

Efectos del café en la salud: una perspectiva desde la niñez hasta la adultez

Effects of coffee on health: a perspective from childhood to adulthood

Autores

- ❖ Daniel Arboleda Palacios.MD. Universidad ICESI.
Correo: danielarboledap@gmail.com.co
- ❖ Hulizay Paola Alzate Hernández.MD Pediatra. Fundación Universitaria Sanitas.
Correo: hulizayp@hotmail.com
- ❖ Lina Marcela Ortiz Roncallo.MD. Universidad de la Sabana.
Correo: linamarcela091@gmail.com
- ❖ Lucia Uribe Restrepo.MD. Universidad de Antioquia.
Correo: luciuriber@hotmail.com
- ❖ María Esther Puchana Quintero.MD. Universidad del Cauca.
Correo: mariaesther0502@gmail.com

Resumen

Introducción: El café es una de las bebidas más consumidas a nivel mundial, con un grupo de componentes, dentro de los cuales la cafeína, una metilxantina se asocia a la mayoría de efectos generados en la salud. La presente revisión sistemática pretende resumir la información disponible en la literatura, acerca de los efectos positivos y negativos asociados al consumo de esta bebida a nivel del sistema cardiovascular, metabólico, neurológico, cáncer, gestación e infancia.

Objetivo: Describir los principales efectos, tanto positivos como negativos, asociados al consumo de café en las distintas etapas del ciclo de desarrollo.

Metodología: Se identificó información relevante dentro del periodo comprendido entre junio de 2019 y agosto de 2020 registrada en las principales bases de datos: Pubmed, SCOPUS, MEDLINE, Cochrane, SCIENCE DIRECT y Google scholar, acerca de los efectos positivos y negativos asociados al consumo de café en la edad adulta, infancia y embarazo. Se revisaron un total de 412 artículos, de los cuales se seleccionaron 40, los cuales mencionan efectos a nivel cardiovascular, neurológico, metabólico, cáncer, embarazo, feto e infancia.

Conclusión: El consumo del café es seguro e incluso puede llegar a tener efectos benéficos para la salud, sin embargo, el mismo debe individualizarse según la condición médica de cada paciente.

Palabras Clave: Café, cafeína, consumo, salud, embarazo, niños.

Abstract

Introduction: Coffee is one of the most consumed beverages worldwide, with a group of components, among which caffeine, a methylxanthine, is associated with the majority of health effects. This systematic review aims to summarize the information available in the literature, about the positive and negative effects associated with the consumption of this drink at the level of the cardiovascular, metabolic, neurological, cancer, pregnancy and childhood systems.

Objective: Describe the main positive and negative effects associated with coffee consumption in the different stages of the development cycle.

Methodology: Identify relevant information within the period between June 2019 and August 2020 registered in the main databases: Pubmed, SCOPUS, MEDLINE, Cochrane, SCIENCE DIRECT and Google scholar, about the positive and negative effects associated with the consumption of coffee in adulthood, childhood and pregnancy. A total of 412 articles were reviewed, of which 40 were selected, which mention effects at the cardiovascular, neurological, metabolic, cancer, pregnancy, fetus and childhood levels.

Conclusion: Coffee consumption is safe and can even have beneficial health effects, however, it must be individualized according to the medical condition of each patient.

Keywords: Coffee, caffeine, intake, health, pregnancy and children

Introducción

La palabra café, deriva del árabe “*qahwah*” empleada para denotar a las bebidas hechas de plantas. Si bien el consumo del café se remonta hacia los 1000 años D.C, fue solo hasta inicios del siglo XIV que se descubre el proceso de tueste del grano de café, y es en este momento cuando su consumo inicia a extenderse por el mundo árabe (1), siendo actualmente una de las bebidas más consumidas socialmente a nivel mundial.

Aunque el consumo del café viene dado principalmente por su papel a nivel cultural y tradicional (2), en los últimos años este viene aumentando, dado por la reciente literatura que ha demostrado los efectos positivos de los diferentes compuestos del café en nuestro organismo. Se estima que esta bebida posee alrededor de 1000 compuestos, divididos en diferentes tipos de clases químicas: como los fenólicos (ácido clorogénico), dipertenos (cafestol y kawheol), metilxantinas (cafeína, teofilina y teobromina), vitamina B3 y trigomelina (3).

De estos, la teofilina identificada químicamente a partir de las hojas de té en 1888 por el biólogo alemán Albrecht Kossel (4), fue de las primeras en emplearse en el campo de la medicina, desde el año de 1902 como diurético y 20 años más tarde usada en el tratamiento del asma (5). También, actualmente

es bien conocido el papel de la cafeína en la salud, empleada desde el 2006 en la apnea del prematuro, reduciendo incidencia de displasia broncopulmonar y retinopatía del prematuro (6).

Así mismo, en la actualidad nueva evidencia ha demostrado beneficios derivados del consumo del café a nivel cardiovascular, cáncer, enfermedades neurodegenerativas entre otros (7). Sin embargo, no deben dejarse a un lado los efectos negativos, derivados de su consumo, como el riesgo de parto pretérmino, aumento de presión intraocular, síndrome de abstinencia a la cafeína entre otros (8,9). Por tal razón, en la presente revisión se expondrán los diferentes efectos tanto positivos como negativos del café y sus diferentes compuestos en la salud desde la gestación, embarazo y adultez.

Historia

Metabolismo de la cafeína

La cafeína (1,3,7 trimetilxantina) es un alcaloide psicoestimulante, presente de forma natural en el café, té y chocolate. Su absorción es rápida y casi completa, excretando aproximadamente el 3% en la orina (10,11). Su metabolismo es llevado a cabo a nivel hepático, por la familia de enzimas citocromo P450, especialmente la subfamilia CYP1A2, responsable casi del 95% del metabolismo primario de la cafeína (12,13), del cual derivan metabolitos como paraxantina (95%), teobromina (10%), teofilina (5%) y ácido 1,3,7 trimetil úrico (14).

