

## Efectos del consumo de cafeína sobre el estrés oxidativo y la modulación inflamatoria.

### *Effects of caffeine consumption on oxidative stress and inflammatory modulation.*

Kelly Mauricio-Cuba<sup>1,a</sup>, Stephany Neyra-Vera<sup>1,a</sup>, Criss Ocampo-Rojas<sup>1,a</sup>, Dorian Paredes-Ramirez<sup>1,a</sup>, Juan Manuel Valladolid-Alzamora<sup>1,b</sup>.

#### Filiación:

1 Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Trujillo. La Libertad, Perú.

a Estudiante de Medicina.

b Médico cirujano especialista en Anestesiología, Doctor en Medicina (†).

#### ORCID:

- Kelly Mauricio Cuba: <https://orcid.org/0000-0003-0776-4559>
- Stephany Neyra Vera: <https://orcid.org/0000-0003-4197-3194>
- Criss Ocampo Rojas: <https://orcid.org/0000-0003-0259-4925>
- Dorian Paredes Ramirez: <https://orcid.org/0000-0001-5429-329X>
- Juan Valladolid Alzamora: <https://orcid.org/0000-0001-5072-9367>

#### Correspondencia:

Dorian Paredes Ramírez.

✉ t051800720@unitru.edu.pe

#### Conflictos de Interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

#### Revisión de Pares:

Recibido: 06-08-2022

Aceptado: 12-05-2024

#### Citar como:

Mauricio-Cuba K, Neyra-Vera S, Ocampo-Rojas C, Paredes-Ramírez D, Valladolid-Alzamora J. Efectos del consumo de cafeína sobre el estrés oxidativo y la modulación inflamatoria. Rev méd Trujillo. 2024;19(2):060-65.

DOI: <https://doi.org/10.17268/rmt.2024.v19i2.6037>



© 2024. Publicado por Facultad de Medicina, UNT.

Este es un artículo de libre acceso, bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0.

DOI: <http://dx.doi.org/10.17268/rmt>

OJS: <https://revistas.unitru.edu.pe/index.php/RMT/>

#### RESUMEN

La cafeína es un alcaloide presente de forma natural en frutos, hojas y semillas, capaz de absorberse rápida y completamente en el tracto intestinal. Se metaboliza en los hepatocitos por acción de la enzima citocromo P450, CYP1A2, la cual da como producto a la monoxantina, sustrato para xantina oxidasa. Consumida en dosis correctas, es decir, menores a 400 mg/día, tiene diversas reacciones beneficiosas en el organismo, como la inhibición de los productos de peroxidación lipídica y reducción de especies reactivas de oxígeno (ERO), principales responsables de diversas patologías humanas. Del mismo modo, actúa sobre la modulación inflamatoria al actuar según su concentración sobre los receptores de adenosina A1 y A2a en el sistema inmune y sistema nervioso, y al reducir las especies reactivas de oxígeno, bloqueando los estímulos desencadenantes de la activación del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF - kB) implicado en el proceso de apoptosis, proliferación celular e inflamación.

La ingesta de cafeína se encuentra relacionada con ciertas patologías y condiciones fisiológicas, como la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad coronaria e infarto de miocardio. Sin embargo, aunque su capacidad antioxidante y antiinflamatoria ha sido demostrada, existen investigaciones que cuestionan su relevancia al afirmar que la importancia clínica de su acción es insuficiente. De cualquier modo, la cafeína en dosis adecuadas no genera perjuicios a la salud.

**Palabras Clave:** cafeína, estrés oxidativo, inflamación. (Fuente: DeCS BIREME).

#### SUMMARY

Caffeine is an alkaloid naturally present in fruits, leaves and seeds, capable of being rapidly and totally absorbed in the intestinal tract. It is metabolized in hepatocytes by the action of the cytochrome P450 enzyme, CYP1A2, which gives monoxanthine as a product, a substrate for xanthine oxidase. Consumed in correct doses, that is, less than 400 mg/day, it has various beneficial reactions in the body, such as the inhibition of lipid peroxidation products and the reduction of reactive oxygen species (ROS), the main responsible for various human pathologies. Similarly, it acts on inflammatory modulation by acting according to its concentration on adenosine A1 and A2a receptors in the immune system and nervous system, and by reducing reactive oxygen species, blocking the stimuli that trigger nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-κB) activation. involved in apoptosis, cell proliferation and inflammation.

