

# El Aparato Circulatorio en relación al Consumo de Cafeína

Domingo Gabriel Tagliafico

Tutores: Nora Quaglia y María Alejandra Operto

Cátedra de Fisiología – Biofísica, Bioquímica. Facultad de Medicina, Universidad Abierta Interamericana. Rosario – Argentina. Octubre de 2008.



Sede Regional  
Rosario

**Resumen:** La cafeína es un estimulante del sistema nervioso central, el sistema respiratorio, aparato cardiovascular y permite a algunos músculos mayor facilidad en la contracción. Es probablemente la droga más popular en uso.

Sus efectos son complejos y a veces antagónicos, éstos dependen en gran medida de los cuadros que prevalecen en el momento de administración, la dosis utilizada y el antecedente de exposición a las metilxantinas. Se han realizado gran número de estudios que buscan la relación entre los efectos fisiológicos de esta droga con la causa de patologías asociadas al aparato circulatorio.

Palabras claves: cafeína - adenosina - estrés - cardíaco - circulatorio - taquicardia - xantinas

## Introducción:

Las leyendas señalaron que se descubrió el uso de café en un convento 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, al reflexionar los largos periodos nocturnos de oración que tenía que enfrentar, pidió a los pastores que recogieran los frutos para preparar una bebida. Desde entonces, despertar en la mañana y desayunar una taza de café es parte de la cultura de gran parte de la población y los alcaloides como la cafeína se han ubicado entre los estimulantes con mayor aceptación popular.

El café es la fuente más importante de cafeína en la dieta de gran parte de la población, 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 *Cola acuminata* (las nueces

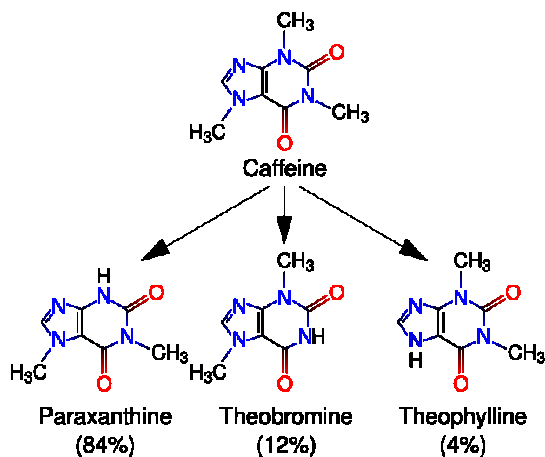
guru masticadas por nativos de Sudán) y también por el contenido de cafeína agregadas en su fabricación.

Las bases de la popularidad de las bebidas que contienen cafeínas es la antigua idea de que poseen propiedades que estimulan el estado de ánimo, disminuyen la fatiga y mejoran la capacidad ergonómica.

## Propiedades químicas de Xantinas:

Cafeína, teofilina y teobromina son xantinas metiladas. La propia xantina es una dioxipurina y guarda relación estructural con el ácido úrico. La cafeína es 1,3,7-trimetilxantina, la teofilina es 1,3-dimetilxantina, y la teobromina es 3,7-dimetilxantina.

Las metilxantinas poseen escasa solubilidad, aunque ésta se intensifica mucho por la formación de complejos (casi siempre de 1:1) con muy diversos compuestos. Los complejos más notables son los que se forman entre la teofilina y la etilendiamina (para constituir *aminofilina*). La formación de sales dobles en complejo (como cafeína y benzoato de sodio) o sales verdaderas (como el teofelinato de colina [oxitriplina]) también mejora su hidrosolubilidad. Las sales o complejos se disocian para liberarlas metilxantinas originales cuando se disuelven en solución acuosa y no debe haber confusión con los derivados modificados de manera covalente como *difilina* (1,3-dimetil-7-[2,3-dihidroxipropil]xantina).

