



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
MEDICINA INTERNA

***“CAMBIOS EN LA TENSION ARTERIAL RELACIONADOS CON LA INGESTA DE
CAFÉ.”***

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTA
DR. MAURICIO CONTRERAS ARROYO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

DIRECTOR DE TESIS
DRA. LETICIA RODRIGUEZ LÓPEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*CAMBIOS EN LA TENSIÓN ARTERIAL RELACIONADOS CON LA INGESTA DE
CAFÉ.*

Dr. Mauricio Contreras Arroyo

Vo. Bo.
Dr. José Juan Lozano Nuevo

Titular del Curso de Especialización
De Medicina Interna.

Vo. Bo.
Dr. Antonio Fraga Mouret

Director de Educación e Investigación.

*CAMBIOS EN LA TENSIÓN ARTERIAL RELACIONADOS CON LA INGESTA DE
CAFÉ.*

Dr. Mauricio Contreras Arroyo

Vo. Bo.
Director De tesis
Dra. Leticia Rodríguez López

Profesor Asociado al Curso De Medicina Interna.
Hospital General de Ticomán

Ernick, Yoli, Dani, Aranzita y Darío...en ustedes gira mi mundo

César, Diana y Lupita...por todo lo que somos

Mamá, Papá... faltara tiempo para agradecerles

Carlos, Facus, Edu, Horacio, Oscar...con una pequeña ayuda de ustedes

Gaby...tú sabes, tú eres

*“Para que la realidad no se sufra tanto.....
ojala que llueva café en el campo”*

Canción popular

ÍNDICE

<i>Resumen</i>	7
<i>Abstract</i>	9
<i>Introducción</i>	11
<i>Planteamiento del problema</i>	20
<i>Justificación</i>	21
<i>Hipótesis</i>	22
<i>Objetivos</i>	23
<i>Material y métodos</i>	24
<i>Análisis estadístico</i>	27
<i>Resultados</i>	29
<i>Discusión</i>	30
<i>Conclusiones</i>	31
<i>Bibliografía</i>	32

RESUMEN

“CAMBIOS EN LA TENSION ARTERIAL RELACIONADOS CON LA INGESTA DE CAFÉ”

INTRODUCCION:

La hipertensión arterial sistémica es un problema de salud en México. Tiene una prevalencia ascendente y se distribuye ampliamente entre la población. Se le reconoce como un padecimiento con morbilidad y mortalidad propias y como elemento causal de aterosclerosis. Su efecto nocivo se potencia cuando se asocia con otros factores que incrementan el riesgo global. La cafeína es un estimulante leve, es la sustancia psicoactiva más consumida en el mundo. Se encuentra en bebidas no alcohólicas, café, té, cocoa, chocolate y gran variedad de fármacos de prescripción de venta directa. Factor de riesgo es una condición “X” que incrementa la posibilidad de que un individuo expuesto a ella durante un periodo determinado y con una intensidad específica, desarrolle en el futuro una condición “Y”. Muchos investigadores sugieren un aumento en el riesgo de enfermedad coronaria tal vez como resultado de la misma elevación de la presión arterial, y los niveles de colesterol debido a los hábitos dietéticos insanos, o al incremento del hábito de fumar asociado con el consumo de café.

OBJETIVO:

Determinar los posibles cambios en el registro de tensión arterial en pacientes con ingesta crónica de café

DISEÑO:

Casos y controles

SITIO:

Hospital General de Ticomán. SSDDF. México D.F

PACIENTES Y METODOS:

En el presente estudio se estudiaron a 150 sujetos entre 18 y 55 años, de uno y otro sexo, voluntarios (“75” bebedores habituales y “75” no consumidores habituales, definidos como aquellos que no consumen café o bebidas con cafeína), se medirá la tensión arterial, la frecuencia cardiaca. Los pacientes seleccionados como bebedores habituales son aquellos que dentro de la hoja de registro se detecta que el consumo de café es igual o mayor a tres tazas por día, de forma continua. La medición de la tensión arterial, la frecuencia cardiaca se realizaran como forma única de acuerdo a la hoja de datos estadísticos, en búsqueda de alteraciones en la tensión arterial. Todos los sujetos

se estudiaran en posición supina, posterior a un periodo de abstinencia (para los consumidores) de 8 horas, tomando en cuenta la vida media de la cafeína, en condiciones estandarizadas.

ANALISIS ESTADISTICO:

Calculo de razón de momios, Chi cuadrada

RESULTADOS:

Se recolectaron 150 sujetos, 75 pacientes expuestos, de los cuales 39 fueron mujeres y 36 hombres, y 75 pacientes sin comorbilidades, sin exposición a la ingesta de café, de los cuales 40 fueron mujeres y 35 hombres. Se encontraron 57 casos totales (38%), 31 (20.6%) expuestos y 26 (17.3%) no expuestos, y 93 controles (62%). La razón de momios para la frecuencia observada fue de 1.32. La frecuencia esperada fue igual a 0.706. Para un grado de libertad y un $\alpha = 0.05$ se obtuvo un valor critico de 7.87. Se aplico RM para hipertensos ($> \text{o} = 140/90$), con OR 1.73, [RM= 1.73 (IC 1.64-1.81, 95%) $p < 0.05$], mientras que para la determinación de TAD aislada la RM fue de 2.42. [RM= 2.42 (IC=2.3-2.53, 95%) $p < 0.05$] Los pacientes expuestos a la ingesta de café tienen un riesgo de 1.73 veces mayor de presentar una TA (HAS) 140/90, que los no expuestos, y presentan un riesgo de 2.42 veces mayor de tener una TAD > 90 de forma aislada en relación a los no expuestos.

CONCLUSIONES:

Se concluye que el ser consumo de café por debajo de 300ml no es factor de riesgo para la alteración de las cifras de tensión arterial, en las personas que consumen más de esta cantidad se encuentra alteración en las cifras de TA de la presión diastólica, sin mostrar aparentes cambios en la presión sistólica.

ABSTRACT

“CAMBIOS EN LA TENSION ARTERIAL RELACIONADOS CON LA INGESTA DE CAFÉ”

INTRODUCTION:

The systemic arterial hypertension is a problem of health in Mexico. It has an ascending prevalence and it is distributed widely between the populations. One recognizes like a suffering with own morbidity and mortality to him and like causal element of atherosclerosis. Its injurious effect power when it is associated with other factors that increase the global risk. Caffeine is stimulating a slight one, is the consumed psychoactive substance more in the world. One is in nonalcoholic drinks, coffee, tea, cocoa, chocolate and great variety of drugs of prescription of direct sale. Factor of risk is a condition “X” that increases the possibility that an individual exposed to her during a certain period and with a specific intensity, develops the future in a condition “Y”. Perhaps many investigators suggest an increase in the risk of coronary disease as resulting from the same elevation of the arterial pressure, and the cholesterol levels due to the insane dietetic habits, or to the increase of the habit to smoke associate with the coffee consumption.