En el cuerpo humano, la cafeína presenta una vida media promedio de 4-5 horas, sin embargo, puede variar de persona a persona. Por ejemplo, esta puede alterarse en personas con enfermedad hepática, mujeres embarazadas, lactantes y recién nacidos (12). Se ha visto que los recién nacidos poseen capacidad limitada para metabolizar la cafeína, llegando a tener una vida media de 80 horas aproximadamente. Algo también observado en el embarazo, especialmente en el tercer trimestre, donde su metabolismo se reduce y su vida media puede llegar hasta 15 horas (7). Adicionalmente, ciertos fármacos como la ciprofloxacina, fluvoxamina y fluoxetina alteran el metabolismo de la cafeína al poseer efecto inhibitorio sobre la CYP1A2, mientras que el tabaco es considerado como su inductor más potente (15). Por lo cual, debe tenerse en cuenta lo anterior a la hora de formular ciertos tipos de medicamentos en consumidores habituales de café.

¿Consumo durante el embarazo, bueno o malo?

La gestación es una de las etapas más importantes en la vida humana, dado que los eventos que ocurren en esta etapa van a repercutir en el desarrollo fetal, niñez y adultez del producto. Por otra parte, los efectos del café en el embarazo comienzan a cobrar importancia en la década de los 80, con la alerta lanzada por la *Food and Drug Administration*, basándose en los efectos que el consumo de la cafeína generaba en modelos animales (16). Además, como se mencionó anteriormente, el metabolismo de la misma decrece en mujeres gestantes, logrando aumentar así su vida media. A esto se le suma su actividad lipofílica, lo que le permite atravesar fácilmente la barrera hematoplacentaria. En contraste, el feto y la placenta no poseen enzimas necesarias para su metabolismo, lo que puede generar afectación en el desarrollo embrionario (17).

Varios estudios epidemiológicos han mostrado que el consumo de cafeína durante el embarazo se asocia a hemorragia del primer trimestre/aborto espontáneo (18,19), restricción del crecimiento intrauterino (RCIU)/bajo peso al nacer (20) y subfertilidad (21). Por tal razón, la OMS recomienda que un consumo inferior a 300 mg/día de cafeína es seguro durante el embarazo (22). Sin embargo, nueva evidencia demuestra que incluso a dosis inferiores de 300 mg, el riesgo de pérdida del embarazo y RCIU persiste (23,24).

Con respecto a esto, es importante recalcar lo planteado en una revisión sobre la variabilidad interindividual en la respuesta a la cafeína. Los autores mencionan que esto se debe principalmente a su metabolismo mediado por la CYP1A2, basándose en estudios epidemiológicos donde se observó que mujeres expuestas a dosis iguales de cafeína, pero unas con actividad enzimática elevada y otras con actividad baja, las primeras presentaban mayor riesgo de desarrollar efectos adversos durante el embarazo (25).

Tabla 1. Evidencia sobre los efectos del consumo de café durante el embarazo.

Estudio	Participantes	Intervención	Dosis	Desenlace
<i>I. Fenster et al(1991)</i>	1.230 mujeres con nacidos vivos	Cuestionario de consumo	>300mg/día	RCIU/bajo peso al nacer
<i>Un Wilcox(1988)</i>	104 mujeres	Cuestionario de consumo	100mg/día	Subfertilidad
<i>Hansol Choi(2020)</i>	3510 mujeres embarazadas	Cuestionario de consumo	>2tazas día(200mg/día	Hemorragia
<i>S Cnattingius et al(2000)</i>	562 mujeres embarazadas	Cuestionario consumo	100mg/día	Aborto espontáneo

Fuente: Elaboración propia

El café en la población pediátrica

Si bien hay creciente evidencia que demuestra efectos beneficiosos, asociados al consumo de café en la población adulta y los efectos negativos durante la gestación, se conoce muy poco acerca del efecto de esta bebida durante la población pediátrica. Por otra parte, como bien se sabe, el mayor aporte de cafeína a la dieta en este grupo poblacional proviene del consumo de bebidas azucaradas, lo cual trae consigo efectos negativos para la salud como sobrepeso y caries dental (26).

De igual manera, la cafeína es un estimulante, que en varios estudios se ha observado posee efecto negativo sobre el sueño. En el estudio donde mediante un cuestionario se evaluó el consumo de cafeína con una media de 10,2 +- 17,4mg/día en población pediátrica (edad media 10,6+- 1,3 años), se encontró asociación positiva entre su consumo y el cansancio matutino por su efecto en la interrupción del sueño (27). Esto también se encontró en otro el estudio donde mediante un análisis retrospectivo de un grupo de niños de entre 6-10 años se encontró que aquellos con un consumo de bebidas con cafeína presentaban 15 minutos menos de sueño por la noche vs los que no consumían cafeína, sin embargo con una p no significativa (28).

También hay estudios que demuestran los efectos negativos de esta bebida a nivel del estado de ánimo, como podemos observar en el estudio, donde se observó asociación entre el consumo de esta bebida y aparición de síntomas de ansiedad y depresión (29). Esto también se puede observar en el estudio donde mediante análisis de regresión lineal se observó asociación entre consumo de esta bebida y aparición de síntomas depresivos vs los no consumidores con una p significativa (30). Sin embargo, en ambos estudios hacen falta determinar la relación causa-efecto.

Por otra parte, también hay estudios que evidencian los efectos positivos de la cafeína en esta población, como la revisión sistemática realizada donde mencionan que la ingesta de cafeína en niños entre los 8-13 años genera aumento de estado de excitación vs los no consumidores (31). En la misma revisión se menciona el efecto positivo de esta metilxantina sobre los pacientes que presentan apnea del prematuro, puesto que posee menos efectos negativos que otros tratamientos actuales. En este grupo poblacional también se ha observado especialmente en recién nacidos con un peso <1251 gr que la aplicación de esta metilxantina genera mejor desarrollo microestructural de la materia blanca cerebral (32), mejora en el *score* cognitivo en el seguimiento al

año y dos años (33) y mejoría en el motora en las consecuencias secundarias de la apnea del prematuro (34).

Tabla 2. Efectos del consumo de cafeína según etapa del desarrollo.

	Efecto positivo	Efecto negativo
Recién nacido	.Mejora desarrollo de materia gris cerebral	-No hay estudios
Lactante	-Mejora score cognitivo -Mejora respuesta motora, por secuelas de apnea del prematuro	-No hay estudios
Preescolar	-No hay estudios	-No hay estudios
Escolar	-Mejora excitación demostrada en EEG	-Trastorno del sueño -Aumento aparición de síntomas de depresión y ansiedad
adolescente	-Mejora excitación demostrada en EEG	-Trastorno del sueño -Aumento aparición de síntomas de depresión y ansiedad

Fuente: Elaboración propia.

Efectos del café en la población adulta

Efectos del café en la migraña: ¿Desencadenante o protector?

