

Cafeína para el Tratamiento del Dolor

Cristiane Tavares, TSA¹, Rioko Kimiko Sakata, TSA²

Resumen: Tavares C, Sakata RK – Cafeína para el Tratamiento del Dolor.

Justificativa y objetivos: La cafeína es una sustancia extensamente consumida que posee efectos en diversos sistemas y que presenta una farmacocinética y una farmacodinámica características, causando interacciones con diversos medicamentos. El objetivo de este estudio es hacer una revisión sobre los efectos de la cafeína.

Contenido: En esta revisión, abordamos la farmacología de la cafeína, los mecanismos de acción, las indicaciones, las contraindicaciones, las dosis, las interacciones y los efectos adversos.

Conclusiones: Faltan estudios controlados, randomizados y doble ciego para evaluar la eficacia analgésica de la cafeína en los diversos síndromes dolorosos. En los pacientes con dolor crónico, se hace necesario un cuidado especial con relación al desarrollo de la tolerancia, abstinencia y de la interacción medicamentosa en el uso crónico de la cafeína.

Descriptores: ANALGESIA; DROGAS, Alcaloide/cafeína; FÁRMACOS.

©2012 Elsevier Editora Ltda. Reservados todos los derechos.

INTRODUCCIÓN

La cafeína fue aislada en 1820, pero la estructura correcta de esta metilxantina quedó establecida en la última década del siglo XIX. Los efectos no fueron claramente reconocidos hasta el año 1981, cuando el bloqueo de los receptores adenosina se correlacionó con las propiedades estimulantes de la cafeína y de sus análogos¹. Probablemente la cafeína sea una de las sustancias psicoactivas más utilizadas en el mundo, generando efectos en innumerables funciones fisiológicas, incluyendo la resistencia física, el humor, el sueño y el dolor². Además de ser consumida como bebida (café y otras bebidas que contienen cafeína) diversos medicamentos analgésicos principalmente para la cefalea, contienen cafeína asociada con el paracetamol o con los antiinflamatorios no hormonales³. El objetivo de este estudio es hacer una revisión sobre la farmacología de la cafeína, sus mecanismos de acción y eficacia analgésica en pacientes con dolor crónico. Esta revisión fue realizada utilizando el banco de datos de la

PUBMED y los artículos publicados en lengua inglesa a partir del año 2000, que presentasen *caffeine and pain* (cafeína y dolor) como *MeSH terms*.

Estructura química

La cafeína es un alcaloide que está presente en más de 60 especies de plantas⁴. Su estructura molecular pertenece a un grupo de xantinas trimetiladas con sus compuestos íntimamente relacionados: teobromina (presente en el cacao) y la teofilina (presente en el té)¹. Químicamente, esos alcaloides se parecen a las purinas, xantinas y al ácido úrico, que son compuestos metabólicamente importantes⁴.

Las fuentes alimenticias más comunes de la cafeína son el café, el té, el chocolate y las bebidas derivadas de la cola¹. La cantidad de cafeína presente en esas bebidas varía a tono con la especie de la planta, el tipo de grano de café, cacao u hoja de té, la ubicación geográfica, el clima, las prácticas culturales y el tamaño de la porción consumida⁴.

La cantidad de cafeína presente en una taza de café varía entre 47 y 134 mg. Otra consideración importante es la de que el café, que es una de las principales fuentes de cafeína, contiene centenares de compuestos químicos que pueden causar o potenciar los efectos atribuidos equivocadamente a la cafeína¹.

Además de las fuentes alimenticias, no podemos dejar de citar las muchas medicaciones que contienen cafeína y que se venden muchas veces sin receta médica⁴.

Clínicamente hablando, la cafeína es utilizada como un estimulante del sistema nervioso central, siendo indicada para tratar la apnea en los neonatos prematuros⁵. En ese caso, es utilizada por vía venosa bajo la forma de citrato de cafeína. Otra formulación es la cafeína con benzoato de sodio, utilizada como un estimulante o para el tratamiento de la cefalea

Recibido del Departamento de Anestesiología, Dolor y Cuidados Intensivos, Universidad Federal de São Paulo, Brasil.

1. R4, Sector de Dolor; Universidad Federal de São Paulo (UNIFESP)

2. Doctora; Coordinadora del Sector de Dolor, UNIFESP

Artículo sometido el 14 de febrero de 2011.

Aprobado para su publicación el 3 de agosto de 2011.

Correspondencia para:

Dra. Rioko Kimiko Sakata

R. Três de Maio 61-51

Vila Clementino

04044020 – São Paulo, SP, Brasil

E-mail: riokoks.dcir@epm.br

posterior a la anestesia subaracnoidea. También se encuentra asociada con los antiinflamatorios y analgésicos, en diversos medicamentos para el tratamiento de la cefalea ³.

Farmacología

Después de la administración por vía oral, la concentración plasmática máxima ocurre de 30 minutos a 2 horas y puede ser prolongado con la ingesta de alimentos ⁶. La cafeína es absorbida por el tracto intestinal de forma rápida y total, presentando una biodisponibilidad del 100% y una alta solubilidad, tanto en el agua como en los solventes orgánicos no polares ⁶. Su vínculo con las proteínas plasmáticas, principalmente con la albúmina, es de un 10% a un 35% ¹ y el volumen de distribución es de 0,6 a 0,7 L.kg⁻¹ ¹. La cafeína atraviesa rápidamente las membranas celulares, como también la barrera hematoencefálica y placentaria, alcanzando grandes concentraciones en todo el cuerpo, inclusive en el encéfalo ⁷.

