



## SERIE/EFFECTOS DEL CAFÉ SOBRE EL ORGANISMO

### Café y salud mental

### Coffee and mental health

Rafael Franco

*Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Barcelona, Barcelona, España*

Con la cafeína del café, la teofilina del té o la teobromina del chocolate, nuestro cerebro cambia para ayudarnos a vivir mejor y sin ningún efecto secundario grave; por supuesto, ninguna de esas 3 sustancias son adictivas. Además, estas 3 sustancias, que son unas “metilxantinas”, aportan beneficios para la salud.

#### Metilxantinas y mecanismo de acción

Aunque quizás hayamos oído sus nombres, los componentes activos mayoritarios del café/té/chocolate son unos grandes desconocidos. Son moléculas parecidas que pertenecen a la familia de las metilxantinas, cuya estructura química se indica en la *figura 1*. Otra de las incógnitas para el gran público es su mecanismo de actuación que, de forma breve, se puede decir que es el bloqueo de la acción de la adenosina. La adenosina proviene del adenosín trifosfato y se obtiene tras hidrolizar sus 3 fosfatos. La adenosina se encuentra por doquier en todo nuestro organismo; se considera una hormona fuera del sistema nervioso y, en el sistema nervioso central, un neurotransmisor que contribuye a disminuir la actividad neuronal. El efecto de las metilxantinas sería bloquear este efecto sedante y ejercer un efecto estimulador/excitador. También a grandes rasgos, ésta sería la explicación de por qué el café o el té ayudan a combatir el sueño (el chocolate es la excepción y a fecha de hoy no se sabe la causa). Para ser precisos hay que añadir que la cafeína es un inhibidor de canales de calcio y de fosfodiesterasas, pero su efecto principal no se considera debido a estas inhibiciones. La cafeína es capaz de cruzar la

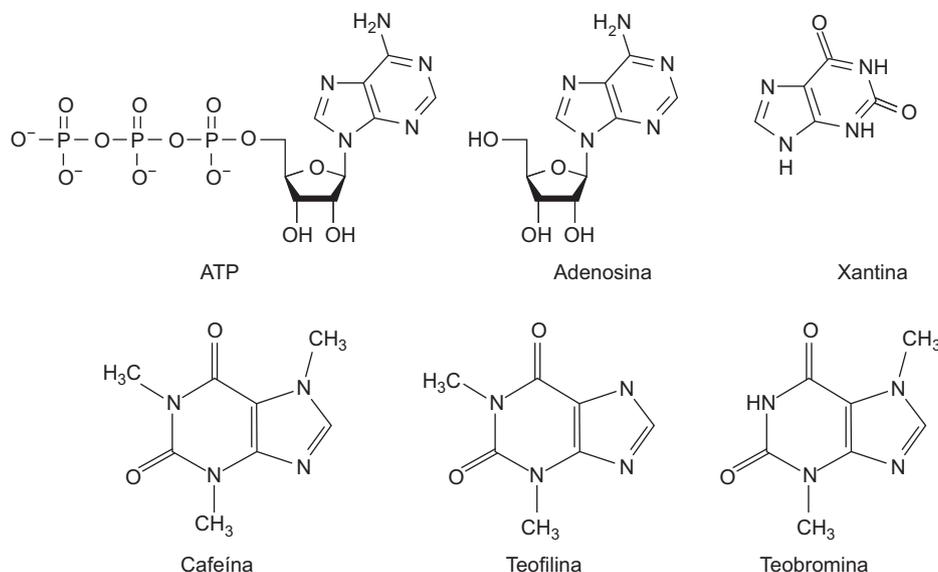
barrera hematoencefálica (*blood brain barrier*), por lo que sus niveles “cerebrales” van a ser significativos en personas consumidoras habituales de café o bebidas de cola.