OBJECTIVE:

To determine the possible changes in the registry of arterial tension in patients with chronic ingestion of coffee

DESIGN:

Cases controls

SITE:

Hospital General de Ticomán. SSDDF. México D.F

PATIENTS AND METHODS:

In the present study we studied to 150 subjects between 18 and 55 years, of both sex, volunteers (“75” habitual drinkers and “75” non consuming habitual ones, defined like whom they do not consume coffee or drinks with caffeine), the arterial tension, the frequency will be moderate cardiac. The patients selected like habitual drinkers are those that within the registry leaf are detected that the coffee consumption is equal or greater to three cups per day, of continuous form. The measurement of the arterial tension, the frequency cardiac was made as it forms only according to the statistical data sheet, in search of alterations in the arterial tension. All the subjects studied on guard supine, subsequent to a period of abstinence (for the consumers) from 8 hours, taking into account the average life of caffeine, in standardized conditions.

STATISTICAL ANALYSIS:

Calculate odds ratio, square Chi

RESULTS:

150 subjects, 75 exposed patients were collected, of whom 39 were women and 36 men, and 75 patients without co morbidities, without exhibition to the coffee ingestion, of which 40 were women and 35 men. Were 57 total cases (38%), 31 (20,6%) exposed and 26 (17,3%) not exposed, and 93 controls (62%). The OR for the observed frequency was of 1.32. The awaited frequency was equal to 0.706. For a degree of freedom and $\alpha= 0,05$ a value was obtained I criticize of 7.87. We applied RM for hypertension ($>$ or $= 140/90$), with OR 1,73, [OR= 1,73 (IC 1.64-1.81, 95%) $p < 0,05$], whereas for the isolated determination of TAD the RM was of 2.42. [OR= 2,42 (IC=2.3-2.53, 95%) $p < 0,05$] the patients exposed to the coffee ingestion has a greater risk of 1,73 times to present/display TA (HAS) 140/90, that not exposed, and present/display a greater risk of 2,42 times to have a not exposed $>$ TAD 90 of isolated form in relation to.

CONCLUSIONS:

One concludes that the being consumption of coffee below 300ml is not factor of risk for the alteration of the numbers of arterial tension, in the people who consume more of this amount is alteration in the numbers of BP of the DBP, without showing pretend changes in the systolic pressure.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades crónico-degenerativas han desplazado del primer lugar de morbilidad y mortalidad a las afecciones infecciosas en los países desarrollados. Las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar de morbilidad y mortalidad en más del 75% de los países desarrollados. En México, según la Encuesta Nacional de Enfermedades crónico Degenerativas, se encontró prevalencia de hipertensión arterial de alrededor del 30%.

La hipertensión arterial sistémica es un problema de salud en México. Tiene una prevalencia ascendente y se distribuye ampliamente entre la población. Se le reconoce como un padecimiento con morbilidad y mortalidad propias y como elemento causal de aterosclerosis. Su efecto nocivo se potencia cuando se asocia con otros factores que incrementan el riesgo global. Se identifica una tendencia familiar, cuya expresión clínica esta propiciada por algunos factores contribuyentes del estilo de vida. Es susceptible de modificación por medio de educación higiénica y el pronóstico se puede mejorar con tratamiento farmacológico.

La hipertensión arterial sistémica puede clasificarse desde dos puntos de vista: por su causa y según las cifras de presión arterial. En la hipertensión arterial primaria, en la mayoría de los casos no existe causa identificable; además de la herencia, los mecanismos fisiopatológicos mejor conocidos son las alteraciones en el sistema nervioso simpático, en el volumen sanguíneo, en el gasto cardíaco, en el estado de las resistencias arteriolas periféricas, en el sistema renina angiotensina-aldosterona, en la sensibilidad a la sal y en la resistencia a la insulina, entre otros. En la hipertensión arterial secundaria pueden ser causas renales, vasculares endocrinas, inducidas por medicamentos y tóxicos, y por el efecto de la gestación. Las de origen renal y las causadas por medicamentos son las más comunes. (1)

La cafeína es un estimulante leve, es la sustancia psicoactiva más consumida en el mundo. Se encuentra en bebidas no alcohólicas, café, té, cocoa, chocolate y gran variedad de fármacos de prescripción de venta directa. Aumenta la secreción de noradrenalina y estimula la actividad neural en múltiples regiones del encéfalo. La cafeína se absorbe por el tubo digestivo, se distribuye con rapidez por todos los tejidos, y atraviesa con facilidad la barrera placentaria.

Se piensa que muchos de los efectos de la cafeína se deben a antagonismo competitivo al nivel de los receptores de adenosina. Esta última es un neuroregulador que influye en diversas funciones del SNC. Se pueden antagonizar con cafeína los efectos sedantes leves que ocurren cuando la adenosina activa subtipos particulares de receptores de esta última. Pronto se adquiere tolerancia a los efectos estimulantes de la cafeína. Por tanto, en estudios controlados se ha producido un síndrome de supresión leve al interrumpir de manera repentina el hábito de beber, a lo sumo una o dos tazas de café al día. Los síntomas consisten en sensación de fatiga y sedación. En el caso de dosis más altas se han informado cefalalgias y náuseas durante la abstinencia; es raro el vómito. (2)

Aunque se puede demostrar un síndrome de supresión, pocos consumidores de cafeína informan perder el control de su consumo o hallar dificultades importantes en reducir o detener la ingestión de café, si lo desean. Por tanto, la cafeína no se incluye en la categoría de estimulantes que producen adicción. (3,4)

El café contiene cientos de sustancias diferentes, pero sus efectos sobre la hemodinámica y sobre el Sistema Nervioso central han sido directamente relacionados con la cafeína. La administración de cafeína por corto tiempo en los no bebedores de café incrementa la presión arterial, la actividad de renina plasmática y las catecolaminas. (5)

El café, que es la fuente más importante de cafeína en la dieta estadounidense, se extrae de los frutos de *Coffea arabica* y especies similares. Las bebidas con sabor a cola casi siempre poseen cantidades importantes de cafeína, en parte por su contenido de extractos de nueces de *Cola acuminata* (las nueces gura masticadas por nativos del Sudán) y también por el contenido de cafeína en su fabricación.