Hasta ahora, ya se han descrito 25 metabolitos de la cafeína, ocurriendo un metabolismo en el hígado por desmetilación por la CYP1A2 ⁶. Las grandes diferencias observadas en la concentración plasmática de la cafeína en cada individuo, después de la administración de la misma dosis, están relacionadas principalmente con las variaciones del metabolismo. Esas variaciones dependen de cuatro factores: polimorfismos genéticos, inducción e inhibición metabólica del citocromo P450, alteraciones individuales (sexo y peso), y la existencia de hepatopatía ⁴. La subfamilia CYP1A2 de la isoenzima citocromo P450, metaboliza por desmetilación la mayor parte de la cafeína (95%) transformándola en paraxantina (85%), teobromina (10%) y teofilina (5%). Parte de la cafeína es metabolizada por la CYP1A2 en monoxantinas, que serán sustrato de la xantina-oxidasa ⁶. La N-acetiltransferasa-2 metaboliza la paraxantina a la AFMU. Participan de forma minoritaria otras enzimas, tales como CYP2E1 y CYP3A3.

La cinética de eliminación de la cafeína es del tipo Michaelis-Menten no lineal en altas dosis por saturación enzimática ¹. La eliminación ocurre después del metabolismo de la cafeína para compuestos más polares, como la paraxantina y la teofilina, que también generan una actividad biológica similar a la cafeína ⁷. Solamente entre el 1% y el 2% de la dosis ingerida de cafeína se expulsa sin alteración en la orina ¹. En los adultos, la vida media de eliminación de la cafeína es de 3 a 5 horas y sus metabolitos son expulsados por la orina. No es necesario un ajuste de la dosis en la insuficiencia renal ⁶. En los recién nacidos, tanto el metabolismo como la tasa de depuración de la cafeína están reducidos y solamente llegan a los niveles encontrados en los adultos a partir de los 6 y 3 meses respectivamente, y la vida media puede ser de hasta 100 horas. En los recién nacidos el metabolismo de la teofilina forma la cafeína ⁵. En los fumadores la vida media es dos veces mayor que en los no fumadores ⁶. En los individuos que no toman café, la vida media de la cafeína es dos veces mayor, lo que explica la mayor incidencia de intoxicación en

esos pacientes ⁴. La cafeína se segrega en la leche materna, en la saliva, en la bilis y en el semen ⁶.

Regiones y mecanismos de acción

El efecto biológico de la cafeína parece ser el resultado de la acción en diversos objetivos moleculares ⁸⁻¹⁰:

1. Receptores de adenosina
2. Fosfodiesterasas
3. Canales de calcio
4. Receptores GABA_A
5. Otros

La cafeína es un estimulante del sistema nervioso central, aumentando el 3,5-AMP-cíclico por la inhibición de la fosfodiesterasa ¹¹. Así aumenta la sensibilidad del centro respiratorio bulbar al dióxido de carbono, estimula el impulso respiratorio central y aumenta la contracción de la musculatura esquelética, mejorando la contractilidad diafragmática ⁹. La prevención de la apnea puede ocurrir por medio de la inhibición competitiva de la adenosina ⁵.

Receptores de adenosina

En 1969 fueron descritos los efectos estimulantes de la adenosina en la generación del AMPc en pedazos del encéfalo y el bloqueo de ese efecto por la acción de la cafeína ^{6,12}. Pocos años antes había sido descrito el bloqueo de los efectos depresores de la adenosina en el corazón por la cafeína ².

En 1978, Burnstock formuló la existencia de dos clases de receptores purinérgicos llamados receptores P1 (adenosina) y P2 (ATP). Las metilxantinas bloquean los receptores P1 y no tienen ningún efecto en los receptores P2. Estudios posteriores al inicio de la década de los 80, arrojaron que los receptores P1 podrían ser divididos en receptores A1-adenosina (inhibitorios de la adenilciclase) y A2-adenosina (estimulantes de la adenilciclase). A su vez, los receptores A2, podrían ser divididos en receptores A2a (donde los agonistas poseen una alta afinidad) y A2b (donde los agonistas poseen una baja afinidad) ^{8,13}.

En 1992, se descubrió el A3, un nuevo receptor de adenosina, en que los agonistas tienen una baja afinidad ¹⁰. Este receptor, como también el A1, no es solo inhibitorio para la adenilciclase, sino que también estimula la fosfolipasa-C, desencadenando la señal de calcio por medio de la génesis de IP3 ¹¹.

La existencia de varios subtipos de receptores de adenosina, todos sensibles al bloqueo por las xantinas, facilitó el desarrollo de los agonistas y de los antagonistas selectivos ¹.

La adenosina actúa en los diversos sistemas fisiológicos y los efectos, generalmente, son contrarios a los de la cafeína. La mayoría de los efectos farmacológicos de la cafeína parece depender de la acción antagonista de la adenosina en los receptores de las superficies celulares ^{8,10}.

La cafeína es la antagonista no selectiva de los receptores de adenosina A1 y A2a, con una constante de inhibición (Ki) de 44 y 40 $\mu\text{mol.L}^{-1}$, respectivamente. Esas concentraciones corresponden bien a las concentraciones plasmáticas encontradas después del consumo de cantidades medias de cafeína en la dieta ¹⁰.