#### Café, cafeína y enfermedad de Parkinson

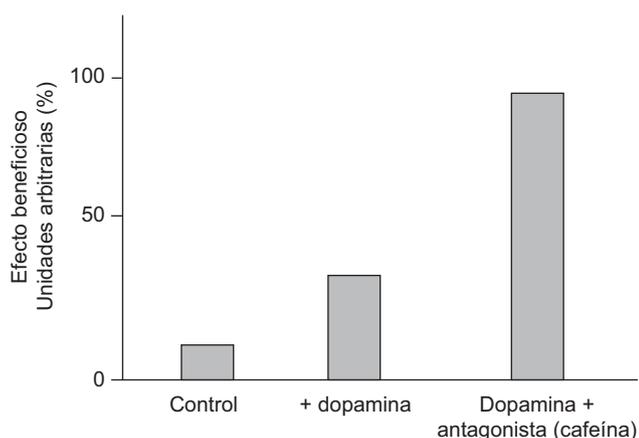
La enfermedad de Parkinson se produce por la neurodegeneración de un área cerebral denominada sustancia negra, que conduce a la desaparición de neuronas productoras de uno de los principales neurotransmisores del cerebro: la dopamina. El sistema dopaminérgico del sistema nervioso central es la diana principal de los efectos farmacológicos de los psicoestimulantes como la cafeína. El estriado es el área cerebral que contiene la mayor invasión dopaminérgica y sus neuronas tienen la mayor densidad de receptores dopaminérgicos. Hay 5 tipos de receptores de dopamina ( $D_1$  a  $D_5$ ) que participan en el control de las actividades motoras, y en la enfermedad de Parkinson, la carencia de dopamina conduce a problemas motores típicos: rigidez y temblor.

Los receptores de adenosina de tipo  $A_1$  se encuentran en neuronas de todas las regiones cerebrales, mientras que los receptores  $A_{2A}$  se encuentran altamente concentrados en el estriado. Las neuronas estriatales que expresan el receptor  $A_1$  suelen coexpresar el receptor  $D_1$ , y las que expresan el receptor  $A_{2A}$  suelen coexpresar el receptor  $D_2$ . El trabajo de Sergi Ferré y de Kjell Fuxe en el Instituto Karolinska de Estocolmo<sup>1,2</sup> ha permitido conocer el porqué de la coexpresión de receptores de dopamina y de adenosina en las neuronas estriatales. En lo que hemos identificado como módulos de neurotransmisión en el estriado, la combinación de receptores  $A_1$ - $D_1$  o  $A_{2A}$ - $D_2$  produce un antagonismo

Correo electrónico: rfranco@ub.edu



**Figura 1** Estructuras químicas de adenosín trifosfato, adenosina, xantina y de las principales metilxantinas: cafeína del café, teofilina del té y teobromina del chocolate. El metabolismo de la cafeína en el hígado da lugar a teofilina (4%) y a teobromina (12%).



**Figura 2** En modelos animales de Parkinson, la cafeína y otros antagonistas de receptores de adenosina mejoran los efectos de los agonistas de dopamina o de la L-DOPA (trabajo de Sergi Ferré entre 1990 y 2000).

adenosina-dopamina imprescindible para el control fino de la actividad motora. Este antagonismo es probablemente consecuencia de la dimerización de los receptores<sup>3-6</sup>. Es decir, los receptores  $A_1$  y  $D_1$  (o  $A_{2A}$  y  $D_2$ ) están juntos en la membrana postsináptica de las neuronas estriatales. El antagonismo es conceptualmente fácil de entender, puesto que resulta de una reducción por adenosina de los efectos producidos por la dopamina. En modelos animales de la enfermedad de Parkinson, los antagonistas selectivos para el receptor  $A_{2A}$  potencian los efectos de agonistas dopaminérgicos (fig. 2). En la actualidad hay varios ensayos clínicos con antagonistas adenosinérgicos (similares estructuralmente a la cafeína) para su uso con L-DOPA en enfermos de Parkinson. Los compuestos son KW6002 (Kyowa, fase III), SCH420814 (Schering, fase II), BIIB014 (Biogen, fase II) y Lu AA47070 (Lundbeck, fase I). Una de las ventajas de los tratamientos combinados es que requieren dosis menores

de L-DOPA, lo que indudablemente conducirá a disminuir los efectos secundarios de este fármaco (discinesias, fundamentalmente).

En términos de prevención de la enfermedad se necesitan dianas de neuroprotección y hay datos que permiten afirmar que la cafeína o algún otro componente del café son neuroprotectores. Estudios epidemiológicos diversos encontraron una relación inversa entre el consumo de cafeína y el riesgo de desarrollar Parkinson<sup>7,8</sup>. El estudio más relevante fue el Honolulu-Asia Aging Project, que se realizó para conocer hábitos de vida que condujeran a problemas cardiovasculares<sup>9</sup>. Un seguimiento de 30 años reveló que la enfermedad de Parkinson ocurrió en 137 personas, lo que correspondía a una incidencia de 7,1/10,000 personas/año (similar a la media europea y a la de EE. UU.). Algunos sucesos previos a la enfermedad fueron estreñimiento, adiposidad, años de trabajo en plantaciones de caña y piña, años de exposición a pesticidas y años de exposición al procesado del azúcar de caña. Fue también relevante descubrir la asociación inversa entre desarrollar Parkinson y el haber consumido café de manera continuada o haber fumado regularmente. Las personas que no consumían café tuvieron 5 veces más riesgo de presentar la enfermedad que los que consumían 28 onzas (unos 800 ml de café filtrado/americano) por día (10,4 versus 1,9/10,000). El riesgo se redujo de manera consistente cuando mayor era el consumo de café ( $p < 0,001$ ). Los datos son muy indicativos, aunque es cierto que las asociaciones epidemiológicas no implican necesariamente relación de causa-efecto. En cualquier caso, se supone que el efecto de prevención es total o parcialmente debido a la cafeína, si bien no se conoce en detalle el mecanismo de la neuroprotección.