Las bases de la popularidad de las bebidas que contienen cafeína es la antigua idea de que poseen propiedades estimulantes y antisoporíficas que estimulan el estado de ánimo, disminuyen la fatiga y mejoran la capacidad ergo métrica. Las leyendas señalaron que se descubrió el uso de café en un templo de Arabia. Los pastores describían que las cabras que habían comido las frutas de la planta, se excitaban y retozaban toda la noche en vez de dormir. El superior (prior), al reflexionar los largos periodos nocturnos de oración que tenía que enfrentar, pidió a los pastores que recogieran los frutos para preparar una bebida.

Los estudios farmacológicos clásicos, principalmente de la cafeína, durante la primera mitad del siglo XX confirmaron dichas experiencias e indicaron que las metilxantinas poseen otras propiedades farmacológicas importantes; éstas fueron explotadas durante muchos años en distintas aplicaciones terapéuticas, pero en muchas de ellas fue sustituida la cafeína por medicamentos más eficaces. Sin embargo, en años recientes, ha surgido el interés por las metilxantinas naturales y sus derivados sintéticos, más bien como consecuencia de conocimientos más amplios de su fundamento celular de acción.

La cafeína (así como la teofilina y la teobromina) es una xantina metilada. La cafeína es 1, 3, 7-trimetilxantina. La fórmula estructural es la siguiente:

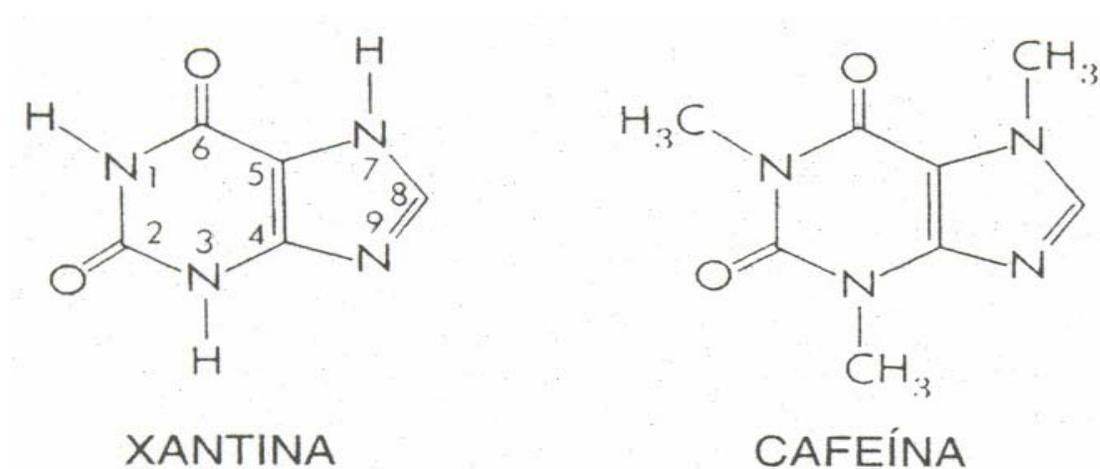


Figura 1. Fórmula estructural de la Xantina y Cafeína. La Xantina es una dioxipurina y guarda relación estructural con el ácido úrico.

Las metilxantinas se eliminan sobre todo por el metabolismo en el hígado; en la orina se expulsan sin modificaciones menos del 5% de la cafeína administrada. La cafeína posee una vida media plasmática de tres a siete horas, que aumenta uno o dos tantos en mujeres en las últimas etapas del embarazo o con el uso a largo plazo de anticonceptivos orales.

Se ha estudiado la capacidad de las metilxantinas de inhibir a las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos y de antagonizar las acciones de la adenosina mediadas por receptores, que son los dos efectos celulares de las metilxantinas mejor definidos. Tanto la cafeína como la aminofilina han sido usadas en el tratamiento del asma, con mayor frecuencia la aminofilina. La acción de las

metilxantinas es la de relajar el músculo liso de los bronquios produciendo un incremento de la capacidad vital pulmonar. Son conocidos tres mecanismos moleculares de acción de esta clase de drogas: 1) Movilización del calcio intracelular; 2) Inhibir la fosfodiesterasa y de ese modo incremento de las concentraciones de AMPc y GMPc; y 3) Se une y antagoniza los receptores P1 de purina (purino receptores), elevando intracelularmente los niveles de AMPc en las células β , las cuales contienen receptores A1, y se acoplan negativamente a adenilciclasa (AC), previniendo la elevación del AMPc en los hepatocitos, los cuales contienen receptores A2, los cuales se acoplan positivamente a AC. Los reportes de los efectos de la cafeína sobre la secreción de insulina aun son confusos. Pizziol en 1998 reportó (en prueba de tolerancia a la glucosa) aumento en la concentración de glucosa, sin efectos en la concentración de los niveles de insulina. Por su parte, Graham observó un incremento significativo en la insulina (en prueba de tolerancia a la glucosa), pero sin diferencia en las concentraciones de glucosa. Como sea, ambos investigadores utilizaron diferentes dosis y diferentes preparaciones de cafeína, los cuales pueden tener diferentes efectos sobre el hígado versus el páncreas. De forma más reciente Greer, y sus colaboradores utilizando una pinza hiperinsulinémica-euglucémica, demostraron que la cafeína incrementa la disposición de glucosa sin efectos en la secreción de insulina en voluntarios sanos. (6)

El análisis de la onda de pulso aórtico y la presión sanguínea central ha mostrado información adicional concerniente a los efectos hemodinámicos de las sustancias vaso activas, las cuales no presentan alteración de la presión periférica en algunos casos. Los efectos continuos de los consumidores de cafeína sobre la presión central son de gran interés, aunque no del todo clara. Los efectos de la cafeína sobre la onda de reflexión es otro mecanismo que juega un importante rol en los efectos "hipertensivos" de la cafeína. Se ha encontrado que la onda de reflexión y la resistencia arterial se incrementan en los pacientes consumidores de cafeína. Se ha demostrado que la presión sistólica periférica muestra un incremento significativo posterior al consumo agudo de cafeína, en estudios en donde se comparan a pacientes con consumo de café con cafeína y descafeinado. Aunque se deben de considerar diferencias en la sensibilidad, como la presión de línea de base, la edad, así como el stress. Los efectos presores de la cafeína son más evidentes en pacientes previamente hipertensos, este efecto clínico en la presión central es aun desconocido. El efecto en la onda de reflexión se incrementa alrededor del 10% aun en individuos sanos. Este hallazgo es de particular significado, ya que la resistencia aórtica se ha identificado como predictor de riesgo vascular. (7)

Un estudio de casos y controles de muerte súbita cardiaca en pacientes con enfermedad coronaria establecida, encontró un incremento de riesgo solo en pacientes que consumían más de 10 tazas al día. Un estudio de 1902 pacientes consumidores de café y refresco de cola, 315 (17%) murieron durante un periodo medio de 3.8 años, de los cuales 235 (75%) las muertes fueron por enfermedades cardiovasculares, aunque no se determina la asociación entre café y consumidores de refresco de cola como riesgo cardiovascular en los pacientes post infartados a largo tiempo. (8)

Recientemente, el café ha tomado interés por el número de compuestos fenólicos con efectos antioxidantes in Vitro. La cafeína y sus metabolitos, di y mono-metilxantinas, también han demostrado propiedades antioxidantes.

