

## REVISIÓN

# Cafeína y cefalea: consideraciones especiales



C.A. Espinosa Jovel<sup>a,b,\*</sup> y F.E. Sobrino Mejía<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Neurología, Facultad de Medicina, Universidad de la Sabana, Bogotá, Colombia

<sup>b</sup> Departamento de Neurología, Hospital Occidente de Kennedy, Bogotá, Colombia

Recibido el 14 de octubre de 2014; aceptado el 29 de diciembre de 2014

Accesible en línea el 26 de febrero de 2015

### PALABRAS CLAVE

Cafeína;  
Cefalea crónica  
diaria;  
Migraña;  
Adenosina;  
Analgésicos;  
Adultos

### KEYWORDS

Caffeine;  
Daily chronic  
headache;  
Migraine;  
Adenosine;  
Analgesics;  
Adults

**Resumen** La cafeína es la droga psicoestimulante más ampliamente utilizada en el mundo. El exagerado consumo de cafeína induce una serie de cambios biológicos y fisiológicos de forma aguda y crónica, que se pueden traducir en déficit cognitivo, depresión, fatiga, insomnio, cambios cardiovasculares y cefalea. El consumo crónico de cafeína promueve un estado pronociceptivo y de hiperexcitabilidad cortical que puede exacerbar una cefalea primaria o desencadenar una cefalea por uso excesivo de analgésicos. El objetivo de la revisión es profundizar en los aspectos fisiológicos de la cafeína y su relación con la cefalea.

© 2014 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Caffeine and headache: specific remarks

**Abstract** Caffeine is the most widely used psychostimulant worldwide. Excessive caffeine consumption induces a series of both acute and chronic biological and physiological changes that may give rise to cognitive decline, depression, fatigue, insomnia, cardiovascular changes, and headache. Chronic consumption of caffeine promotes a pro-nociceptive state of cortical hyperexcitability that can intensify a primary headache or trigger a headache due to excessive analgesic use. This review offers an in-depth analysis of the physiological mechanisms of caffeine and its relationship with headache.

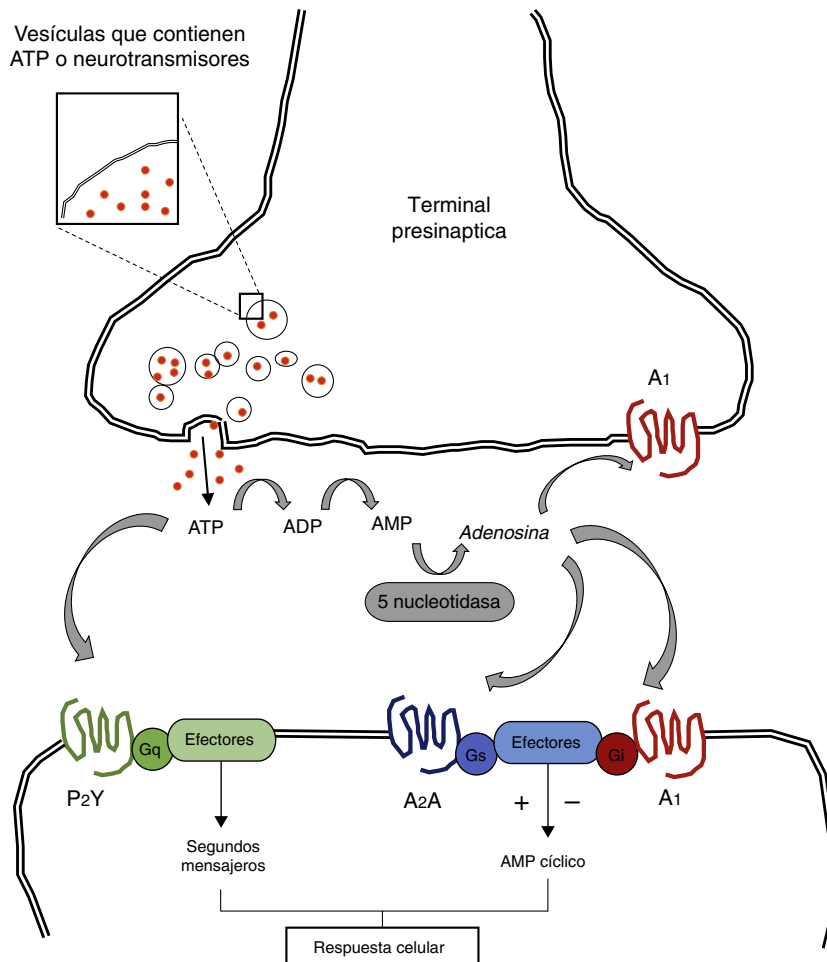
© 2014 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La cafeína es la droga psicoestimulante más ampliamente utilizada en el mundo. En Estados Unidos más del 87% de la población consume alguna cantidad de cafeína al día<sup>1</sup>. El consumo recomendado de cafeína para evitar efectos

