UCLmAh>).

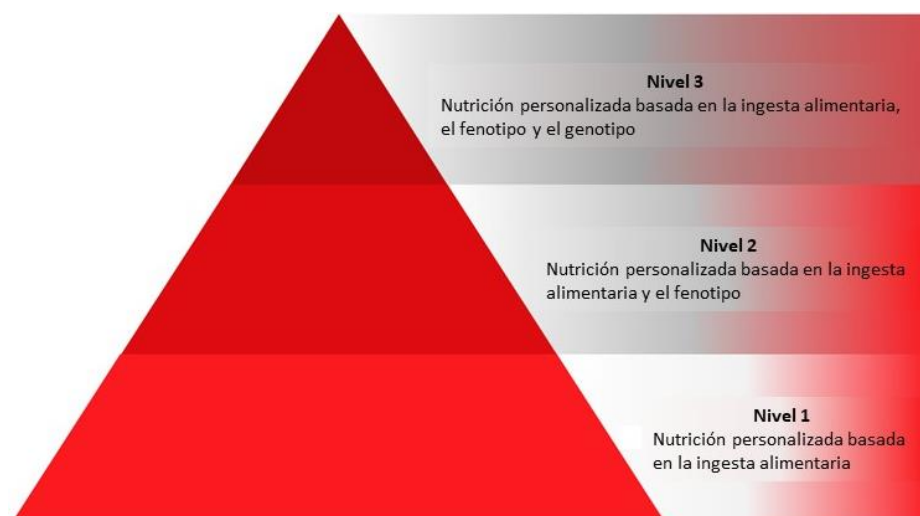
Es evidente a partir de estudios de migración humana que el entorno desempeña un rol fundamental en el desarrollo de muchas enfermedades, y no es solo la genética. Los patrones de enfermedad de, por ejemplo, la obesidad y la diabetes cambiaron a lo largo del tiempo con la migración. Nuestra actividad física y los hábitos alimentarios parecen tener efectos mucho mayores en el riesgo de enfermedad que solo los factores genéticos. "Algunas ideas novedosas también sugieren una herencia blanda con mecanismos como la programación materno-fetal que hace que los fenotipos humanos sean más complicados que simplemente ser algo basado en regiones de codificación del ADN" (Archer, 2015. <https://bit.ly/2QMF7uv>).

1.1.2 Nutrición personalizada para la salud

Poco después de la introducción de la medicina personalizada, este concepto evolucionó hacia el concepto de nutrición personalizada, donde el asesoramiento alimentario personalizado se proporcionaría a los individuos con base en su dieta y factores del estilo de vida (Gibney & Walsh, 2013). Hasta ese momento, el abordaje común de asesoramiento de salud pública incluía varias recomendaciones genéricas que eran iguales para todos. A veces se argumenta, y lo hacen especialmente los dietistas, que la nutrición personalizada no es nueva y se ha practicado durante muchos años antes de esto. Como veremos más adelante, esto puede ser correcto (al menos hasta cierto punto) porque hay distintos niveles de personalización en la medicina y en la nutrición.

Ronteltap et al. (Ronteltap, van Trijp, Berezowska, & Goossens, 2013) identificaron tres niveles distintos de nutrición personalizada. En la base encontramos el asesoramiento adaptado típico que un dietista daría según la ingesta alimentaria de un individuo. Por ejemplo, el análisis dietario revela que existe una ingesta baja de un nutriente, entonces se aumenta este nutriente en la dieta modificada o se suplementa si resulta difícil solucionar el problema con cambios en la dieta. El segundo nivel de la nutrición personalizada se basa en la dieta de un individuo, así como también en marcadores fenotípicos como las medidas antropométricas de marcadores bioquímicos sanguíneos. Un ejemplo de esto es un nivel bajo de vitamina D. Cuando se mide esto, es posible que se suplemente vitamina D3. El tercer nivel, lo más alto de la pirámide, se basa en los dos niveles anteriores, pero incluye información genotípica. Se utiliza un análisis de la información genética para proporcionar más información detallada sobre la "dieta ideal" y las "elecciones nutricionales ideales" de un individuo.

Figura 1: 3 niveles distintos de nutrición personalizada



Fuente: (Ronteltap et al., 2013)

Es común que los dietistas que trabajan en ámbitos clínicos proporcionen los dos primeros niveles de nutrición personalizada: asesoramiento nutricional basado en la información de la ingesta alimentaria, medidas antropométricas y mediciones químicas de la sangre. Sin embargo, a menudo se considera al tercer nivel como el nivel decisivo de la personalización, y hay menos disponibilidad de un servicio profesional que incluya la información sobre el genotipo (O'Donovan, Walsh, Gibney, Gibney, & Brennan, 2016). Habiendo dicho esto, varias empresas ahora apuntan a los consumidores directamente con los tests genéticos (el valor de dichos tests se analizará en una sección aparte acerca de tests directos al consumidor [DTC]).

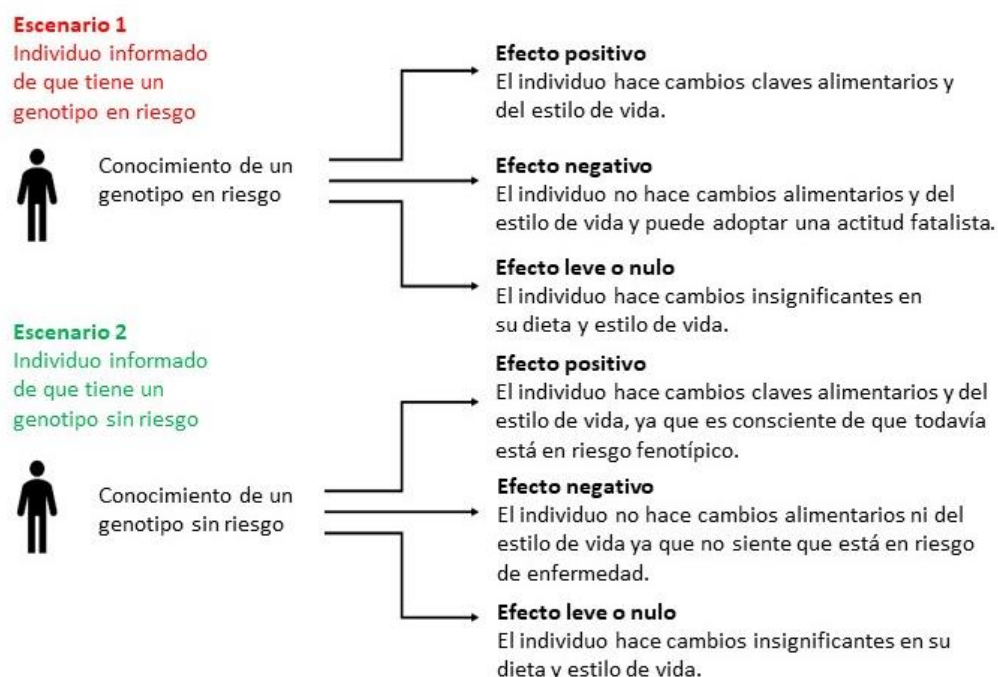
Algunas personas han sostenido que un asesoramiento basado en el genotipo es más importante en la modificación de una conducta que otro tipo de información. Este concepto ha sido llamado "excepcionalismo genético" (Green & Botkin, 2003). El conocimiento sobre el genotipo puede motivar a los individuos a hacer cambios favorables en su estilo de vida, contribuyendo de esta manera a la prevención de enfermedades (Hamburg & Collins, 2010). Otros han argumentado que también podría ser cierto lo contrario: un test genético podría tener como resultado una actitud fatalista, es decir, que el paciente reciba la información del genotipo y llegue a la conclusión de que "nada puede hacerse porque es genético". De hecho, Bouwman y te Molder (Bouwman & te Molder, 2009) llegaron a la conclusión de que los pacientes pueden adoptar una actitud fatalista y disminuir la autoeficacia. En este caso, los test genéticos tuvieron un efecto contrario al que se esperaba.

