

HIPERSOMNIA RELACIONADA CON UN EXCESO DE CAFEÍNA: ESTUDIO DE UN CASO

R.J. Salín-Pascual^a, A.V. Castaño-Meneses^{b,c} y M. Valencia-Flores^{b,c}

^aDepartamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. México.

^bFacultad de Psicología. Universidad Nacional Autónoma de México. México.

^cDepartamento de Neurología y Psiquiatría. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición. Salvador Zubirán. México.

RESUMEN

La cafeína tiene un efecto promotor de la vigilia, sin embargo en algunas personas se ha observado un efecto paradójico. Se informa de un caso de una paciente que desarrolló tolerancia a la ingesta de altas dosis de cafeína, cuyas principales manifestaciones clínicas fueron somnolencia excesiva diurna. Se trató de una mujer de 23 años de edad, estudiante de medicina, con somnolencia importante desde hacía 3 años, incluso durante los períodos vacacionales. Al momento de la primera entrevista en la clínica de sueño ella manifestó consumir entre 5 y 7 cápsulas de cafeína (200 mg por cápsula), de 10 a 15 tazas de café o refrescos de soda (100 a 500 mg de cafeína entre cada dosis). Todo lo anterior con la finalidad de mantenerse alerta. Se programó un registro nocturno sin ningún cambio en su patrón de ingesta de cafeína, seguido de 4 siestas, diurnas a las 10, 12, 14 y 16 h, en lo que se conoce como test de latencias múltiples del sueño (TLMS). Se le determinaron exámenes clínicos sistemáticos y la determinación del antígeno de histocompatibilidad HLA-DR2. Se observó un porcentaje elevado de sueño en el índice de eficiencia de sueño durante la noche. Las latencias a sueño total, lo mismo que a sueño de movimientos oculares rápidos (MOR), fueron cortas. No se detectaron otras anormalidades en sueño nocturno. El TLMS mostró una latencia a sueño promedio de 3 min, sin ningún ingreso a sueño MOR durante las 4 siestas. Los exámenes de laboratorio fueron normales y el antígeno HLA-DR2, negativo. Se siguió la observación de la paciente por 6 meses, bajando la cantidad de cafeína ingerida, y con metilfenidato 2 g repartido en 2 tomas. Se recuperó de la somnolencia excesiva al cabo de ese tiempo. La cafeína en exceso puede estar relacionada con somnolencia excesiva, debido a una fragmentación del sueño nocturno, y al desarrollo de tolerancia al efecto de alertamiento.

Palabras clave: Cafeína. Somnolencia excesiva. Estimulantes. Adenosina. Sueño.

HYPERSOMNOLENCE RELATED TO HIGH DOSE OF CAFFEINE: A CLINICAL CASE

ABSTRACT

Caffeine awakening effects could be the opposite in some people that abuse it. The present case report is an example of both tolerance and sleep fragmentation of caffeine that may result in a daytime hypersomnia. A 23 year old, medical student with all day sleepiness that lasted even when she was on holidays. All the clinical manifestations started about 3 years previous to the first consultation. At the moment of the first interview she admitted taking several capsules of caffeine (200 mg each); ten to fifteen cups of regular coffee (100 to 150 mg each) and soda containing caffeine. All of this, in order to keep her awake during daytime. A sleep recording night followed by a multiple sleep latency test the day after were performed. Also laboratory examinations including HLA-DR2 antigen were done. It could be observed a high percentage of sleep efficiency above 95%, during the night. She had very short sleep latency and short REM sleep latency. Other than that no major sleep abnormalities in sleep stages were found. The following day MSLT showed an average sleep latency of 3 min, without any appearance of REM sleep what so ever. All laboratory tests were normal and HLA-DR2 antigen was negative. After six months with a slow reduction in caffeine intake plus 2 mg of methylphenidate, a full recovery was observed in terms of excessive sleepiness. Caffeine excessive intake could produce somnolence through a tolerance to the awakening effect as well as sleep fragmentation during night time.

Key words: Caffeine. Hypersomnia. Stimulants. Adenosine. Sleep.