La cafeína actúa inhibiendo los receptores de adenosina A1, A2a y A2b, y tiene una baja afinidad por los receptores A3 ¹². El efecto antinociceptivo ocurre por la inhibición de los receptores A2a y A2b. Y el bloqueo de los receptores A1, que ocurre con bajas dosis de cafeína, trae como consecuencia la inhibición de la antinocicepción de medicamentos como la amitriptilina ¹³. Ese efecto en los receptores A1 puede conllevar a la disminución del efecto analgésico de la acupuntura y de la estimulación eléctrica transcutánea en pacientes que están en tratamiento crónico y agudo de la cafeína ¹².

Fosfodiesterasas nucleótido-cíclico

Existen 3 metilxantinas naturales: cafeína, teofilina y teobromina. Ellos son inhibidoras competitivas débiles de la fosfodiesterasa ¹.

La cafeína inhibe la fosfodiesterasa, con el aumento del efecto y de la duración de la acción del AMPc intracelular ⁴. Así se da una potenciación de los efectos de las catecolaminas. Las metilxantinas también aumentan la liberación de las catecolaminas ¹⁴. La constante de inhibición para este efecto (inhibición de la fosfodiesterasa) es 480 $\mu\text{mol.L}^{-1}$ ¹⁰.

Liberación de calcio

La cafeína activa los canales de calcio sensibles a la rianodina encontrados en los retículos endoplasmáticos y sarcoplasmáticos, conllevando a la liberación de calcio intracelular. Las concentraciones milimolares de cafeína, que son necesarias para activar los canales ¹¹, también son el detonante de otros efectos en la homeostasis del calcio, tales como la inhibición de los canales sensibles a la IP3 ¹.

Hasta ahora, la cafeína parece ser la xantina más potente y más selectiva para los canales de calcio sensibles a la rianodina ¹⁵.

Ese efecto, como también el de la inhibición de la fosfodiesterasa, no parece ocurrir *in vivo* bajo condiciones habituales, ya que una concentración bastante mayor que la concentración terapéutica de la cafeína (100 a 1.000 $\mu\text{mol.L}^{-1}$) se requiere para esos efectos, que obtienen una importancia específica en una situación de intoxicación ¹⁰.

Receptores GABA_A

La cafeína interactúa con los receptores GABA_A ¹. La cafeína y la teofilina actúan como antagonistas o agonistas reversos en las regiones de acción de los benzodiazepínicos ¹¹ o sea, que actúan bloqueando los receptores GABA_A ¹².

Sin embargo, las concentraciones de cafeína necesarias para promover ese efecto son centenas de veces mayores que las concentraciones de cafeína alcanzadas con una dieta habitual ¹².

Otros locales de acción

Existen otros potenciales locales de acción de la cafeína, aunque generalmente se requieren concentraciones milimolares de esa sustancia. Son varios canales iónicos, con liberación de neurotransmisores y acción en varias enzimas ⁹. El efecto en las enzimas y en los canales iónicos generalmente es inhibitorio. Pero la estimulación de la Na/K-ATPasa por la cafeína y la teofilina, ocurre en concentraciones milimolares ^{6,8}. También ha sido relatada la activación de la entrada de calcio y de los canales de potasio y calcio por la cafeína. La cafeína también parece sensibilizar la Mg-ATPasa a los efectos estimulantes del calcio en las miofibrilas cardíacas ¹.

Efectos

Renales

Los efectos diuréticos y natriuréticos de la cafeína y de la teofilina se conocen muy bien y ambos han sido utilizados para tratar el edema asociado con la insuficiencia cardíaca congestiva. El efecto diurético ocurre por antagonizar los receptores de adenosina A1 y A2a ⁸.

Respiratorios

Los efectos antitusígenos de la teobromina se conocen muy bien. La cafeína es ampliamente utilizada para tratar la apnea que ocurre en los recién nacidos prematuros, con un mínimo de efectos adversos ⁵.

Los efectos estimulantes respiratorios de las xantinas se dan a causa del antagonismo de los receptores de adenosina en los centros respiratorios. La cafeína aumenta la sensibilidad del centro respiratorio al gas carbónico ⁶. Pero en la periferia, la cafeína posee un efecto inhibitorio sobre la respiración por medio del bloqueo de los receptores de adenosina-A2 en el cuerpo carotídeo ⁸.

La cafeína parece mejorar la función pulmonar en los asmáticos, probablemente porque aumenta el efecto de los broncodilatadores ¹.

Otros efectos

La cafeína genera un efecto antidepresivo, ansiolítico, neuroprotector y mejora la función cognitiva ². El bloqueo de los receptores A2a puede ser de gran valor en la prevención de la cirrosis hepática.

En las personas que no toman café, la vida media de la cafeína es dos veces más elevada, lo que explica la mayor incidencia de intoxicación en ese grupo ⁴.

Indicaciones

El citrato de cafeína se usa exclusivamente para el tratamiento de la apnea en los neonatos prematuros ⁵.

La cafeína se usa para el tratamiento de la depresión respiratoria en los adultos, por vía intramuscular o venosa ¹.

Las xantinas y sus análogos heterocíclicos han sido desarrollados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer ¹⁶. El consumo de bebidas que contienen cafeína parece protegernos de esa enfermedad ¹⁷. Algunos estudios han demostrado que en las neuronas corticales, la liberación de calcio intracelular es significativamente mayor en los ratones que recibieron cafeína ^{18,19}.