Hollands (Hollands et al., 2016) describió tres maneras en las que la información genética podría afectar la conducta (**Figura 1**, escenario 1): Primero, la comunicación del fenotipo y el riesgo de enfermedad puede motivar un cambio en la conducta, y puede hacerlo mucho más que cualquier otra información.

Segundo, el conocimiento de los riesgos genéticos puede desmotivar al individuo porque el componente genético puede sugerir que no hay nada que hacer al respecto. Tercero, es posible que saber el genotipo y los riesgos de la enfermedad

no tenga ningún impacto en el cambio de conducta en absoluto, o que los cambios sean mínimos (Hollands et al., 2016). Este modelo luego fue modificado por O'Donovan et al. (O'Donovan, Walsh, Gibney, Brennan, & Gibney, 2017), quienes sugirieron que en realidad la situación es un poco más complicada porque a veces un genotipo sin riesgo puede comunicar, y esto también puede conducir a 3 resultados diferentes. La Figura 2 describe los distintos escenarios.

Figura 2: Distintas maneras en que la información sobre el genotipo puede influir en la conducta.



Fuente: O'Donovan et al. 2017, p. 3.

Si bien la personalización se podría alcanzar tomando en cuenta las características dietarias, fenotípicas y genotípicas, la cuestión importante que se debe abordar es si la nutrición personalizada producirá cambios en la conducta mejores, más sostenidos o más beneficiosos, o si generará mayores ganancias en salud que el asesoramiento alimentario convencional. El hecho de que podamos medir algo no significa necesariamente que también sea mejor o siquiera útil.

- ¿Hay suficiente evidencia sobre la cual basar el asesoramiento alimentario basado en el genotipo? ¿Qué tan seguros podemos estar de que si medimos un cierto genotipo ellos también responderán mejor a ciertas intervenciones?
- Si las personas reciben asesoramiento basado en el genotipo, ¿hay más probabilidades de que cambien su conducta de maneras favorables que tengan como resultado mejoras en la salud?

a. ¿Hay suficiente evidencia sobre la cual basar el asesoramiento alimentario basado en el genotipo?

Esta pregunta exige la comprensión de la evidencia sobre la que se basa dicho asesoramiento. Necesitamos comprender la solidez de la evidencia antes de poder

sacar conclusiones firmes y dar un asesoramiento bien informado. Hay diversos niveles de evidencia que se requieren para formar una imagen completa y dar un buen asesoramiento. Finalmente, necesitamos saber que el riesgo de una enfermedad está relacionado con factores genéticos que modulan las respuestas biológicas individuales a ciertos nutrientes.

1. Necesitamos evidencia de que algún factor esté relacionada con una reducción en el riesgo de desarrollar una enfermedad: por ejemplo, una ingesta alimentaria alta de aceite de pescado está asociada con un menor riesgo de enfermedad cardiovascular.
2. Luego, necesitamos comprender el mecanismo, de modo que podamos estudiar la causalidad en estudios experimentales. En el ejemplo anterior, se ha postulado que la ingesta de ácido eicosapentaenoico (AEP) y ácido docosahexaenoico (ADH) puede reducir los niveles de triglicéridos (TG) en sangre, lo cual puede reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular.
3. Luego, necesitamos evidencia de estudios que muestren que ciertos genotipos generarán distintas respuestas a la intervención nutricional. Existe evidencia de que algunas personas responden favorablemente a la ingesta de AEP y ADH bajo condiciones controladas. Sin embargo, también hay evidencia considerable de que algunas personas pueden tener los TG aumentados como resultado de la ingesta aumentada de AEP/ADH.
4. Luego necesitaríamos estudios de intervención en donde individuos con distintos genotipos reciban tratamientos similares y los efectos se comparen con un placebo.
5. Estudios adicionales deberían investigar las relaciones de la respuesta a las dosis, excluir otros factores genéticos que podrían desempeñar un rol, etcétera. Desde luego, también está el riesgo de que una intervención para reducir el riesgo para una enfermedad en particular pueda aumentar de manera inadvertida el riesgo de otra, y esto también se debería estudiar. Por ejemplo, excluir ciertos alimentos de la dieta podría ayudar con algunos síntomas, pero podría causar otros problemas imprevistos a largo plazo.

Es obvio que necesitamos construir una base sólida con múltiples estudios, y a menudo de gran escala, antes de que podamos decir con seguridad que los individuos con distintos fenotipos deberían alimentarse de manera diferente para reducir el riesgo de enfermedad. A menudo estos estudios no están disponibles, y harán falta muchos años y mucho financiamiento antes de que estos estudios se realicen, y en muchos casos es posible que nunca se lleven a cabo.

b. ¿Hay más probabilidades de que las personas cambien su conducta de maneras favorables que tengan como resultado mejoras en la salud?

La posibilidad de que la información sobre el genotipo de una persona genere más cambios positivos en la conducta que los abordajes tradicionales todavía está sujeta a mucho debate. Los estudios han producido resultados variados, encontrándose algunos que muestran mejoras, algunos que no muestran ninguna diferencia y algunos que muestran efectos negativos. Es difícil sacar conclusiones firmes de los estudios existentes, pero una conclusión parece justificada: no hay evidencia convincente de que un test genético genere mejoras superiores en la conducta (Celis-Morales, Lara, & Mathers, 2015).

1.1.3 Nutrición deportiva personalizada

Existen muchas similitudes entre la nutrición personalizada y la nutrición deportiva personalizada. La principal diferencia es que la meta y, por lo tanto, la medida del resultado de la nutrición personalizada por lo general es "la salud", mientras que la meta de la nutrición deportiva está principalmente relacionada con "el rendimiento". Es posible ver una tendencia en las recomendaciones de la nutrición deportiva que han evolucionado de recomendaciones genéricas a recomendaciones más específicas y flexibles. Podemos ilustrar esto con un ejemplo de recomendaciones sobre carbohidratos.

En la década de 1980, era común que se recomendaran dietas con 65-70 % de energía derivada de carbohidratos (Costill, 1988; Costill & Miller, 1980). Si bien era claro para los autores que esto se aplicaba a deportistas serios que realizaban ejercicio con agotamiento de glucógeno regularmente, estos resultados se extrapolaron a todos los deportistas en los medios populares.

Un ejemplo de esto es si miramos las directrices del Comité Olímpico Internacional (COI) de 1991 (Devlin & Williams, 1991), la recomendación era la siguiente: "En los eventos deportivos de alta intensidad y larga duración (como deportes de múltiples sprints y deportes de resistencia) el rendimiento generalmente está limitado por la disponibilidad de carbohidratos. Las dietas altas en carbohidratos (incluso superiores a los dos tercios de la energía total) maximizan los reservorios de carbohidratos (glucogénicos) y mejoran el rendimiento en dicha actividad. Una dieta alta en carbohidratos también es necesaria para mantener el entrenamiento de alta intensidad diariamente". Los requerimientos de carbohidratos generalmente se expresaban como un porcentaje de la ingesta de energía diaria. La población promedio tiene una ingesta de aproximadamente 45 a 50 % de carbohidratos; a los deportistas se les recomendaba estar en el rango del 60 al 70 %.