Así como en estudios suplementarios el consumo de café incrementa la homocisteína plasmática total (tHcy) en humanos, asociándose con incremento de peroxidación de los lípidos, sugiriendo que sea un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular. El ácido clorogénico y la cafeína se han identificado como los principales responsables para el incremento de tHcy posterior al consumo de café, mostrándose un incremento de 5-26% aunque en este estudio los cambios no fueron significativos con el grupo control estudiado. (9)

Verhoef et al, en su estudio mostraron que la cafeína incrementa la concentración de homocisteína plasmática en pacientes en ayuno hasta un 5%, y el efecto del café es dos veces más fuerte que el de la cafeína incrementándose hasta un 11%. El mecanismo explicado para esta elevación de homocisteína por la cafeína es que esta, es una metilxantina, y puede actuar como antagonista de la vitamina B6 como lo hace la teofilina. En esta vía, puede comprometer el rompimiento de la homocisteína a través de la vitamina B-6, dependiente de la vía de la transulfuración. Aunque no se observaron cambios en la concentración de la vitamina B-6. Aunque se encuentran otros factores implicados como el cafestol, kahweol (los factores más colesterogénicos en el café puro), y el ácido clorogénico. (10)

Al evaluarse los efectos de derivados del grano del café verde (GCE, del inglés Green Coffee Bean Extract), entre estos del ácido clorogénico, no se observaron efectos hipotensores tanto en animales de experimentación como en humanos. Un metabolito del ácido clorogénico, el ácido ferúlico, actúa sobre el óxido nítrico (NO) derivado del endotelio vascular; así como tener efectos de tipo antioxidante. Estos mecanismos pueden involucrarse en la vaso reactividad de la

ingesta del GCE. Aunque la ingesta de este tipo de café, indica la disminución de niveles de homocisteína, posterior al consumo, sin reportarse de manera significativa. (11)

Muchos investigadores sugieren un aumento en el riesgo de enfermedad coronaria tal vez como resultado de la misma elevación de la presión arterial, y los niveles de colesterol debido a los hábitos dietéticos insanos, o al incremento del hábito de fumar asociado con el consumo de café. En el estudio CARDIO 2000, los consumidores moderados de café (<300ml/día), se asocio a un bajo riesgo coronario, y los consumidores ingesta intensa o muy intensa (>300ml/día), se asociaron con un alto incremento de riesgo coronario. Aunque se demostró en dicho estudio que los factores de riesgo coronario, pueden encontrarse de forma independiente al consumo de café, atribuyéndose que dichas alteraciones que contribuyan a la aterosclerosis, pueden atribuirse a la actividad antioxidante de los poli fenoles. (12)

Gould observó, que la administración de café no mostraba cambios electrofisiológicos en el intervalo A-H (intervalo de la primera deflexión rápida de la onda A (final de la conducción intra atrial) hasta la primera deflexión rápida de la rama de haz de His (tiempo de conducción atrio ventricular). Se observó una disminución significativa en la función del nodo aurículo ventricular y en los períodos refractarios efectivos. El café no afecta el tiempo de conducción His-Purkinje (intervalo H-V) durante el ritmo sinusal. Esto se explica porque las xantinas pueden también estimular la liberación de catecolaminas de la médula adrenal. La respuesta ha esto es debido a la habilidad que tienen las xantinas de incrementar los niveles de AMP cíclico. Algunos trabajos han estudiado que la cafeína causa liberación de calcio a nivel del retículo sarcoplásmico. Como conclusión a este estudio mencionan que las xantinas pueden llevar a cabo dos efectos: de excitación y acoplar la contracción; tanto por secuestro del calcio por el retículo sarcoplásmico, como por permitir el paso de este a través de la membrana. Con el café todos los pacientes demostraron aumento en el índice cardiaco, y en los pacientes con enfermedad cardiaca solo se produjeron cambios mínimos en las mediciones. (13)

Hansson et al, en cuanto a alimentos se refiere, reportaron que aproximadamente 25% de los pacientes que investigaron, la ingesta de café, fue un factor gatillo para desencadenar Fibrilación Auricular. (14)

Diversas investigaciones han demostrado algunos beneficios del café, o de la cafeína de forma más específica. Se ha sugerido que el café puede tener efectos benéficos en el hígado, hay una relación inversa entre el consumo de café y la GGT (gamma glutaril transferasa) en la población caucásica. Se ha encontrado que el café induce una inhibición de la GGT en el hígado por el consumo de alcohol, produciendo de forma indirecta una protección al daño celular debida al consumo de alcohol, con una reducción de la cirrosis alcohólica y no alcohólica. (15)

El consumo de diferentes tipos de café no purificado elevan los niveles de colesterol, al igual que muestran alteraciones en las enzimas hepáticas, indicando daño a los hepatocitos. Dos sustancias son las vinculadas principalmente con la elevación de colesterol y con la elevación de enzimas hepáticas: el cafestol y Kahweol. La mezcla de cafestol (60mg/día) y kahweol (51mg/día) incrementan el colesterol sérico, más que la ingesta de cafestol solo. (16)

Dosis moderadas de cafeína pueden ocasionar sentimientos intensos de angustia, miedo o pánico en algunas personas. Incluso individuos con el antecedente de consumo pequeño o moderado de cafeína muestran tensión, angustia y disforia después de ingerir 400mg o más de dicha xantina. (17)

La combinación de dosis bajas de etanol, y cafeína (cafeinol) administrada en ratas en las primeras 2-3 horas posterior a una isquemia focal, reduce el volumen de infarto cortical. La dosis de etanol y cafeína que mostró efecto neuroprotector fue baja y clínicamente relevante, sugiriendo que el tratamiento basado en esta combinación puede ser potencialmente usado en la clínica para el manejo del daño cerebral. La dosis a la que se hace comparación equivale a 2 o 3 tazas (6mg/Kg.). (18)

Algunas sustancias vaso activas son relacionadas en producir un incremento del flujo sanguíneo regional, en las áreas de actividad cerebral. Existen fuertes evidencias que sugieren que al menos la adenosina y el óxido nítrico son los mayores contribuidores de la vaso dilatación regional responsable de este fenómeno. Muchos estudios han dejado claro que el sistema receptor agonista y antagonista de adenosina y oxido nítrico, pueden modular la perfusión, así como la función; midiéndose mediante imagen de resonancia magnética, y con tomografía de emisión de positrones, induciendo cambios en el flujo sanguíneo. Muchos investigadores han estudiado el efecto de las metilxantinas, receptores antagonistas de adenosina, por que estas drogas tienen alta disponibilidad,

y seguridad. La cafeína es un antagonista no selectivo del receptor de adenosina y bloqueador de receptores a nivel neuro vascular (predominantemente A2), con alta afinidad mayor a los receptores neuronales (predominantemente A1).

