

Efectos de la cafeína en la salud

Health effects of caffeine.

Yuban Sebastián Cuartas Agudelo,¹ Daniela Vergara Yanez,¹ Santiago Castañeda Palacio,¹ Laura Duque Echeverri,¹ Miguel Eduardo Saavedra Valencia,¹ Lina María Martínez Sánchez²

Resumen

ANTECEDENTES: La cafeína es un alcaloide natural, antagonista competitivo de los receptores de adenosina. El contenido de cafeína depende del tipo de producto, factores ambientales, siembra y cosecha.

OBJETIVO: Revisar la influencia de la cafeína y sus productos dietarios en la salud de sus consumidores.

METODOLOGÍA: Búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Science Direct, LILACS, EMBASE y Google Scholar, entre otras.

RESULTADOS: Se seleccionaron 59 artículos de los que la mayor parte no tuviese un tiempo de publicación mayor a 5 años. El consumo elevado de cafeína se relaciona con comportamientos adictivos e, incluso, refuerza la persistencia del tabaquismo y su interrupción abrupta puede generar síndrome de abstinencia. A dosis altas, la cafeína genera un efecto inotrópico y cronotrópico positivo, lo que explica el aumento de la frecuencia cardíaca y la conductividad que generan mayor y más frecuentes contracciones miocárdicas, que pueden llevar a arritmias. La cafeína aumenta la secreción de péptidos gastrointestinales y disminuye la del péptido similar al glucagón 1. Se ha encontrado una relación estrecha entre el consumo moderado de cafeína y la incidencia de aborto espontáneo.

CONCLUSIONES: La cafeína es una sustancia natural que se encuentra en diferentes productos comerciales que son altamente consumidos por el ser humano en su día a día. Ésta, tiene amplios efectos en sistemas como el cardiovascular, nervioso, endocrinológico y también tiene implicaciones durante el embarazo.

PALABRAS CLAVE: Cafeína; ansiedad; arritmia; diabetes; aborto espontáneo.

Abstract

BACKGROUND: Caffeine is a natural alkaloid, competitive antagonist of adenosine receptors. The caffeine content depends on the type of product, environmental factors, planting and harvesting.

OBJECTIVE: Review the impact of caffeine and its dietary products on the health of their consumers.

METHODOLOGY: A literature search was carried out in the databases PubMed, Science Direct, LILACS, EMBASE and Google Scholar, among others.

RESULTS: A total of 59 articles were selected, most of which had not been published for more than 5 years. High caffeine consumption is related to addictive behaviors and even reinforces the persistence of smoking and its abrupt interruption can generate abstinence syndrome. At high doses, caffeine generates a positive inotropic and chronotropic effect, which explains the increase in heart rate and conductivity, generating greater and more frequent myocardial contractions, which can lead arrhythmias. Caffeine increases the secretion of gastrointestinal peptides such as gastric inhibitory polypeptide and decreases the secretion of glucagon-like peptide-1. A high relationship has been found between moderate caffeine consumption and the incidence of miscarriage.

CONCLUSIONS: Caffeine is a natural substance found in different commercial products that are highly consumed by human beings in their daily lives. It has wide effects on systems such as the cardiovascular, nervous system, endocrinological and also has implications during pregnancy.

KEYWORDS: Caffeine; Anxiety; Arrhythmia; Diabetes; Abortion, spontaneous.

¹ Estudiante de Medicina.

² Bacterióloga, especialista en Hematología, magíster en Educación. Escuela Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana sede Robledo, Medellín, Colombia.

Recibido: 31 de diciembre 2022

Aceptado: 26 de mayo 2023

Correspondencia

Lina María Martínez Sánchez
linam.martinez@upb.edu.co

Este artículo debe citarse como: Cuartas-Agudelo YS, Vergara-Yanez D, Castañeda-Palacio S, Duque-Echeverri L, Saavedra-Valencia ME, Martínez-Sánchez LM. Efectos de la cafeína en la salud. Med Int Méx 2024; 40 (3): 211-220.

ANTECEDENTES

El término “estimulante” acoge a un grupo de sustancias que activan el sistema nervioso central, aumentan el estado de alerta, concentración, dinamia, hiperexcitabilidad neuronal y el estado de ánimo y provoca euforia. Entre estas sustancias están: la cocaína, las metanfetaminas, el éxtasis, la cafeína, el té y la nicotina.^{1,2} Entre las más consumidas en todo el mundo está la cafeína, seguida del té y la cocaína.³

La cafeína es un alcaloide natural, antagonista competitivo de los receptores de adenosina. Sus efectos se centran en los sistemas nervioso central, cardiovascular, respiratorio y músculo-esquelético. Se encuentra en una variedad diversa de plantas, específicamente en sus semillas, frutas y hojas, como el café, las hojas de té, los granos de cacao, las hojas de yerba mate y los frutos del guaraná; es la sustancia psicoactiva más consumida y aceptada en la sociedad en todo el mundo. A partir de que la FDA la incluyó, en 1985, en la categoría de alimentos con perfil seguro, ésta se ha sintetizado y añadido a una variedad de comidas y bebidas, incluidas las bebidas carbonatadas, los energizantes y en algunos medicamentos.^{3,4,5}