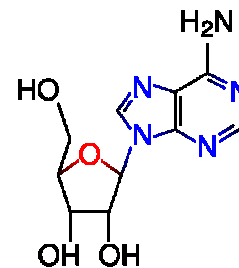


Se han preparado muchos derivados de xantinas y se ha estudiado su capacidad de inhibir a las nucleótido fosfodiesterasas cíclicas que son los dos efectos celulares de las metilxantinas mejor definidos. En términos generales, ambas actividades disminuyen en derivados que no tienen sustitutos en posición 1, o que los contienen en posición 7, en comparación con 1,3-dialquil-xantina correspondiente. Por ejemplo el orden de potencia de las metilxantinas naturales es teofilina > cafeína > teobromina. Por lo regular, los congéneres de la teofilina con grandes sustitutos no polares en posiciones 1 y 3 muestran ambas actividades en mayor grado. Por lo general, la adicción de grupos aromáticos ciclohexil o ciclopentil en posición 8 incrementa mucho la afinidad por receptores de adenosina, pero aminora la inhibición de las nucleótido fosfodiesterasas cíclicas. Aunque no se produce discriminación entre dos subtipos de receptores de adenosina, por parte de la cafeína o de la teofilina, algunos derivados 8-sustituidos de 1,3-dipropilxantina muestran notables selectividad por los receptores A<sub>1</sub>, en tanto que algunos análogos de cafeína tienen extraordinaria selectividad por los receptores A<sub>2</sub>. Además, algunos compuestos no xantínicos tricíclicos son antagonistas potenciales en los receptores de adenosina<sup>1</sup>.

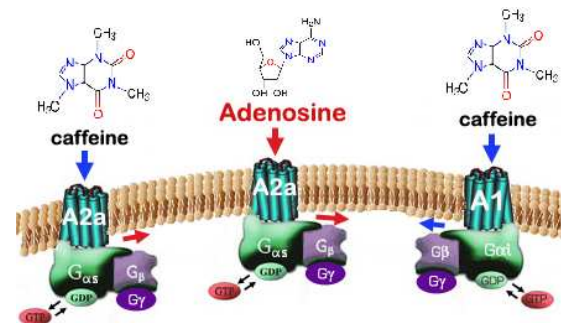
<sup>1</sup> Linden, 1991

La Adenosina es un nucleósido formado de la unión de la adenina con un anillo de ribosa (también conocido como ribofuranosa) a través de un enlace glucosídico β-N9. Es una purina endógena sintetizada de la degradación de aminoácidos como metionina, treonina, valina e isoleucina así como de AMPc.

La adenosina tiene una importante función en procesos bioquímicos, tales como la transferencia de energía, en la forma de ATP y ADP, así como transductor de señal en la forma de adenosín monofosfato cíclico o AMPc.



La adenosina desempeña un importante papel como neuromodulador en el sistema nervioso central, a través de la interacción con sus receptores A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> y A<sub>3</sub>, ampliamente distribuidos en los tejidos del cuerpo produciendo vasodilatación, broncoconstricción, inmunosupresión, somnolencia, etc.

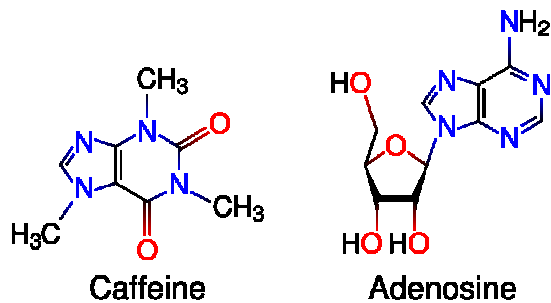


Adenosina: Como fármaco, se utiliza para revertir la taquicardia supraventricular paroxística al bloquear el nódulo auriculoventricular. Administrada por vía endovenosa deprime la actividad del nodo sinusal y se utiliza para la conversión rápida a ritmo sinusal de las arritmias supraventriculares de reentrada.

### Acciones farmacológicas:

Los efectos farmacológicos de la adenosina pueden ser minimizados en individuos que estén tomando grandes cantidades de estimulantes tipo Metilxantina, por ejemplo la ya mencionada teofilina (presente en el té), la teobromina (en el chocolate) y la cafeína (en el café). Los efectos estimuladores del café son principalmente (aunque no enteramente) acreditados a su capacidad de inhibir la adenosina al competir por los mismos receptores, por razón del

componente de purina en la estructura de la cafeína, bloqueando eficazmente los receptores de la adenosina en el SNC. Esta reducción de la actividad de la adenosina conlleva a una incrementada actividad de neurotransmisores como la dopamina y el glutamato.