El bloqueo de los receptores de adenosina produce vaso constricción y disminución de la perfusión cerebral. Se ha sugerido que un aumento de la perfusión cerebral basal puede producir un aumento de los niveles dependientes de oxigenación cerebral (*BOLD-blood oxygenation level dependent*) significativo. Los efectos de las metilxantinas en el SNC, no están limitados a la neuro vasculatura. Los receptores de adenosina también están localizados en las neuronas. Un antagonista no selectivo de adenosina puede tener efectos neuronales y vasculares dependiendo del radio de los receptores A1, y A2, en cualquier parte del cerebro. Las conclusiones de este estudio fueron que los efectos de las metilxantinas son debido a la combinación de la respuesta neural y vascular, las cuales dependen de muchos factores, incluyendo el número de receptores y la afinidad, mostrando efectos neuro estimulantes en los BOLD. (19)

Existen pocos reportes entre la asociación de diabetes y consumo de café; en individuos sanos se realizó una curva de tolerancia a la glucosa; la concentración a una hora fue menor en los individuos a los que se administró glucosa además de café. Aunque no se mostraron otras diferencias en otros puntos del tiempo en el test.

En contraste, en otros estudios se reportó deterioro de la tolerancia a la glucosa después de la ingesta de café. En sujetos sanos la elevación de la glucosa posterior a la ingesta de cafeína fue a la 2^a, 3^a, y 4^a hrs. en comparación con aquellos que se dio placebo. Los niveles de insulina fueron comparables después de la cafeína o del placebo. La ingestión de café o la inyección de cafeína está asociada con elevación de catecolaminas en plasma y ácidos grasos libres, así como disminución de la sensibilidad a la insulina, todos los cuales contribuyen a incrementar la incidencia de diabetes. Este mismo grupo de investigadores investigaron la asociación entre el consumo de café, edad, sexo, y el IMC, sin mostrar resultados significativos. (20)

En el estudio Dutch el consumo de café se asoció con status socioeconómico bajo y menos cuidados de la salud, factores que pueden asociarse con desarrollo de diabetes. En otros estudios se ha demostrado los efectos sobre la reducción de la sensibilidad a la insulina, aunque también se mencionan efectos benéficos. El ácido clorogénico reduce la absorción y el estrés oxidativo in Vitro,

e inhibe la hidrólisis de la glucosa 6 fosfato, el cual reduce la producción de glucosa fuera del hígado. Además la cafeína y el mismo ácido clorogénico contienen cantidades sustanciales de magnesio y otros micro nutrientes; la toma de magnesio puede mejorar la sensibilidad a la insulina y secreción de la misma, y se ha asociado a disminución del riesgo de diabetes mellitus tipo 2. (21)

Como ya se ha explicado, la cafeína al ser un estimulante del SNC, incrementa la liberación de catecolaminas, particularmente epinefrina. Algunos estudios demuestran que la adenosina o agonistas de adenosina incrementan la sensibilidad de insulina en tejido adiposo, y en músculo cardíaco, y disminuyen la sensibilidad en músculo esquelético.

Keijzers demostró, que la sensibilidad a la insulina disminuye hasta un 15% con la administración de la cafeína ($p < 0.05$ vs. placebo); de la misma forma reportó que posterior a la administración de la cafeína los ácidos grasos libres, incrementaron, manteniéndose altos con las administración del placebo. ($p < 0.05$). En el mismo estudio los incrementos de epinefrina (hasta 5 veces $p < 0.0005$), y en menor grado el incremento de norepinefrina ($p < 0.02$) y de la presión arterial ($p < 0.001$). La posible respuesta a esto está dada por la elevación de los niveles de epinefrina. (22)

Los estudios de laboratorio en los últimos 20 años, han demostrado constantemente que la cafeína en dosis equivalentes a 2-3 tazas, pueden elevar la presión arterial en 7-10 mmHg. La elevación de la presión se observa en un máximo de 30-60 minutos después de la administración de cafeína, persistiendo por varias horas. En un pequeño número de estudios experimentales, se ha demostrado que la cafeína puede elevar los niveles en plasma de la mayoría de las hormonas de estrés, además de las ya mencionadas (catecolaminas), el cortisol; indicando efectos en la estimulación de ambos sistemas, tanto adreno-medular y el hipotálamo-hipofisario-adrenocortical, componentes de respuesta neuroendocrina al estrés. Los efectos estimulantes de la cafeína son similares a las respuestas fisiológicas, actuando como "estresante", cuando el café u otras bebidas cafeinadas se consumen. Estos estudios de laboratorio, también han demostrado que la cafeína intensifica cardiovascular y humoral, en stress experimental, amplificando los incrementos de gasto cardíaco, y el flujo sanguíneo del músculo esquelético. En este estudio, la elevación significativa del promedio de presión arterial de forma ambulatoria, durante el día de trabajo elevo de 3-4 mmHg y redujo el promedio frecuencia cardíaca en 2 lpm. La cafeína elevó en un 32% los niveles de epinefrina libre, excretada durante el día de trabajo, y por la tarde. Al aumentar los parámetros

hemodinámicos y efectos humorales, la cafeína incrementa el riesgo coronario en la población adulta. (23)