Las bebidas con cafeína más consumidas en todo el mundo son el café por el 65% de los adultos y el 24.9% de los adolescentes, el té por el 16% de los adultos y el 27.9% de los adolescentes y las bebidas tipo cola por el 16% de los adultos y el 32.9% de los adolescentes. Entre las poblaciones con mayor consumo de esta sustancia están las mujeres, los fumadores y las personas con trastornos mentales. Se ha reportado que un estadounidense se toma diariamente 135 mg de cafeína al día, lo que equivale a 1.5 tazas de café (235 mL) y un europeo 280-490 mg diarios, lo que equivale a 3.1-5.4 tazas de café.^{3,6-9} En América Latina, en países como México, Barreda y su grupo reportaron un consumo de 2.6 tazas de café al día.⁴

El contenido de cafeína depende del tipo de producto, factores ambientales, de su siembra y cosecha y puede clasificarse en alto, intermedio y bajo. Las fuentes que más contienen esta sustancia son el café, las bebidas energizantes y las tabletas de cafeína; de contenido intermedio el té, los productos de chocolate y de bajo contenido las bebidas carbonatadas.^{5,10}

Cuadro 1

Por lo anterior, el objetivo de este artículo fue revisar la influencia de la cafeína y sus productos dietarios en la salud de sus consumidores.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo la búsqueda de bibliografía en las bases de datos PubMed, Science Direct, LILACS, EMBASE y Google Scholar, entre otras. Se utilizaron términos de búsqueda como *caffeine, coffee, metabolism, anxiety, cardiovascular diseases, pregnancy loss*, entre otros. Se seleccionaron 59 artículos de los que la mayor parte no tuviese un tiempo de publicación mayor a 5 años y de éstos se seleccionó la información para redactar la versión final del manuscrito.

Cuadro 1. Contenido en miligramos de cafeína de las fuentes más comunes¹¹

Fuente	Tamaño (oz)	Miligramos de cafeína
Café tostado	12	235
Café americano	12	150
Café instantáneo	8	3-70
Café expreso	1	63
Café descafeinado	8	3-12
Té negro	8	51.7
Té verde	8	25-50
Yerba mate	8	65-130
Bebida carbonatada	12	32
Bebida energizante	8.5-23.5	80-400
Chocolate oscuro	1	24
Chocolate de leche	1	6

RESULTADOS

Metabolismo de la cafeína

La cinética de la cafeína o 1,3,7 trimetilxantina (MX) depende de la dosis y se ha relacionado con la saturación potencial de las vías de biotransformación catalizadas por CYP1A2 y CYP2E1.¹²⁻¹⁶

La cafeína administrada por vía oral es rápidamente absorbida por el tubo gastrointestinal y se alcanzan concentraciones máximas en plasma (Cmax) aproximadamente en una hora.^{17,18,19} El volumen de distribución es de aproximadamente 0.7 L/kg.^{17,20} El metabolismo es complejo, debido a la participación de una gran variedad de enzimas y productos intermedios. Se han identificado más de 25 metabolitos en humanos.^{17,21} Se elimina predominantemente a través de N3-desmetilación a 1,7-dimetilxantina (paraxantina).¹⁷

El riesgo de intoxicación por cafeína ha aumentado en los últimos años debido a la gran disponibilidad de analgésicos, medicamentos estimulantes del sistema nervioso central y complementos dietéticos que la incluyen entre sus componentes y son de venta libre.²² No obstante, los casos letales por intoxicación con cafeína son bastante raros.²²

Los efectos farmacológicos de la cafeína ocurren a concentraciones plasmáticas de 15 mg/L o más. Las principales características de la intoxicación, también conocida como “cafeinismo”, incluyen ansiedad, agitación, inquietud, insomnio, temblores, trastornos gastrointestinales y psicomotores, y, en algunos casos, la muerte.²²

Cuadro 2

La sobredosis de cafeína que pone en peligro la vida implica generalmente la ingestión de sustancias o medicamentos que contienen cafeína, y se han asociado con concentraciones en sangre superiores a 80 mg/L.^{22,23,24}

Cuadro 2. Síntomas de la intoxicación por cafeína¹⁷

Órgano o sistema afectado	Síntoma
Sistema nervioso central	Agitación
	Ansiedad
	Delirio
	Dolor de cabeza
	Insomnio
	Irritabilidad
	Temblor muscular
	Convulsiones
Sistema cardiovascular	Alteraciones sensoriales
	Arritmia cardiaca
	Insuficiencia circulatoria
	Taquicardia
	Palpitaciones
Sistema gastrointestinal	Diarrea
	Dolor abdominal
	Náuseas
Riñón	Vómito
	Aumento de la diuresis

Efectos neurológicos

La antagonización de los receptores de adenosina A1 y A2 es la principal causa atribuible de los efectos estimulantes de la cafeína. Este proceso bloquea la adenosina endógena y conduce a la desinhibición de la liberación de neurotransmisores excitatorios que estimulan la vía de transmisión de la dopamina, norepinefrina y glutamato. Esto resulta en una mejora en los procesos cognitivos de: tiempos de reacción a tareas, atención, memoria de trabajo y control ejecutivo. Además, la cafeína reduce la fatiga y aumenta los estados de alerta.²⁵⁻²⁹