Caffeine intake is related to certain pathologies and physiological conditions, including Parkinson's disease, Alzheimer's disease, high blood pressure, type 2 diabetes mellitus, coronary heart disease and myocardial infarction. However, although its antioxidant and anti-inflammatory capacity has been demonstrated, there are investigations that question its relevance by stating that the clinical importance of its action is insufficient. In any case, caffeine in adequate doses does not cause damage to health.

**Key words:** caffeine, oxidative stress, inflammation. (Source: MeSH).

## INTRODUCCIÓN

El oxígeno (O<sub>2</sub>) es una molécula necesaria para múltiples reacciones que producen energía en el cuerpo humano. No obstante, el exceso de O<sub>2</sub> es nocivo debido a la formación de especies reactivas producidas durante su oxidación. En contraposición a dichos efectos, las células de nuestro cuerpo tienen diversos mecanismos que son capaces de disminuir los productos tóxicos del O<sub>2</sub>. Estos mecanismos son conocidos como sistema antioxidante (AOX), que tiene la función de mantener en equilibrio entre las reacciones de óxido - reducción y la supervivencia celular. El sistema AOX contiene enzimas que son captadoras de electrones y nutrientes, las que se encargan de reducir y eliminar las consecuencias de las especies reactivas de oxígeno (ERO). Normalmente, existe un equilibrio entre las ERO y el sistema AOX; sin embargo, cuando este se descompensa a favor de las ERO, la célula entra en un estado denominado estrés oxidativo, considerado como el factor principal de distintas enfermedades [1].

Actualmente, existen diversos alimentos que son considerados como antioxidantes. El café es uno de ellos y contiene compuestos bioactivos con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias [2] como la cafeína, una metilxantina que puede influir en la salud humana a causa de sus notables efectos beneficiosos y nocivos, los que tienden a confundir a la población principalmente por la excesiva información disponible tanto a favor o en contra de su ingesta [3]. Dentro de sus múltiples beneficios, la cafeína mejora la atención, la concentración, el estado de ánimo, promueve la alerta y reduce la sensación de fatiga. Además, reduce la incidencia de diabetes y enfermedades del hígado, puede retardar la enfermedad del Alzheimer, reducir el asma y aliviar la migraña. Sin embargo, para la obtención de estos beneficios, es necesario tener en cuenta la dosificación, ya que lo recomendado es entre 200 mg a 400 mg al día. De lo contrario, en cantidades excesivas, superior a 1000 mg/día, podría ser perjudicial para la función nerviosa, el sueño, el sistema digestivo y cardiovascular [4,5].

Diversos estudios han relacionado la ingesta de cafeína, en diversas condiciones metabólicas, como el estrés oxidativo y el estado inflamatorio. En el artículo denominado "Efectos de la cafeína sobre el metabolismo sistémico, las vías oxidativo-inflamatorias y el rendimiento del ejercicio" publicado en el 2020, se llega a la conclusión de que la ingesta de cafeína tiene efectos benéficos en la reducción de ambas condiciones [6]. Además, un estudio denominado "Cellular Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Coffee Extracts with Different Roasting Levels", se encargaron de identificar los efectos antioxidantes y antiinflamatorios del café verde "Coffea arabica", donde observaron que hubo una disminución de ARNm del FNT alfa e interleucina 6, además, evaluaron los efectos antiinflamatorios en macrófagos RAW 264; sugiriendo finalmente que la ingesta de cafeína del café tiene propiedades fisiológicas antiinflamatorias y antioxidantes [7].

Ante estos hallazgos, el presente artículo de revisión, mediante el análisis detallado de la información disponible y actualizada, tiene como objetivo evaluar los efectos del consumo de cafeína sobre el estrés oxidativo y la modulación inflamatoria, con el fin de establecer una base sólida para investigaciones posteriores que puedan beneficiarse de este conocimiento.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión narrativa en las bases de datos Google Scholar, MEDLINE, PubMed, Science Direct y Scielo desde el 18 de abril de 2022 hasta el 22 de julio de 2022. Los

términos de búsqueda fueron "cafeína", "estrés oxidativo", "modulación inflamatoria". Se realizó la búsqueda limitándose a artículos publicados en inglés y español. Se incluyeron 32 artículos, entre ellos de revisión, observacionales y experimentales donde se incorporaron parámetros de laboratorio que incluye el efecto del consumo de cafeína en humanos como en animales experimentales en las especies reactivas de oxígeno y modulación inflamatorias. Así también se obtuvo información sobre el mecanismo de acción de la cafeína en el organismo y sus efectos en otras patologías relacionadas al estrés oxidativo. Se excluyeron aquellos estudios sobre la ingesta de cafeína que no tuvieron asociación con el estrés oxidativo y modulación inflamatoria.