La teofilina, cafeína y teobromina comparten algunas acciones farmacológicas de interés terapéutico; relajan músculo liso, en particular el de bronquios, estimulan el sistema nervioso central, músculo cardíaco y actúan como diuréticos en los riñones.

### Bases Celulares De Acción De Las Metilxantinas:

Entre los mecanismos sugeridos de los efectos fisiológicos y farmacológicos de las xantinas están:

- 1) Inhibición de las fosfodiesterasas, y con ello incremento del cAMP intracelular;
- 2) Efectos directos de la concentración de calcio intracelular;
- 3) acciones indirectas en las cifras de calcio por hiperpolarización de membrana celular;
- 4) el desacoplamiento del calcio intracelular aumenta con los elementos contráctiles del músculo, y
- 5) Antagonismo de receptores de adenosina.

En altas concentraciones (0,5 a 1 mM) la cafeína interfiere con la absorción y el almacenamiento de  $Ca^{2+}$  por el retículo sarcoplásmico en el músculo estriado. Esta acción puede representar para las observaciones, que tales concentraciones de cafeína aumenten la fuerza y la duración de las contracciones en los músculos esquelético y cardíaco. Acciones similares podrían aumentar la secreción en determinados tejidos. Sin embargo, es poco probable que tengan un papel importante en las concentraciones terapéuticas. *In vitro*, por lo general se ha encontrado que las metilxantinas (alrededor de 0,2 mM o superior) causa la relajación del músculo liso vascular en la presencia de diversos estimuladores de la contracción (por ejemplo, noradrenalina, la angiotensina). Si bien la relajación probablemente es resultado de una reducción de la concentración citosólica de  $Ca^{2+}$  no está claro en qué medida las metilxantinas alteran el  $Ca^{2+}$  vinculante y su influencia

directa o indirecta de estas funciones por medio de los cambios en el metabolismo de nucleótidos cíclicos.

La capacidad de las metilxantinas para inhibir nucleótidos fosfodiesterasas cíclicas se cita a menudo para explicar sus efectos terapéuticos, sin embargo, hay pocas pruebas contundentes para tal fin. Las concentraciones plasmáticas de cafeína que aumentan la presión sanguínea parecen estar por debajo del umbral de inhibición de la fosfodiesterasa. Este hecho parece eliminar la participación en esta categoría de acciones a los efectos terapéuticos de las metilxantinas.

Esto dejaría el efecto anti-adenosina como el principal candidato. Las metilxantinas actúan como antagonistas en la competencia por los receptores de adenosina en concentraciones dentro del rango terapéutico. Los efectos de la adenosina exógena son muy a menudo opuestos a los de las metilxantinas, y la eliminación de adenosina del medio experimental en algunos entornos (por la adición de adenosina desaminasa) se reproducirán obteniendo las acciones de las metilxantinas. Las concentraciones plasmáticas de cafeína que aumenta la presión sanguínea parecen estar dentro del rango para el antagonismo de los receptores de adenosina.

Existen varios otros tipos de acciones que han recibido relativamente poca atención a la fecha y que podría resultar importante en algunos efectos de las metilxantinas. Entre ellas figuran la potenciación de sus inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, y la posibilidad de que las metilxantinas reducen la absorción y / o metabolismo de las catecolaminas en los tejidos no neuronales.

Un cúmulo importante de datos sugiere que el antagonismo del receptor de adenosina constituye el factor de mayor importancia que explica casi todos los efectos farmacológicos de las metilxantinas a la dosis que se usan en terapéutica, o que se consumen en bebidas que contienen xantinas<sup>2</sup>.

### Efectos en Aparato Cardiovascular:

La cafeína y teofilina tienen notables efectos en el aparato circulatorio. En el pasado, se exploró la capacidad de la teofilina para producir disminuciones leves de la resistencia vascular periférica, a veces potente estimulación cardíaca y mayor riego de muchos órganos, y la diuresis en el tratamiento urgente de la insuficiencia cardíaca congestiva. Sin embargo, hoy se prefieren vasodilatadores más eficaces, inotrópicos específicos y diuréticos.