Existe una extensa literatura sobre los posibles efectos anticancerígenos de la cafeína y de otras xantinas ^{1,2}. Fue reportado el efecto antimetastásico de la cafeína en un modelo de tumor de mamas en ratones ²⁰.

Los antagonistas de los receptores de la adenosina A2b han sido sugeridos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo-2, pero los intentos de correlacionar el consumo de la cafeína con el riesgo de esa enfermedad fueron inconsistentes ¹¹. Sin embargo, ha habido relatos de que la ingesta de cafeína causa una reducción en la captación de la glucosa estimulada por la insulina ²¹.

Los antagonistas de los receptores de adenosina A2a parecen tener un papel en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson ¹⁷, y el consumo de bebidas que contengan cafeína parece estar asociado con un menor riesgo de desarrollarla ¹⁸.

Cafeína para el tratamiento del dolor

La cafeína posee una conocida y extensa historia como adyuvante analgésico ⁶. Otros antagonistas de receptores de adenosina poseen efectos antinociceptivos, siendo que los receptores A2b parecen ser el blanco ²².

En una revisión, los autores muestran estudios preclínicos de acción antinociceptiva intrínseca de la cafeína ⁴. La dosis antinociceptiva varió entre 25 y 100 mg.kg⁻¹ ¹².

La antinocicepción parece ocurrir por el bloqueo de los receptores de adenosina A2a y A2b, principalmente ²². Otros mecanismos no relacionados con el bloqueo de la adenosina, como las alteraciones en la actividad y la síntesis de enzimas ciclo-oxigenasas en ciertas regiones, también están implicadas en el efecto analgésico adyuvante de la cafeína ¹².

Estudios controlados

Son pocos los estudios controlados, randomizados y doble ciegos que analizan la eficacia analgésica de la cafeína ⁶.

En un estudio se produjo una mejoría de la función cognitiva de pacientes oncológicos tratados con morfina crónicamente, y que recibieron una dosis de morfina y 200 mg de cafeína, en bolo por vía venosa. Se observó una disminución en la intensidad del dolor en el grupo de pacientes que recibió la cafeína junto con la morfina, pero sin diferencia estadística con relación al grupo que recibió la morfina con placebo ²³.

En un metanálisis, los autores sugieren que la cafeína, debido a su efecto vasoconstrictor proveniente del bloqueo de los receptores de adenosina, pueda ser útil para el alivio de la cefalea ¹². En un estudio doble ciego, controlado y prospectivo de pacientes con crisis aguda de jaqueca sin aura, con el uso de 100 mg de cafeína asociados a 100 mg de diclofenaco de sodio por vía oral, el efecto analgésico fue superior al del diclofenaco aislado o al del placebo en la primera hora después de su administración, sin efectos adversos significativos ²⁴.

En un estudio clínico de 301 pacientes con cefalea tensional, divididos en cuatro grupos, los pacientes del primer grupo recibieron 400 mg de ibuprofeno asociados a 200 mg de cafeína; los del 2º grupo 400 mg de ibuprofeno; los del 3º grupo 200 mg de cafeína; y los del 4º grupo, placebo. Los pacientes del 1º grupo obtuvieron una mejoría de la cefalea más rápida y más significativa. Los que recibieron la cafeína aislada tuvieron una mejoría similar a los que recibieron el ibuprofeno aisladamente, y ambos con una diferencia significativa con relación a los que recibieron el placebo. Además, los pacientes que recibieron la cafeína, tuvieron un alivio más rápido del dolor comparados con los que recibieron el ibuprofeno aislado. Sin embargo, los que recibieron la cafeína relataron más efectos adversos, principalmente nerviosismo, náuseas y mareos ²⁵.

La interrupción abrupta en los pacientes que usan de forma crónica la cafeína (como ocurre en el ayuno perioperatorio, por ejemplo), puede causar un síndrome de abstinencia con inicio de 12 a 24 horas, pico de 24 a 48 horas y una duración de hasta 1 semana, en que los principales síntomas son la cefalea y la fatiga, presentando una mejoría con la administración de la cafeína por vía venosa u oral ¹².

Por otro lado, el consumo habitual de cafeína puede estar asociado con el desarrollo de la jaqueca y la cefalea crónica diaria, principalmente en los niños ¹².

Con relación al efecto analgésico adyuvante de la cafeína en otras situaciones, los resultados son poco consistentes, pero como ya hemos comentado, existen pocos estudios controlados, prospectivos y randomizados ^{6,12}.

En el dolor postoperatorio, parece que la asociación de la cafeína aumenta poco el efecto analgésico del paracetamol pero no el del ibuprofeno ¹². En otro estudio, la cafeína aumentó y prolongó el efecto analgésico del paracetamol ²⁶. Los autores realizaron un estudio sobre la farmacocinética y observaron que la cafeína acelera la absorción del paracetamol. Ese fenómeno puede ser explicado por el aumento del flujo sanguíneo en la mucosa gastrointestinal. Además, tanto la cafeína como el paracetamol, son substratos del citocromo P450, siendo que la cafeína es un inhibidor débil de esa enzima.

Ya en otro estudio, en un modelo de dolor isquémico, los autores no obtuvieron ningún efecto analgésico con 10 mg.kg⁻¹ de cafeína por vía venosa. En ese estudio se evaluaron 17 voluntarios sanos, en los que se aplicó la cafeína o el placebo, y se colocó un torniquete en el brazo no dominante, solicitándoles que levantasen un peso de 3 kg diversas veces hasta que se quejasen de un dolor insoportable o hasta que completasen los 45 minutos²⁷.