Sumado a lo anterior, la cafeína aumenta el metabolismo cerebral y provoca una disminución concomitante del flujo sanguíneo encefálico y una hipoperfusión cerebral relativa, que afecta el sistema cardiovascular, genera efectos inotrópicos y cronotrópicos que repercuten en el

sistema nervioso central y finalizan en mayor actividad locomotora, excitación, alerta, ansiedad y vigilia.^{22,30}

Una revisión sistemática comparó diversos estudios de los posibles efectos adversos del consumo de cafeína e identificó que ésta influye de manera positiva en los estados de ánimo, como la alerta y el vigor; sin embargo, identificó una relación con el aumento de los niveles de ansiedad.³¹ Se evaluaron los efectos de la cafeína en una dosis menor a 100 mg y se encontró que a esta dosis el efecto en la ansiedad es nulo o poco significativo; no obstante, otro estudio refuta que en dosis de 100-400 mg o más aumenta, significativamente, algún aspecto de la ansiedad, que incluso es mayor en hombres que en mujeres. La revisión concluye que dosis mayores de 400 mg al día pueden aumentar los síntomas de ansiedad, pero que existe cierta variabilidad en la respuesta individual a la cafeína en relación con la sensibilidad y magnitud de los efectos y que ésta es otorgada por polimorfismos genéticos.³¹

Los efectos de la cafeína en el sueño pueden analizarse de manera subjetiva al evaluar los síntomas de fatiga, cansancio y somnolencia, sumado a criterios de medidas objetivas que incluyen la duración, latencia y eficiencia del sueño. A partir de esto se identificó que a dosis menores de 400 mg de cafeína, no hay ningún efecto en el sueño, pese a esto las sensaciones de más energía tienen una corta duración y, en consecuencia, el consumo de café aumenta significativamente el cansancio durante el día, pues físicamente sentirse cansado durante el día lleva a un consumo de cafeína que se asocia con detrimento en los patrones del sueño. Sin embargo, la cafeína tiene efectos benéficos al reducir la fatiga percibida a corto plazo, según la dosis y el momento en el que se ingiere.³¹⁻³⁴

De 15 estudios controlados, 11 encontraron que las dosis elevadas de cafeína interfieren con

algún aspecto en la calidad del sueño, como la actividad nocturna, el tiempo total que pasa en la cama durmiendo y la latencia del sueño.³¹ En términos fisiológicos, las alteraciones del sueño se explican porque el consumo de cafeína durante el día disminuye la 6-sulfatoximelatonina, principal metabolito de la melatonina en la siguiente noche, por lo que se alteran los mecanismos del sueño.³⁵

Por el contrario Ho y Chung identificaron que beber una taza de café 6 horas antes de dormir no tiene efecto significativo en la calidad del sueño.³⁶ Debido a la capacidad estimulante de la cafeína, su consumo elevado se relaciona con comportamientos adictivos e, incluso, refuerza la persistencia del tabaquismo; su interrupción abrupta puede generar síndrome de abstinencia, que el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) lo considera un trastorno por consumo de cafeína.^{37,38,39}

Los síntomas de abstinencia a la cafeína se agrupan en 7 factores que incluyen: somnolencia, alteraciones del sueño, alteraciones del estado de ánimo, cefalea, dificultad para fijar la atención o concentrarse, síntomas parecidos a la gripe y disminución en la motivación o sociabilidad. Estos síntomas pueden ocurrir después de la abstinencia, con una previa exposición crónica a dosis bajas de 100 mg al día o una taza de café o un consumo de dosis altas de 3 a 7 días sumado a síntomas específicos, como el consumo exagerado de cafeína, imposibilidad para disminuir o controlar su consumo, abstinencia al dejar de fumar, tolerancia y fuertes ganas de consumir cafeína.^{38,39,40}

Booth y colaboradores identificaron que casi el 85% de los participantes experimentó síntomas asociados con el consumo de cafeína, incluida la dependencia y el insomnio y un 15% reportó alteraciones en la piel y anexos.³⁷ La readministración de cafeína revierte los síntomas de manera eficaz; sin embargo, debe orientarse a las

personas que deseen disminuir la dependencia a que lo hagan de manera gradual para prevenir los síntomas de abstinencia y los otros síntomas asociados se tratan de manera específica.³⁹

Efectos cardiovasculares

La cafeína es una bebida energética que actúa como un antagonista de los receptores de adenosina y activador del sistema simpático en el cuerpo humano, lo que genera los efectos cardiovasculares de vasoconstricción periférica y, por ende, el aumento de la presión arterial.^{41,42} No se ha demostrado que en personas sanas a dosis seguras de cafeína (400 mg) ocurran alteraciones en el electrocardiograma, los efectos tóxicos se manifiestan a dosis superiores a 400 mg.^{41,42,43}

A dosis altas la cafeína genera un efecto inotrópico y cronotrópico positivo, lo que explica el aumento de la frecuencia cardíaca y la conductividad que generan mayor y más frecuentes contracciones miocárdicas, que pueden llevar a arritmias. Asimismo, su consumo puede causar palpitaciones y latidos ectópicos ventriculares prematuros.²²

En el electrocardiograma la prolongación del segmento QT corregido (QTc) indica mayor riesgo de arritmias mortales. Varios estudios han demostrado que ocurre una prolongación del QTc más de 10 segundos después de 2 horas del consumo de cafeína en personas sanas. La cafeína se absorbe rápidamente y alcanza su punto máximo en una hora, lo que genera aumento de la presión arterial sistólica periférica.^{22,41}