## MARCO TEÓRICO

### Definición de cafeína:

La cafeína, o también conocida como teína, guaranina, mateína, es un alcaloide trimetilado derivado de la xantina (1, 3, 7-trimetilxantina), el cual en su forma pura se encuentra en estado sólido, es cristalino, inodoro y tiene color blanco. Está presente naturalmente en frutos, hojas y semillas: té, café, cacao, nuez de cola, planta de mate, guaraná, etc [8].

### Absorción de la cafeína:

La cafeína se absorbe de forma rápida y completa en el tracto intestinal y muestra una biodisponibilidad del 100 %. La concentración plasmática máxima se alcanza a los 30-45 minutos en ayunas y con el consumo de alimentos es prolongado. El volumen de distribución en el organismo es de 0.6-0.7 litros/kg de peso. Atraviesa las barreras hematoencefálica y placentaria, así como a la saliva, bilis, semen y leche materna. La cuantificación de saliva se ha utilizado como método no invasivo alternativo para controlar las concentraciones plasmáticas de cafeína y teofilina. En relación a la unión de la cafeína a las proteínas plasmáticas, como la albúmina, su fracción varía del 10-35% y puede estar reducida en los ancianos [8].

### Metabolismo de la cafeína:

La cafeína tiene una cinética de eliminación de tipo Michaelis-Menten, lo que da como resultado una farmacocinética no lineal a dosis altas debido a la saturación de la enzima. Se metaboliza en el hígado al ser transportada a través de la vena porta por el torrente sanguíneo. A nivel de los hepatocitos, la enzima citocromo P450, CYP1A2, realiza el 95% del metabolismo primario por medio de la desmetilación de la cafeína, y su posterior transformación en paraxantina, teobromina y teofilina para luego metabolizarse por CYP1A2 en monoxantina, que será un sustrato para xantina oxidasa. El metabolismo de las paraxantinas es realizado por la N-acetiltransferasa-2 para convertirse en AFMU (5-acetilamino-6-formilamino-3-metiluracilo). Otras enzimas como CYP2E1 y CYP3A3 pueden participar, pero de forma minoritaria [9].

La vida media de la cafeína puede situarse entre 2,5 a 4,5 horas en los adultos, pero puede variar según las etapas de la vida o según otros factores. Por ejemplo, puede prolongarse en pacientes con enfermedades hepáticas, por consumo de anticonceptivos orales, recién nacidos, lactantes o durante el embarazo; o puede reducirse en condiciones como el fumar. Incluso en pacientes fumadores se puede aumentar la eliminación de la cafeína debido a sus acciones sobre CYP1A2 [10,11]. Por lo que se observa una gran variación interindividual en las concentraciones plasmáticas de cafeína después de la administración de la misma dosis debido principalmente a cambios en el metabolismo que dependen de cuatro factores: polimorfismo genético, inducción e inhibición de citocromo P-450, peso y género, y la presencia de enfermedades hepáticas en los individuos [9].

El consumo de este compuesto da lugar a distintas reacciones a nivel del organismo, entre las que destacan [9]:

- Estimulación del sistema nervioso central, en la que con la administración de dosis correctas, aumenta el rendimiento intelectual, mejora la actividad motora y reduce el sueño y la fatiga; pero a dosis altas puede dar lugar a disforia, ansiedad y trastornos del sueño.
- Estimula la liberación de adrenalina, provoca diuresis y aumenta la frecuencia respiratoria, la frecuencia cardíaca así como la presión arterial.
- Estimula el centro respiratorio y tiene acción broncodilatadora, por lo que mejora de forma discreta la función respiratoria debido a que incrementa la contractilidad del músculo diafragma.
- Estimula la contracción de la vesícula biliar, relaja las vías biliares, reduce el nivel de colesterol en la bilis, y también estimula la secreción ácida en el estómago.
- En el embarazo y fertilidad, es considerado como un factor de riesgo, ya que se ha estudiado su efecto a altas dosis, donde incrementa el riesgo de aborto espontáneo, además de la disminución del crecimiento fetal.