### Café, cafeína, atención y memoria

Se han hecho innumerables estudios tanto en humanos como en animales de experimentación que han dado resultados claros en cuanto a los beneficios de la ingesta de café/

cafeína sobre la atención, pero no tan claros sobre la memoria. La cafeína es un psicoestimulante, dado que su ingesta da lugar a una miríada de sensaciones subjetivas como bienestar, motivación, confianza, alerta, concentración, etc.<sup>10</sup>. El efecto de la cafeína sobre la capacidad memorística, es decir sobre la cognición, es moderado en condiciones normales, pero es significativo cuando las capacidades están disminuidas debido a alguna enfermedad. De ello resulta que la cafeína no es un verdadero potenciador cognitivo pero sí un normalizador cognitivo que proporciona efectos beneficiosos en la restauración de las capacidades cognitivas perdidas o disminuidas<sup>11</sup>.

## Café, cafeína y enfermedad de Alzheimer

El consumo crónico de una sustancia psicoactiva como la cafeína hace sospechar que pueda tener un efecto sobre la cognición y sobre la probabilidad de tener Alzheimer. Los románticos del café pensaron que la cafeína sólo podía ser beneficiosa para la memoria y nunca perjudicial. Investigadores portugueses dieron el primer indicio en este sentido; la evidencia fue favorable y se basaba en un estudio limitado por sólo involucrar unas decenas de personas. Maia y De Mendonça<sup>12</sup> encontraron que el consumo de café se asociaba a una menor incidencia de Alzheimer, mientras que no sucedía así con la hipertensión, la diabetes, el consumo de alcohol, etc. En un estudio de 5 años denominado "canadiense" sobre envejecimiento y salud se concluyó que el consumo de café reducía de manera significativa (31%) el riesgo de tener Alzheimer en la población de 65 años o más. En cambio, en otro estudio denominado FINE (F de Finlandia, I de Italia, N de Netherlands y E de Elderly)<sup>13</sup> se asoció el consumo de 3 tazas de café con un menor declive cognitivo; no obstante, no se observó ninguna relación entre el consumo de café y el riesgo de tener demencia. Una disminución del deterioro cognitivo es ya una muy buena noticia, pero lo es más la confirmación del efecto protector del consumo de café sobre desarrollar Alzheimer. Un estudio epidemiológico de gran envergadura por el número de personas seguidas y el número de variables analizadas se ha hecho público en fecha reciente<sup>14</sup>. Se utilizaron los mismos sujetos que estaban controlados dentro del estudio CAIDE de riesgo de enfermedades cardiovasculares, envejecimiento y demencia. Las personas seguidas fueron 1.409, de edades (en 1998) de entre 65 y 79 años, y cuya evolución vital y sanitaria se siguió durante 21 años. El número de pacientes diagnosticados de Alzheimer en esta muestra fue de 48 (3,4%), mientras que el número de demencias no relacionadas con Alzheimer fue de 13 (0,9%). Tras ajustar los datos según el estilo de vida, los factores demográficos, los factores vasculares y el alelo apo E4 (que predispone a tener Alzheimer), las personas que tomaban café de manera habitual tuvieron menos riesgo de tener Alzheimer. A pesar de que el efecto no era estrictamente dependiente de la dosis, se demostró que el menor riesgo (el 65–70% de reducción de incidencia de demencia y el 62–64% de reducción de incidencia de Alzheimer) se asociaba a consumidores moderados, es decir, a personas que tomaban entre 3 y 5 tazas al día. La protección era menor entre

consumidores de más de 5 tazas e inapreciable en personas que consumían entre 0 y 2 tazas.