La migraña es una enfermedad crónica muy prevalente y corresponde a la séptima causa de tiempo gastado por discapacidad en el mundo (35). Desde hace años la cafeína se ha relacionado como desencadenante de las crisis migrañosas y por otro lado como cura (36). Se cree que la cafeína posee un efecto benéfico sobre la migraña gracias a la acción que ejerce sobre los receptores de adenosina y la inhibición generada sobre la enzima ciclooxigenasa (37). La adenosina es un inhibidor neuronal del sistema nervioso central y periférico. En nuestro organismo hay 4 receptores de adenosina, de los cuales el A2A y A1 son bloqueados por la cafeína generando así su efecto anti nociceptivo observado en modelos de dolor neuropático, nociceptivo e inflamatorio (38).

Adicionalmente, dentro de la fisiopatología de la migraña, la adenosina desempeña un papel importante, dado que se ha observado que durante las crisis migrañosas los niveles plasmáticos de adenosina se encuentran elevados, así como la administración exógena de la misma desencadena crisis de dolor (39). También, se ha visto que el consumo habitual de café genera cambios a nivel del microbiota intestinal, se ha visto que el uso de probióticos es eficaz en el tratamiento de la migraña. Por tal razón, dada la relación entre la migraña y el eje intestino cerebro, se puede pensar que este es otro mecanismo por el cual la cafeína actúa sobre la migraña (40).

Por otra parte, también hay evidencia que cataloga al café como uno de los desencadenantes dietéticos de las crisis de migraña. Se cree que la cafeína puede actuar como desencadenante de dos formas: 1) ingiriendo el café como bebida o consumiendo bebidas que contengan cafeína y más frecuentemente 2) como parte del síndrome de abstinencia al café (41). Además, el consumo excesivo de café corresponde un factor de riesgo para la cronificación de la migraña (42).

Dentro del papel que cumple la cafeína como desencadenante de crisis de migraña, surgen varias hipótesis, secundarias al papel diurético del café: al disminuir la reabsorción de magnesio, generando así alteración en la conducción neuromuscular y la transmisión de impulsos nerviosos. También, la deshidratación generada por su acción diurética actúa como exacerbante de crisis migrañosas (43,44). Sin embargo, en una revisión los autores concluyen que no hay suficiente evidencia como para considerar a la cafeína como un desencadenante (44), no obstante, su uso excesivo puede predisponer al desarrollo de la cronificación de la migraña y el cese inmediato de la misma puede desencadenar ataques de migraña.

Efectos del café en la enfermedad cardiovascular

Hipertensión arterial

Según la OMS, la enfermedad cardiovascular (ECV) son un conjunto de trastornos que afectan el corazón y los vasos sanguíneos. Son la principal causa de muerte a nivel mundial. En el año 2012 fallecieron 17.5 millones de personas en el mundo a causa de ECV (45). De estas enfermedades la hipertensión arterial (HTA) corresponde al principal factor de riesgo para ECV. En particular, se ha visto que la HTA presenta asociación lineal con el riesgo de desarrollar accidente cerebrovascular e infarto agudo de miocardio. En el estudio INTERHEART, se estimó que alrededor del 22% de los infartos de miocardio en Europa se asocia con HTA (46).

Desde hace años se ha visto asociación entre la cafeína y la ECV, por varios mecanismos: 1) debido a la similitud de esta con la adenosina, genera efecto antagónico sobre los receptores de esta molécula (especialmente A1 y A2A); 2) gracias a la activación del sistema nervioso simpático; 3) activación de la corteza adrenal; 4) efecto renal generando activación del sistema renina angiotensina aldosterona; 4) inhibiendo la fosfodiesterasa (47). Sin embargo, a pesar de esto la Sociedad Europea de Cardiología en las guías de HTA 2018,

basados en el metaanálisis de 36 estudios de cohorte realizado por Ding M, et al encontraron asociación inversa entre el consumo de café y riesgo de ECV, no prohibiendo el consumo de café (48).

En otro estudio se evaluaron los efectos de las bebidas energéticas en la presión arterial y frecuencia cardíaca, encontrando elevación de 6 mmHg en la presión arterial ante consumo > 200mg de cafeína al día (49). Por otra parte, un estudio evaluó la relación entre el consumo de café en una población general y el riesgo de desarrollar HTA, encontrando una relación no lineal inversa entre dosis-respuesta. Mencionan también que un consumo de 1-2 copas de café al día no se asociaron de forma significativa con HTA, en cambio el consumo de 3-7 copa al día genera un efecto protector vs los consumidores (50).

En un estudio más reciente del año 2018 en un metaanálisis que incluía 10 estudios y 243,689 pacientes se observó que el riesgo de HTA se redujo en un 2%, con cada incremento de 1 taza de café/día (RR 0.98, con IC 95%;0,98-0,99) (51). Sin embargo, esta evidencia descrita no es comparable, dado las diferencias metodológicas, como para realizar un consenso. A esto se le suma lo encontrado en la revisión donde los autores hallaron que la heterogeneidad de resultados puede deberse a: I. Variables que afectan la presión arterial (edad, aspectos sexuales, genéticos y estilo de vida); II Diferente contenido de cafeína en las bebidas; y III. Metabolismo de la cafeína (52).

Con respecto a los aspectos genéticos de la HTA, un reciente estudio basado en asociación del genoma completo, que incluía 533 pacientes, encontró que los individuos con alelos de aumento de presión arterial más altos en el score de riesgo genético, tenían una presión arterial más alta y presión arterial sistólica y diastólica elevadas, casos aquellos con consumo más alto de café (>3 tazas/día), lo que podría interpretarse como una interacción entre el café y la predisposición genética a hipertensión arterial (53) .