Aceptado tras revisión externa: 30-10-2006.

Correspondencia: Dr. R.J. Salín-Pascual. Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad Universitaria. Av. Universidad 3000. P.O. Box 70-250. México DF 04021. México. Correo electrónico: salin@servidor.unam.mx

HIPERSOMNIA RELACIONADA CON UN EXCESO DE CAFEÍNA: CASO CLÍNICO**RESUMO**

A cafeína tem um efeito promotor da vigília, entretanto, observa-se um efeito paradoxal em algumas pessoas. Reporta-se um caso de uma paciente que desenvolveu tolerância à ingestão de altas doses de cafeína, cuja principal manifestação clínica foi sonolência excessiva diurna. Tratou-se de uma mulher de 23 anos de idade, estudante de medicina, com sonolência importante nos últimos 3 anos, presente inclusive durante os períodos de férias. No momento da primeira entrevista na clínica do sono afirmou consumir entre 5 a 7 cápsulas de cafeína (200 mg por cápsula), de 10 a 15 chécaras ou refrescos de soda (100 a 500 mg de cafeína entre cada dose). Todo o anterior com a finalidade de manter-se alerta. Programou-se um registro noturno sem nenhuma mudança em seu padrão de ingestão de cafeína, seguida de quatro "siestas" diurnas às 10:00, 12:00, 14:00 e 16:00 hrs. no que se conhece como teste de latências múltiplas do sono (TLMS). Foram determinados exames clínicos de rotina e a determinação do antígeno de histocompatibilidade HLA-DR2. Foi observada uma porcentagem elevada de sono no índice de eficiência de sono durante a noite. As latências de sono total e o sono de movimentos oculares rápidos (MOR) foram curtos. Não foram detectadas outras anormalidades no sono noturno. O TLMS mostrou uma latência de sono de 3 minutos de média, sem nenhuma entrada no sono MOR durante as quatro "siestas". Os exames de laboratório foram normais e o antígeno HLA-DR2 negativo. A paciente foi monitorada por seis meses, diminuindo a quantidade de cafeína ingerida, e com metilfenidato 2 g duas vezes ao dia. A paciente se recuperou da sonolência excessiva ao fim deste período. A cafeína em excesso pode estar relacionada à sonolência excessiva, devido a uma fragmentação do sono noturno e ao desenvolvimento de tolerância ao efeito de produzir alerta.

Palavras-chave: Cafeína. Sonolência excessiva. Estimulantes. Adenosina. Sono.

INTRODUCCIÓN

La cafeína es un estimulante que promueve el estado de alerta, es una de las drogas más utilizadas en el mundo^{1,2}. El principal mecanismo de acción de la cafeína es como antagonista de los receptores A₁ y A_{2A} de adenosina³. Además de este efecto, la cafeína tiene otros efectos, como: cambios en el flujo cerebral, en la presión arterial y en el sistema respiratorio e intestinal⁴.

El efecto estimulante y promotor de la vigilia es dependiente de la dosis, y varía con la edad⁵⁻⁷. También se ha indicado una respuesta excesiva a cafeína cuando se administra en pacientes con insomnio⁸.

En la literatura médica, hay algunos casos en que la cafeína produce un efecto paradójico. Éste es el caso que presentamos a continuación.

CASO

Se trataba de una paciente mujer, de 23 años de edad, estudiante de medicina, quien acudió a la clínica de sueño del hospital con manifestaciones de somnolencia grave, la cual persistía, aun cuando estuviera en períodos de vacaciones. Ella refirió haber iniciado con estas manifestaciones hacía 3 años, cuando aumentó el consumo regular de cafeína para poder estudiar durante la noche, con una disrupción del ciclo sueño-vigilia (dormía un promedio de 4 a 6 h). La paciente refirió que en la medida que aumentaba la dosis de cafeína, notaba un efecto de alivio de la somno-

lencia, pero éste duraba de 3 a 4 días, para luego volver a tener que luchar con la hipersomnia. Al momento de la primera entrevista refirió estar ingiriendo de 5 a 7 cápsulas de cafeína (200 mg cada cápsula, No-Doz, Bristol-Myers Squibb). Además de 10 a 20 tazas de café y bebidas gaseosas con cafeína. Todo lo anterior con la finalidad de mantenerse despierta. Al cabo de 3 años, desarrolló un problema de gastritis aguda, por lo que su médico le recomendó asistir a la clínica de trastornos del sueño.