La expresión de las necesidades de carbohidratos en porcentajes se eliminó varios años después, y estas necesidades se expresaron en g/kg de peso corporal.

En el año 2003, la reunión de consenso del COI sobre nutrición deportiva determinó que:

"Los deportistas deben aspirar a alcanzar ingestas de carbohidratos que cumplan con los requerimientos de combustible de su programa de entrenamiento y que optimicen la restitución de las reservas musculares de glucógeno entre los ejercicios. Se pueden proporcionar recomendaciones generales, pero deben ajustarse con consideración individual de los requerimientos de energía total, las necesidades específicas de entrenamiento y la retroalimentación del rendimiento del entrenamiento:

Recuperación diaria: duración moderada/entrenamiento de baja intensidad: de 5 a 7 g × kg⁻¹ × día⁻¹

Recuperación diaria: entrenamiento de resistencia moderado a intenso: de 7 a 12 g × kg⁻¹ × día⁻¹

Recuperación diaria: programa de ejercicio extremo (4 a 6 horas o más por día): de 10 a 12 g × kg⁻¹ × día⁻¹

En 2009 las directrices cambiaron a las siguientes:

Recomendaciones de carbohidratos para el rango de deportistas de 6 a 10 g/kg de peso corporal. Los carbohidratos mantienen los niveles de glucosa en sangre durante el ejercicio y reemplazan el glucógeno muscular. La cantidad requerida depende del gasto energético total diario del deportista, el tipo de deporte, el sexo y las condiciones ambientales". (Rodríguez, DiMarco, Langley, 2010, <https://bit.ly/2QrqcGJ>).

En estas directrices se reconoció que distintos grupos de deportistas pueden tener necesidades diferentes, y estas necesidades pueden cambiar con entornos cambiantes.

En 2016:

"Se pueden dar directrices generales para la ingesta de carbohidratos recomendada a fin de facilitar la alta disponibilidad de carbohidratos para sesiones de competición y de entrenamiento concretas, según el tamaño corporal del deportista (un indicador aproximado del tamaño de las reservas musculares) y las características de la sesión.

Baja: actividades de intensidad baja o basadas en destrezas: de 3 a 5 g/kg/día.

Moderada: programa de ejercicios moderado (p. ej. ~1 hora por día): de 5 a 7 g/kg/día.

Moderada a alta: ejercicio de intensidad moderada a alta de 1 a 3 horas: de 6 a 10 g/kg/día.

Muy alta: ejercicio de intensidad moderada a alta de 4 a 5 horas por día de compromiso extremo: de 10 a 12 g/kg/día".

Por lo tanto, generalmente, se recomienda una mayor ingesta de carbohidratos cuando aumentan la intensidad y la duración del ejercicio, pero las recomendaciones también establecen que:

"Durante otras sesiones del programa de entrenamiento, puede ser menos importante alcanzar una alta disponibilidad de carbohidratos, o puede que se encuentre cierto valor en ejercitar intencionalmente con baja disponibilidad de carbohidratos para mejorar el estímulo del entrenamiento o la respuesta adaptativa.

Se pueden usar diversas tácticas para permitir o promover la baja disponibilidad de carbohidratos, entre ellas, la reducción de la ingesta total de carbohidratos o la manipulación del tiempo de entrenamiento en relación a la ingesta de carbohidratos (p. ej., entrenar en un estado de ayuno, realizando dos series de ejercicio muy seguidas sin oportunidad de reabastecimiento entre las sesiones".

Entonces, esencialmente las recomendaciones evolucionaron lentamente de recomendaciones de alta ingesta de carbohidratos bastante estáticas y genéricas (sin especificar el deportista o las metas de ese deportista) a recomendaciones de ingesta de

carbohidratos dependientes del nivel de actividad y a un abordaje de nutrición periodizada (A. E. Jeukendrup, 2017. <https://bit.ly/2RPp3W5>).

De la misma manera, las recomendaciones de ingesta de carbohidratos durante el ejercicio han evolucionado de manera semejante. Inicialmente el consejo era ingerir algunos carbohidratos durante el ejercicio; luego las cantidades se especificaron (de 30 a 60 gramos), pero esto se realizó sin mencionar el evento, el deportista y la meta. Posteriormente se desarrollaron directrices más detalladas (A. Jeukendrup, 2013) que tenían en cuenta la duración de la actividad, las metas del deportista y, en cierta medida, el nivel del deportista. La personalización en la nutrición deportiva significa adaptarla a las necesidades y las metas individuales del deportista.

Cuando se utiliza la nutrición personalizada en el contexto del deporte, se vuelve todavía más complicado y hay incluso menos evidencia, proviniendo la evidencia existente en su mayoría de estudios a pequeña escala.

La evidencia que necesitaríamos aquí es la siguiente:

- Una intervención nutricional puede afectar el rendimiento (por ejemplo, la cafeína [5 mg/kg 1 hora antes del ejercicio] puede mejorar el rendimiento contrarreloj de ciclismo de 1 h).
- Hay respondedores y no respondedores (la mayoría de los deportistas responderá, pero algunos pueden experimentar efectos negativos o puede que no noten gran parte de los efectos de la cafeína).
- Esto está relacionado con el genotipo (se han identificado genes asociados con distinto metabolismo de la cafeína).
- Los deportistas con ciertos genotipos responden mejor a un tratamiento que otros (todavía faltan estos estudios, y las conclusiones se extrapolaron).

Es importante notar que el "rendimiento" es complejo, y generalmente solo medimos mediciones sustitutas del rendimiento y esperamos que esto se traduzca en beneficios reales en el rendimiento. Si el rendimiento se definiera de manera diferente, por ejemplo, rendimiento en deportes de equipo, rendimiento en destrezas o rendimiento en sprints, las conclusiones podrían diferir significativamente.

De estos ejemplos queda claro que las necesidades nutricionales de un deportista pueden variar enormemente según el nivel del deportista, las metas de ese deportista, las condiciones ambientales, etc. La personalización, por lo tanto, se debe basar principalmente en estos factores. Sin embargo, hay mucha discusión acerca de la personalización con base en el genotipo, y varias empresas han ofrecido tests DTC a los deportistas. Analizaremos los tests DTC como parte de la nutrición personalizada para los deportistas más detalladamente. Como veremos, hay poca o nula evidencia de que dicha personalización adicional sea significativa o útil. Sin embargo, hay varios ejemplos en los que el genotipo podría, al menos en teoría, generar un asesoramiento nutricional diferencial para los deportistas. Aquí analizaremos brevemente los genes involucrados en el metabolismo de las grasas y los genes involucrados en el metabolismo de la cafeína.