Con relación a la cefalea posterior a la anestesia subaracnoidea, no existe ningún estudio doble ciego, randomizado y controlado que haya probado la efectividad de la cafeína²⁸. A pesar de eso, se usa ampliamente para ese fin en dosis que varían entre 300 y 500 mg¹².

Vías de administración

La cafeína puede ser administrada por vía oral sin tener en cuenta la ingestión de los alimentos.

La presentación inyectable de citrato de cafeína puede ser administrada por vía oral⁶. Por vía parenteral, la dosis de ataque del citrato de cafeína puede ser infundida como mínimo por 30 minutos. La dosis de mantenimiento debe ser administrada como mínimo en 10 minutos. Puede ser administrada sin la dilución o diluida en suero glucosado en una concentración de 10 mg.mL⁻¹⁴. La cafeína con benzoato de sodio puede ser administrada por vía intramuscular sin dilución y por vía venosa lentamente, o diluida en suero fisiológico⁶.

Cuidados

La cafeína debe ser utilizada con cuidado en los pacientes con úlcera péptica, reflujo gastroesofágico, compromiso de la función renal o hepática, o enfermedad cardiovascular. Se debe evitar su uso en los pacientes con arritmias cardíacas sintomáticas, agitación, ansiedad o temblores⁴.

La dosis de cafeína de los medicamentos varía de 30 a 100 mg. En esos casos, es necesario prestar atención al uso concomitante de bebidas o alimentos que contengan cafeína⁷.

La cafeína con el benzoato de sodio no debe ser cambiada por la formulación de citrato de cafeína⁶.

Hay que evitar el uso de benzoato de sodio en neonatos, porque se ha asociado con el síndrome de la asfixia. Los neonatos que reciben citrato de cafeína deben ser monitorizados de cerca, por el riesgo de enterocolitis necrotizante⁵.

El factor de riesgo en el embarazo es de nivel C. La cafeína atraviesa la placenta, y las concentraciones plasmáticas en el feto son similares a las de la madre. Existen relatos de efectos teratogénicos con la aplicación de grandes dosis en bolo en animales. El consumo moderado de la cafeína no está asociado a malformaciones congénitas, al aborto espontáneo, a la prematuridad o al bajo peso al nacer. Las embarazadas que no fuman ni beben alcohol, pueden consumir hasta 5 mg.kg.d⁻¹ según algunas fuentes, siendo que otras limitan ese consumo a 150 mg.d⁻¹. La vida media de la cafeína se

prolonga durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo^{22,29}.

Algunos estudios con animales demuestran que posibles efectos de la cafeína utilizada durante el embarazo son las alteraciones esqueléticas, el retardo en el crecimiento intrauterino y un bajo peso al nacer⁶. El consumo de una gran cantidad de cafeína parece estar asociado con el aborto y con las malformaciones congénitas en humanos²².

La cafeína está presente en la leche materna⁶.

Contraindicaciones

Está contraindicada cuando existe hipersensibilidad a la cafeína o a cualquier componente de la formulación²².

Interacciones farmacológicas

La concentración de cafeína puede disminuir con la inducción de su metabolismo. Entre los inductores, están el uso del cigarro, la carne carbonizada, algunos vegetales, bajo índice de masa corporal, sexo masculino y el propio consumo habitual de café, como también el uso de rifampicina, benzodiazepínicos, carbamazepina, fenobarbital y omeprazol. El cigarro induce al metabolismo de la cafeína y por ende, disminuye sus concentraciones plasmáticas⁶. Los fumadores que consumen café y que dejan de fumar, pueden presentar síntomas de intoxicación por cafeína, porque ella dobla su concentración en ausencia del cigarro.

Las concentraciones de cafeína pueden aumentar con la inhibición del su metabolismo. Eso ocurre al final del embarazo, en pacientes del sexo femenino con hepatopatía y obesidad, en la ingestión de algunos alimentos y del alcohol, y con la utilización de algunos medicamentos como antimicrobóticos (fluconazol, cetoconazol), antiarrítmicos (diltiazem, verapamil), antidepresivos (paroxetina, fluoxetina, fluvoxamina), antipsicóticos (clozapina, olanzapina), metilxantinas (teofilina), anticonceptivos orales, cimetidina, quinolonas y alopurinol^{4,6}.

Algunos fármacos causan un aumento del efecto y de la toxicidad de la cafeína. Son ellos: las quinolonas (especialmente ciprofloxacino y ofloxacino) y los inhibidores de la CYP1A2, como el cetoconazol y la fluvoxamina².

La cafeína puede reducir los efectos sedativos y ansiolíticos de los benzodiazepínicos y barbitúricos². Aumenta la absorción y la biodisponibilidad del paracetamol, ácido acetilsalicílico y ergotamina. Reduce la depuración de la teofilina e inhibe de forma competitiva, el metabolismo de la clozapina, pudiendo aumentar sus concentraciones plasmáticas y la probabilidad del surgimiento de efectos adversos⁴.

La cafeína produce un efecto analgésico aditivo cuando se administra simultáneamente, en especial, con los antiinflamatorios no hormonales. En combinación con la paroxetina puede causar el síndrome serotoninérgico. Además, potencia los efectos estimulantes de la nicotina y puede también inten-

sificar los efectos teratogénicos del alcohol, la nicotina y los vasoconstrictores ^{4,6}.