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [camilo.jovel@hotmail.com](mailto:camilo.jovel@hotmail.com)  
(C.A. Espinosa Jovel).



**Figura 1** El adenosín trifosfato (ATP), es liberado al espacio sináptico a partir de vesículas presinápticas. El ATP puede interactuar directamente con receptores postsinápticos como P2Y y P2X los cuales están acoplados a proteína G. El ATP puede ser convertido a adenosina gracias a la acción de enzimas como la ectodifosfohidrolasa y la 5 nucleotidasa. La adenosina interactúa con receptores pre- y postsinápticos acoplados a proteína G regulando la adenil ciclasa y la vía del AMP cíclico. Adaptada de: Nestler et al.<sup>7</sup>.

adversos es de aproximadamente 400-450 mg/día para adultos sanos, sin embargo, en Estados Unidos, cerca del 30% de la población consume más de 500 mg/día de cafeína, siendo más frecuente este consumo en hombres y mujeres entre los 35 y 64 años de edad<sup>2</sup>. El exagerado consumo de cafeína induce una serie de cambios biológicos y fisiológicos de forma aguda y crónica, que se pueden traducir en déficit cognitivo, depresión, fatiga, insomnio, cambios cardiovasculares y cefalea, entre otros<sup>3</sup>.

El consumo excesivo de cafeína de forma aguda genera un estado antinociceptivo y funciona como terapia coadyuvante con otros analgésicos, sin embargo, el consumo excesivo de forma crónica, podría aumentar el riesgo de desarrollar cefalea por uso excesivo de analgésicos, así como inducir la cronificación de algunas cefaleas primarias. También puede generar dependencia física, la cual puede manifestarse como un síndrome de abstinencia<sup>4</sup>. La Sociedad Internacional de Cefaleas, no contempla dentro de su clasificación a la cafeína como una sustancia que pueda generar una cefalea por uso excesivo de analgésicos, solo la contempla como una sustancia que genera cefalea cuando

se suspende de forma abrupta después de tener un consumo excesivo habitual de más de 200 mg/día durante más de dos semanas<sup>5</sup>. *El objetivo de la revisión* es profundizar en los aspectos fisiológicos de la cafeína, y su relación con la cefalea, ya sea que desencadene una cefalea por uso excesivo de analgésicos o que empeore una cefalea primaria.

### Cafeína: mecanismo de acción y su relación con la fisiopatología de la cefalea

La cafeína fue descubierta en 1819 por el químico alemán Friedrich Ferdinand Runge quien acuñó el término «*kaffein*», un compuesto químico presente en el café, término que pasaría posteriormente al español como cafeína<sup>6</sup>. La cafeína es un alcaloide derivado del grupo de las trimetilxantinas, sintetizado en ciertas plantas a partir de la adenosina, es metabolizada por el citocromo P450 (CYP1A2) a diferentes metabolitos activos que incluyen: paraxantina en un 84%, teobromina en un 12% y teofilina en un 4%<sup>6</sup>.

Tiene una biodisponibilidad oral cercana al 100%, y una vida media aproximada de 4 a 9 horas, la cual está influenciada por varias circunstancias: Está disminuida en personas que fuman cigarrillo y está aumentada en mujeres embarazadas o en aquellas que consumen anticonceptivos orales<sup>6</sup>.