Metabolismo de las grasas

En varios estudios hemos observado diferencias notables en el metabolismo de las grasas entre individuos, especialmente durante el ejercicio (Randell et al., 2017;

Venables, Achten, & Jeukendrup, 2005). Roke et al. (Roke, 2017) identificaron que los individuos con mayor oxidación de grasas en el cuerpo entero en reposo fueron importantes portadores del *gen FADS2* (involucrado en la codificación de enzimas responsables de la producción endógena de omega 3) y tuvieron una eficiencia de conversión de ácido alfa-linolénico (un precursor para la producción endógena de omega 3) aumentada. De la misma manera, se ha informado que varios polimorfismos de nucleótido único son responsables de más del 30 % de la variación en el cambio de la concentración de triglicéridos circulantes después de un programa de entrenamiento de resistencia longitudinal (Sarzynski et al., 2015), que a su vez se podría relacionar con las tasas de oxidación de grasas. Por lo tanto, no es impensable que ciertos genes estén relacionados con las diferencias en el uso de sustratos en reposo y durante el ejercicio.

Sin embargo, muchos otros factores afectan el metabolismo de las grasas. La investigación de los genes que están relacionados con el metabolismo de las grasas todavía es incipiente y, por esto, desde un punto de vista práctico, hay poco que podamos aprender de la medición de dichos genes. Por lo tanto, llegar a la conclusión de que, por ejemplo, una dieta baja o alta en carbohidratos es más adecuada para un individuo es prematuro, y la recomendación de la ingesta alta o baja de carbohidratos depende más de las metas a corto y a largo plazo del individuo, como así también de la carga de entrenamiento y otras variables.

Cafeína

El efecto del genotipo en los efectos ergogénicos de la cafeína representa sin duda el mejor ejemplo que tenemos en la ciencia del deporte de cómo la medición de un gen podría generar un asesoramiento nutricional personalizado. Analizamos dos genes que afectan la manera en que los individuos responden a la cafeína. Hay varios estudios que respaldan esta idea, y el rol de estos genes es bastante claro. Sin embargo, incluso en este ejemplo, en donde tenemos una cantidad relativamente grande de estudios, tenemos resultados conflictivos, posiblemente como resultado de pequeños estudios y diseños de estudios variables. ¿Y si fuera difícil sintetizar directrices significativas y pudiéramos quizás obtener una mejor respuesta a través de prueba y error o preguntándole a alguien si responde bien a la cafeína?

1.1.4 Problemas con la interpretación de respuestas variables

Las respuestas variables en el rendimiento (y en otras medidas de resultados) son comunes en los estudios y en las competiciones de la vida real. A veces, estas diferencias se interpretan a nivel individual: este deportista no mejoró con este tratamiento, y aquel deportista sí lo hizo. En ocasiones, se los llama respondedores y no respondedores, que actualmente se han convertido en términos de moda en el campo de la ciencia del deporte. Si un estudio no muestra diferencias en promedio, la gente comienza a ver las respuestas individuales. "Algunos individuos habrán mejorado como resultado de un tratamiento, programa de entrenamiento o suplemento. Algunos otros muestran un deterioro. En promedio, no hay diferencia". (Jeukendrup, 2015, <https://bit.ly/2Gf91DM>).

Por ejemplo, anteriormente analizamos las respuestas individuales a la cafeína. A los que mostraron efectos positivos se los denomina rápidamente respondedores, y los que no mostraron ningún efecto, o que incluso mostraron efectos negativos, son los no respondedores. Consideremos la siguiente situación. Tenemos una dieta que suponemos que mejorará el rendimiento en comparación con una dieta de control. Los resultados no muestran diferencias en promedio, pero algunos responden mejor con la nueva dieta y otros tuvieron un mejor rendimiento con la dieta de control. Si ahora etiquetan al individuo que responde de manera positiva como un respondedor, hacen una suposición muy importante.

A saber, que este individuo siempre responderá de la misma manera a esa dieta. Lamentablemente, es posible que esto no sea cierto. Cualquier deportista o entrenador puede decirles que el rendimiento varía de un día al otro. Algunos días son mejores que otros. Hay días activos e inactivos y, por lo general, son notoriamente difíciles de predecir". (Jeukendrup, 2015, <https://bit.ly/2Gf91DM>).

Entonces, cuando algunos individuos muestran una respuesta positiva, esto podría deberse, al menos en parte, a que tienen un día "activo", y los que tuvieron una respuesta negativa pueden haber tenido un día "inactivo". Si se usan mediciones y tests que tienen una gran variabilidad diaria, estas diferencias pueden ser considerables. Por ejemplo, si usamos un test de ciclismo hasta el agotamiento a una intensidad moderada, sabemos que hay una variación diaria muy grande. La misma persona con la misma dieta se puede tener un rendimiento mucho mejor un día en comparación con otro.

Entonces, la respuesta positiva o negativa puede haber sido un resultado de la variación diaria en lugar de deberse a diferencias en las respuestas individuales. También es posible que el equipo mida de una manera levemente distinta un día en comparación con el día siguiente. Esto no tiene nada que ver con el genotipo.

Un estudio solo puede determinar realmente que alguien es un respondedor o un no respondedor al mostrar que los efectos observados son continuamente negativos o continuamente positivos para esa persona. Muy pocos artículos que analizan a los respondedores y a los no respondedores no tienen ensayos múltiples para proporcionar esta evidencia. Por lo tanto, no se justifica referirse a estos individuos como respondedores y no respondedores.

La próxima vez que lean sobre respondedores y no respondedores, háganse estas preguntas:

- ¿Conocemos la variación diaria de la medición (variación que existiría si el tratamiento fuera el mismo)?
- ¿Basaron las conclusiones de los respondedores y no respondedores en mediciones repetidas o simplemente en una medición por tratamiento?

- Estoy seguro de que hay respondedores y no respondedores en muchos casos, y tiene sentido usar los términos. Sin embargo, los términos con frecuencia se usan sin evidencia suficiente. (Jeukendrup, 2015, <https://bit.ly/2Gf91DM>).

Atkinson y Batterham (Atkinson & Batterham, 2015) escribieron una excelente revisión de este tema.

1.2 Nutrición deportiva personalizada

1.2.1 ¿Tests directos al consumidor o un abordaje diferente?

Los tests directos al consumidor (DTC) se han popularizado. Si bien los tests genéticos para fines de diagnóstico se realizan mayormente en instituciones médicas selectas con experiencia existente e instalaciones de investigación amplias (a medida que avanzan las tecnologías), varias empresas están desarrollando autodiagnósticos. Estas empresas ahora ofrecen tests genéticos (DTC). Se puede adquirir un kit para test de saliva por tan solo £ 60, (USD 80, 70 euros). Una muestra de saliva se envía a la empresa y se pasa a través de un chip genético, "y se devuelven información ancestral y más de 200 informes de salud que indican el riesgo del individuo de contraer o portar la mutación genética para una enfermedad como la fibrosis quística o el cáncer de mama, o su respuesta a las terapias con fármacos". (Hof, 2014. <https://bit.ly/2PxAuQp>). Algunas de estas empresas recibieron un tirón de orejas por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), quien reiteró que un dispositivo médico que proporciona diagnósticos de enfermedad está sujeto a la aprobación explícita de la FDA. Otras firmas ofrecen tests genéticos a través de médicos que eluden el tema de la aprobación de la FDA.

El Proyecto del genoma humano y las continuas mejoras en las tecnologías de secuenciación del ADN han revolucionado la identificación de los trastornos genéticos. Estos "avances tecnológicos han transformado radicalmente los tests genéticos de una tarea cara y agobiante a una opción rápida y menos costosa para muchos propósitos. Se ha descubierto que la utilidad de la secuenciación de 'última generación' establece el diagnóstico para cientos de trastornos genéticos". (Lindor, Thibodeau, Burke, 2017. <https://bit.ly/2QQ7iJg>).