Cabe mencionar, que el consumo de dosis elevadas de cafeína (más de 400 mg) puede dar lugar a efectos adversos como taquicardia, palpitaciones, temblor, molestias gastrointestinales, insomnio y nerviosismo. Si se continúa con el consumo de dosis altas, se puede generar ansiedad, crisis de angustias y miedos intensos; esto se encuentra relacionado con psicosis aguda, por lo que no se recomienda en pacientes psicóticos o esquizofrénicos. Al sobrepasar la dosis de 1000 mg, se considera posible que ocurra una intoxicación, aunque este caso suele ser más frecuente en personas no consumidoras de cafeína, así como en personas que hayan incrementado la dosis a la que acostumbran. Los signos principales son los mencionados en efectos adversos, pero puede describirse también al coma con edema de pulmón, rabdomiólisis, infarto de miocardio o arritmias. También debemos considerar la dosis que puede ser considerada como letal (5-10 gr.) la cual se puede administrar por vía oral o intravenosa [9].

#### Efectos de la cafeína en el estrés oxidativo:

El estrés oxidativo se ha asociado con una amplia gama de patologías. Sobre la base de la contribución del estrés oxidativo a la etiología de las distintas enfermedades, se han agrupado en dos categorías: como causa principal de la patología (toxicidades causadas por la radiación, aterosclerosis, etc.), y como contribuyente secundario a la progresión de la enfermedad (como en la EPOC, la hipertensión y la enfermedad de Alzheimer) [12].

Además, existen evidencias que indican que la cafeína y sus metabolitos de metilxantina también actúan sobre el sistema inmunitario. Incluso de que la cafeína inhibe los productos de peroxidación lipídica inducidos por el peróxido de hidrógeno en los fibroblastos de la piel humana, reduce las ERO (especies reactivas de oxígeno), la peroxidación lipídica en el daño hepático inducido por el alcohol y aumenta los niveles de glutatión reducidos en los tejidos [13].

#### Efectos de la cafeína en la modulación inflamatoria:

Se cree que la mayor parte de los efectos de la cafeína sobre la modulación inflamatoria se produce mediante la inhibición de los receptores de adenosina, a causa de que esta metilxantina se comporta como antagonista de estos, disminuyendo la actividad de la adenilato ciclasa y la producción de AMPc (monofosfato de adenosina cíclico). Los receptores de adenosina son la A1 y A3 acoplados a proteína Gi, y los receptores A2a y A2b acoplados a proteína Gs. Todos los receptores mencionados se expresan en los

astrocitos, la microglía y las células inmunes infiltrantes, y regulan la respuesta inmune de estas células en el SNC [6,10,14].

En el cerebro, los receptores A1R y A2aR son los objetivos de la cafeína en dosis no tóxicas, difiriendo su comportamiento según la concentración que tenga producto de la dosis de cafeína consumida. Cuando existe una baja dosis de cafeína, se inhiben los receptores A1R, bloqueando la proteína Gi, por lo que la actividad de la adenilato ciclasa se mantiene generando un aumento de los niveles de AMPc y una disminución de los niveles de citoquinas que median la inflamación, especialmente IL-10 en las células inmunes. Sin embargo, una dosis alta de cafeína trae consigo efectos contrarios, ya que inhibe a los receptores A2aR, impidiendo la estimulación de la adenilato ciclasa, que además se encontrará inhibida por la proteína Gi de la unión de la cafeína al receptor A1R, trayendo consigo la disminución de los niveles de AMPc intracelulares y una mayor producción de niveles de citoquinas [6].

Sin embargo, se ha visto que existe una aparente paradoja sobre el papel mediado por el A2aR sobre la inflamación, ya que su activación en la periferia del SNC suprime la inflamación. En cambio, en el SNC, el receptor A2a controla la liberación de BDNF (*factor neurotrófico derivado del cerebro, Brain Derived Neurotrophic Factor*) y su inhibición por la cafeína previene la neuroinflamación inducida por LPS en el hipocampo y previene la exacerbación de la toxicidad neuronal inducida por IL-1. De esta manera, se demostró que la inhibición de este receptor confiere neuroprotección frente un amplio espectro de enfermedades nocivas para el SNC [14].

#### Cafeína sobre el estrés oxidativo en relación con la modulación inflamatoria:

La producción de ERO por encima de las capacidades antioxidantes es el inicio del estrés oxidativo. Este aumento en la producción de ERO también media importantes moléculas de señalización en las vías inflamatorias.

Por ejemplo, se ha demostrado que el aumento de la producción de ERO activa el NF- $\kappa$ B. Este es un factor de transcripción crucial en una serie de eventos celulares, como la apoptosis, la proliferación celular y la inflamación. Dado que el estrés oxidativo se relaciona significativamente con las cascadas de inflamación, investigaciones evidencian que la suplementación con antioxidantes, como el café, puede bloquear los estímulos desencadenantes de los factores de transcripción antes mencionados, logrando una disminución en la producción de ROS, que conduce al organismo a un estado protegido en ambas condiciones, lo que demuestra que los compuestos antioxidantes podrían aceptarse como agentes antiinflamatorios [6].