En la entrevista inicial, no se detectaron antecedentes de cataplexia u otros datos de narcolepsia, con o sin cataplexia, hipersomnia idiopática, síndrome de Kevin-Levin. La posibilidad diagnóstica más cercana fue el síndrome de sueño insuficiente inducido conductualmente. Esta alteración se presenta cuando la persona no obtiene la cantidad de sueño suficiente a sus necesidades de manera voluntaria. Esto se observa cuando el paciente se somete a una privación de sueño crónica. Esto es de manera voluntaria y se debe a la extensión de las actividades en vigilia. Estas personas pueden desarrollar una serie de manifestaciones clínicas asociadas a la somnolencia diurna, como irritabilidad, deficiencias en la atención y concentración, distracción, anergia, menos motivación, disforia, fatiga, incoordinación, sensación de malestar. No debe haber alteraciones médicas, psiquiátricas, neurológicas, uso de sustancias u otras alteraciones del sueño. En el presente caso se descartó debido al uso de cafeína, que entra en una exclusión del diagnóstico propuesto por uso de sustancias⁹.

Se estudió a la paciente por varias noches en el laboratorio de sueño, que no tuvo un índice de movimientos de extremidades elevado para su diagnóstico, no se detectaron apneas obstructivas (menos de 5 por noche de registro), en el test de latencias múltiples (TLM) no tuvo ninguna siesta con inicio de sueño con movimientos oculares rápidos (MOR). No había datos clínicos de narcolepsia excepto la somnolencia, pero, por ejemplo, ésta no era reparadora y tampoco en forma de ataques, en ningún momento la paciente se quejó de cataplexia, parálisis de sueño como un episodio relevante y tampoco se refirieron fenómenos alucinatorios en las transiciones de vigilia a sueño y viceversa. La prueba de antígeno de histocompatibilidad DR2 fue negativa. Tampoco se encontró que tuviera depresión mayor u otro diagnóstico psiquiátrico, al entrevistarla con el instrumento estructurado y traducido al castellano, conocido como SCID-DSM-IV (Structured Clinical Interview for DSM-IV). Aparte de cafeína, la paciente negó el uso de cualquier otro tipo de sustancia, alcohol o nicotina. Su altura era de 1,59 m y su peso de 55,5 kg (índice de masa corporal [IMC] de 21,9 kg/m²). Los diferentes parámetros de laboratorio clínico fueron normales. El patrón de administración de cafeína que tenía la paciente no fue modificado en la primera noche que asistió al laboratorio para el registro de sueño. La última toma de cafeína fue a las 19 h, y el registro de sueño se inició a las 23 h, y terminó a las 7 h. A las 10 h se iniciaron las siestas correspondientes al TLM del sueño (TLMS), las cuales se llevaron a cabo a las 10, 12, 14 y 16 h.

Los datos de las variables y los estadios de sueño se muestran en la tabla 1. Se puede observar una eficiencia de sueño elevada (mayor del 95%). Latencia a sueño y a sueño MOR cortas. En el TLMS (tabla 2), se observó una latencia a sueño promedio de 3 min, sin que se observara sueño MOR. No se detectaron movimientos periódicos de extremidades o anomalías respiratorias.

Se indicó a la paciente ir reduciendo paulatinamente su ingesta de cafeína. Esto se hizo bajando cada tercer día la mitad de la dosis previa. Se tuvo una suspensión de cafeína total a las 4 semanas de haber iniciado la reducción de cafeína. Se inició con metilfenidato 20 mg, repartidos en la mañana y a mediodía (7:00 y 14:00). La dosis mencionada se utilizó desde el primer día en que se decidió reducir la cafeína. La somnolencia, desde la perspectiva de malestar clínico, desapareció a la semana de utilizar el metilfenidato.