Fibrilación auricular y accidente cerebrovascular

El accidente cerebrovascular (ACV) corresponde a una de las principales causas de muerte y discapacidad a nivel mundial. Según el *Global health data exchange*, en el 2016 fue la segunda causa de muerte a nivel mundial (aproximadamente 5.5 millones de personas) (54). El ACV isquémico corresponde al 80% de todos los accidentes cerebrovasculares y el 20% restante corresponde a ACV hemorrágico (55). Sin embargo, según lo evidenciado en la primera fase del estudio INTERSTROKE (n=6000, 22 países), se encontró que 10 factores de riesgo asociados con el desarrollo de ACV isquémico y

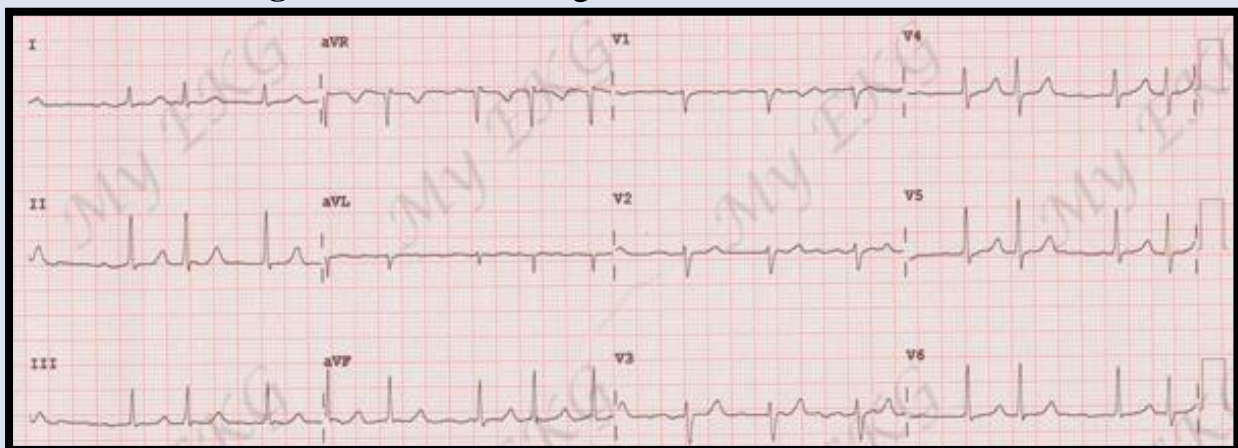
hemorrágico son potencialmente modificables, de estos la fibrilación auricular (FA) se asocia con un OR de 3.0 o más para ACV isquémico (56).

Según lo expresado, información reciente sugiere que el consumo habitual de café disminuye el riesgo cardiovascular. No obstante, la asociación entre el consumo de café y el ACV es inconsistente. Algunos estudios sugieren que el consumo elevado de café se asocia con un menor riesgo de ACV (57,58). En otros, el consumo de esta bebida se asocia con un aumento del riesgo de ACV y en otros la evidencia no es significativa (59).

Ante estos datos contradictorios entre estudios epidemiológicos observacionales, investigadores realizaron un estudio de aleatorización mendeliana, con el fin de determinar si dicha asociación es causal o se debe a confusión. En su estudio con n=91,462 mil pacientes se encontraron que el consumo de café predicho genéticamente no se asoció con el riesgo de desarrollar ACV, a su vez, en el análisis de subgrupos, se encontró evidencia débil que sugiere un posible efecto protector del consumo de café sobre el ACV isquémico de pequeños vasos (60).

Con respecto a la FA, evidencia actual sugiere que el consumo habitual de café se asocia de forma inversa con el riesgo de desarrollar FA, incluso, se cree que genera un efecto protector debido a los otros compuestos presentes en el café como lípidos, carbohidratos y fenoles (61,62). Adicionalmente, en una revisión tampoco se encontró que el café aumenta el riesgo de desarrollar arritmias ventriculares, y consideran que un consumo de 300mg/día de cafeína es seguro en pacientes con antecedente de arritmias cardiacas (63).

Imagen 1. Electrocardiograma con fibrilación auricular.



Fuente: Myekg.com(2020)

Diabetes mellitus y metabolismo de lípidos

La diabetes mellitus (DM) es un trastorno metabólico común que predispone al desarrollo de miocardiopatía diabética y enfermedad cardiovascular aterosclerótica. El efecto del consumo de café sobre el riesgo de desarrollar diabetes ha sido estudiado en múltiples ocasiones encontrando una relación inversa entre el consumo de café y prevalencia de DM (64,65).

En otro estudio se estudiaron 461 metabolitos de los cuales 34 se vieron asociados con la ingesta de café. De estos 30 fueron válidos para el análisis de DM; de estos 3 esteroides de colesterol asociados de forma positiva con la ingesta de café mostraron asociación inversa con el riesgo de desarrollar DM, por lo cual se observa el papel importante de los metabolitos lipídicos en el efecto antidiabético del café (66).

Por otra parte en otros estudios, se ha encontrado que el alto consumo de café, puede generar disminución de la sensibilidad a la insulina. En uno se encontró que la cafeína redujo sensibilidad a la insulina en un 15%. En otro, se observó que después de la administración de cafeína vs placebo, la eliminación de glucosa se redujo en un 24%. Sin embargo esto quizás se debe al aumento en el nivel de catecolaminas y de ácidos grasos libres inducido por cafeína (67,68).

Desde la década de los 50, se empezó a asociar los niveles de colesterol total (CT) elevados y la mortalidad por ECV. Adicionalmente, por esa misma década, 4 años después de iniciado el estudio Framingham se identificaron el CT y la HTA como factores de riesgo para ECV. Tales hallazgos se confirmaron cuando se comprobó que el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), presentaron también asociación directa con la ECV (69,70,71).

Sin embargo, el papel del consumo de café y su efecto en el metabolismo de los lípidos es contradictorio. En un metaanálisis se encontró que un consumo de 2.4-8 tazas/día, genera un aumento del CT, LDL y triglicéridos después de 2-11 semanas (72). Por otra parte, otros estudios demuestran un efecto benéfico o nulo sobre el metabolismo de lípidos en sujetos sanos (73-74), mientras que en otro se observó que el consumo de café reduce los niveles de TG en personas con niveles de CT elevados luego de 8 semanas (75).

Café y cáncer

El café según *The Agency for Research on Cancer*(IARC) está categorizado dentro de los alimentos no cancerígenos para los humanos (IARC, 2016). Adicionalmente, múltiples estudios de cohortes, dan evidencia fuerte a

favor de que el consumo de café y cafeína no se asocian con un mayor riesgo de desarrollar cáncer (76,77). Su consumo ha sido asociado a un menor riesgo de cáncer de hígado (78), glioma (79), síndrome mieloproliferativo (especialmente policitemia vera) (80), cáncer colorrectal (81), melanoma/no melanoma cáncer (82,83), cáncer de mama (84) y cáncer de próstata (85).