<sup>2</sup> Daly, 1982; Fredholm y col., 1994

Las acciones de las metilxantinas en el aparato circulatorio son complejas y a veces antagónicas, y los efectos dependen en gran medida de los cuadros que prevalecen en el momento de administración, la dosis utilizada y el antecedente de exposición a las metilxantinas.

Además de los efectos en los centros vagales y vasomotores en el tallo encefálico, se sabe de un grupo de acciones más o menos directas en tejidos vasculares y cardíacos en combinación con acciones periféricas indirectas que son mediadas por catecolaminas y quizá por el sistema de renina-angiotensina. Por esta razón, la observación de un solo parámetro, como la presión arterial, no es orientador porque los fármacos pueden actuar en muy diversos factores de la circulación, de modo tal que no cambie esencialmente la presión arterial.

A raíz de esto, se han realizado estudios controlados con placebo que han demostrado que con la administración de 250 mg de cafeína, un aporte equivalente al de 3 tazas de café, se ha demostrado en el laboratorio, con objeto de producir un aumento moderado de la presión sanguínea (11-14 mm Hg) en voluntarios de edad avanzada, en los sujetos hipertensos, en pacientes con insuficiencia autonómica, y con el ejercicio en sujetos sanos, en pacientes estables con enfermedad de la arteria coronaria e incluyendo medicamentos como los bloqueadores de los canales de calcio y  $\beta$ -bloqueantes y en un grupo de normotensos sanos y sin antecedentes de reciente consumo cafeína. En estos casos, la cafeína disminuyó la frecuencia cardíaca, aumento de la presión sanguínea, y el aumento de los niveles plasmáticos de catecolaminas y ácidos grasos libres.

En cambio, los consumidores frecuentes de cafeína presentaron menor respuesta a la administración aguda de cafeína que las personas con un periodo libre de cafeína.

Por otra parte, el aumento de la presión arterial, luego del consumo de cafeína, se ha reportado, incluso en personas que siguen su normal hábitos de consumo de cafeína durante todo el estudio.

Del mismo modo, un pequeño pero significativo aumento de presión arterial se encontró en los bebedores habituales de café en comparación con aquellos que bebieron el café descafeinado, como los sujetos fueron seguidos durante 6 semanas para la presión arterial medida por los propios sujetos, fuera de la oficina, utilizando equipamiento semiautomatizado.

La cafeína y el ejercicio parecen tener efectos aditivos sobre la presión arterial sistólica, mientras que los efectos de la cafeína sobre la presión arterial diastólica se debilitan.

En combinación con el estrés psicológico, la cafeína ha demostrado producir un aumento aditivo de presión

sistólica y diastólica. Por ejemplo, en los estudiantes universitarios de sexo masculino durante la ejecución de una difícil tarea aritmética, o durante una mayor exigencia en el trabajo (Henry y Stephens, 1980).

Estudios en seres humanos de los efectos de la cafeína sobre la reactividad al estrés se han centrado en la reactividad cardiovascular provocados por estrés agudo de laboratorio. La cafeína tiene efectos consistentes sobre la presión arterial en estos estudios controlados con placebo de sujetos sanos normales, elevando los niveles en reposo y aumentando significativamente (5-10 mm Hg) la PA del nivel alcanzado durante la exposición al estrés.

Como regla general, los estudios sugieren que la cafeína aumenta la presión arterial durante el estrés por elevar el valor basal a partir de la cual la respuesta se mide y no por potenciar el estrés agudo en sí. La potenciación de la reactividad cardiovascular se pone de manifiesto en otras variables. Sin embargo. Elevando la dosis de cafeína se podría potencia el estrés relacionado con aumentos de gasto cardíaco. Por lo tanto, los estudios sugieren que la cafeína puede influir en la reactividad cardiovascular de estrés, ya sea mediante la adición al nivel alcanzado durante el estrés o potenciando la respuesta de estrés en sí.