De forma reciente se ha demostrado el efecto termogénico del te sobre las ratas. Como se ha mencionado al producir aumento noradrenalina, induce la lipólisis en el tejido adiposo, e inhibe la actividad de la lipasa pancreática. Aunque los hallazgos experimentales pueden extrapolarse para cambios en la superficie corporal en humanos, aun es cuestionable. Chih-Hsing en su estudio encontró que los bebedores habituales de te tenían un menor índice de grasa corporal y bajo perímetro abdominal que los bebedores no habituales. En general los bebedores habituales con consumo por más de 10 años tuvieron una reducción de 19.6% de grasa corporal y de 2.1% de perímetro abdominal comparados con los bebedores no habituales. El impacto del metabolismo y de la actividad física sobre el metabolismo del tejido adiposo, el cual pudo reflejarse por una reducción de la grasa corporal también se encontró en este estudio. El consumo de te puede aumentar la termogénesis, disminuir la glucosa intestinal y la absorción de lípidos. Las catecolaminas inducen la actividad lipolítica encontrada de mayor forma en el tejido adiposo visceral, y de menor forma en el tejido adiposo periférico. (24)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Factor de riesgo es una condición "X" que incrementa la posibilidad de que un individuo expuesto a ella durante un periodo determinado y con una intensidad específica, desarrolle en el futuro una condición "Y". El concepto de factor de riesgo surgió a partir del estudio Framingham, cuando se identificaron condiciones relacionadas con mayor frecuencia de complicaciones, en ese caso de aterosclerosis. Las enfermedades cardiovasculares coronarias se encuentran dentro de las tres primeras causas de morbi-mortalidad a nivel nacional. Se han vinculado, diferentes condiciones metabólicas (hipercolesterolemia, hiperglucemia, hiperuricemia), hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, sedentarismo, la edad y el sexo, como factores a desarrollo de enfermedad cardiovascular. Las diversas incidencias de enfermedad cardiovascular, demuestran que, existen factores paralelos al desarrollo de la entidad; que aun no se han relacionado de forma directa; como en el caso de algunas sustancias, en el vínculo que existe entre el mecanismo de acción, y las repercusiones cardiacas y/o vasculares. La exposición a las sustancias que contienen metilxantinas, tales como el café, el te, bebidas enlatadas; se han relacionado como factores potenciales de diversas enfermedades, no solo cardiovasculares.

Nuestra población en general, se encuentra expuesta a este tipo de sustancias, no sólo aquellos que se encuentran con factores de riesgo, sino aquellos que se exponen ya sea de forma constante u ocasional a derivados del café, por lo que resulta útil determinar probables alteraciones concomitantes a la ingesta de diversas sustancias de uso común.

Pregunta de investigación.

¿Es el café un factor que repercute a nivel cardiovascular, traducido al registro de la tensión arterial?

JUSTIFICACIÓN.

La cafeína se considera un estimulante, pero no es considerado como droga de consumo. En estudios previos se ha considerado factor de riesgo aislado para hipertensión, cardiopatías, por lo que es importante determinar si el consumo de café provoca cambios en los pacientes de ingesta usual y crónica; así como determinar los cambios que se pudieran presentar en consumidores de forma aguda. (5) En México existen pocos registros comprobables de las alteraciones que pudieran relacionarse al consumo de café.

HIPÓTESIS:

El consumo de café tiene efecto sobre el registro de tensión arterial

OBJETIVOS.

a) General.

1. Determinar los posibles cambios en el registro de tensión arterial en pacientes con ingesta crónica de café

b) Específicos.

1. Relacionar los cambios de tensión arterial como factor de morbilidad en el desarrollo de enfermedad cardiaca
2. Determinar si la ingesta de café en sujetos bebedores crónicos altera las cifras de presión arterial sistólica o diastólica

MATERIAL Y MÉTODOS.

1. Hoja de recolección de datos (de evaluación de tensión arterial)
2. Baumanómetro de mercurio
3. Papel de registro

En el presente estudio se estudiaron a 150 sujetos entre 18 y 55 años, de uno y otro sexo, voluntarios ("75" bebedores habituales y "75" no consumidores habituales, definidos como aquellos que no consumen café o bebidas con cafeína), se midió la tensión arterial. Los pacientes seleccionados como bebedores habituales fueron aquellos que dentro de la hoja de registro se detectó que el consumo de café es igual o mayor a tres tazas por día, de forma continua.

La medición de la tensión arterial, se realizó como forma única de acuerdo a la hoja de datos estadísticos, en búsqueda de alteraciones en la tensión arterial.

Todos los sujetos se estudiaron en posición supina, posterior a un periodo de abstinencia (para los consumidores) de 8 horas, tomando en cuenta la vida media de la cafeína, en condiciones estandarizadas.

a) Diseño o tipo de estudio

Casos y controles

b) Definición de variables

- **Conceptual**

La hipertensión arterial sistémica es un problema de salud pública en México. Tiene una prevalencia ascendente y se distribuye ampliamente entre la población. La hipertensión arterial sistémica es un padecimiento multifactorial que se distingue por el aumento sostenido de la presión arterial (sistólica, diastólica o ambas) igual o mayor a 140/90 mmHg.

- **Operativa**

Las clasificaciones a nivel mundial toman en cuenta las cifras de TA por arriba de 130 para la sistólica y de 90 para la diastólica, en el presente estudio las cifras de más de 130/90, se tomaran como alteración de tensión arterial.

Se tomó en cuenta de acuerdo al número descritos en la literatura como más de 3 tazas ingesta de café como factor de riesgo para posibles cambios en la tensión arterial

c) Selección de la muestra

Criterios

- **De inclusión:**

Hombres y mujeres mayores de 18 años y menores de 55 años

Aparentemente sanos.

Con ingesta de café (3 tazas para considerarse como factor de riesgo)

Sin ingesta de café (o sustancias con cafeína)

- **De no inclusión:**

Pacientes con cualquier tipo de cardiopatía

Embarazadas

Con consumo de medicamentos.

Otras toxicomanías.

- **De exclusión:**

Pacientes con DM1 y DM2.

Pacientes con HAS.

Tabaquismo

Alcoholismo

Sedentarismo

Obesos

Que durante el estudio se diagnosticaran factores de morbilidad no especificados previamente

- **Sujetos expuestos:**

Sujetos que tuvieran ingesta de café (cafeína), que de acuerdo a la literatura se considero mayor a 3 tazas como factor de riesgo para elevar la TA de 7-10 mmHg.

- **Sujetos no expuestos:**

Sujetos que negaban ingesta de café (cafeína), y/o que la ingesta fuera ocasional y por debajo de la cantidad considerada como factor de riesgo

d) Tipo de muestreo

Aleatorizado

e) Cálculo del tamaño de muestra. (25)

$$n = \frac{(Z\alpha/2 + Z\beta)^2 p(1-p)(r-1)}{(d)^2 r}$$

$Z\alpha = .05$ estimación de confianza

$Z\beta = .20$ error beta

$p = .25$

$p_0 = .75$

$r =$ relación 1-1

$d =$ estimación de magnitud = coeficiente de confiabilidad X error estándar = 0.05

$$n = \frac{(1.96)^2 (.25)(.75)}{(0.05)^2}$$

$$n = \frac{.7203}{.005} = 144$$

f) Procedimientos

Condiciones:

Los sujetos estudiados no consumieron productos con cafeína (café, té o refrescos de cola) en la hora previa al registro, no fumaron o realizaron ejercicio intenso media hora antes, se evaluaron sentados en reposo, 15 minutos antes, sin que tuvieran deseos de orinar o defecar. El ambiente que rodeó al paciente fue relajado y tranquilo.