"La disponibilidad de información genómica ha conducido a la pregunta de si habría un beneficio clínico de la secuenciación del genoma de individuos que no están buscando un diagnóstico" (Lindor, Thibodeau, Burke, 2017. <https://bit.ly/2QQ7iJg>).

¿El diagnóstico genómico en personas generalmente saludables podría proporcionar conocimientos anticipados para el cuidado de su salud? Aparte de las cuestiones éticas obvias, estos métodos también han recibido críticas porque hay pocos estudios y poca evidencia en los que basar las conclusiones y el asesoramiento.

Estos tests ahora se están ofreciendo a los deportistas con el interés puesto principalmente el rendimiento más que la salud general. En este campo, prácticamente no hay estudios y, por lo tanto, es todavía más difícil sacar conclusiones con seguridad. A los tests actuales les falta especificidad, sensibilidad y capacidad explicativa. Con empresas que van directamente a los consumidores sin la ayuda de un profesional médico u otro experto, la interpretación de los resultados del análisis genético queda en manos de la empresa o el consumidor. El consumidor generalmente no está preparado para comprender las limitaciones de las técnicas y, por lo tanto, es fácil ver cómo los resultados se sobreinterpretan o subinterpretan. Además, es probable que las empresas tengan distintos niveles de control de calidad. Esto se ilustra con ejemplos que se pueden encontrar fácilmente en internet. Una periodista solicitó kits de tests de varias empresas y envió su muestra de saliva para el análisis. Los resultados no fueron totalmente sorprendentes: estaban lejos de ser uniformes y diferían considerablemente entre las empresas. Las conclusiones y recomendaciones variaban ampliamente y, en algunos casos, se contradecían. Estos es lo que sucede con los tests y, por lo tanto, es importante ser consciente de estas limitaciones. Si alguien puede interpretar el resultado con este contexto, la información puede ser interesante y divertida, pero ¿qué pasa si las personas no tienen el contexto?

Los tests DTC se están desarrollando en la dirección correcta. Los tests DTC 2.0 están más regulados, tienen mayor integración médica (experta), más control de calidad del proceso analítico, requieren validación de la comprensión del usuario. Sin embargo, la regulación más estricta muy probablemente estará reservada para las categorías de alto riesgo. El deporte no entra en esas categorías.

Para producir un asesoramiento significativo para un deportista basado en pruebas genéticas, debemos comprender la relación entre los genes relevantes, el nutriente y el rendimiento. Dichos estudios son escasos y en muchos casos inexistentes y, por lo tanto, nuestro conocimiento sobre las interacciones gen-nutriente-ejercicio (conocido como nutrigenómica) es muy limitado. El camino para descubrir los efectos de la interacción gen-nutriente en el rendimiento es complejo. Es claramente una línea de investigación exigente debido a los rigurosos controles necesarios en todos los aspectos de una intervención; el gran tamaño de la muestra necesario, puesto que estamos lidiando con la expectativa de un tamaño de efecto pequeño; y los altos costos de la investigación. El avance en la nutrición deportiva personalizada puede ocurrir solo si estamos comprometidos con la investigación humana cuidadosamente planificada y bien ejecutada en el futuro. (Parker, 2018. <https://bit.ly/2Bnrj07>).

1.2.2. Personalizar en función de lo que realmente importa

Pongamos un ejemplo. Las recomendaciones actuales para la ingesta de carbohidratos están entre 0 y 90 gramos por hora de ejercicio según las metas, el nivel del deportista y la duración del ejercicio. Este es un rango muy grande. A partir

de estudios de investigación sabemos que durante el ejercicio prolongado hay una relación entre la dosis y la respuesta (es decir, 60 g/h generarían un mejor rendimiento que 30 g/h, por ejemplo). Es posible que las diferencias genéticas entre los individuos afecten la respuesta a la alimentación con carbohidratos. Algunos pueden beneficiarse más que otros. Sin embargo, esto es pura especulación porque no tenemos datos para respaldar esta hipótesis. Podríamos teorizar sobre qué genes podrían ser responsables de posibles diferencias en respuesta a la misma ingesta de carbohidratos. No obstante, en los estudios las respuestas han sido bastante similares entre los individuos, e incluso si existieran diferencias genéticas, estas serían pequeñas. Las diferencias en el rendimiento entre las tasas de ingesta de carbohidratos comprendidas entre los 30 g/h y los 60 g/h tendrían una magnitud bastante más grande. Por lo tanto, es justo concluir que, al menos en este ejemplo en particular, los demás factores superan ampliamente la influencia de un componente genético.

Si bien puede ser demasiado temprano para basar el asesoramiento en la información genómica, la nutrición personalizada en los deportes podría tener un significado ligeramente diferente. Prescribir la nutrición adecuada a un deportista depende mucho más de otros factores como la intensidad y la duración del ejercicio que de las diferencias genéticas entre las personas. En nuestra definición de nutrición personalizada, todos los factores que influyen en las necesidades nutricionales de un individuo se deberían tener en cuenta para elaborar un plan nutricional personalizado.

Factores que se deben considerar en un plan de nutrición personalizado:

LAS METAS

- Ganar, récords personales, rendimiento óptimo
- Alcanzar la línea de llegada
- Perder peso
- Salud
- Aumentar la masa muscular

EL EVENTO

- Duración del ejercicio
- Intensidad del ejercicio
- Deporte
- Posición de juego en los deportes de equipo
- Disciplina
- Actividad
- Carrera
- Entrenamiento

EL INDIVIDUO

- Genética
- Masa corporal
- Estado de aptitud física
- Diferencias en la tasa de sudoración
- Diferencias en el metabolismo
- Diferencias en las preferencias
- Diferencias en las tolerancias

EL ENTORNO

- Clima
- Altitud

Aquí analizaremos algunos de los factores enumerados anteriormente. Desde luego, la meta del deportista es uno de los factores principales: quizás el más importante. Si la meta de una persona es perder peso o aumentarlo, el abordaje puede ser el opuesto. Si un deportista de resistencia desea quemar grasa o entrenar su capacidad de oxidar grasas, el abordaje será diferente al de alcanzar un rendimiento óptimo. Un corredor de triatlón puede querer batir su mejor marca personal en una carrera o quizás solo quiera alcanzar la línea de llegada en una pieza. La estrategia nutricional puede ser bastante diferente.

Luego, se tiene que considerar el evento: si es un entrenamiento o una carrera, de alta o baja intensidad, de corta o larga duración. Esto determinará el gasto energético, pero también el uso de sustratos. Determinará si la nutrición puede tener un efecto en el rendimiento o no. En un deporte de equipo podemos tener distintos jugadores con distintas necesidades. La más obvia es un arquero de fútbol que tendrá necesidades distintas a las de un centrocampista. Un jugador atacante puede tener necesidades diferentes a las de un defensor.

Luego está el individuo mismo. El peso corporal y la composición corporal afectarán las necesidades nutricionales, pero también el nivel del deportista. Un futbolista recreacional probablemente necesitará menos energía que un futbolista profesional. Los individuos tienen distintas tasas de sudoración incluso con la misma intensidad de ejercicio y las mismas condiciones climáticas. Entonces, necesitamos considerar las tasas de sudoración individuales. Los individuos también pueden diferir en su metabolismo. Si bien los estudios confirman estas diferencias, hay menos evidencia actualmente que sugiera distintas necesidades nutricionales, pero ciertamente no es impensable.