Es conveniente indicar que la existencia de asociaciones epidemiológicas no implica relaciones de causa-efecto. No obstante, estos estudios prometedores sobre la utilidad del café/cafeína en prevenir la enfermedad de Alzheimer se complementan con datos que indican que las metilxantinas antagonistas de los receptores de adenosina pueden ser eficaces en el tratamiento de la enfermedad. En efecto, el European Propentophylline Study Group realizó un estudio de 12 meses de duración (aleatorizado y con placebo) que mostró que este compuesto, que es también una metilxantina, que tiene buena tolerancia y no presenta efectos secundarios, tiene efectos cognitivos positivos en pacientes con enfermedad de Alzheimer<sup>15</sup>. Este estudio se interrumpió por razones desconocidas<sup>16</sup>, aunque cabe suponer que los beneficios eran claros en unos pacientes y no tan claros en otros. Las esperanzas de utilidad de los antagonistas de los receptores de adenosina en esta enfermedad están también sustentadas por la evidencia del efecto beneficioso claro de la cafeína en modelos animales de Alzheimer<sup>16</sup>.

### Puntos clave

La cafeína del café mejora el estado de alerta y la atención.

La cafeína del café mejora la memoria cuando hay deterioro cognitivo debido a alguna enfermedad subyacente.

El consumo de café se asocia a una menor incidencia de enfermedad de Parkinson.

El consumo de café se asocia a una menor incidencia de enfermedad de Alzheimer.

### Declaración de conflicto de intereses

El autor es científico asesor, independiente, del Centro de Información Café y Salud (CICAS).

### Bibliografía

1. Ferre S, Von Euler G, Johansson B, Fredholm BB, Fuxe K. Stimulation of high-affinity adenosine A2 receptors decreases the affinity of dopamine D2 receptors in rat striatal membranes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1991;88:7238–41.
2. Popoli P, Giménez-Llort L, Pezzola A, Reggio R, Martínez E, Fuxe K, et al. Adenosine A1 receptor blockade selectively potentiates the motor effects induced by dopamine D1 receptor stimulation in rodents. *Neurosci Lett*. 1996;218:209–13.
3. Canals M, Marcellino D, Fanelli F, Ciruela F, De Benedetti P, Goldberg SR, et al. Adenosine A2A-dopamine D2 receptor-receptor heteromerization: qualitative and quantitative assessment by fluorescence and bioluminescence energy transfer. *J Biol Chem*. 2003;278:46741–9.
4. Franco R, Canals M, Marcellino D, Ferré S, Agnati L, Mallol J, et al. Regulation of heptaspanning-membrane-receptor function by dimerization and clustering. *Trends Biochem Sci*. 2003;28:238–43.
5. Ginés S, Hillion J, Torvinen M, Le Crom S, Casadó V, Canela EI, et al. Dopamine D1 and adenosine A1 receptors form

- functionally interacting heteromeric complexes. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:8606–11.
6. Hillion J, Canals M, Torvinen M, Casado V, Scott R, Terasmaa, A, et al. Coaggregation, cointernalization, and codesensitization of adenosine A2A receptors and dopamine D2 receptors. *J Biol Chem*. 2002;277:18091–7.
  7. Chen JF, Beilstein M, Xu YH, Turner TJ, Moratalla R, Standaert, DG, et al. Selective attenuation of psychostimulant-induced behavioral responses in mice lacking A(2A) adenosine receptors. *Neuroscience*. 2000;97:195–204.
  8. Ikeda K, Kurokawa M, Aoyama S, Kuwana Y. Neuroprotection by adenosine A2A receptor blockade in experimental models of Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2002;80:262–70.
  9. Abbott RD, Ross GW, White LR, Sanderson WT, Burchfiel CM, Kashon, M, et al. Environmental, life-style, and physical precursors of clinical Parkinson's disease: Recent findings from the Honolulu-Asia Aging Study. *J Neurol*. 2003;250:11130–9.
  10. Fredholm BB, Battig K, Holmen J, Nehlig A, Zvartau EE. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev*. 1999;51:83–133.
  11. Cunha R. Cafeína, receptores de adenosina, memoria y enfermedad de Alzheimer. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:790–795.
  12. Maia L, De Mendonça A. Does caffeine intake protect from Alzheimer's disease?. *Eur J Neurol*. 2002;9:377–82.
  13. Van Gelder BM, Buijsse B, Tijhuis M, Kalmijn S, Giampaoli S, Nissinen, A, et al. Coffee consumption is inversely associated with cognitive decline in elderly European men: The FINE Study. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61:226–32.
  14. Eskelinen MH, Ngandu T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Midlife coffee and tea drinking and the risk of late-life dementia: A population-based CAIDE study. *J Alzheimer Dis*. 2009;16:85–91.
  15. Marcusson J, Rother M, Kittner B, Rössner M, Smith RJ, Babic, T, et al. A 12-month, randomized, placebo-controlled trial of propentofylline (HWA 285) in patients with dementia according to DSM III-R. The European Propentofylline Study Group. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1997;8:320–8.
  16. Frampton M, Harvey RJ, Kirchner V. Propentofylline for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003 CD002853.