Tabla 1. Variables de sueño en pacientes con ingesta elevada de cafeína e hipersomnia

Variables de sueño	
Tiempo total de registro	485,3 min
Tiempo en cama	477,0 min
Episodio de sueño	476,5 min
Latencia a sueño	0,5 min
Latencia a sueño MOR	60,5 min
Tiempo total de sueño	461,5 min
Índice de eficiencia de sueño	96,8%
Despertares de menos de 1 min	14
Despertares de más de 1 min	2
Transición de fases	137
Tiempo de despertares (min)	13,5 (2,8%)
MOR (min)	157,0 (32,9%)
1 (min)	35,5 (7,4%)
2 (min)	163,0 (34,2%)
3 (min)	42,0 (8,8%)
4 (min)	64,0 (13,4%)
Movimiento de piernas	1,69
Índice de episodios respiratorios	3,0

MOR: movimientos oculares rápidos.

Tabla 2. Test de latencias múltiples del sueño (TLMS)

Siestas TLMS	Latencia a sueño	Latencia a sueño MOR
1	2,5 min	0
2	5,5 min	0
3	1,5 min	0
4	2,5 min	0

Latencia promedio a sueño, 3 min
MOR: movimientos oculares rápidos.

El efecto principal de haber bajado la dosis de cafeína fue cefalea. En el seguimiento a 6 meses, se observó la desaparición de la somnolencia diurna, por lo que entonces se recomendó disminuir el metilfenidato, lo cual realizó sin ningún problema, con el siguiente esquema: mitad de la dosis cada semana y finalizar con días alternos de ingesta. El razonamiento para la administración de metilfenidato fue utilizar un mecanismo de alerta diferente del de antagonismo de la cafeína. La cafeína es un antagonista relativamente inespecífico a los receptores de adenosina, aunque recientemente se ha consolidado el A2 como el más relevante al respecto^{6,10}. Por este antagonismo de ade-

nosina, se propone que la cafeína ejerce su efecto de promotor del estado de alerta. Aunque sabemos que este último no es directo, sino que se manifiesta al impedir el efecto inhibitor de tipo GABA en las áreas promotoras de la vigilia, como hipotálamo posterior (histaminérgica), hipotálamo lateral (hipocretinérgica), locus coeruleus (noradrenérgica)³, región tegmental pontina (colinérgica)⁴, región mesencefálica tegmental (dopaminérgica)⁵ y región del rafe pontino (serotoninérgica)⁶. El metilfenidato es más específico a dopamina y de manera secundaria a serotonina y norepinefrina¹¹. Pensamos que el utilizar otros sistemas de receptores involucrados en el mantenimiento de la vigilia (p. ej., dopaminérgicos), se logró el efecto en la vigilia atenta de la paciente. Al finalizar el estudio, el tiempo de sueño era satisfactorio y reparador (fue de 9 h), sin somnolencia diurna, que la sitúa en el área de los denominados *long-sleepers*.

DISCUSIÓN

La paciente desarrolló un estado de tolerancia a altas dosis de cafeína (entre 2 y 3 g por día), a pesar de las cuales mantenía su estado de somnolencia. Éste persistía aun en períodos vacacionales, cuando no hay presión escolar o de exámenes. La hipersomnia que presentó la paciente con altas dosis de cafeína puede explicarse, primero, por la fragmentación de sueño nocturno, como resultado de la cafeína, lo cual se fue acumulando sobre períodos prolongados en que ingirió cafeína (cerca de 3 años). Hay un estudio de este tipo de reacción a la cafeína previo a éste¹². En segundo lugar, por el desarrollo de síntomas de tolerancia y supresión a la cafeína de manera rápida, esto es en el curso de un mismo día, la supresión de cafeína se ha descrito en lapsos de 12-24 h. Ésta se caracteriza por: cefalea, somnolencia, problemas de concentración y apatía¹³. Se tiene bien identificado un síndrome de supresión a la cafeína, el cual se caracteriza por cefalea, fatiga, reducción de la energía, decaimiento en los estados de alerta, somnolencia, problemas de concentración e irritabilidad¹³. Todas estas manifestaciones duran de 2 a 9 días y se observan entre 12 y 24 h, después de la última exposición a cafeína. El hecho de que la paciente presente estas molestias de manera más frecuente puede ser atribuido a muchos factores, además de la tolerancia de los receptores a adenosina, habría un efecto en la farmacocinética de la cafeína (inducción enzimática en sistemas de citocromos, e incluso aspectos genéti-

cos); esto puede explicar la dificultad de esta paciente para mantenerse alerta¹³.