La cafeína puede tener efectos directos e indirectos en el tejido vascular. En las células endoteliales aumenta el calcio intracelular y estimula la producción de óxido nítrico por óxido nítrico sintasa que causa vasodilatación y puede reducir la presión arterial al aumentar la excreción aguda y sodio por su efecto diurético. Lo mismo no sucede en las células del

músculo liso vascular donde ocurre un efecto inhibitorio de los receptores de adenosina que causa vasoconstricción y microcirculación a nivel general.^{42,44}

Es importante identificar el tipo de consumo de cafeína, si es agudo o crónico, porque se ha visto que en las personas con consumo crónico hay sensibilización o tolerancia a la cafeína, lo que mitiga los efectos de esta sustancia en la presión arterial sistólica.^{44,45} En personas que nunca han consumido cafeína, su ingesta aumenta las concentraciones de adrenalina y la presión arterial a corto plazo, sin aumentar el volumen sistólico o el gasto cardíaco; también disminuye la frecuencia cardíaca por el mecanismo de retroalimentación.²²

La cafeína contiene ácidos clorogénicos y ácido cafeico que tienen un efecto importante en la prevención de la aterosclerosis al inhibir las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y su oxidación.⁴⁴ Varios estudios de cohorte han evidenciado que el consumo de cafeína se asocia con disminución del riesgo de enfermedad cerebrovascular en algunos casos y en otros sin relación significativa, incluso con ingestas superiores a 600 mg al día.⁴⁵

En cuanto a la enfermedad coronaria, el infarto agudo de miocardio y las arritmias, no se ha encontrado aumento o disminución del riesgo significativo con el consumo de cafeína, pero en un grupo de mujeres con consumo de cafeína de 217 a 326 mg al día se mostró un efecto protector contra la fibrilación auricular.^{45,46} Igualmente no hay mayor riesgo de insuficiencia cardíaca, muerte súbita o accidente cerebrovascular.⁴⁵

A modo de resumen, el consumo de baja cantidad de cafeína no se relaciona con eventos cardiovasculares mayores como los mencionados, pero con el consumo moderado (de 400 a 600 mg/día) aumenta levemente el riesgo de enfermedad cerebrovascular, insuficiencia

cardiaca, cambios en la presión arterial e hipertensión.⁴⁵ El procesamiento de la cafeína es de gran importancia, debido a que el café sin filtrar aumenta las concentraciones de LDL y de eventos cardiovasculares mayores.³

Efectos endocrinológicos

La ingesta de cafeína reduce la sensibilidad de la insulina a corto plazo, aproximadamente un 15% después de una dosis de 3 mg/kg, esto explica el efecto inhibitorio de la cafeína en el almacenamiento de glucosa como glucógeno en el músculo y esto lleva a mayor liberación de adrenalina, que resulta en los efectos cardiovasculares descritos.^{3,47}

Cuando el consumo es crónico, los estudios demuestran aumento en la sensibilidad a la insulina y riesgo reducido de diabetes mellitus tipo 2.⁴⁸ De igual forma, la cafeína aumenta la secreción de péptidos gastrointestinales, como el polipéptido inhibitorio gástrico y disminuye la secreción del péptido similar al glucagón 1, lo que reduce la absorción de glucosa en el intestino delgado y contribuye a la aparición de diabetes mellitus tipo 2.

La cafeína es un derivado de la metilxantina, que es un receptor de adenosina potencialmente antagonizante. Los estudios indican que este componente está implicado en el metabolismo de la glucosa mediado por insulina en el tejido adiposo y muscular. Esto quiere decir que la cafeína tiene un papel importante en el control glucémico.^{49,50}

También se ha visto que las concentraciones de glucosa en sangre aumentan con la ingesta de cafeína en conjunto con la ingesta de carbohidratos. Este efecto es benéfico al momento de practicar actividad física pues previene los episodios de hipoglucemia inducida por ejercicio, pero si solo se consume cafeína, en este escenario desciende la glucemia y aumentan las tasas de hipoglucemia inducida por ejercicio.⁵⁰

Efectos ginecológicos u obstétricos

Aborto espontáneo

La cafeína tiene la capacidad de atravesar la placenta e incrementar la secreción de catecolaminas por parte de la madre.⁵¹ Por ello se ha encontrado una estrecha relación entre el consumo moderado de cafeína y la incidencia de aborto espontáneo. Se han efectuado varios estudios y se ha encontrado la alta relación con consumos mayores a 200 mg al día de cafeína con la incidencia de abortos espontáneos, especialmente en población con menos de 16 semanas de embarazo.^{52,53}

La ingesta alta de café, es decir, cantidades entre 350 y 699 mg al día se ha asociado con un 40% de aumento del riesgo de perder el embarazo. También se ha encontrado que la ingesta de al menos 100 mg al día se asocia con incremento del riesgo hasta en un 7%.⁵⁴