Posición:

El paciente estuvo sentado, los brazos al descubierto y apoyados a la altura del corazón, las piernas descruzadas y sus músculos relajados. Durante la toma de la presión arterial se midió en ambos brazos.

En la medición se utilizó un brazalete de tamaño adecuado. Recirculo al menos 80% del brazo. Tanto la cifra de presión arterial sistólica como la diastólica se registraron. El primer sonido (fase 1-2) se usó para definir la presión sanguínea sistólica y la desaparición del sonido (fase 5) se usó para definir la presión arterial diastólica. Se realizaron dos o más lecturas separadas por dos minutos. Si las lecturas diferían por más de 5 mmHg, se realizaba el promedio de estas.

Esfingomanómetro de mercurio

El esfingomanómetro empleado fue calibrado, y el brazalete recirculo al menos el 80% del brazo evaluado.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Cálculo de razón de momios, Chi cuadrada

Fórmula de Razón de Momios

$$OR = ad/bc$$

Fórmula de Chi-cuadrada:

$$X^2 = \sum [O_i - E_i]^2 / E_i$$

hi cuadrada:

O_i = Frecuencia observada

E_i = Frecuencia esperada

Intervalos de Confianza:

$$IC = X \pm Z_{\alpha/2} S / \sqrt{n}$$

X = Desviación estándar

n = tamaño de la muestra

Frecuencia observada

	Casos (130/90)		Controles (<130/90)	
Expuestos	31	a b	44	75
No expuestos	26	c d	49	75
	57		93	150

$$OR = ad/bc$$

$$OR = 31 \times 49 / 44 \times 26 = 1519 / 1144 = 1.32$$

Frecuencia esperada

	Casos (130/90)		Controles (<130/90)	
Expuestos	28.5	a b	46.5	75
No expuestos	28.5	c d	46.5	75
	57		93	150

$$X^2 = (31-28.5)^2/28.5 + (44-46.5)^2/46.5 + (26-28.5)^2/28.5 + (49-46.5)^2/46.5$$

$$X^2 = 6.25/28.5 + 6.25/46.5 + 6.25/28.5 + 6.25/46.5$$

$$X^2 = 0.219 + 0.134 + 0.219 + 0.134$$

$$X^2 = 0.706$$

Para $p=$

$p=0.05$ valor crítico 7.87

Hipertensos

Valores de TA >140/90

	Casos (140/90)		Controles (<140/90)	
Expuestos	20	a b	55	75
No expuestos	13	c d	62	75
	33		117	150

$$OR = 1240/715 = 1.73$$

$$IC = X \pm Z_{\alpha/2} S/\sqrt{n}$$

$$IC = 1.64-1.81, 95\%, p < 0.05$$

Valores de TA Diastólica aislada

	Casos (TAD>90)		Controles (TAD<90)	
Expuestos	9	a b	66	75
No expuestos	4	c d	71	75
	13		137	150

$$OR = 639/264 = 2.42$$

$$IC = 2.3-2.53, 95\%, p < 0.05$$

RESULTADOS

En el estudio se encontraron los siguientes datos. Se recolectaron 150 sujetos, 75 pacientes expuestos, considerándose la exposición aquellos pacientes con ingesta de café con 3 ó más tazas al día, sin comorbilidades previas, de los cuales 39 fueron mujeres y 36 hombres, y 75 pacientes sin comorbilidades, sin exposición a la ingesta de café, de los cuales 40 fueron mujeres y 35 hombres.

La edad promedio del grupo de expuestos fue de 41.3 contra la edad promedio de los no expuestos que fue de 38.6. Se realizó toma de TA en las condiciones mencionadas en ambos brazos. La TAM para el grupo de expuestos fue de 91.32 mmHg, mientras que para el grupo de no expuestos fue de 90.52 mmHg. La media de la TAS para el grupo expuesto fue 122.66 mmHg, y para el grupo de no expuestos la media de TAS fue de 121.93 mmHg. La media de TAD para expuestos y no expuestos fue de 77.66 mmHg y 74.8 mmHg respectivamente.

Se aplicó razón de momios para lo cual se realizó una tabla 2x2 para determinar la ingesta de café como factor de riesgo para alteraciones de la TA. Tomando los casos como aquellos que presentaban cifras por arriba de 130/90 mmHg, y a los controles a aquellos que se encontraban con cifras por debajo de estos valores.

Se encontraron 57 casos totales (38%), 31 (20.6%) expuestos y 26 (17.3%) no expuestos, y 93 controles (62%). La razón de momios para la frecuencia observada fue de 1.32.

Se aplicó Chi cuadrada realizando una tabla 2X2 que para la frecuencia esperada fue igual a 0.706. Para un grado de libertad y un $\alpha = 0.05$ se obtuvo un valor crítico de 7.87. Se aplicó RM para hipertensos ($> \text{ó} = 140/90$), con OR 1.73, RM= 1.73 (IC= 1.64-1.81, 95%) $p < 0.05$, mientras que para la determinación de TAD aislada la RM fue de 2.42. RM= 2.42 (IC= 2.3-2.53, 95%) $p < 0.05$

Se observó que los pacientes expuestos a la ingesta de café (en lo señalado por la literatura) tienen un riesgo de 1.73 veces mayor de presentar una TA (HAS) 140/90, que los no expuestos, y presentan un riesgo de 2.42 veces mayor de tener una TAD > 90 de forma aislada en relación a los no expuestos.

Estos resultados son estadísticamente significativos y su interpretación no se modifica considerablemente al tomar en cuenta el intervalo de confianza.