La molécula de cafeína es estructuralmente similar a la adenosina, y por lo tanto se une a los receptores de adenosina en la superficie de las células sin activarlos, funcionando como un inhibidor competitivo<sup>6</sup>. La adenosina es un nucleótido purínico liberado por el ATP de los astrocitos, y ejerce su función a nivel neuronal gracias a la acción de los receptores purínicos P1, estos receptores son conocidos como *receptores de adenosina*, los cuales están acoplados a proteína G<sup>7</sup>. En la actualidad, se conocen 4 subtipos de receptores de adenosina: A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub>, A<sub>3</sub>. El receptor A<sub>1</sub> es el que está más ampliamente distribuido en el cerebro y en la médula espinal, y representa el receptor con mayor afinidad para la cafeína<sup>7</sup> (fig. 1) En términos generales, la adenosina inhibe la liberación de neurotransmisores excitatorios generando una reducción en la excitabilidad cortical. De esta forma, la cafeína induce un estado de hiperexcitabilidad cortical debido a su efecto inhibitorio sobre los receptores de adenosina, prolongando el estado de alertamiento y mejorando la capacidad cognitiva<sup>7</sup>.

En este contexto, resulta paradójico pensar que la cafeína tenga un efecto analgésico y que además sea de utilidad en el manejo agudo de la cefalea. Sin embargo, el efecto analgésico de la cafeína está fundamentado en el potente efecto vasoconstrictor, que contrarresta el efecto vasodilatador inducido por las purinas<sup>8</sup>. Este es el fundamento de la «*teoría purinérgica*» en migraña, un concepto que fue descrito por primera vez en 1989, y que planteaba la hipótesis de las purinas como desencadenantes de ataques de migraña, debido a su potente efecto vasodilatador<sup>9</sup>. Existen algunos estudios que han apoyado a la hipótesis purinérgica en migraña, tal vez no como un desencadenante sino como un epifenómeno. Guieu et al. demostraron niveles elevados de adenosina en plasma durante los ataques de migraña<sup>10</sup>, y Brown et al., demostraron que la administración de adenosina exógena inducía ataques de migraña<sup>11</sup>. Bajo este contexto, resulta mucho más fácil entender el efecto analgésico de la cafeína, así como su utilidad en el manejo agudo de la cefalea. Además del potente efecto vasoconstrictor inducido por la cafeína, existe un punto adicional que apoya su efecto analgésico, y es que la cafeína tiene la capacidad de inhibir la síntesis de leucotrienos y otras prostaglandinas, que están claramente relacionadas con la fisiopatología de la migraña<sup>12</sup>.

Algunos estudios en modelos animales, han demostrado que la prostaglandina E<sub>2</sub>, cuando actúa a través de los receptores EP<sub>4</sub>, produce dilatación de la arteria cerebral media y la arteria meníngea media, las cuales representan las principales arterias implicadas en la fisiopatología vascular de la migraña<sup>13</sup>. Además, otros estudios han demostrado que la prostaglandina E<sub>2</sub> tiene la capacidad de estimular la liberación del péptido relacionado con el gen de la calcitonina, el cual es un neuropéptido multifuncional, que regula el tono vascular periférico y la transmisión sensorial, y que se ha asociado de forma directa a la fisiopatología de la migraña<sup>14</sup>. De esta forma, la acción de la cafeína sobre la síntesis de prostaglandinas induce un estado antinociceptivo.

El efecto analgésico de la cafeína también está favorecido por su acción coadyuvante con otros analgésicos, promoviendo la absorción gástrica debido al aumento en la producción de AMP cíclico<sup>15</sup>. Algunos estudios han demostrado que la adición de cafeína a otro analgésico, reduce la dosis necesaria de este para lograr una analgesia equivalente a un 40%<sup>16</sup>.

La cafeína es entonces un analgésico que fundamenta su efectividad en su potente efecto vasoconstrictor y en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, promoviendo además, la absorción de otros analgésicos. A pesar de estos llamativos efectos, la exposición crónica a cafeína en el contexto de la cefalea desencadena una serie de cambios fisiológicos los cuales pueden generar 3 condiciones clínicas: *empeoramiento de una cefalea primaria, cefalea por suspensión abrupta de cafeína y cefalea por uso excesivo de analgésicos*.