Cáncer hepático

Quizás la evidencia más fuerte ha sido asociada con la disminución del riesgo de desarrollar cáncer hepático, una de las neoplasias más letales en el mundo (86). A pesar de que los efectos protectores del café sobre el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma no han sido del todo dilucidados, hay estudios recientes que sugieren que esto se debe gracias a compuestos como fenoles(cafeína), ácido clorogénico y dipertenos(kahweol y cafestol) (87). Esto se debe a las propiedades antioxidantes, inducción de mecanismos de defensa, propiedades antiinflamatorias e inhibición de la angiogénesis necesaria para el crecimiento y oxigenación tumoral (88).

En adición, el efecto protector que genera el consumo del café a nivel hepático, también ha sido evaluado en función de las enzimas hepáticas. En un el estudio realizado se observó, que los niveles de enzimas hepáticas eran menores en consumidores de alcohol con alto consumo de café vs los consumidores de alcohol que no consumían café (89). En otro estudio se observó que el consumo elevado de café redujo la mortalidad por el virus de la hepatitis C en coinfección con el virus de inmunodeficiencia humana (90).

Café y enfermedades neurodegenerativas

Las enfermedades neurodegenerativas (END) corresponden a aquellas patologías hereditarias o adquiridas en las que se produce una disfunción progresiva del SNC. De estas según *National Institute of Neurological Disorder and Stroke Study*, destacan por su alta prevalencia y gravedad la enfermedad de Alzheimer (EA), enfermedad de Parkinson (EP), la enfermedad de Huntington (EH) y la esclerosis lateral Amiotrófica (ELA).

Evidencia reciente demuestra el efecto protector del consumo de café en END. Un estudio de este año realizado por Chien Tai Hong encontró que el consumo de cafeína se asocia de forma significativamente con un menor riesgo de desarrollar síntomas notables para el diagnóstico de EP, además en pacientes con diagnóstico de EP, el consumo de esta bebida desacelera la progresión de

esta enfermedad (91). En otro estudio se vio que el efecto protector de esta bebida también estaba presente en la EH, ELA y esclerosis múltiple (92).

Se cree que el efecto neuro protector se debe a otro componente del café, la eicosanil-5-hidroxitriptamina (93), sin embargo, otros estudios que encontraron la asociación protectora también presente en el consumo de té, comprueban que el efecto benéfico es debido a la cafeína, esto gracias al antagonismo generado sobre los receptores A2A. Efecto que genera una disminución del nivel de calcio y glutamato intracelular en estas células, los cuales han sido asociados a excitotoxicidad en enfermedades neurodegenerativas (94).

Café y salud mental

El papel del café en los trastornos psiquiátricos es diverso. De un lado, hay estudios que asocian el consumo de cafeína con la aparición de síntomas de pánico, ansiedad (95), síntomas neurodegenerativos en pacientes con antecedente de demencia (96). De otra parte, en otros también hay evidencia sobre el efecto del café sobre la reducción de prevalencia de síntomas depresivos (97).

Dependencia del café y efectos negativos

Si bien el café presenta una serie de efectos beneficiosos para la salud, las personas que lo consumen de forma habitual pueden llegar a desarrollar dependencia física, emocional y psicológica. Incluso, ante un cese abrupto pueden presentar síndrome de abstinencia, clínicamente importante, incluido en el DSM V. Si bien en las drogas reactivas comunes se genera dependencia, dada la estimulación de las células dopaminérgicas a nivel del núcleo accumbens. Con el café tal estimulación no ocurre en el accumbens, si no que esta se da a nivel de la corteza prefrontal (98,99). Dentro de las manifestaciones clínicas más comunes está la cefalea, reportada como un 50% en unos estudios (98) y 32% en otros (100). Otros síntomas que pueden llegar a presentarse son dolor abdominal, nerviosismo, aumento de diuresis, rubor facial, síntomas gastrointestinales, dolor muscular, elevación de tensión arterial y frecuencia cardíaca. A pesar de esto, a menudo el cuadro clínico tiende a disminuir posterior a la administración de cafeína (101).

Conclusión

El café es una de las bebidas más consumidas a nivel mundial, con reciente evidencia fuerte, que demuestra efectos positivos asociados a su consumo para la salud, principalmente, su efecto anticancerígeno en ciertos tumores como cáncer de colon y hepático. También, hay evidencia suficiente acerca de su papel protector en enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson y enfermedades psiquiátricas como la depresión. Sin embargo, su consumo no debe tomarse de forma trivial, puesto que incluso, a dosis bajas se ha visto asociado a eventos adversos durante la gestación y en la población pediátrica. Además, su ingesta a dosis altas genera nerviosismo, ansiedad e incluso, puede llegar a generar dependencia clínica importante. Por tal razón, si bien su consumo en la población general es seguro, el mismo debe individualizarse según el historial clínico de cada paciente.

Responsabilidades morales, éticas y bioéticas

Protección de personas y animales: Los autores declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así como la integridad de los pacientes.

Confidencialidad de datos: Los autores declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

Financiación: No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

Potencial Conflicto de Interés(es): Los autores manifiestan que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.

Referencias

1. Fredholm BB. Notes on the history of caffeine use. *Handb Exp Pharmacol*. 2011;200:1–9.

2. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2017(10).
3. de Melo Pereira G V., de Carvalho Neto DP, Magalhães Júnior AI, do Prado FG, Pagnoncelli MGB, Karp SG, et al. Chemical composition and health properties of coffee and coffee by-products [Internet]. 1st ed. Vol. 91, *Advances in Food and Nutrition Research.* Elsevier Inc.; 2020. 65–96 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.afnr.2019.10.002>
4. Kossel A. Ueber eine neue Base aus dem Pflanzenreich. *Berichte der Dtsch Chem Gesellschaft.* 1888;21(1):2164–7.
5. Schultze-Werninghaus g, Meier-Sydow j. The clinical and pharmacological history of theophylline: first report on the bronchospasmolytic action in man by S. R. Hirsch in Frankfurt (Main) 1922. *Clin Exp Allergy.* 1982;12(2):211–5.
6. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Long-Term Effects of Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. *N Engl J Med.* 2007;357(19):1893–902.
7. Van Dam RM, Hu FB, Willett WC. Coffee, caffeine, and health. *N Engl J Med.* 2020;383(4):369–78.
8. Chen LW, Wu Y, Neelakantan N, Chong MFF, Pan A, van Dam RM. Maternal caffeine intake during pregnancy is associated with risk of low birth weight: A systematic review and dose-response meta-analysis. *BMC Med.* 2014;12(1):1–12.
9. Avisar R, Avisar E, Weinberger D. Effect of coffee consumption on intraocular pressure. *Ann Pharmacother.* 2002;36(6):992–5.
10. Willson C. The clinical toxicology of caffeine: A review and case study. *Toxicol Reports* [Internet]. 2018;5:1140–52. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2018.11.002>
11. Kot M, Daniel WA. Caffeine as a marker substrate for testing cytochrome P450 activity in human and rat. *Pharmacol Rep.* 2008;60:789–797.
12. Begas, E., Kouvaras, E., Tsakalof, A., Papakosta, S., & Asprodini, E. K. (2007). In vivo evaluation of CYP1A2, CYP2A6, NAT-2 and xanthine oxidase activities in a Greek population sample by the RP-HPLC monitoring of caffeine metabolic ratios. *Biomedical Chromatography*, 21(2), 190–200. doi:10.1002/bmc.736
13. Kalow W, Tang B -K. The use of caffeine for enzyme assays: A critical appraisal. *Clin Pharmacol Ther.* 1993;53(5):503–14.
14. Kot M, Daniel WA. The relative contribution of human cytochrome P450 isoforms to the four caffeine oxidation pathways: An in vitro comparative study