Otro factor realmente importante son las preferencias y las tolerancias personales. Las alergias y las intolerancias tienen que formar parte de la personalización, por supuesto, una vez que se hayan comprobado médicamente.

Los problemas gastrointestinales son un problema común en el deporte, especialmente durante el ejercicio de muy alta intensidad o de larga duración. Para minimizar el riesgo de desarrollar problemas gastrointestinales, es importante descubrir si los alimentos influyen en estas molestias y, si lo hacen, qué alimentos se deberían evitar para minimizar el riesgo. Esto será sumamente individual.

Las preferencias personales son importantes. Esto incluye el sabor del alimento del producto (perfil de sabor). Las diferencias culturales se deben tener en cuenta. Pero también debemos trabajar en soluciones personalizadas para los jugadores para metas comunes. Por ejemplo, si recomendamos una ingesta de 45 gramos de carbohidratos en el entretiempo, algunos jugadores pueden querer tomarlos en forma de bebida, otros como gel y agua, y otros en forma de alimentos sólidos. Hay muchas maneras de alcanzar esta meta, y cada jugador puede querer llegar a la meta de una manera ligeramente diferente.

La dificultad práctica de la personalización en un deporte de equipo es evidente. No es posible cocinar de manera diferente para cada jugador del equipo. Por lo tanto, podemos trabajar con bufés y proporcionar una variedad de opciones junto con un programa educativo para ayudar a los jugadores a que hagan las elecciones correctas.

Resumen

El concepto de medicina "personalizada" se está extendiendo al campo de la nutrición. Actualmente se admite que los nutrientes (es decir, los macronutrientes y los micronutrientes) alteran los procesos moleculares como la estructura del ADN, la expresión génica y el metabolismo, y dichos procesos a su vez podrían alterar la iniciación, el desarrollo y el avance de la enfermedad.

Indudablemente, también hay vínculos con el rendimiento humano y, por lo tanto, la nutrición personalizada está ganando fuerza dentro del campo de las ciencias del deporte. La variación genética individual puede influir en la manera en que el organismo asimila, metaboliza, almacena y excreta los nutrientes, y esto a su vez podría tener efectos en la adaptación, el rendimiento o la recuperación.

Si bien el uso de la nutrigenómica en la nutrición deportiva podría potencialmente ser el futuro, es importante reconocer que la nutrigenómica en el deporte es incipiente y existen varias limitaciones inconvenientes que actualmente hacen que esta técnica sea menos útil. Por otro lado, los estudios han demostrado otras maneras de personalizar la nutrición en modos que tienen en cuenta las metas del individuo, la intensidad y la duración del ejercicio, las condiciones climáticas y otros factores que influyen en las necesidades nutricionales del individuo. Esta es una forma diferente de considerar las necesidades nutricionales de los individuos que es más simple y quizás más relevante para el deportista. Si bien hay ciertos avances en este campo, hay mucho por descubrir y mucho trabajo que necesita realizarse antes de que podamos hacer que la "nutrición deportiva personalizada" sea accesible a todos los deportistas.

1.2.3 Los mitos de la personalización

Uno puede preguntarse por qué analizamos los mitos; por qué gastar tiempo en cosas que no funcionan o cosas que son fraudes. La respuesta es que estos mitos y fraudes forman parte de la realidad, y cuando los deportistas vienen con preguntas sobre dietas de moda, suplementos mágicos o ciencia ficción nutricional, debemos estar preparados con una respuesta. Los mitos analizados en este curso son los comunes en un entorno de deportes de equipo, y el análisis debería ayudar al lector a disipar los mitos en una etapa temprana con evidencia sólida basada en argumentos que tengan sentido para el deportista.

El mito de la dieta del tipo sanguíneo

La dieta del tipo sanguíneo parece ser la dieta personalizada decisiva. Una relación entre el grupo sanguíneo ABO y la dieta fue propuesta por P. J. D'Adamo en su libro "Eat Right For Your Type" publicado en 1996. Las "dietas del tipo sanguíneo" han ganado

atención generalizada del público con más de 7 millones de copias vendidas en más de 60 idiomas, y formaron parte de la lista de libros más vendidos del New York Times.

En este libro, D'Adamo afirma que la dieta óptima para cualquier individuo depende del grupo sanguíneo ABO de la persona. Cada tipo sanguíneo supuestamente representa rasgos genéticos de nuestros ancestros, incluida la dieta que desarrollaron para prosperar. (Wang, García-Bailo, Nielsen, El-Sohemy, 2014. <https://bit.ly/2LqfeOD>).

Este es un ejemplo de lo que se supone que cada tipo sanguíneo debe comer:

Grupo A: Llamado el agrícola o cultivador. Las personas que son tipo A deberían comer una dieta rica en plantas y completamente libre de carnes rojas "tóxicas". Esto se asemeja bastante a una dieta vegetariana.

Grupo B: Llamado el nómada. Estas personas pueden comer plantas y la mayoría de las carnes (excepto pollo y cerdo) y también pueden comer algunos lácteos. Sin embargo, deberían evitar el trigo, el maíz, las lentejas, los tomates y algunos otros alimentos.

Grupo AB: Llamado el enigma. Descripto como una mezcla entre los grupos A y B. Entre los alimentos que deben ingerir se incluyen mariscos, tofu, lácteos, legumbres y granos. Deberían evitar los porotos, el maíz, la carne vacuna y el pollo.

Grupo O: Llamado el cazador. Esta es una dieta alta en proteína basada mayormente en carne, pescado, aves, ciertas frutas y vegetales, pero limitada en granos, legumbres y lácteos. Se asemeja bastante a la dieta paleo.

D'Adamo también recomienda diversos suplementos para ayudar con los problemas estomacales y otros inconvenientes que, según dice, las personas con grupo O tienden a padecer.

Por lo tanto, la "dieta del tipo sanguíneo" le recomienda a los individuos que se alimenten según su grupo sanguíneo ABO a fin de mejorar su salud y disminuir el riesgo de enfermedades crónicas, tales como las enfermedades cardiovasculares". (Wang, García-Bailo, Nielsen, El-Sohemy, 2014. <https://bit.ly/2LqfeOD>).

Hasta aquí, la teoría. Ahora, ¿dónde está la evidencia? Hasta hace poco, estas afirmaciones eran todas teorías y no existía ninguna evidencia. Esto no frena a los que creen que la ausencia de evidencia no es lo mismo que la evidencia de la ausencia.

Por lo tanto, los investigadores de la Universidad de Toronto se embarcaron en un estudio a gran escala con 1455 participantes para ver si había algún fundamento en la dieta del tipo sanguíneo. Los autores llegaron a una conclusión clara: "La forma en que un individuo responde a cualquiera de estas dietas no tiene absolutamente nada que ver con su tipo sanguíneo y tiene mucho que ver con su habilidad para adherirse a una dieta sensata vegetariana o baja en carbohidratos". (Wang, García-Bailo, Nielsen, El-Sohemy, 2014. <https://bit.ly/2LqfeOD>).

Los investigadores tomaron una población existente compuesta en su mayoría por jóvenes y adultos sanos que proporcionaron información detallada sobre sus dietas habituales y proporcionaron sangre en ayunas que se utilizó para aislar ADN con el fin de determinar su tipo sanguíneo ABO y el nivel de factores de riesgo cardiometabólico, como la insulina, el colesterol y los triglicéridos. Se calcularon las puntuaciones de la dieta con base en los alimentos enumerados en "Eat Right For

Your Type" para determinar la adherencia relativa a cada una de las cuatro dietas del tipo sanguíneo.