### Cafeína en cefalea: ¿empeora una cefalea primaria o induce una cefalea por uso excesivo de analgésicos?

Es una pregunta difícil de responder a la luz de la literatura actual. Desde el punto de vista fisiopatológico, la exposición crónica excesiva de cafeína (> 450 mg/día) induce una serie de cambios metabólicos que podrían empeorar una cefalea primaria, pero también podrían inducir una cefalea por uso excesivo de analgésicos. Los efectos crónicos de la cafeína se fundamentan en una regulación a la alta de los receptores de adenosina así como una hipersensibilidad de los mismos<sup>17</sup>. Esto explica la alta dependencia física que genera un consumo crónico excesivo de cafeína, y es la base para entender el síndrome de abstinencia, ya que cuando se suspende abruptamente la cafeína, se genera una «*tormenta de adenosina*» la cual se asocia a vasodilatación y a un aumento significativo en el flujo sanguíneo cerebral<sup>17</sup>. Estos cambios fisiológicos son los responsables de la cefalea por supresión de cafeína, la cual hace parte del ítem 8 en la clasificación internacional de cefaleas<sup>5</sup> (tabla 1). Entonces, la cafeína tiene todo el sustento fisiopatológico para empeorar una cefalea primaria y también para desencadenar una cefalea por uso excesivo de analgésicos.

### Cafeína y cefalea por uso excesivo de analgésicos

La cefalea por uso excesivo de analgésicos es una causa de cefalea crónica, que se presenta en pacientes genéticamente susceptibles, que está favorecida por las diferentes propiedades farmacológicas de los medicamentos utilizados, y que altera los mecanismos centrales y periféricos de modulación de dolor<sup>18</sup>. Esta cefalea se caracteriza por 2 fundamentos fisiopatológicos: hiperexcitabilidad cortical y aumento en sensibilización periférica y central<sup>18</sup>. Estos dos conceptos hacen parte de los efectos crónicos del consumo excesivo de cafeína: la *hiperexcitabilidad cortical* está inducida por el aumento en la liberación de neurotransmisores excitatorios (principalmente glutamato)<sup>19</sup>, y el *estado pronociceptivo* está facilitado por la activación crónica de los

**Tabla 1** Criterios diagnósticos de la cefalea por supresión de cafeína

## Ítem 8.3.1 Cefalea por supresión de cafeína

## Descripción

Cefalea que se manifiesta dentro de las 24 horas siguientes a la interrupción del consumo excesivo habitual de cafeína de 200 mg/día durante más de dos semanas. Se resuelve de manera espontánea durante los siete días siguientes a la ausencia de consumo

## Criterios diagnósticos

- A. Cefalea que cumple el criterio C
- B. Interrupción o retraso en un consumo de cafeína mayor a 200 mg/día durante mas de 2 semanas
- C. La causalidad queda demostrada mediante los dos criterios siguientes:
  1. La cefalea se desarrolla dentro de las 24 horas siguientes al último consumo de cafeína
  2. Uno o ambos de los siguientes:
    - a) La cefalea se alivia dentro de la hora siguiente a la ingesta de 100 mg de cafeína
    - b) La cefalea se resuelve dentro de los 7 días siguientes a la supresión total de la ingesta de cafeína
- D. Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III

Adaptada de: The International Classification of Headache Disorders (IHS)<sup>5</sup>.

receptores A<sub>2A</sub> a nivel periférico, que tienen la capacidad de potenciar el efecto del péptido relacionado con el gen de la calcitonina, el cual es un potente neuropéptido pronociceptivo, fundamental en la cronificación de algunas cefaleas primarias<sup>20</sup>. De esta forma, y debido a la clara correlación fisiopatológica entre la cefalea por uso excesivo de analgésicos y el consumo crónico excesivo de cafeína, podemos plantear la hipótesis de que la cafeína debe ser considerada como un analgésico capaz de inducir cambios estructurales y funcionales que se manifiestan como una cefalea por uso excesivo de analgésicos.