with cDNA-expressed P450s including CYP2C isoforms. *Biochem Pharmacol.* 2008;76(4):543–51.

15. Galli E, Feijoó L. Citocromo P-450 y su importancia clínica: revisión actualizada. *Revista de Neuro-Psiquiatria.* 2013; 65 (3-4): 187-201.

16. Goyan JE: Food and Drug Administration, news release No. P80-36. Washington, DC: FDA, September 4, 1980.

17. Grosso LM, Bracken MB. Caffeine Metabolism, Genetics, and Perinatal Outcomes: A Review of Exposure Assessment Considerations during Pregnancy. *Annals of Epidemiology.* 2005;15(6):460–6.

18. Choi H, Koo S, Park H-Y. Maternal coffee intake and the risk of bleeding in early pregnancy: a cross-sectional analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth.* 2020;20(1).

19. Cnattingius S, Signorello LB, Annerén G, Clausson B, Ekblom A, Ljunger E, et al. Caffeine Intake and the Risk of First-Trimester Spontaneous Abortion. *Obstet Gynecol Surv.* 2001;56(5):259–60.

20. Fenster L, Eskenazi B, Windham GC, Swan SH. Caffeine consumption during pregnancy and fetal growth. *Am J Public Health.* 1991;81(4):458–61.

21. Wilcox A. Caffeinated Beverages And Decreased Fertility. *The Lancet.* 1989;333(8642):840.

22. Restricting caffeine intake during pregnancy [Internet]. World Health Organization. 2020 [cited 1 October 2020]. Available from: <https://bit.ly/37ElOu5>

23. Lyngsø J, Ramlau-Hansen CH, Bay B, Ingerslev HJ, Hulman A, Kesmodel US. Association between coffee or caffeine consumption and fecundity and fertility: a systematic review and dose–response meta-analysis. *Clinical Epidemiology.* 2017;Volume 9:699–719.

24. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: a large prospective observational study. *Bmj.* 2008;337(nov03 2).

25. Qian J, Chen Q, Ward SM, Duan E, Zhang Y. Impacts of Caffeine during Pregnancy. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. 2020;31(3):218–27. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2019.11.004>

26. Temple JL. Caffeine use in children: What we know, what we have left to learn, and why we should worry. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2009;33(6):793–806.

27. Watson EJ, Banks S, Coates AM, Kohler MJ. The relationship between caffeine, sleep, and behavior in children. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(4):533–43.

28. Calamaro CJ, Yang K, Ratcliffe S, Chasens ER. Wired at a Young Age: The Effect of Caffeine and Technology on Sleep Duration and Body Mass Index in School-Aged Children. *J Pediatr Heal Care* [Internet]. 2012;26(4):276–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedhc.2010.12.002>
29. Luebbe AM, Bell DJ. Mountain dew ® or mountain don't?: A pilot investigation of caffeine use parameters and relations to depression and anxiety symptoms in 5th- and 10th-grade students. *J Sch Health*. 2009;79(8):380–7.
30. Benko CR, Farias AC, Farias LG, Pereira EF, Louzada FM, Cordeiro ML. Potential link between caffeine consumption and pediatric depression: A case-control study. *BMC Pediatr*. 2011;11.
31. Torres-ugalde YC, Romero-palencia A, Rom AD. Caffeine Consumption in Children : Innocuous or Deleterious ? A Systematic Review.
32. Doyle LW, Cheong J, Hunt RW, Lee KJ, Thompson DK, Davis PG, et al. Caffeine and brain development in very preterm infants. *Ann Neurol*. 2010;68(5):734–42.
33. Gray PH, Flenady VJ, Charles BG, Steer PA. Caffeine citrate for very preterm infants: Effects on development, temperament and behaviour. *J Paediatr Child Health*. 2011;47(4):167–72.
34. Doyle LW, Schmidt B, Anderson PJ, Davis PG, Moddemann D, Grunau RE, et al. Reduction in developmental coordination disorder with neonatal caffeine therapy. *J Pediatr* [Internet]. 2014;165(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.04.016>
35. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* 2016;388: 1545-602
36. Hindiyeh NA, Zhang N, Farrar M, Banerjee P, Lombard L, Aurora SK. The Role of Diet and Nutrition in Migraine Triggers and Treatment: A Systematic Literature Review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2020;60(7):1300–16.
37. Baratloo A, Rouhipour A, Forouzanfar MM, Safari S, Amiri M, Negida A. The Role of Caffeine in Pain Management: A Brief Literature Review. *Anesthesiology and Pain Medicine*. 2016;6(3).
38. Sawynok J. Caffeine and pain. *Pain*. 2011;152(4):726–9.
39. Guieu, R .; Devaux, C .; Henry, H .; Bechis, G .; Pouget, J .; Mallet, D .; Sampieri, F .; Juin, M .; Gola, R .; Rochat, H. Adenosine y migraña. *Lata. J. Neurol. Sci*. 1998 , 25 , 55–58