#### Concentraciones recomendadas de ingesta de cafeína para efectos antiinflamatorios:

Guallar concluye, gracias al hallazgo de otros estudios, que la cafeína actúa como reductor del riesgo de mortalidad. La ingesta moderada de tres a cinco tazas o 400 mg/día de cafeína, puede tener efectos antiinflamatorios, por lo tanto, no está relacionada con efectos adversos para la salud en adultos [4].

#### INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LA INGESTA DE CAFEÍNA EN CIERTAS PATOLOGÍAS

##### Enfermedad de Parkinson (EP).

En esta enfermedad, la formación de ERO es clave para su desarrollo, esto se debe a que los radicales libres pueden

causar daño severo y muerte a las células productoras de dopamina cuando la capacidad antioxidante de la célula contra el estrés oxidativo se ve afectada. Múltiples interacciones intracelulares inducen ROS, incluida la activación de la NADPH oxidasa (NOX), la disfunción mitocondrial y la degradación del peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Sin embargo, el consumo de antioxidantes naturales como la cafeína y sus vías de señalización son factores importantes para neutralizar las especies reactivas del oxígeno y sus efectos destructivos [15].

Seis grandes estudios epidemiológicos prospectivos han establecido firmemente una relación entre la reducción del riesgo a desarrollar Parkinson con el consumo de cafeína. Por otra parte, se han realizado estudios en animales, donde se ha demostrado que la cafeína confiere neuroprotección contra la neurodegeneración dopaminérgica. Así también los estudios con un tipo de ratones knockout genéticos que han revelado que la acción de la cafeína está mediada en gran medida por la adenosina A del cerebro. 2A (A 2A R) y confiere neuroprotección al modular la neuroinflamación y la excitotoxicidad y la función mitocondrial [16].

En un ensayo controlado aleatorizado de 61 pacientes masculinos se encontró que el tratamiento con cafeína (200 mg/día durante las primeras 3 semanas y 400 mg/día durante las siguientes 3 semanas) mejoró la escala de calificación total unificada de la enfermedad en 4,7 puntos y la manifestación motora en 3,2 puntos [17]. Así también en un estudio de seguimiento a hombres de 45 a 68 años, los que bebían café, con 421 mg de cafeína presentaban cinco veces menor riesgo de desarrollar EP a comparación de las personas que no bebían y tenían un riesgo de EP que se reducía al aumentar el consumo de café [18]. Además, en un metaanálisis mostró una disminución del 17 % ante el riesgo de esta afección, dicha reducción era proporcional al aumento de 200 mg/día en el consumo de cafeína; en cuanto al café, el rango de tres tazas/día proporcionó la máxima protección contra el riesgo de desarrollar EP [19].

En las mujeres con EP el efecto de la ingesta de cafeína es algo dudoso. Así tenemos un estudio en mujeres posmenopáusicas que ingerían cafeína, en donde el riesgo de EP en las pacientes que usan hormonas fue menor al de las que no usan [19]. Sin embargo, en otro estudio cohorte prospectivo se encontró que el uso de hormonas posmenopáusicas reducía en 34% el riesgo de EP en mujeres que consumían aproximadamente solo ½ taza de café con 68 mg/día de cafeína, pero hubo un aumento del 55% del riesgo en aquellas que ingerían más tazas de café con 688 mg de cafeína por día [20]. Es importante destacar que el riesgo de EP es mayor en hombres que en mujeres y es inversamente proporcional a los niveles de estrógeno circulantes [21]. Pero, en algunos estudios en animales hembras con enfermedad de Parkinson se ha visto que la cafeína podría no ser muy efectiva debido al posible efecto inhibitorio del estrógeno sobre el metabolismo de la cafeína por CYP1A2 [20]. Sin embargo, esto necesita de más investigación, porque hasta el momento son más los estudios en humanos que han demostrado que la cafeína brinda protección contra la EP tanto en hombres como en mujeres.

Así como lo que sucedió en otro estudio de seguimiento a mujeres en donde al evaluar los cocientes de riesgos de la EP en aquellas que ingerían de 0-4 tazas y ≥5 tazas de café. Se obtuvo que en las bebedoras de menos de 4 tazas o de nada de café el cociente de riesgo era mayor a comparación de aquellas que tomaban más [22].