**Corazón:** Bastan 250 a 350 mg de cafeína administrados a individuos que no han recibido metilxantinas, para producir disminuciones leves de la frecuencia cardíaca e incrementos pequeños en las presiones sistólicas y diastólica, pero las dosis en cuestión casi nunca generan efecto alguno en dichos parámetros entre quienes consumen cafeína en forma regular.

No ha cesado la controversia respecto de si las catecolaminas circulantes o la actividad de la renina plasmática aumenta significativamente en sujetos que no están acostumbrados a la cafeína; sin embargo, suele aceptarse que en los consumidores crónicos se producen pocos cambios<sup>3</sup>.

Las soluciones de teofilina en goteo intravenoso que generan concentraciones plasmáticas de 12 a 20 ug/ml originan incrementos moderados de la frecuencia cardíaca y cambios en los parámetros cardíacos congruentes a un incremento en la fuerza contráctil y una menor precarga. En sujetos normales, cualquier aumento en el gasto cardíaco quizás sea breve y luego seguido por una disminución muy por debajo del nivel inicial. Sin embargo en personas con insuficiencia cardíaca la presión venosa inicialmente es bastante alta; en consecuencia, la estimulación cardíaca y la disminución de la presión venosa generadas por la tofilina hacen que aumente en grado notable el gasto cardíaco, situación que persiste durante 30 minutos o

<sup>3</sup> Meyers, 1988a



más. Concentraciones plasmáticas semejantes de teofilina en sujetos que no han estado acostumbrados a las metilxantinas producen también incrementos sustanciales de adrenalina circulante.<sup>4</sup> No se han señalado observaciones correspondientes en las respuestas hemodinámicas o en cambios de las cifras de catecolaminas plasmáticas en sujetos que reciben dosis a concentraciones terapéuticas durante largo tiempo.

A concentraciones mayores, la cafeína y teofilina ocasionan taquicardia neta; los individuos sensibles pueden sufrir otras arritmias, como contracciones ventriculares prematuras. También pueden surgir arritmias en personas que consumen bebidas cafeinadas en exceso.

Sin embargo, al parecer, es muy pequeño el peligro de inducir arritmias en sujetos normales, y se sabe que los individuos con cardiopatías isquémica o ectopia ventricular preexistente toleran cantidades moderadas de cafeína sin mostrar incremento notable en la frecuencia de arritmias.<sup>5</sup>

**Relación con enfermedades cardiovasculares:** Se sabe de gran cantidad de estudios efectuados con café o cafeína como factor de peligro en arteriopatía coronaria que han generado datos antagónicos. Hay datos que indican que el consumo de grandes cantidades de café por largo tiempo podría incrementar el peligro de cardiopatía coronaria, pero este punto no ha sido esclarecido y se necesitan más investigaciones al respecto.

La relación aparente del consumo de café con valores plasmáticos de colesterol quizá dependa de otro constituyente del café y no de la cafeína propiamente dicha, y tal vez sea consecuencia del método de preparación de dicha bebida<sup>6</sup>. Como se dijo antes, son pocas las pruebas de que el consumo moderado de cafeína incrementa la frecuencia de arritmias.

## Efectos en Sistema Nervioso Central

La teofilina y la cafeína son potentes estimulantes del SNC, en tanto que este en este sentido la teobromina es prácticamente inactiva. De modo tradicional, se ha considerado que la cafeína es la más potente de las metilxantinas; sin embargo, la teofilina ocasiona estimulación de SNC más profunda y quizá más peligrosa que la cafeína.