## Cafeína y cefaleas primarias

La hiperexcitabilidad cortical y el estado pronociceptivo inducido por el consumo crónico excesivo de cafeína, también tiene todo el fundamento fisiopatológico para exacerbar una cefalea primaria. Existen muchas observaciones clínicas y estudios analíticos que apoyan esta idea. Por ejemplo, los ataques de migraña tienen una mayor prevalencia en las mañanas de los días sábado y domingo, en comparación con las mañanas de otros días<sup>21</sup>. Estos hallazgos han sido atribuidos parcialmente a los efectos de la suspensión abrupta de cafeína durante esos días, sin embargo, en contra de esta idea, están otros estudios que demuestran que la cefalea por supresión abrupta de cafeína es bastante rara e infrecuente, incluso, en población noruega se documentó una prevalencia de tan solo el 0,4%<sup>22</sup>. Entonces surge la siguiente pregunta, ¿el aumento en la frecuencia de ataques de migraña durante los fines de semana, está atribuido a una supresión del consumo de cafeína?, o ¿es el desenlace de un consumo crónico de la misma? Lo que sí está claramente demostrado, es que el consumo habitual de cafeína es un factor de riesgo para cronificación en migraña. Bigal et al., documentaron una correlación positiva entre el consumo diario de cafeína y la migraña crónica, con un OR de 2,9 (IC: 1,5-5,3, p: 0,0008)<sup>23</sup>. Curiosamente, en ese estudio también se demostró que el consumo diario de cafeína tenía una correlación positiva con la cefalea por uso excesivo de analgésicos, con un OR de 2,2 (IC: 1,2-3,9 p: 0,009)<sup>23</sup>. Scher et al., documentaron que los pacientes con cefalea crónica diaria tenían mayor

asociación con el consumo excesivo de cafeína antes del inicio de la cefalea, siendo más frecuente en mujeres menores de 40 años, con un OR de 1,50<sup>24</sup>. No documentaron una asociación significativa entre el consumo actual de cafeína y la presencia de una cefalea crónica diaria. El patrón clínico observado en este estudio es consistente con la hipótesis que sugiere que el consumo de cafeína es un factor de riesgo para desencadenar una cefalea crónica diaria, ya que la asociación significativa se documentó con el consumo de cafeína antes del inicio de la cefalea<sup>24</sup>. Es poco probable que la cefalea por supresión de cafeína impacte en los resultados de este estudio, ya que presenta un proceso autolimitado, que resuelve en días o semanas después de suspender el consumo<sup>24</sup>. En un estudio en población japonesa, también se documentó que el consumo diario de cafeína estaba correlacionado positivamente con la presencia de migraña, con un OR de 2,4<sup>25</sup>. Todos estos datos apoyan la hipótesis de la cafeína como factor de riesgo para el inicio y la progresión de las cefaleas crónicas diarias, la pregunta que deberá responderse, es si este fenómeno corresponde a la exacerbación de una cefalea primaria o a la perpetuación de una cefalea por uso excesivo de analgésicos.

## Conclusiones

Desde el punto de vista fisiopatológico, la cafeína consumida de forma crónica y excesiva induce cambios periféricos y centrales que aumentan la hiperexcitabilidad cortical y promueve la liberación de neuropéptidos pronociceptivos, generando una cefalea por uso excesivo de analgésico y empeorando la frecuencia de una cefalea primaria. Desde el punto de vista epidemiológico, los datos son insuficientes, y hasta el momento no se puede afirmar que la cafeína induce una cefalea por uso excesivo de analgésicos. Lo que sí está claramente demostrado es que el consumo crónico de cafeína es un factor de riesgo para la cronificación de algunas cefaleas primarias. Se deben realizar estudios específicos que nos permitan determinar la pertinencia de incluir a la cafeína como una sustancia capaz de producir una cefalea por uso excesivo de analgésicos.

## Financiación

La fuente de financiación de este estudio es propia y personal de los autores.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

A los integrantes del servicio de Neurología y el programa de Posgrado de Neurología de la Universidad de la Sabana; Dr. Roberto Baquero, Dr. Erik Sánchez, Dr. Javier Vicini, Dr. Gustavo Barrios, Dra. María Claudia Angulo, Dr. Andrés Betancourt, Dra. Marta Ramos, Dra. Alejandra Guerrero, Dra. Luisa Echavarría, Dra. Adriana Casallas, Dr. Jorge Ruiz. A la Facultad de Medicina de la Universidad de la Sabana; Dr. Camilo Osorio, Dr. Fernando Ríos, Dra. María José Maldonado. A los pacientes que asisten al servicio de Neurología del Hospital Occidente de Kennedy. A las directivas del Hospital Occidente de Kennedy, Dr. Juan Ernesto Oviedo, Dr. Wilson Darío Bustos. Al personal de enfermería y médicos en formación del Hospital Occidente de Kennedy.