El exceso de sueño en el síndrome de supresión a cafeína se ha tratado de explicar como un fenómeno de sensibilización en los receptores a adenosina¹⁴, de manera paradójica, las concentraciones elevadas de cafeína parecen no ser suficientes para mantener despierta a la paciente. También se ha informado acerca de un efecto de tolerancia a cafeína en la activación de otros sistemas de neurotransmisores, relacionados con la activación de los sistemas de ansiedad^{15,16}. La reversibilidad de las manifestaciones de somnolencia diurna fue posible cuando se interrumpió el uso de cafeína. La manipulación del sistema de la adenosina puede ayudarnos a entender más acerca de algunas entidades clínicas comunes como el insomnio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fredholm BB. Adenosine, adenosine receptors and the actions of caffeine. *Pharmacol Toxicol.* 1995;76:93-101.
2. Gilbert RM. Caffeine consumption. En: Spiller GA, editor. *The methylxanthine beverages and foods: chemistry, consumption and health effects*. New York: Alan R. Liss, 1984. p. 185-213.
3. Fredholm BB, Bättig K, Holmes J, Nehlig A, Zvatau EE. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev.* 1999;51:83-133.
4. James JE. Acute and chronic effects of caffeine on performance, mood, headache, and sleep. *Neuropsychobiology.* 1998;38:32-41.
5. Murillo-Rodríguez E, Blanco-Centurion C, Gerashchenko D, Salin-Pascual RJ, Shiromani PJ. The diurnal rhythm of adenosine levels in the basal forebrain of young and old rats. *Neuroscience.* 2004;123:361-70.
6. Salin-Pascual RJ, Gerashchenko D, Blanco-Centurion C, Shiromani PJ. Hypothalamic regulation of sleep. *Neuropsychopharmacology.* 2001;25 Suppl 5:S21-7.
7. Salin-Pascual RJ, Upadhyay U, Shiromani PJ. Effects of hypocaloric diet on sleep in young and old rats. *Neurobiol Aging.* 2002;23:771-6.
8. Salin-Pascual RJ, Valencia-Flores M, Campos RM, Castaño A, Shiromani PJ. Caffeine challenge in insomnia patients after total sleep deprivation. *Sleep Medicine.* 2006;7:141-5.
9. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders and Coding Manual*. 2nd ed. 2005.
10. Salin-Pascual RJ. The role of the hypothalamic neuropeptides hypocretin/orexin in the sleep-wake cycle. *Isr Med Assoc J.* 2001;3:144-6.
11. Scahill L, Carroll D, Burke K. Methylphenidate: mechanism of action and clinical update. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs.* 2004;17:85-6.

12. Rogestein QR. Pathologic sleepiness induced by caffeine. *Am J Med.* 1989;87:586-8.
13. 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.
14. Griffiths RR, Mumford GK. Caffeine reinforcement, discrimination tolerance, and physical dependence in laboratory animals and humans. En: Schuster CR, Kuhar MJ, editors. *Pharmacological aspects of drug dependence: toward an integrated neurobehavioral approach (Handbook of Experimental Pharmacology)*. New York: Springer; 1996. p. 315-41.
15. Gillilan K, Bullock W. Caffeine: a potential drug of abuse. *Adv Alcohol Subst Abuse.* 1983;3:53-73.
16. Neil JF, Himmelhoch JM, Mallinger AG, Mallinger J, Hanin I. Caffeinism complicating hypersomnic depressive episodes. *Compr Psychiatry.* 1978;19:377-85.