#### **Enfermedad de Alzheimer (EA).**

Es un trastorno cerebral neurológico progresivo con consecuentes alteraciones cognitivas, conductuales y de

memoria irreversibles. Actualmente, el consumo de cafeína en pacientes con EA ha atraído el interés científico debido a su potencial como compuesto antioxidante, que protege contra el estrés oxidativo presente en esta enfermedad [23].

En un estudio se encontró que la ingesta moderada de 3-5 tazas de café con cafeína contribuyó a la reducción del riesgo ante esta enfermedad, en comparación con aquellos que consumían 0-2 tazas [24]. Así mismo, en un estudio realizado en Canadá, donde participaron hombres y mujeres de 65 años, se observó que el consumo de cafeína del café produjo un 31% menor riesgo de desarrollar EA [25].

#### **Hipertensión arterial.**

El estrés oxidativo está implicado en la patogenia de la hipertensión debido a que reduce la disponibilidad biológica del óxido nítrico (NO), el cual se encuentra implicado en la fisiopatología de esta enfermedad [26]. Además, nuevos estudios afirman que el incremento del estrés oxidativo es un mediador importante del daño endotelial en enfermedades hipertensivas asociado con una mayor producción de peróxidos, como el anión superóxido, reducción de la síntesis de óxido de nitrato y disminución de la biodisponibilidad de antioxidantes. Así también se asocia con la disfunción endotelial, apoptosis, hipertrofia, migración celular, angiogénesis y fibrosis, procesos que se encuentran relacionados con la remodelación vascular [27].

La ingesta de cafeína en el café y el riesgo de hipertensión, tienen una relación controversial porque existen diversos estudios a favor y otros en contra del consumo de este alimento en personas hipertensas. Por lo que a continuación mencionaremos algunos de ellos.

Un estudio de tipo prospectivo en mujeres posmenopáusicas (50-79 años) examinó la relación de ingesta de café con la presión arterial medial y la incidencia de hipertensión como resultados se obtuvo que el consumo de la cafeína en café y el café descafeinado no representan un riesgo para la hipertensión en mujeres que ya pasaron la menopausia [28].

En otro estudio de cohorte prospectivo realizado a mujeres embarazadas que consumen café con cafeína se examinó las asociaciones de la ingesta de cafeína en diferentes trimestres del embarazo con la presión arterial y los riesgos de hipertensión y preeclampsia. Se encontró que la cafeína durante el embarazo está asociada con hipertensión sistólica durante el primer y tercer trimestre, pero no con los niveles de presión arterial a nivel diastólico [29].

#### **Diabetes Mellitus tipo 2.**

Las propiedades antioxidantes del café se encuentran relacionadas con el incremento de la sensibilidad ante la hormona insulina y también con la reducción de la predisposición a sufrir diabetes tipo 2. El café tiene un efecto reductor en la glicemia, lo cual se puede explicar ya que la cafeína realiza acciones como aumentar la cantidad de transportadores GLUT4, también activa a la isoforma α1 del Adenosín monofosfato protein cinasa, además, estimula a las células β para que secreten insulina [8, 30]. Además, el café presenta otros componentes además de la cafeína, como magnesio, ácido clorogénico, ácido cafeico y polifenoles, los cuales también tienen efectos en mejorar la sensibilidad a la insulina.

Algunos estudios han determinado que la cafeína influye positivamente en la tolerancia a la glucosa [31]. Además, investigaciones han reportado que la cafeína logra aumentar el metabolismo, y como consecuencia el gasto de energía, aunque a pesar de las evidencias, hay algunos científicos que mencionan que la cafeína también puede dar lugar a la

elevación de la glucemia, por lo que recomiendan que las personas que presentan DM2, deben consumir café descafeinado para poder obtener los beneficios de los otros componentes del café [32].

### Enfermedad coronaria e infarto de miocardio (IM).

Existe cierta controversia sobre el papel del café en enfermedades cardiovasculares, ya que muchas investigaciones llegan a la conclusión de que consumir café en cantidades elevadas puede considerarse un factor de riesgo. Pero siguiendo estudios más minuciosos, se notó que las cantidades del consumo de café jugaban gran relevancia, ya que en las personas que no consumen café, hay un riesgo menor a moderado de infarto al miocardio, mientras que en las personas que consumieron café en cantidades moderadas, se halló asociación con un riesgo menor de IM, en cuanto al consumo alto y excesivo, ambos representar mayor riesgo. Entonces, se concluyó que el consumo de menos de 300 ml/día es considerado como un factor protector de IM [33].