## Bibliografía

1. Knight CA, Knight I, Mitchell DC, Zepp JE. Beverage caffeine intake in US consumers and subpopulations of interest: estimates from the Share of Intake Panel survey. *Food Chem Toxicol.* 2004;42:1923–30.
2. Frary CD, Johnson RK, Wang MQ. Food sources and intakes of caffeine in the diets of persons in the United States. *J Am Diet Assoc.* 2005;105:110–3.
3. Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, Rotstein J, Hugenholtz A, Feeley M. Effects of caffeine on human health. *Food Addit Contam.* 2003;20:1–30.
4. Shapiro RE. Caffeine and headaches. *Curr Pain Headache Rep.* 2008;12:311–5.
5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia.* 2013;33:629–808.
6. Ashihara H, Sano H, Crozier A. Caffeine and related purine alkaloids: biosynthesis, catabolism, function and genetic engineering. *Phytochemistry.* 2008;69:841–56.
7. Nestler E, Hyman S, Malenka R. *Molecular neuropharmacology: A foundation for clinical neuroscience.* 2nd ed New York: McGraw-Hill; 2008. Revised edition.
8. Fredholm BB, Bättig K, Holmén 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.
9. Burnstock G. The role of adenosine triphosphate in migraine. *Biomed Pharmacother.* 1989;43:727–36.
10. Guieu R, Devaux C, Henry H, Bechis G, Pouget J, Mallet D et al., Adenosine and migraine. *Can J Neurol Sci.* 1998;25:55–8.
11. Brown SG, Waterer GW. Migraine precipitated by adenosine. *Med J Aust.* 1995;162:389–91.
12. Antonova M, Wienecke T, Olesen J, Ashina M. Prostaglandins in migraine: update. *Curr Opin Neurol.* 2013;26:269–75.
13. Davis RJ, Murdoch CE, Ali M, Purbrick S, Ravid R, Baxter GS, et al. EP4 prostanoid receptor-mediated vasodilatation of human middle cerebral arteries. *Br J Pharmacol.* 2004;141:580–5.
14. Myren M, Olesen J, Gupta S. Prostaglandin E2 receptor expression in the rat trigeminal-vascular system and other brain structures involved in pain. *Neurosci Lett.* 2012;506:64–9.
15. Lipton RB, Stewart WF, Ryan RE Jr, Saper J, Silberstein S, Sheftell F. Efficacy and safety of acetaminophen, aspirin, and caffeine in alleviating migraine headache pain: three double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Arch Neurol.* 1998;55:210–7.
16. Zhang WY. A benefit-risk assessment of caffeine as an analgesic adjuvant. *Drug Saf.* 2001;24:1127–42.
17. Jones HE, Herning RI, Cadet JL, Griffiths RR. Caffeine withdrawal increases cerebral blood flow velocity and alters quantitative electroencephalography (EEG) activity. *Psychopharmacology (Berl).* 2000;147:371–7.
18. Srikiatkachorn A, le Grand SM, Supornsilpchai W, Storer RJ. Pathophysiology of medication overuse headache—an update. *Headache.* 2014;54:204–10.
19. Dunwiddie TV, Masino SA. The role and regulation of adenosine in the central nervous system. *Annu Rev Neurosci.* 2001;24:31–55.
20. Carruthers AM, Sellers LA, Jenkins DW, Jarvie EM, Feniuk W, Humphrey PP. Adenosine A(1) receptor-mediated inhibition of protein kinase A-induced calcitonin gene-related peptide release from rat trigeminal neurons. *Mol Pharmacol.* 2001;59:1533–41.
21. Courtourier EGM, Hering R, Steiner TJ. Weekend attacks in migraine patients: caused by caffeine withdrawal. *Cephalalgia.* 1992;12:99–100.
22. Sjaastad O, Bakketeig LS. Caffeine-withdrawal headache. The Vaga study of headache epidemiology. *Cephalalgia.* 2004;24:241–9.
23. Bigal ME, Sheftell FD, Rapoport AM, Tepper SJ, Lipton RB. Chronic daily headache: identification of factors associated with induction and transformation. *Headache.* 2002;42:575–81.
24. Scher AI, Stewart WF, Lipton RB. Caffeine as a risk factor for chronic daily headache: a population-based study. *Neurology.* 2004;63:2022–7.
25. Takeshima T, Ishizaki K, Fukuhara Y, Ijiri T, Kusumi M, Wakutani Y, et al. Population-based door-to-door survey of migraine in Japan: the Daisen study. *Headache.* 2004;44:8–19.