DISCUSIÓN

El café contiene cientos de sustancias diferentes, pero sus efectos sobre la hemodinámica han sido directamente relacionados con la cafeína. Como menciona Karatzis et al en su estudio los efectos presores de la cafeína son más evidentes en pacientes previamente hipertensos, aunque existen algunas teorías de cómo se relaciona con los cambios de tensión arterial este efecto clínico en la presión central es aun desconocido. En otro estudio de casos y controles de muerte súbita cardiaca en pacientes con enfermedad coronaria establecida, encontró un incremento de riesgo sólo en pacientes que consumían más de 10 tazas al día, comparativamente con la determinación de nuestro estudio, que fue el consumo de tres tazas, como se indica en el CARDIO 2000 como asociación de factor coronario, en el que el consumo de más de 300ml de café por día se considera como factor cardiovascular, nuestro análisis muestra que los pacientes que se encuentran bajo consumo constante de mas de 3 tazas al día, presentan alteración en las cifras de tensión arterial. Aunque es difícil discernir en los consumidores habituales de café otros factores de riesgo cardiovascular, la literatura muestra que las bebidas que contienen metilxantinas se asocian a mayor morbi-mortalidad. Aunque algunos de los efectos no están asociados de forma directa a las alteraciones cardiovasculares, tales como la angustia, el miedo o pánico que se presentan en pacientes no consumidores frecuentes, esto afecta de forma directa a los cambios cardiovasculares, esta asociación sólo se ha reportado cuando el consumo de cafeína es mayor de 400mg. Otro factor a considerar es la elevación de homocisteína asociado al consumo de café, factor conocido para enfermedades cardiovasculares. Aunque las mediciones de estos factores no se determinaron en el estudio, las condiciones del consumo se pueden considerar como factor para que estas alteraciones se presenten y precipiten la aparición de alteraciones en la tensión arterial

CONCLUSIÓN

Se concluye que el ser consumo de café por debajo de 300ml no es factor de riesgo para la alteración de las cifras de tensión arterial, en las personas que consumen más de esta cantidad se encuentra alteración en las cifras de TA de la presión diastólica, sin mostrar aparentes cambios en la presión sistólica. La limitante del estudio es que al igual que muchas enfermedades la hipertensión arterial no es uní causal, por lo que algunos factores de riesgo ya demostrados no se determinaron en el estudio, por lo que aunque los resultados del estudio muestran estadísticamente como factor para alteraciones en la tensión arterial, aun no se puede determinar si de forma aislada el consumo de café, o de sustancias que contengan metilxantinas influyen de forma directa a nivel cardiovascular para determinarse como factor de riesgo.

Bibliografía

1. Moragrega A.J.L., Velázquez M. O., Chávez D.R., et al. Definición. Clasificación (adultos). Epidemiología. Estratificación del riesgo. Prevención primaria. *Med. Int. Méx. 2006. Vol (22): 46-50*
2. Silverman, K., Evans, S.M., Strain, E.C., and Griffith, R.R Withdrawal syndrome after the double-blind cessation of caffeine consumption. *N. Engl. J. Med 1992, 327: 1109-114.*
3. Dews, P.B., Curtis, G.L., Hanford, K.J., and O'Brien, C.P. The frequency of caffeine withdrawal in a population-based survey and in a controlled, blinded pilot experiment. *J. Clin. Pharmacol. 1999, 39: 1221-1232.*
4. **American Psychiatric Association.** Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. (DSM-IV). Washington, D.C., 1994.
5. R. Corti, MD; Christian Binggeli, MD; and cols. Coffee acutely increases Sympathetic Nerve activity and blood pressure independently of caffeine content. *Circulation 2002; 106: 2395-2940.*
6. Máire e. Doyle and Josephine M. Egan. Pharmacological agents that directly modulate insulin secretion. *Pharmacol Rev 55: 105-131, 2003.*
7. E. Karatzis et al. Acute effects of caffeine on blood pressure and wave reflections in healthy subjects: should we consider monitoring central blood pressure? *International Journal of Cardiology 98 (2005) 425-430.*
8. Kenneth J. Mukamal, MD, et al. Caffeinated coffee consumption and mortality after acute myocardial infarction. *American Heart Journal 2004, 147: 999-1004.*
9. Jaakko Mursu, et al. The effects of coffee consumption on lipid peroxidation and plasma total homocysteine concentrations: a clinical trial. *Free Radical Biology and Medicine 38 (2005) 527-534.*
10. P. Verhoef, W.J. Pasman, and cols. Contribution of caffeine to the homocysteine-raising effect of coffee: a randomized controlled trial in humans. *Am. J. Clin. Nutr. 2002; 76: 1244-8.*
11. Ryuji Ochiai, and cols. Green coffee bean extract improves human vasoreactivity. *Hypertens. Res. Vol 27, No 10, 2004.*
12. D.B. Panagiotakos and cols. The J-Shaped effect of coffee consumption on the risk of developing acute coronary syndromes: *The CARDIO2000 case-control study. J. Nutr. 133: 3228, 2003.*

13. Lawrence Gould, MD, and cols. Electro physiologic properties of coffee in man. *J. Clin. Pharmacology. January 1979.*
14. A. Hansson, B. Madesen-Harding, and cols. Arrhythmia-provoking factors and symptoms at the onset of paroxysmal atrial fibrillation: A study based on interviews with 100 patients seeking hospital assistance. *BMC Cardiovascular Disorders 2004, 4, 13.*
15. Gelatti, et al. Coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma independently of its etiology: a case-control study. *Journal of hepatology 42 (2005) 528-534.*
16. Mark V. Boekschoten, and cols. Coffee bean extracts rich and poor in kahweol both give rise to elevation of liver enzymes in healthy volunteers. *MBC Nutrition Journal 2004, 3:7.*
17. Carney, J. M., and Katz, J. Leds. Symposium. Progress in understanding the relationship between the adenosine receptor system, and actions of methylxanthines. *Pharmacol, Biochem, Behav. 1988. 29; 407-441.*
18. J. Aronowski, PhD; R. Strong, MS; and cols. Ethanol plus Caffeine (caffeinol) for treatment of ischemic Stroke. *Stroke. 2003; 34: 1246-1251.*
19. P.J. Laurienti, A.S. Field, and cols. Relationship between caffeine-induced changes in resting cerebral perfusion and blood oxygenation level-dependent signal. *AJNR Am J. Neuroradiol. 24; 1607-1611, September 2003.*
20. A. Saremi, MD; M. Tulloch-Reid; MBBS; W.C. Knowler, MD. Coffee consumption and the incidence of type 2 diabetes. *Diabetes Care, Vol. 26, Num. 7, July 2003.*
21. Van Dam RM, Feskens EJM: Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet 360: 1477-1478, 2002.*
22. Gerben B. Keijzers, MD. And cols. Caffeine can decrease insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care, Vol. 25, Num. 2, February 2002.*
23. James D. Lane and cols. Caffeine affects cardiovascular and neuroendocrine activation at work and home. *Psychosomatic Medicine 64: 595-603. 2002.*
24. Chih-sing Wu, and cols. Relationship among habitual tea consumption, percent body fat, and body fat distribution. *Obesity research. Vol. 11 No. 9 September 2003.*
25. Mejía-Arangure et al. *El tamaño de muestra: Un enfoque práctico en la investigación clínica pediátrica.* Hosp. Infantil Méx. Volumen 52-Número 6. Junio 1995.