40. Arzani, M .; Jahromi, SR; Ghorbani, Z .; Vahabizad, F .; Martelletti, P .; Ghaemi, A .; Sacco, S .; Togha, M .; En nombre de la Escuela de Estudios Avanzados de la Federación Europea de Dolor de Cabeza (EHF-SAS). Eje intestino-cerebral y migraña: una revisión completa. *J. Dolor de cabeza* 2020 , 21 , 15
41. Camboim Rockett F, Castro K, Rossoni de Oliveira V, da Silveira Perla A, Fagundes Chaves ML, Schweigert Perry ID. Factores desencadenantes de migraña; ¿los factores dietéticos tienen influencia? *Nutr Hosp.* 2012;27(2):483–9.
42. Aguggia M, Saracco MG. Pathophysiology of migraine chronification. *Neurological Sciences.* 2010;31(S1):15–7.
43. Kirkland A, Sarlo G, Holton K. The Role of Magnesium in Neurological Disorders. *Nutrients.* 2018;10(6):730.
44. Nowaczewska M, Wiciński M, Kaźmierczak W. The Ambiguous Role of Caffeine in Migraine Headache: From Trigger to Treatment. *Nutrients.* 2020;12(8):2259.
45. Enfermedades cardiovasculares [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2020 [cited 29 September 2020]. Available from: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/es/
46. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S. Effect Of Potentially Modifiable Risk Factors Associated With Myocardial Infarction In 52 Countries (The Interheart Study). *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation.* 2005;25(1):56–7.
47. EFSA opinion on the safety of caffeine [Internet]. EFSA opinion on the safety of caffeine: (EUFIC). [cited 2020Nov1]. Available from: <https://bit.ly/37BFmPG>
48. Ding M, Bhupathiraju SN, Satija A, Dam RMV, Hu FB. Long-Term Coffee Consumption and Risk of Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2014;129(6):643–59.
49. Shah SA, Chu BW, Lacey CS, Riddock IC, Lee M, Dargush AE. Impact of Acute Energy Drink Consumption on Blood Pressure Parameters. *Annals of Pharmacotherapy.* 2016;50(10):808–15.
50. D’Elia L, Fata EL, Galletti F, Scalfi L, Strazzullo P. Coffee consumption and risk of hypertension: a dose–response meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Nutrition.* 2017;58(1):271–80.
51. Xie C, Cui L, Zhu J, Wang K, Sun N, Sun C. Coffee consumption and risk of hypertension: a systematic review and dose–response meta-analysis of cohort studies. *Journal of Human Hypertension.* 2018;32(2):83–93.

52. Giuseppe RD, Napoli ID, Granata F, Mottolese A, Cena H. Caffeine and blood pressure: a critical review perspective. *Nutrition Research Reviews*. 2019;32(2):169–75.
53. Miranda AM, Steluti J, Norde MM, Fisberg RM, Marchioni DM. The association between genetic risk score and blood pressure is modified by coffee consumption: Gene–diet interaction analysis in a population-based study. *Clinical Nutrition*. 2019;38(4):1721–8.
54. Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, Nichols E, Alam T, Abate D, et al. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(5):439–58.
55. Markus HS. Stroke genetics. *Hum Mol Genet*. 2011;20(R2):124–31.
56. O’Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, Xavier D, Liu L, Zhang H, et al. Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* [Internet]. 2016;388(10046):761–75. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30506-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30506-2)
57. Larsson SC, Männistö Satu, Virtanen MJ, Kontto J, Albanes D, Virtamo J. Coffee and Tea Consumption and Risk of Stroke Subtypes in Male Smokers. *Stroke*. 2008;39(6):1681–7.
58. Lopez-Garcia E, Rodriguez-Artalejo F, Rexrode KM, Logroscino G, Hu FB, Van Dam RM. Coffee consumption and risk of stroke in women. *Circulation*. 2009;119(8):1116–23.
59. Mostofsky E, Schlaug G, Mukamal KJ, Rosamond WD, Mittleman MA. Coffee and acute ischemic stroke onset: The Stroke Onset Study. *Neurology*. 2010;75(18):1583–8.
60. Qian Y, Ye D, Huang H, Wu DJH, Zhuang Y, Jiang X, et al. Consumo de café y riesgo de accidente cerebrovascular: un estudio de aleatorización mendeliana. *Annals of Neurology*. 2020; 87 (4): 525–32.
61. Bazal P, Gea A, Navarro A, Salas-Salvadó J, Corella D, Alonso-Gómez A, et al. Caffeinated coffee consumption and risk of atrial fibrillation in two Spanish cohorts. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020;:204748732090906.
62. Krittanawong C, Tunhasirwet A, Wang Z, Farrell AM, Chirapongsathorn S, Zhang H, et al. Is caffeine or coffee consumption a risk for new-onset atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*. 2020;:204748732090838.

63. Voskoboinik A, Kalman JM, Kistler PM. Caffeine and Arrhythmias: Time to Grind the Data. *JACC Clin Electrophysiol*. 2018;4(4):425–32.
64. Lim Y, Park Y, Choi SK, Ahn S, Ohn JH. The effect of coffee consumption on the prevalence of diabetes mellitus: The 2012–2016 Korea national health and nutrition examination survey. *Nutrients*. 2019;11(10).
65. 1. Pimentel GD, Zemdegs JC, Theodoro JA, Mota JF. Does long-term coffee intake reduce type 2 diabetes mellitus risk? *Diabetol Metab Syndr*. 2009;1(1):1–8.
66. Hang D, Zeleznik OA, He X, Guasch-Ferre M, Jiang X, Li J, et al. Metabolomic signatures of long-term coffee consumption and risk of type 2 diabetes in women. 2020;
67. Greer F, Hudson R, Ross R, Graham T. Caffeine Ingestion Decreases Glucose Disposal During a Hyperinsulinemic-Euglycemic Clamp in Sedentary Humans. *Diabetes*. 2001;50(10):2349–54.
68. Keijzers GB, De Galan BE, Tack CJ, Smits P: La cafeína puede disminuir la sensibilidad a la insulina en los seres humanos. *Diabetes Care* 25 : 364 –369, 2002
69. Keys A. Atherosclerosis: a problem in newer Public Health. *J Mt Sinai Hosp*. 1953;20(2):118-39
70. Gofman JW, Young W, Tandy R. Ischemic Heart Disease, Atherosclerosis, and Longevity. *Circulation*. 1966;34(4):679–97.
71. Kannel WB. Cholesterol in the Prediction of Atherosclerotic Disease. *Annals of Internal Medicine*. 1979;90(1):85.
72. Grosso G, Godos J, Galvano F, Giovannucci EL. Coffee, Caffeine, and Health Outcomes: An Umbrella Review. *Annual Review of Nutrition*. 2017;37(1):131–56.
73. Robertson TM, Clifford MN, Penson S, Williams P, Robertson MD. Postprandial glycaemic and lipaemic responses to chronic coffee consumption may be modulated by CYP1A2 polymorphisms. *British Journal of Nutrition*. 2018;119(7):792–800.
74. Roshan H, Nikpayam O, Sedaghat M, Sohrab G. Effects of green coffee extract supplementation on anthropometric indices, glycaemic control, blood pressure, lipid profile, insulin resistance and appetite in patients with the metabolic syndrome: a randomised clinical trial. *British Journal of Nutrition*. 2018;119(3):250–8.
75. Sarriá B, Martínez-López S, Sierra-Cinos JL, García-Diz L, Mateos R, Bravo-Clemente L. Regularly consuming a green/roasted coffee blend reduces