En esta revisión deben considerarse ciertas limitaciones que hubo para interpretar la información recolectada. En primer lugar, la mayoría de los artículos revisados incluían al “café” en su totalidad y no específicamente al compuesto “cafeína” y su relación con el estrés oxidativo y la modulación inflamatoria, por lo que teníamos que realizar una exhausta selección de los artículos para evaluar dicha relación. En segundo lugar, debido a la extensa cantidad de artículos respecto al tema tuvimos que lidiar con las controversias de los autores, algunos de ellos consideraban efectos beneficiosos y otros efectos nocivos de la ingesta de cafeína. Sin embargo, pese a las limitaciones, se implementaron múltiples medidas para asegurar la validez y fiabilidad de la recolección. Futuras investigaciones deberían considerar el uso de mejores técnicas de recolección de información para superar dichas limitaciones.

## CONCLUSIONES

En conclusión: • El consumir dosis menores de 400 mg/día de café al día, produce la reducción de ERO y además, modula la cantidad de citocinas inflamatorias. • La cafeína en dosis menores de 400 mg/día inhibe los productos de peroxidación lipídica y la reducción de especies reactivas de oxígeno, mecanismos por los cuales, reduce el estrés oxidativo. • La cantidad de citoquinas inflamatorias disminuyen en dosis menores de 400 mg/día mediante la inhibición de los receptores A1R y la activación o inhibición de los A2aR. • La disminución en la formación de ERO, mediada por el consumo de dosis menores de 400 mg/día de cafeína podría bloquear las cascadas de señalización en las vías inflamatorias, como en la inactivación del NF- $\kappa$ B.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Büşra B, Nevin S. Coffee consumption and disease correlations, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2017; 59(2):336-48. doi: 10.1080/10408398.2017.1369391.
- [2] Yi-Fang C. Coffee: Emerging Health Effects and Disease Prevention; EE.UU.2012.
- [3] Valenzuela A. El café y sus efectos en la salud cardiovascular y en la salud materna. *Rev Chil Nutr*. 2010; 37(4): 514-523. doi:10.4067/s0717-75182010000400013
- [4] Bonilla Medina J. Los beneficios del consumo de café. *Rev. Fac. Cienc. Salud Univ. Cauca*. 2017;19(2):47-8. Disponible en: <https://revistas.unicauca.edu.co/index.php/rfcs/article/view/177>
- [5] Rosales M, Castillo E, Diaz C, Sanchez M. Consumo de bebidas con cafeína y sus efectos en estudiantes de Medicina de la Universidad Autónoma de Baja California, Tijuana. *Revista iberoamericana de ciencias de la salud*. 2018; 7(13): 33-51 doi: 10.23913/rics.v7i13.59
- [6] Barcelos RP, Lima FD, Carvalho NR, Bresciani G, Royes LF. Caffeine effects on systemic metabolism, oxidative-inflammatory pathways, and exercise performance. *Nutr Res*. 2020; 80:1-17. doi: 10.1016/j.nutres.2020.05.005.
- [7] Jung S, Kim MH, Park JH, JeongY, Ko KS. Cellular Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Coffee Extracts with Different Roasting Levels. *J Med Food*. 2017; 20(6):626-635. doi: 10.1089/jmf.2017.3935.
- [8] Pardo Lozano R, Alvarez García Y, Barral Tafalla D, Farré Albaladejo M. Cafeína: un nutriente, un fármaco, o una droga de abuso. *Rev. Adicciones*. España.2007;19(3):225. Doi: 10.20882/adicciones.303.
- [9] Barreda R, Molina L, Reyes Haro C, Verstere J. Actualización sobre los efectos de la cafeína y su perfil de seguridad en alimentos y bebidas. *Revista Médica del hospital general de México*. 2012; 75(1): 60-67.
- [10] Van Dam RM, Hu FB, Willett WC. Coffee, Caffeine, and Health. *N Engl J Med*. 2020; 383(4):369-378. doi: 10.1056/NEJMr1816604.
- [11] Thorn CF, Aklillu E, McDonagh EM, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: caffeine pathway Pharmacogenet Genomics. 2012;22(5):389-95. doi: 10.1097/FPC.0b013e3183283505d5e.
- [12] Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov*. 2021;20(9):689–709. doi: 10.1038/s41573-021-00233-1.
- [13] Liang N, Kitts DD. Antioxidant property of coffee components: assessment of methods that define mechanisms of action. *Molecules*. 2014;19(11):19180-19208. doi: 10.3390/molecules191119180.
- [14] Madeira MH, Boia R, Ambrósio AF, Santiago AR. Having a Coffee Break: The Impact of Caffeine Consumption on Microglia-Mediated Inflammation in Neurodegenerative Diseases. *Mediators Inflamm*.2017 ;2017:4761081. doi: 10.1155/2017/4761081.
- [15] Hemmati-Dinarvand M, Saedi S, Valilo M, Kalantary-Charvadeh A, Alizadeh Sani M, Kargar R, Safari H, Samadi N. Oxidative stress and Parkinson's disease: conflict of oxidant-antioxidant systems. *Neurosci Lett*. 2019; 709:134296. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134296.
- [16] Ren X, Chen J. Caffeine and Parkinson's Disease: Multiple Benefits and Emerging Mechanisms. *Front.Neuroci*. 2020. doi: 10.3389/fnins.2020.602697
- [17] Postuma RB, Lang AE, Munhoz RP, et al. Caffeine for treatment of Parkinson disease. A randomized controlled trial. *Neurología*. 2012; 79 :651-658.
- [18] Ross GW, Abbott RD, Petrovich H, et al. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *JAMA*. 2000; 283 :2674-2679 doi: 10.1001/jama.283.20.2674.
- [19] Qi H, Li S. Dose – response meta-analysis on coffee, tea and caffeine consumption with risk of Parkinson's. *Geriatr Gerontol Int* . 2014; 14 :430-439.
- [20] Ascherio A, Chen H, Schwarzschild M, Zhang S, Colditz G, Speizer F. Cafeína, estrógeno posmenopáusico y riesgo de enfermedad de Parkinson. *Neurología*. 2003; 60 :790-795.
- [21] Greene N, Lassen CF, Rugbjerg K, Ritz B. Reproductive factors and Parkinson's disease risk in Danish women. *Eur J Neurol*. 2014; 21 :1168, e68.
- [22] Kolahdouzan M, Hamadeh MJ. The neuroprotective effects of caffeine in neurodegenerative diseases. *CNS Neurosci Ther*. 2017 Apr;23(4):272-290. doi: 10.1111/cns.12684.
- [23] LaFerla, F. Dishomeostasis del calcio y señalización intracelular en la enfermedad de alzheimer. *Nat Rev Neurosci* 3. 2002; 862–872. Doi: 10.1111/ene.12450
- [24] Eskelinen MH, Ngandu T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. El consumo de café y té en la mediana edad y el riesgo de demencia en la vejez: un estudio CAIDE basado en la población. *J Enfermedad de Alzheimer*. 2009; 16 :85-91.
- [25] Lindsay J, Laurin D, Verreault R, et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol* . 2002; 156 :445-453.
- [26] Korsager Larsen M, Matchkov VV. Hypertension and physical exercise: The role of oxidative stress. *Medicina (Kaunas)*. 2016;52(1):19-27. doi: 10.1016/j.medic.2016.01.005.