Restricción del crecimiento intrauterino

A lo largo de la historia se han llevado a cabo varias investigaciones con el fin de estudiar la relación del consumo de cafeína y sus derivados con bajo peso al nacer o con los neonatos pequeños para la edad gestacional. Se ha encontrado una relación directa entre el consumo de café y estas dos situaciones. Según algunos resultados, con el consumo de café se incrementa un 24% el riesgo de tener un neonato pequeño para la edad gestacional. Incluso, se incrementa un 10% más por cada 100 mg de consumo de cafeína.⁵⁵

Síndrome de parto pretérmino

El síndrome de parto pretérmino es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad perinatal en todo el mundo. La relación entre la ingesta de café y la incidencia de síndrome de parto pretérmino aún es incierta.⁵⁶ Un meta-análisis de 15 cohortes y 7 estudios de casos y

controles no encontró una relación importante entre la ingesta de cafeína y el riesgo de parto pretérmino.⁵⁷ Otro estudio concluyó que un bajo consumo de cafeína durante el embarazo puede no tener efectos significativos en el parto pretérmino en comparación con las gestantes no consumidoras de café.⁵⁸

Otras complicaciones

Se ha encontrado que el consumo de café durante el embarazo puede asociarse con sangrado, sobre todo durante el primer trimestre. En un estudio que valoró la relación del consumo de cafeína antes del embarazo se encontró que la prevalencia de sangrado durante este periodo fue del 18.1%. También se demostró que en las gestantes con consumo pesado se incrementó la prevalencia de sangrados en el primer trimestre que requirieron tratamiento con medicamentos o incluso hospitalización.⁵⁹

Efectos hepáticos

En el hígado, la cafeína parece tener una función protectora en cuanto a las enfermedades inflamatorias crónicas. Este efecto se mantiene independientemente de la noxa que haya causado el daño inicial; esto tiene lugar mediante la estimulación de la lipólisis y la supresión de la lipogénesis hepática y el estrés oxidativo. La esteatosis hepática es inducida por una dieta alta en grasas y aumento de radicales libres. Estas vías metabólicas se atenúan por la cafeína ya que ésta logra disminuir la síntesis de ácidos grasos, su acción en la enzima acetil CoA carboxilasa y el receptor de proliferación de peroxisomas activado tipo alfa (PPAR-alfa) inducen la activación de la lipoproteína lipasa que, a su vez, disminuye la acumulación de grasa en el hígado y tiene efectos antiinflamatorios y antioxidativos evidenciados por menores concentraciones de glutatión oxidado, un producto derivado de la oxidación, cuando se consume café.^{60,61} La cafeína también se ha visto implicada en procesos

antifibróticos al prevenir la activación de las células perisinusoidales hepáticas mediante su acción como pan-antagonista de los receptores PPAR-alfa, lo que impide que dichas células se diferencien en miofibroblastos después de un daño y secreten colágeno y matriz extracelular, lo que finalmente conlleva a fibrosis hepática.^{62,63}

El hígado graso no alcohólico es una de las enfermedades en que se ha visto efecto por el consumo de café. Wijarnpreecha y su grupo, en su metanálisis publicado en 2017, afirman que los sujetos que consumen café de manera regular tienen disminución del 29% del riesgo de tal enfermedad. El efecto se debe, sobre todo, al antagonismo ejercido por la cafeína en los receptores de adenosina, que es un determinante importante en la remodelación tisular, el depósito de colágeno y la consecuente fibrinogénesis.^{3,64,65}

El consumo de cafeína ha tenido un papel importante en el carcinoma hepatocelular: en una revisión sistemática y metanálisis publicado por Bravi y colaboradores en 2016, se documentó una reducción del riesgo de hasta un 34% en personas consumidoras regulares de café comparadas con quienes no lo ingerían. Además, se logró dilucidar que la cantidad de café consumido era inversamente proporcional a dicho riesgo. Se cree que esto se debe, además de las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes descritas, a la inhibición de la angiogénesis, a la inactivación de enzimas y factores que favorecen el crecimiento celular como el factor de crecimiento tisular tipo B, y a la activación de enzimas con capacidad reductora, como la glutatión transferasa.^{66,67,68}

Los efectos protectores de la cafeína se han descrito incluso en ausencia de enfermedad, pues su consumo se ha asociado con disminución del perfil hepático, con una reducción objetiva de las enzimas hepáticas, como alanina-amino-transferasa (ALT),

aspartato-amino-transferasa (AST) y gamma-glutamyl-transferasa. Esta disminución es mucho más notoria en pacientes con factores de riesgo de enfermedad hepática.^{67,68,69}

No todas las presentaciones de café son hepatoprotectoras: el café no filtrado carece de cafestol y kahweol, dos componentes importantes en los procesos descritos. El café expreso no ha demostrado ser benéfico, principalmente por la cantidad de azúcar añadida que usualmente contiene este tipo de preparación.⁷⁰

CONCLUSIONES

La cafeína es una sustancia natural que se encuentra en diferentes productos comerciales que son sumamente consumidos por el ser humano en su día a día. Tiene amplios efectos positivos en los sistemas cardiovascular, nervioso, endocrinológico e implicaciones adversas en las embarazadas. Por lo anterior es una sustancia con la que se debe tener precaución al momento de su consumo.