Las asociaciones observadas entre cada una de las cuatro dietas del tipo sanguíneo (A, B, AB, O) y los marcadores de salud fueron independientes del tipo sanguíneo de la persona.

Hay muchas más de estas dietas y otros planes de nutrición "personalizados" que no se basan en la evidencia y están más impulsados por el marketing y las finanzas que por la ciencia. Por ejemplo, el análisis de cabello para darles a los deportistas un plan de nutrición personalizada acompañado por suplementos "especiales" de la empresa es un ejemplo de esto. U otro ejemplo podría ser el de algunos de los tests no clínicos para alergias o intolerancias (generalmente tests de IgG) que están disponibles. Esto se analizará en la siguiente sección.

Hay muchas más de estas dietas que hacen afirmaciones profundas, pero que no proporcionan evidencia real. La evidencia utilizada con frecuencia se basa en el uso selectivo de la literatura o en la pseudociencia, o incluso se fabrica.

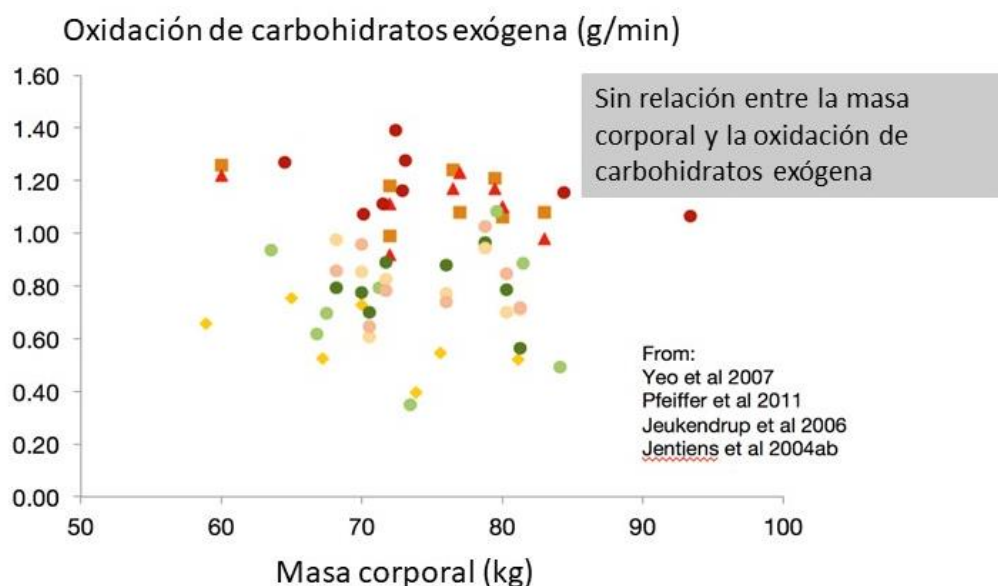
1.2.4 Volver a lo básico

Hablamos mucho de la personalización y de su importancia. Analizamos todos los factores que se deben tener en cuenta en un plan nutricional personalizado y también algunos factores que pueden ser menos importantes. Incluso analizamos algunos de los mitos. Sin embargo, es importante no olvidar que, si bien no hay dos personas iguales, básicamente no somos tan diferentes. Nuestra fisiología es en gran parte la misma: los carbohidratos y las grasas se absorben de la misma manera, la regulación del vaciamiento gástrico no es diferente, la glucólisis y su regulación son las mismas, etc.

Esto significa que hay varios problemas fundamentales que no cambian y que no requieren personalización. Los carbohidratos son un combustible importante para el ejercicio de alta intensidad para todos los individuos. Las proteínas son necesarias para la síntesis de proteínas en todos los individuos. La deshidratación puede afectar el rendimiento en todos los individuos.

A veces ni siquiera tenemos que tener en cuenta el peso o la composición corporal. Por ejemplo, estudiamos la oxidación de carbohidratos exógena durante muchos años y en muchos individuos. Uno de los hallazgos iniciales fue que las tasas máximas de oxidación de los carbohidratos ingeridos fueron de 60 g/h. Esto ocurrió en los individuos más pequeños, pero también en individuos más grandes. También descubrimos que cuando se usaban ciertas combinaciones de carbohidratos, este número se podía superar. Pero esto sucedió tanto en individuos más pequeños y como en los más grandes. Fue notable que, en todos estos estudios, las tasas de oxidación entre individuos parecieron bastante uniformes. Algunos de los individuos de este estudio pesaban alrededor de 60 kg, y otros aproximadamente 90 kg. A pesar que el peso fue un 50 % diferente, las tasas de oxidación fueron similares, y no hubo correlación evidente entre el peso y las tasas de oxidación exógena. En la Figura 3 se grafican los resultados de varios estudios. Cada punto es una persona en un estudio con su tasa máxima de oxidación de carbohidratos exógena.

Figura 3: Sin correlación entre la oxidación de carbohidratos exógena y el peso corporal. Probablemente debido a que la tasa máxima de oxidación de carbohidratos exógena está limitada por la absorción, y la capacidad de absorción del intestino no depende del peso corporal.



Jeukendrup *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010 Jul;13(4):452-7

Claramente no hubo correlación entre la masa corporal y las tasas de oxidación de carbohidratos exógena. La explicación que dimos fue que el factor principal que determina las tasas de oxidación de carbohidratos exógena es la absorción. La capacidad de absorción no es necesariamente diferente entre individuos más pequeños y más grandes, y hemos sugerido que depende más de la ingesta regular de carbohidratos que de cualquier otro factor. En un módulo posterior, analizaremos el entrenamiento de los intestinos y veremos que el intestino y su capacidad de absorción variarán según la dieta.

Entonces el mensaje final es que todos somos humanos y tenemos en gran parte la misma fisiología. Quizás necesitemos personalizar la nutrición para optimizar el rendimiento, pero no puede ser válido que personas diferentes obtengan recomendaciones opuestas para el mismo propósito.