Las dosis bajas de cafeína parecen inhibir, en algunos modelos experimentales ¹², el efecto antinociceptivo de varios agentes, tales como la amitriptilina, venlafaxina, carbamazepina y el paracetamol. Eso parece estar relacionado con el bloqueo de los receptores de adenosina del tipo A1, que presentan un efecto antinociceptivo ¹³. Ese efecto parece ser importante también en la analgesia relacionada con la acupuntura y con el TENS, y teóricamente podría ser inhibida por el consumo de cafeína ¹².

Reacciones adversas agudas

Debido a la gran variabilidad interindividual, una misma dosis de cafeína puede provocar reacciones adversas en una persona y presentar una buena tolerabilidad en otra persona. Los efectos adversos más comunes son la palpitación, la taquicardia, las alteraciones gástricas, el temblor, el nerviosismo y el insomnio ⁷.

Grandes dosis pueden provocar ansiedad intensa, miedo y crisis de angustia ^{6,7}. Se ha descrito casos de psicosis aguda inducida por la cafeína en pacientes sin psicopatología y el empeoramiento de los síntomas psicóticos en pacientes esquizofrénicos ¹⁶. Tanto el café como el té pueden formar compuestos insolubles con medicaciones psiquiátricas, reduciendo su eficacia cuando se administran en conjunto ⁴.

La cafeína puede provocar anafilaxia y ser un alérgeno causando urticaria de origen desconocida en consumidores de bebidas derivadas de la cola ⁶.

También pueden ocurrir efectos cardiovasculares (angina, arritmia, dolor torácico, palpitación, rubor y vasodilatación), gastrointestinales (gastritis, reducción del tono del esfínter esofágico), neuromusculares y esqueléticas (fasciculaciones), oculares (aumento de la presión intraocular con dosis > 180 mg de cafeína y miosis), renales (aumento de la diuresis), y en el sistema nervioso central (agitación, alucinaciones, cefalea, delirio, inquietud, insomnio, irritabilidad, mareos y psicosis) ⁸.

Efectos no deseados de la exposición crónica

No existe una clara evidencia de que el consumo exagerado de la cafeína cause algún riesgo significativo a la salud en individuos sanos.

La ingestión de cafeína no está relacionada directamente con el riesgo de hipertensión. A pesar de alterar el metabolismo lipídico y la función endotelial, existen relatos contradictorios sobre si ocurre o no el aumento del riesgo de una enfermedad coronaria ^{1,2}.

La cafeína reduce la densidad ósea, porque potencia la acción de los glucocorticoides. No previene ni limita el aumento de peso en los pacientes con sobrepeso ².

No se ha demostrado que produzca nefropatía por sí misma o que aumente la incidencia de nefropatía por analgésicos.

La cafeína aumenta la excreción urinaria de calcio y es uno de los múltiples factores implicados en la incontinencia urinaria femenina. La cafeína aumenta la excreción urinaria de sodio y posee un efecto diurético que reduce su intensidad en los usuarios crónicos ⁶.

Estimula también la secreción ácida gástrica y la actividad del colon. No queda clara la asociación entre el uso de la cafeína con el desarrollo de las úlceras gástricas o duodenales. Sin embargo, el consumo exagerado de cafeína exacerba el reflujo gastroesofágico, pero no se sabe si ese efecto lo causa la cafeína u otras sustancias que componen el café, diferentes de la cafeína ^{2,6}.

El consumo de cafeína está asociado con el atraso de la concepción, el aumento de la tasa de abortos espontáneos y con la reducción del crecimiento fetal ⁶.

No existe información suficiente sobre los efectos adversos a largo plazo del uso de la cafeína en neonatos pretérmino. En la población infantil y adolescente, puede causar cefalea crónica diaria y migraña sin aura, que desaparece al disminuir o cesar la ingestión de café ²².

En algunos individuos, la cafeína causa un sueño patológico porque produce una sedación paradójica, un fenómeno idiosincrásico que también fue descrito con anfetaminas. La abstinencia de la cafeína causa hipersomnia ⁶.

La cafeína puede ocasionar ansiedad, crisis de angustia, abstinencia, dependencia y alteraciones del sueño ^{2,6}.

También puede alterar las funciones de control del ciclo celular, y varios mecanismos de reparación del ADN, pudiendo aumentar el antagonismo a la exposición de potenciales mutagénicos y carcinógenos. Y aunque los resultados sean contradictorios, se ha sugerido una correlación entre el cáncer de páncreas y el consumo de cafeína. La mutación del gene K-ras, marcador del cáncer de páncreas exocrino, aumenta de forma dosis dependiente por el consumo de café ²⁰.

Por otro lado, varios estudios relacionaron el consumo crónico de café con la reducción del riesgo de cáncer colorrectal, pero ningún estudio prospectivo confirmó ese resultado. Además, la cafeína presenta efectos supresores sobre las células tumorales en la metástasis experimental ^{1,20}.

Intoxicación

Las intoxicaciones más frecuentes se dan en las personas que no toman café, pero también en los usuarios que aumentan su dosis habitual o en consumidores habituales de altas dosis de cafeína. Los síntomas más comunes son la taquicardia, la inquietud, el nerviosismo, el temblor y el insomnio ⁷.

La intoxicación por cafeína, incluso en gran cantidad, puede no aparecer debido al desarrollo de la tolerancia ⁴.

Otras manifestaciones son: coma con edema pulmonar, arritmias (desde taquicardia sinusal hasta fibrilación atrial o ventricular), infarto del miocardio y rabdomiólisis ^{1,4}.