REFERENCIAS

1. Farzam K, Faizy RM, Saadabadi A. Stimulants. StatPearls 2022.
2. Gahr M. Caffeine, the most frequently consumed psychostimulant: a narrative review article. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2020; 88 (5): 318-330. doi: 10.1055/a-0985-4236.
3. van Dam RM, Hu FB, Willett WC. Coffee, caffeine, and health. *N Engl J Med* 2020; 383 (4): 369-78. doi: 10.1056/NEJMra1816604.
4. Barreda-Abascale R, Molinab L, Haro-Valenciac R, Alfordd C, Verstere J. Actualización sobre los efectos de la cafeína y su perfil de seguridad en alimentos y bebidas. *Rev Med Hosp Gen Méx* 2012; 75 (1): 60-7.
5. Gonzalez de Mejia E, Ramirez-Mares MV. Impact of caffeine and coffee on our health. *Trends Endocrinol Metab* 2014; 25 (10): 489-92. doi: 10.1016/j.tem.2014.07.003.
6. Cornelis MC. The impact of caffeine and coffee on human health. *Nutrients* 2019; 11 (2): 416. doi: 10.3390/nu11020416.
7. Schubert MM, Irwin C, Seay RF, Clarke HE, Allegro D, Desbrow B. Caffeine, coffee, and appetite control: a review. *Int J Food Sci Nutr* 2017; 68 (8): 901-12. doi: 10.1080/09637486.2017.1320537.
8. Abalo R. Coffee and caffeine consumption for human health. *Nutrients* 2021; 13 (9): 2918. doi: 10.3390/nu13092918.
9. Wierzejska R. Kofeina--powszechny składnik diety i jej wpływ na zdrowie [Caffeine--common ingredient in a diet and its influence on human health]. *Rocz Panstw Zakl Hig* 2012; 63 (2): 141-7.
10. Pardo Lozano R, Alvarez García Y, Barral Tafalla D, Farré Albaladejo M. Cafeína: un nutriente, un fármaco, o una droga de abuso. *Adicciones* 2007; 19 (3): 225.
11. Department of Agriculture, Agricultural Research Service, Nutrient Data Laboratory. FoodData Central (<https://fdc.nal.usda.gov/>).
12. Kaplan GB, Greenblatt DJ, Ehrenberg BL, Goddard JE, et al. Dose-dependent pharmacokinetics and psychomotor effects of caffeine in humans. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 693-703. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1997.tb04356.x>.
13. Monks TJ, Lawrie CA, Caldwell. The effect of increased caffeine intake on the metabolism and pharmacokinetics of theophylline in man. *J Biopharm Drug Dispos* 1981; 2: 31-7. doi: 10.1002/bdd.2510020104.
14. Wagner JG. Theophylline. Pooled Michaelis-Menten parameters (Vmax and Km) and implications. *Clin Pharmacokinet* 1985; 10: 432-42. doi: 10.2165/00003088-198510050-00005.
15. Dadashzadeh S, Tajerzaden H. Dose dependent pharmacokinetics of theophylline: michaelis-Menten parameters for its major metabolic pathways. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2001; 26: 77-83. doi: 10.1007/BF03190380.
16. Lesko LJ. Dose-dependent elimination kinetics of theophylline. *Clin Pharmacokinet* 1979; 4: 449-59. doi: 10.2165/00003088-197904060-00004.
17. Carrillo JA, Benitez J. Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39 (2): 127-53. doi: 10.2165/00003088-200039020-00004.
18. Carrillo JA, Christensen M, Ramos SI, Alm C, Dahl ML, Benitez J, et al. Evaluation of caffeine as an in vivo probe for CYP1A2 using measurements in plasma, saliva, and urine. *Ther Drug Monit* 2000; 22 (4): 409-17. doi: 10.1097/00007691-200008000-00008.
19. Nieber K. The Impact of coffee on health. *Planta Med* 2017; 83 (16): 1256-1263. doi: 10.1055/s-0043-115007.
20. Bonati M, Latini R, Tognoni G, Young JF, Garattini S. Interspecies comparison of in vivo caffeine pharmacokinetics in man, monkey, rabbit, rat, and mouse. *Drug Metab Rev* 1984; 15 (7): 1355-83. doi: 10.3109/03602538409029964.
21. Somani SM, Gupta P. Caffeine: a new look at an age-old drug. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1988; 26 (11): 521-33.
22. Cappelletti S, Piacentino D, Fineschi V, Frati P, Cipolloni L, Aromatario M. Caffeine-related deaths: manner of deaths and categories at risk. *Nutrients* 2018; 10 (5): 611. doi: 10.3390/nu10050611.

23. Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, Rotstein J, Hugenholtz A, Feeley M. Effects of caffeine on human health. *Food Addit Contam* 2003; 20 (1): 1-30. doi: 10.1080/0265203021000007840.
24. Higdon JV, Frei B. Coffee and health: a review of recent human research. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006; 46 (2): 101-23. doi: 10.1080/10408390500400009.
25. Kim H, Kang SH, Kim SH, Kim SH, Hwang J, Kim JG, et al. Drinking coffee enhances neurocognitive function by reorganizing brain functional connectivity. *Sci Rep* 2021; 11 (1): 14381. doi: 10.1038/s41598-021-93849-7.
26. Dong X, Li S, Sun J, Li Y, Zhang D. Association of coffee, decaffeinated coffee and caffeine intake from coffee with cognitive performance in older adults: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2011-2014. *Nutrients* 2020; 12 (3): 840. doi: 10.3390/nu12030840.
27. McLellan TM, Caldwell JA, Lieberman HR. A review of caffeine's effects on cognitive, physical and occupational performance. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 71: 294-312. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.09.001.
28. Magalhães R, Picó-Pérez M, Esteves M, Vieira R, Castanho TC, Amorim L, et al. Habitual coffee drinkers display a distinct pattern of brain functional connectivity. *Mol Psychiatry* 2021; 26 (11): 6589-6598. doi: 10.1038/s41380-021-01075-4.
29. Repantis D, Bovy L, Ohla K, Kühn S, Dresler M. Cognitive enhancement effects of stimulants: a randomized controlled trial testing methylphenidate, modafinil, and caffeine. *Psychopharmacology (Berl)* 2021; 238 (2): 441-451. doi: 10.1007/s00213-020-05691-w.
30. Nehlig A, Daval JL, Debry G. Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. *Brain Res Brain Res Rev* 1992; 17 (2): 139-70. doi: 10.1016/0165-0173(92)90012-b.
31. Wikoff D, Welsh BT, Henderson R, Borbrj GP, Britt J, Myers E, et al. Systematic review of the potential adverse effects of caffeine consumption in healthy adults, pregnant women, adolescents, and children. *Food Chem Toxicol* 2017; 109 (Pt 1): 585-648. doi: 10.1016/j.fct.2017.04.002.
32. Roehrs T, Roth T. Caffeine: sleep and daytime sleepiness. *Sleep Med Rev* 2008; 12 (2): 153-62. doi: 10.1016/j.smrv.2007.07.004.
33. Snel J, Lorist MM. Effects of caffeine on sleep and cognition. *Prog Brain Res* 2011; 190: 105-17. doi: 10.1016/B978-0-444-53817-8.00006-2.
34. Drake C, Roehrs T, Shambroom J, Roth T. Caffeine effects on sleep taken 0, 3, or 6 hours before going to bed. *J Clin Sleep Med* 2013; 9 (11): 1195-200. doi: 10.5664/jcsm.3170.
35. O'Callaghan F, Muurlink O, Reid N. Effects of caffeine on sleep quality and daytime functioning. *Risk Manag Healthc Policy* 2018; 11: 263-271. doi: 10.2147/RMHP.S156404.
36. Ho SC, Chung JW. The effects of caffeine abstinence on sleep: a pilot study. *Appl Nurs Res* 2013; 26 (2): 80-4. doi: 10.1016/j.apnr.2012.08.004.
37. Booth N, Saxton J, Rodda SN. Estimates of caffeine use disorder, caffeine withdrawal, harm and help-seeking in new zealand: a cross-sectional survey. *Addict Behav* 2020; 109: 106470. doi: 10.1016/j.addbeh.2020.106470.
38. Agritelley MS, Goldberger JJ. Caffeine supplementation in the hospital: Potential role for the treatment of caffeine withdrawal. *Food Chem Toxicol* 2021; 153: 112228. doi: 10.1016/j.fct.2021.112228.
39. Sajadi-Ernazarova KR, Anderson J, Dhakal A, Hamilton RJ. Caffeine withdrawal. *StatPearls* 2022.
40. Alstadhaug KB, Ofte HK, Müller KI, Andreou AP. Sudden caffeine withdrawal triggers migraine-A randomized controlled trial. *Front Neurol* 2020; 11: 1002. doi: 10.3389/fneur.2020.01002.
41. Fletcher EA, Lacey CS, Aaron M, Kolasa M, Occiano A, Shah SA. Randomized controlled trial of high-volume energy drink versus caffeine consumption on ECG and hemodynamic parameters. *J Am Heart Assoc* 2017; 6 (5): e004448. doi: 10.1161/JAHA.116.004448.
42. Grasser EK, Miles-Chan JL, Charrière N, Loonam CR, Dulloo AG, Montani JP. Energy drinks and their impact on the cardiovascular system: Potential mechanisms. *Adv Nutr* 2016; 7 (5): 950-60. doi: 10.3945/an.116.012526.
43. Basrai M, Schweinlin A, Menzel J, Mielke H, Weikert C, Dusemund B, et al. Energy drinks induce acute cardiovascular and metabolic changes pointing to potential risks for young adults: A randomized controlled trial. *J Nutr* 2019; 149 (3): 441-450. doi: 10.1093/jn/nxy303.
44. Godos J, Pluchinotta FR, Marventano S, Buscemi S, Li Volti G, Galvano F, et al. Coffee components and cardiovascular risk: beneficial and detrimental effects. *Int J Food Sci Nutr* 2014; 65 (8): 925-36. doi: 10.3109/09637486.2014.940287.
45. Turnbull D, Rodricks JV, Mariano GF, Chowdhury F. Caffeine and cardiovascular health. *Regul Toxicol Pharmacol* 2017; 89: 165-185. doi: 10.1016/j.yrtph.2017.07.025.
46. Voskoboinik A, Kalman JM, Kistler PM. Caffeine and arrhythmias: Time to grind the data. *JACC Clin Electrophysiol* 2018; 4 (4): 425-432. doi: 10.1016/j.jacep.2018.01.012.
47. Zulli A, Smith RM, Kubatka P, Novak J, Uehara Y, Loftus H, et al. Caffeine and cardiovascular diseases: critical review of current research. *Eur J Nutr* 2016; 55 (4): 1331-43. doi: 10.1007/s00394-016-1179-z.
48. Lee S, Min JY, Min KB. Caffeine and Caffeine Metabolites in Relation to Insulin Resistance and Beta Cell Function in U.S. Adults. *Nutrients* 2020; 12 (6): 1783. doi: 10.3390/nu12061783.
49. Shi X, Xue W, Liang S, Zhao J, Zhang X. Acute caffeine ingestion reduces insulin sensitivity in healthy subjects: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J* 2016; 15 (1): 103. doi: 10.1186/s12937-016-0220-7.
50. Dewar L, Heuberger R. The effect of acute caffeine intake on insulin sensitivity and glycemic control in people with diabetes. *Diabetes Metab Syndr* 2017; 11 Suppl 2: S631-S635. doi: 10.1016/j.dsx.2017.04.017.