Referencias

- Archer, E. (2015). The mother of all problems. *New Scientist*, 225, 32-33.
- Atkinson, G., y Batterham, A. M. (2015). True and false interindividual differences in the physiological response to an intervention. *Exp Physiol*, 100(6), 577-588. doi:10.1113/EP085070.
- Bouwman, L. I., y te Molder, H. F. (2009). About evidence based and beyond: a discourse-analytic study of stakeholders' talk on involvement in the early development of personalized nutrition. *Health Educ Res*, 24(2), 253-269. doi:10.1093/her/cyn016.
- Celis-Morales, C., Lara, J., y Mathers, J. C. (2015). Personalising nutritional guidance for more effective behaviour change. *Proc Nutr Soc*, 74(2), 130-138. doi:10.1017/S0029665114001633.
- Coote, J. H., y Joyner, M. J. (2015). Is precision medicine the route to a healthy world? *Lancet*, 385(9978), 1617. doi:10.1016/S0140-6736(15)60786-3.
- Costill, D. L. (1988). Carbohydrates for exercise: dietary demands for optimal performance. *Int J Sports Med*, 9, 1-18.
- Costill, D. L., y Miller, J. M. (1980). Nutrition for endurance sport: carbohydrate and fluid balance. *Int J Sports Med*, 1, 2-14.
- Devlin, J. T., y Williams, C. (1991). Final consensus statement: foods, nutrition and sports performance. *Journal of Sports Sciences*, 9(suppl).
- Foroutan, B. (2015). Personalized Medicine: A Review with Regard to Biomarkers. *Journal of Bioequivalence & Bioavailability* 07:244-256. doi:10.4172/jbb.1000248.
- Gibney, M. J., y Walsh, M. C. (2013). The future direction of personalised nutrition: my diet, my phenotype, my genes. *Proc Nutr Soc*, 72(2), 219-225. doi:10.1017/S0029665112003436.
- Graham, T. E. (2001). Caffeine and exercise: metabolism, endurance and performance. *Sports Med*, 31(11), 785-807.
- Green, M. J., y Botkin, J. R. (2003). "Genetic exceptionalism" in medicine: clarifying the differences between genetic and nongenetic tests. *Ann Intern Med*, 138(7), 571-575.
- Guest, N., Corey, P., Vescovi, J., y El-Sohemy, A. (2018). Caffeine, CYP1A2 Genotype, and Endurance Performance in Athletes. *Med Sci Sports Exerc*, 50(8), 1570-1578. doi:10.1249/MSS.0000000000001596.
- Gundert-Ramy, U., Dimovski, A., Gajovic, S. (2012). Personalized medicine – where do we stand? Pouring some water into wine: a realistic perspective. *Croatian Medical Journal*. Aug; 53(4): 314-320. doi: [10.3325/cmj.2012.53.314].

Hamburg, M. A., y Collins, F. S. (2010). The path to personalized medicine. *N Engl J Med*, 363(4), 301-304. doi:10.1056/NEJMp1006304.

Hof, R. (2014). Seven Months After FDA Slapdown, 23andMe Returns With New Health Report Submission. *Forbes Magazine*. <https://bit.ly/2PxAuQp>.

Hollands, G. J., French, D. P., Griffin, S. J., Prevost, A. T., Sutton, S., King, S., y Marteau, T. M. (2016). The impact of communicating genetic risks of disease on risk-reducing health behaviour: systematic review with meta-analysis. *BMJ*, 352, i1102. doi:10.1136/bmj.i1102.

Jeukendrup, A. (2013). The new carbohydrate intake recommendations. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*, 75, 63-71. doi:10.1159/000345820.

Jeukendrup, A. E. (2017). Periodized Nutrition for Athletes. *Sports Med*, 47(Suppl 1), 51-63. doi:10.1007/s40279-017-0694-2.

Jeukendrup, A. E., y Gleeson, M. (2018). *Sport Nutrition: an introduction to energy production and performance* (3rd edition ed.). Champaign IL: Human Kinetics.

Joyner, M. J., y Paneth, N. (2015). Seven Questions for Personalized Medicine. *JAMA*, 314(10), 999-1000. doi:10.1001/jama.2015.7725.

Lander, E. S., Linton, L. M., Birren, B., Nusbaum, C., Zody, M. C., Baldwin, J. . . International Human Genome Sequencing, C. (2001). Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409(6822), 860-921. doi:10.1038/35057062.

Lindor, N., Thibodeau, S., Burke, L. (2017). Whole-Genome Sequencing in Healthy People. *Mayo Clinic proceedings*. 92(1):159-172. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.10.019.

Loy, B. D., O'Connor, P., Lindheimer, J. B., y Covert, C. F. (2015). Caffeine is ergogenic for adenosine A2A receptor gene (ADORA2A) T allele homozygotes: a pilot study. *J Caffeine Res*, 5(2), 73-81.

Meeusen, R., Roelands, B., y Spriet, L. L. (2013). Caffeine, exercise and the brain. *Nestle Nutr Inst Workshop Ser*, 76, 1-12. doi:10.1159/000350223.

Mirsaeidi, M. (2012). Personalized medicine approach in mycobacterial disease. *National Institute of health*. 1(2): 59-64. doi: [10.1016/j.ijmyco.2012.03.001].

O'Donovan, C. B., Walsh, M. C., Gibney, M. J., Brennan, L., y Gibney, E. R. (2017). Knowing your genes: does this impact behaviour change? *Proc Nutr Soc*, 76(3), 182-191. doi:10.1017/S0029665116002949.

O'Donovan, C. B., Walsh, M. C., Gibney, M. J., Gibney, E. R., y Brennan, L. (2016). Can metabotyping help deliver the promise of personalised nutrition? *Proc Nutr Soc*, 75(1), 106-114. doi:10.1017/S0029665115002347.

Pickering, C. (2017a). Is caffeine responsiveness in your genes? Recuperado de <http://www.mysportscience.com/single-post/2017/09/22/Is-caffeine-responsiveness-in-your-genes>.

Pickering, C. (2017b). Is caffeine responsiveness in your genes? Recuperado de <http://www.mysportscience.com/single-post/2017/09/22/Is-caffeine-responsiveness-in-your-genes>.

Randell, R. K., Rollo, I., Roberts, T. J., Dalrymple, K. J., Jeukendrup, A. E., y Carter, J. M. (2017). Maximal Fat Oxidation Rates in an Athletic Population. *Med Sci Sports Exerc*, 49(1), 133-140. doi:10.1249/MSS.0000000000001084.

Roke, K. (2017). Exploration of the perceived and actual benefits of omega-3 fatty acids and the impact of FADS1 and FADS2 genetic information on dietary intake and blood levels of EPA and DHA. *Appl Physiol Nutr Metab*, 42(3), 333. doi:10.1139/apnm-2016-0700.

Ronteltap, A., van Trijp, H., Berezowska, A., y Goossens, J. (2013). Nutrigenomics-based personalised nutritional advice: in search of a business model? *Genes Nutr*, 8(2), 153-163. doi:10.1007/s12263-012-0308-4.

Sarzynski, M. A., Davidsen, P. K., Sung, Y. J., Hesselink, M. K., Schrauwen, P., Rice, T. K. . . Bouchard, C. (2015). Genomic and transcriptomic predictors of triglyceride response to regular exercise. *Br J Sports Med*, 49(23), 1524-1531. doi:10.1136/bjsports-2015-095179.

Silva, D., y Moreira, A. (2015). The role of sports and exercise in allergic disease: drawbacks and benefits. *Expert Rev Clin Immunol*, 11(9), 993-1003. doi:10.1586/1744666X.2015.1058158.

Venables, M. C., Achten, J., y Jeukendrup, A. E. (2005). Determinants of fat oxidation during exercise in healthy men and women: a cross-sectional study. *J Appl Physiol*, 98(1), 160-167.

Venter, J. C., Adams, M. D., Myers, E. W., Li, P. W., Mural, R. J., Sutton, G. G. . . Zhu, X. (2001). The sequence of the human genome. *Science*, 291(5507), 1304-1351. doi:10.1126/science.1058040.

Womack, C. J., Saunders, M. J., Bechtel, M. K., Bolton, D. J., Martin, M., Luden, N. D. . . Hancock, M. (2012). The influence of a CYP1A2 polymorphism on the ergogenic effects of caffeine. *J Int Soc Sports Nutr*, 9(1), 7. doi:10.1186/1550-2783-9-7.

Yang, A., Palmer, A. A., y de Wit, H. (2010). Genetics of caffeine consumption and responses to caffeine. *Psychopharmacology (Berl)*, 211(3), 245-257. doi:10.1007/s00213-010-1900-1.