La dosis letal aguda estimada en los adultos es de 5 a 10 g por vía endovenosa u oral. Han sido descritos casos letales de intoxicación por cafeína ³⁰ y hay un relato de caso de un paciente que sobrevivió a 24 g de cafeína ³¹.

La toxicidad crónica de la cafeína puede manifestarse como miopatía, hipocalemia, debilidad muscular, náuseas, vómitos, diarrea y reducción de peso ³⁰.

La cafeína como fármaco del que se abusa

La clasificación de la cafeína como un fármaco del que se abusa ha sido motivo de polémica. Si tenemos en cuenta la definición de dependencia del DSM-IV-TR (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª edición, texto de revisión), debemos cumplir siete criterios para clasificar al paciente como dependiente de cafeína. La mayoría de los consumidores de cafeína cumple por lo menos tres criterios, que son usar la cafeína en cantidades mayores o en un período mayor que el inicialmente pretendido, el desarrollo de la tolerancia y los síntomas de abstinencia ^{2,7}.

Los consumidores moderados son los que consumen entre 128 y 595 mg.día⁻¹. Los grandes consumidores utilizan entre 1.020 a 1.035 mg.día⁻¹ ⁷.

La tolerancia se define como siendo la necesidad de consumir una dosis cada vez mayor de determinada sustancia para obtener el mismo efecto que se obtenía con la dosis inicial. La tolerancia a la cafeína es un fenómeno de instalación rápida, de baja magnitud y cruzado con el de otras metilxantinas, pero con un mecanismo distinto del de otros fármacos, como la anfetamina y el metilfenidato ⁷.

El fenómeno de tolerancia podría estar justificado por la acumulación no lineal de la cafeína y sus principales metabolitos en los modelos de dosis múltiple ⁶.

En los humanos, ha quedado demostrada la tolerancia en pocos días a los efectos sobre la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la diuresis, los niveles plasmáticos de adrenalina y noradrenalina, y la actividad de la renina, como también en las alteraciones del sueño ⁷.

Efectos comportamentales

El consumo de café y de bebidas que contengan café por miles de personas en todo el mundo, está vinculado a las propiedades estimulantes de la cafeína. La cafeína aumenta la sensación de alerta, combate la fatiga y generalmente proporciona una sensación de bienestar ².

El vicio no parece ocurrir, aunque se den los síntomas de la abstinencia ⁷. En altas dosis y en ciertos individuos, pueden ocurrir efectos no muy agradables, como la ansiedad.

Las dianas moleculares responsables de los efectos comportamentales de la cafeína ya han sido ampliamente investigadas en los roedores, en primer lugar. Se debe, principalmente, al bloqueo de los receptores de adenosina, pero el papel relativo de cada subtipo todavía está siendo investigado. El sistema dopaminérgico parece estar involucrado ¹⁶.

Es importante destacar que los efectos agudos y crónicos de la cafeína pueden ser bastante diferentes.

La mayoría de los efectos centrales de la cafeína en concentraciones encontradas en las bebidas es a causa del bloqueo de los receptores de adenosina ⁸.

Los efectos ansiolíticos de una xantina con el anillo extendido y que contiene un componente arilpiperazina, parece deberse a la actividad agonista en los receptores serotoninérgicos ⁴.

Aspectos genéticos

Se ha demostrado la existencia de un factor genético común para el policonsumidor, de uso o de abuso del café, junto con el alcohol o el cigarro. Existe un polimorfismo para el gen CYP1A2 de metabolizadores lentos de la cafeína que tienen un mayor riesgo de infarto del miocardio ⁶.

Síndrome de abstinencia

El inicio de los síntomas de abstinencia varía de 12 a 24 horas después de la interrupción del consumo de la cafeína, con una intensidad máxima de 24 a 48 horas y una duración de 2 a 9 días. La cefalea es el síntoma más frecuente ⁷. También ocurre el cansancio y la disminución del estado de alerta a corto y largo plazo. En un menor grado, puede ocurrir también humor con depresión, dificultad para la concentración, irritabilidad y falta de motivación para el trabajo. Las manifestaciones más graves del síndrome de la abstinencia son la taquicardia, los temblores en las manos, la disminución de la presión arterial, de la actividad motora y de la excreción de adrenalina por la orina ³.

CONCLUSIONES

La cafeína es una sustancia extensamente consumida, tanto en las dietas como en las medicaciones que muchas veces se venden sin receta médica. Presenta muchas interacciones con diversos medicamentos y efectos en todos los sistemas, con diferencias en el uso agudo con relación al uso crónico. Puede causar una dependencia y el síndrome de abstinencia.

En lo que respecta al tratamiento del dolor, son pocos los estudios controlados, prospectivos y randomizados, pero los que existen parecen indicarnos una eficacia analgésica en el tratamiento de la cefalea tensional y la migraña sin aura, además de aumentar y prolongar el efecto analgésico del paracetamol por la interacción farmacodinámica. Su uso en pacientes con dolor crónico está limitado por la incidencia de los efectos colaterales, por la abstinencia y por el riesgo de dependencia, aunque pueda ser útil para mejorar el desempeño cognitivo en pacientes oncológicos en tratamiento con la morfina. Respecto de la cefalea después de la anestesia subaracnoidea, no existen estudios consistentes que comprueben su eficacia.