51. ACOG Committee Opinion No. 462: Moderate caffeine consumption during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010; 116 (2 Pt 1): 467-468. doi:10.1097/AOG.0b013e3181eeb2a1.
52. Savitz DA, Chan RL, Herring AH, Howards PP, Hartmann KE. Caffeine and miscarriage risk. *Epidemiology* 2008; 19 (1): 55-62. doi:10.1097/EDE.0b013e31815c09b9.
53. Weng X, Odouli R, Li DK. Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198 (3): 279.e1-279.e2798. doi:10.1016/j.ajog.2007.10.803.
54. Chen LW, Wu Y, Neelakantan N, Chong MF, Pan A, van Dam RM. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of pregnancy loss: a categorical and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Public Health Nutr* 2016; 19 (7): 1233-1244. doi:10.1017/S1368980015002463.
55. James JE. Maternal caffeine consumption and pregnancy outcomes: a narrative review with implications for advice to mothers and mothers-to-be. *BMJ Evid Based Med* 2021; 26 (3): 114-115. doi:10.1136/bmjebm-2020-111432.
56. Sindiani AM, Khader Y, Amarin Z. The association between coffee and tea consumption during pregnancy and preterm delivery: Case-control study. *J Multidiscip Healthc* 2020; 13: 2011-2019. doi:10.2147/JMDH.S286243.
57. Maslova E, Bhattacharya S, Lin SW, Michels KB. Caffeine consumption during pregnancy and risk of preterm birth: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 92 (5): 1120-1132. doi:10.3945/ajcn.2010.29789.
58. Chiaffarino F, Parazzini F, Chatenoud L, Ricci E, Tozzi L, Chiantera V, et al. Coffee drinking and risk of preterm birth. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60 (5):610-613. doi:10.1038/sj.ejcn.1602358.
59. Choi H, Koo S, Park HY. Maternal coffee intake and the risk of bleeding in early pregnancy: a cross-sectional analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020; 20 (1): 121. doi:10.1186/s12884-020-2798-1.
60. Vitaglione P, Morisco F, Mazzone G, Amoroso DC, Ribocco MT, Romano A, et al. Coffee reduces liver damage in a rat model of steatohepatitis: the underlying mechanisms and the role of polyphenols and melanoidins. *Hepatology* 2010; 52 (5): 1652-61. doi: 10.1002/hep.23902.
61. Chen S, Teoh NC, Chitturi S, Farrell GC. Coffee and non-alcoholic fatty liver disease: brewing evidence for hepatoprotection? *J Gastroenterol Hepatol* 2014; 29 (3): 435-41. doi: 10.1111/jgh.12422.
62. Contaldo F, Santarpia L, Pasanisi F. Chronic inflammatory liver diseases and coffee intake. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2019; 22 (5): 389-392. doi: 10.1097/MCO.0000000000000586.
63. Dranoff JA. Coffee consumption and prevention of cirrhosis: In support of the caffeine hypothesis. *Gene Expr* 2018; 18 (1): 1-3. doi: 10.3727/105221617X15046391179559.
64. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Ungprasert P. Coffee consumption and risk of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017; 29 (2): e8-e12. doi: 10.1097/MEG.0000000000000776.
65. Alferink LJM, Kieft-de Jong JC, Darwish Murad S. Potential mechanisms underlying the role of coffee in liver health. *Semin Liver Dis* 2018; 38 (3): 193-214. doi: 10.1055/s-0038-1666869.
66. Bravi F, Tavani A, Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer Prev* 2017; 26 (5): 368-377. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000252.
67. Inoue M, Tsugane S. Coffee drinking and reduced risk of liver cancer: Update on epidemiological findings and potential mechanisms. *Curr Nutr Rep* 2019; 8 (3): 182-186. doi: 10.1007/s13668-019-0274-1.
68. Wadhawan M, Anand AC. Coffee and liver disease. *J Clin Exp Hepatol* 2016; 6 (1): 40-6. doi: 10.1016/j.jceh.2016.02.003.
69. Morisco F, Lembo V, Mazzone G, Camera S, Caporaso N. Coffee and liver health. *J Clin Gastroenterol* 2014; 48 (1): 87-90. doi:10.1097/MCG.0000000000000240.
70. Saab S, Mallam D, Cox GA, Tong MJ. Impact of coffee on liver diseases: a systematic review. *Liver Int* 2014; 34 (4): 495-504. doi: 10.1111/liv.12304.