- [27] Sinha N, Dabla PK. Oxidative stress and antioxidants in hypertension- a current review. *Curr Hypertens Rev.* 2015;11(2):132-42. doi: 10.2174/1573402111666150529130922.
- [28] Rhee JJ, Qin F, Hedlin HK, Chang TI, Bird CE, Zaslavsky O, Manson JE, Stefanick ML, Winkelmayr WC. Coffee and caffeine consumption and the risk of hypertension in postmenopausal women. *Soy J Clin Nutr.* 2016; 103 (1): 210-7. doi: 10.3945/ajcn.115.120147.
- [29] Bakker R., Steegers E, Raa H.t, Hofman A., Jaddoe V., Maternal Caffeine Intake, Blood Pressure, and the Risk of Hypertensive Complications During Pregnancy. *The Generation R Study.* 2011; 24(4): 421–428. <https://doi.org/10.1038/ajh.2010.242>
- [30] Huamán-Saavedra JJ, Herrera-Aquino AM, Nery-Zavaleta CY, Zamora-Chávez R del P, Hilario-Vargas J. Efecto del consumo de café regular y café descafeinado sobre la glicemia en adultos jóvenes. *Acta Médica Peruana.* enero de 2015;32(1):15-9.
- [31] Nicolás Pedreño AI. Efectos terapéuticos del café: Síndrome metabólico y obesidad. *UIB repositori.* 2021
- [32] Ruiz S, Lucena E, Linarez R, Matheus N, Mendoza C. Efecto de la cafeína sobre parámetros sanguíneos de ratones con diabetes mellitus inducida por streptozotocina. *Revista veterinaria.* diciembre de 2015;26(2):120-3.