- the risk of metabolic syndrome. *European Journal of Nutrition*. 2016;57(1):269–78.
76. Wang A, Wang S, Zhu C, Huang H, Wu L, Wan X, et al. Coffee and cancer risk: A meta-analysis of prospective observational studies. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6:1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/srep33711>
77. Drinking coffee, mate, and very hot beverages. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, World Health Organization; 2019.
78. 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):182–6.
79. 1. Creed JH, Smith-Warner SA, Gerke TA, Egan KM. A prospective study of coffee and tea consumption and the risk of glioma in the UK Biobank. *Eur J Cancer* [Internet]. 2020;129:123–31. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.01.012>
80. Podoltsev NA, Wang X, Wang R, Hofmann JN, Liao LM, Zeidan AM, et al. Lifestyle factors and risk of myeloproliferative neoplasms in the NIH-AARP diet and health study. *International Journal of Cancer*. 2020;147(4):948–57.
81. Cui W-Q, Wang S-T, Pan D, Chang B, Sang L-X. Caffeine and its main targets of colorectal cancer. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2020;12(2):149–72.
82. Micek A, Godos J, Lafranconi A, Marranzano M, Pajak A. Caffeinated and decaffeinated coffee consumption and melanoma risk: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2017;69(4):417–26.
83. Caini S, Cattaruzza MS, Bendinelli B, Tosti G, Masala G, Gnagnarella P, et al. Erratum to: Coffee, tea and caffeine intake and the risk of non-melanoma skin cancer: a review of the literature and meta-analysis. *European Journal of Nutrition*. 2017;56(5):2005–.
84. Lafranconi A, Micek A, Paoli PD, Bimonte S, Rossi P, Quagliariello V, et al. Coffee Intake Decreases Risk of Postmenopausal Breast Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis on Prospective Cohort Studies. *Nutrients*. 2018;10(2):112.
85. Chen X, Zhao Y, Tao Z, Wang K. Coffee consumption is associated with a lower risk of prostate cancer: a meta-analysis. 2020;
86. Darvesh AS, Aggarwal BB, Bishayee A. Curcumin and Liver Cancer: A Review. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2012;13(1):218–28.

87. Bravi F, Tavani A, Bosetti C, Boffetta P, Vecchia CL. Coffee and the risk of hepatocellular carcinoma and chronic liver disease. *European Journal of Cancer Prevention*. 2017;26(5):368–77
88. Bohn SK, Blomhoff R, Paur I. Coffee and cancer risk, epidemiological evidence, and molecular mechanisms. *Mol Nutr Food Res*. 2014;58(5):915–30.
89. Nivukoski U, Niemelä M, Bloigu A, Bloigu R, Aalto M, Laatikainen T, et al. Impacts of unfavourable lifestyle factors on biomarkers of liver function, inflammation and lipid status. *Plos One*. 2019;14(6).
90. Santos ME, Protopopescu C, Sogni P, Yaya I, Piroth L, Bailly F, et al. HCV-Related Mortality Among HIV/HCV Co-infected Patients: The Importance of Behaviors in the HCV Cure Era (ANRS CO13 HEPAVIH Cohort). *AIDS Behav*. 2020;24(4):1069–84.
91. Hong CT, Chan L, Bai C-H. The Effect of Caffeine on the Risk and Progression of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020;12(6):1860.
92. Tellone E, Galtieri A, Russo A, Ficarra S. Protective Effects of the Caffeine Against Neurodegenerative Diseases. *Current Medicinal Chemistry*. 2019;26(27):5137–51.
93. Yan R, Zhang J, Park H-J, Park ES, Oh S, Zheng H, et al. Synergistic neuroprotection by coffee components eicosanoyl-5-hydroxytryptamide and caffeine in models of Parkinsons disease and DLB. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018;115(51).
94. Shen H-Y, Chen J-F. Adenosine A2A Receptors in Psychopharmacology: Modulators of Behavior, Mood and Cognition. *Current Neuropharmacology*. 2009;7(3):195–206.
95. Jahrami H, Al-Mutarid M, Penson PE, Faris MEA-I, Saif Z, Hammad L. Intake of Caffeine and Its Association with Physical and Mental Health Status among University Students in Bahrain. *Foods*. 2020;9(4):473.
96. Kromhout M, Ottenheim NR, Giltay E, Numans M, Achterberg W. Caffeine and neuropsychiatric symptoms in patients with dementia: A systematic review. *Experimental Gerontology*. 2019;122:85–91.
97. Jahrami H, Al-Mutarid M, Penson PE, Faris MEA-I, Saif Z, Hammad L. Intake of Caffeine and Its Association with Physical and Mental Health Status among University Students in Bahrain. *Foods*. 2020;9(4):473.
98. Kimura Y, Suga H, Kobayashi S, Sasaki S. Intake of coffee associated with decreased depressive symptoms among elderly Japanese women: A multi-center cross-sectional study. Vol. 30, *Journal of Epidemiology*. 2020. 338–344 p.

99. Sajadi-Ernazarova KR, Anderson J, Dhakal A, et al. Abstinencia de cafeína. [Actualizado el 2 de junio de 2020]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 enero-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430790/#>
100. Ocallaghan F, Muurlink O, Reid N. Effects of caffeine on sleep quality and daytime functioning. Risk Management and Healthcare Policy. 2018;Volume 11:263–71.
101. Rodda S, Booth N, Mckean J, Chung A, Park JJ, Ware P. Mechanisms for the reduction of caffeine consumption: What, how and why. Drug and Alcohol Dependence. 2020;212:108024.