REFERENCIAS

1. Daly JW – Caffeine analogs: biomedical impact. *Cell Mol Life Sci*, 2007;64:2153-2169.
2. Fredholm BB, Battig K, Holmen J et al. – Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev*, 1999;51:83-133.
3. Goldstein J, Silberstein SD, Saper JR et al. – Acetaminophen, aspirin and caffeine in combination versus ibuprofen for acute migraine: results from a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group, single-dose, placebo-controlled study. *Headache*, 2006;46:444-453.
4. Sawynok J – Methylxanthines and pain. *Handb Exp Pharmacol*, 2011;200:311-329.
5. Schmidt B, Roberts RS, Davis P et al. – Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*, 2006;354:2112-2121.
6. Sawynok J, Yaksh TL – Caffeine as an analgesic adjuvant: a review of pharmacology and mechanisms of action. *Pharmacol Rev*, 1993;45:43-85.
07. Juliano LM, Griffiths RR – A critical review of caffeine withdrawal: empirical validation of symptoms and signs, incidence, severity, and associated features. *Psychopharmacology*, 2004;176:1-29.
8. Ribeiro JA, Sebastião AM – Caffeine and adenosine. *J Alzh Dis*, 2010;20:S3-S15.
9. Davis JK, Green JM – Caffeine and anaerobic performance: ergogenic value and mechanisms of action. *Sports Med*, 2009;39(10):813-832.
10. Carrillo JA, Benitez J – Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. *Clin Pharmacokinet*, 2000;39(2):127-153.
11. Shi D, Padgett WL, Daly JW – Caffeine analogs: effects on ryanodine-sensitive calcium-release channels and GABA_A receptors. *Cell Mol Neurobiol*, 2003;23:331-347.
12. Sawynok J – Caffeine and pain. *Pain*, 2010; doi:10.1016 (in press).
13. Sawynok J, Reid AR, Fredholm BB – Caffeine reverses antinociception by amitriptyline in wild type mice but not in those lacking adenosine A1 receptors. *Neurosci Lett*, 2008;440(2):181-184.
14. Castro A, Jerez MJ, Gil C et al. – Cyclic nucleotide phosphodiesterases and their role in immunomodulatory responses: advances in the development of specific phosphodiesterase inhibitors. *Med Res Rev*, 2005;25:229-224.
15. Cheng LZ, Lü N, Zhang YQ et al. – Ryanodine receptors contribute to the induction of nociceptive input-evoked long-term potentiation in the rat spinal cord slice. *Mol Pain*, 2010;20:1-6.
16. Cauli O, Morelli M – Caffeine and the dopaminergic system. *Behav Pharmacol*, 2005;16:63-77.
17. Xu K, Bastia E, Schwarschild M – Therapeutic potential of adenosine A2a receptor antagonists in Parkinson's disease. *Drugs Aging*, 2005;22:471-482.
18. Maia L, De Mendonça A – Does caffeine intake protect from Alzheimer disease? *Eur J Neurol*, 2002;9:377-382.
19. Arendash GW, Schleif W, Rezai-Zadeh K et al. – Caffeine protects Alzheimer's mice against cognitive impairment and reduces brain beta-amyloid production. *Neuroscience*, 2006;142:941-952.
20. Yang H, Rouse J, Lukes L et al. – Caffeine suppresses metastasis in a transgenic mouse model: a prototype molecule for prophylaxis of metastasis. *Clin Exp Metastasis*, 2004;21:719-735.
21. Petrie HJ, Chown SE, Belfie LM et al. – Caffeine ingestion increases the insulin response to a oral-glucose-tolerance test in obese men before and after weight loss. *Am J Clin Nutr*, 2004;80:22-28.
22. Zhang W Y – A benefit-risk assessment of caffeine as an analgesic adjuvant. *Drug Safety*, 2001;24:1127-1142.
23. Mercadante S, Serretta R, Casuccio A – Effects of Caffeine as an adjuvant to morphine in advanced cancer patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J Pain Symptom Manage*, 2001;21(5):369-372.
24. Peroutka S, Lyon JA, Swarbrick J et al. – Efficacy of diclofenac sodium softgel 100 mg with or without caffeine 100 mg in migraine without aura: a randomized, double-blind, crossover study. *Headache*, 2004;44:136-141.
25. Diamond S, Balm TK, Freitag FG – Ibuprofen plus caffeine in the treatment of tension-type headache. *Clin Pharmacol Ther*, 2000;68(3):312-319.
26. Renner B, Clarke G, Grattan T et al. – Caffeine accelerates absorption and enhances the analgesic effect of acetaminophen. *J Clin Pharmacol*, 2007;47:715-726.
27. Ewans RW, Armon C, Frohman EM et al. – Assessment: prevention of post-lumbar puncture headaches. *Neurology*, 2000;55:909-914.
28. Lin W, Geiderman J – Myth: fluids, bed rest, and caffeine are effective in preventing and treating patients with post-lumbar puncture headache. *West J Med*, 2002;176(1):69-70.
29. Palmer H, Graham G, Williams K et al. – A risk-benefit assessment of paracetamol (acetaminophen) combined with caffeine. *Pain Med*, 2010;11(6):951-965.
30. Feinstein AR, Heinemann LA, Dalessio D et al. – Do caffeine-containing analgesics promote dependence? A review and evaluation. *Clin Pharmacol Ther*, 2000;68(5):457-467.
31. Morelli M, Simola N – Methylxanthines and drug dependence: a focus on interactions with substances of abuse. *Handb Exp Pharmacol*, 2011;200:483-507.