Las personas que ingieren cafeína o bebidas que la contienen casi siempre muestran menos somnolencia y fatiga, y muestran un flujo de ideas más rápido y

<sup>4</sup> Vestal y col., 1983

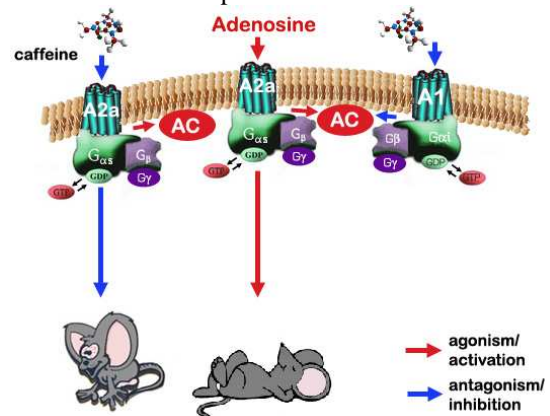
<sup>5</sup> Meyers, 1988b; Chou y Benowitz, 1994

<sup>6</sup> Chou y Benowitz, 1994

claro. No se han observado los efectos similares de dosis bajas de teofilina, surgen signos de estimulación progresiva del sistema nervioso central que incluyen nerviosidad o angustia, inquietud, insomnio, temblores e hiperestesia.

A dosis todavía más altas, surgen convulsiones focales y generalizadas; en este sentido la teofilina es indudablemente más potente que la cafeína. Las convulsiones, que a veces no desaparecen con los anticonvulsivos, en ocasiones se observan cuando la concentración sanguínea de teofilina apenas estaba 50% por arriba del nivel máximo del margen terapéutico aceptado.

Las metilxantinas también estimulan los centros respiratorios bulbares; dicha acción es particularmente notable en estados fisiopatológicos como la respiración de Cheyne-Stokes y la apnea de los neonatos pretérmino, y cuando hay depresión respiratoria por efecto de medicamentos como los opioides. Las metilxantinas, al parecer, incrementan la sensibilidad de los centros bulbares las acciones estimulantes del CO<sub>2</sub> y aumenta el volumen respiratorio por minuto, con cualquier cifra particular PCO<sub>2</sub> alveolar. Ambas metilxantinas pueden producir náusea y vómito, y este efecto quizás incluye acciones en sistema nervioso central, al menos en forma parcial. La emesis inducida por teofilina es frecuente si las concentraciones plasmáticas rebasan los 15ug/ml que incluye la porción superior del margen recomendado de concentraciones terapéuticas.



La ingesta de 85 a 250 mg de cafeína, que es la cantidad que, consumida en una taza de café (240 a 720 ml), mejora la capacidad de hacer trabajo intelectual sostenido y disminuye el tiempo de reacción; sin embargo, puede deteriorar tareas que entrañan coordinación muscular fina y precisión cronométrica y habilidades en las operaciones aritméticas<sup>7</sup>. Las personas con trastornos de pánico pueden ser muy sensibles a los efectos de las metilxantinas. En un estudio, muchos sujetos con dichos problemas que reciben dosis de cafeína, las cuales produjeron concentraciones plasmáticas de

<sup>7</sup> Cuaratolo y Robertson, 1983; Arnaud, 1987

aproximadamente 8 ug/ml, sintieron angustia, miedo y otros síntomas característicos de crisis de pánico. La ingestión de cafeína por largo tiempo ocasiona tolerancia y signos de dependencia física<sup>8</sup>; por esta razón, los antecedentes de contacto con metilxantinas influirían en los efectos de dosis particular. Por tal motivo, en algunos casos, la mayor capacidad de alerta, energía y concentración tal vez manifiesta la anulación de los síntomas de abstinencia.

Los efectos estimulantes de dosis pequeñas de metilxantinas se identifican en personas que muestran depresión de las funciones del sistema nervioso central por algunos compuestos; por ejemplo, 2 mg de aminofilina por Kg de peso, quizás invierta rápidamente la narcosis inducida incluso por 100 mg de morfina intravenosa para producir anestesia<sup>9</sup>, y hay datos de que las metilxantinas antagonizan de manera específica diversas acciones de opioides, incluida la analgesia; Por ejemplo, la inyección intratecal de cafeína o teofilina en cantidades que no producen hiperalgesia incrementa la DE<sub>50</sub> analgesica de la morfina en ratones<sup>10</sup>; dicho efecto, al parecer manifiesta la participación de la adenosina en acciones de opioides<sup>11</sup>. A diferencia de esto, hay pocas pruebas que refuercen la idea popular de que la cafeína mejora las funciones psíquicas durante la intoxicación con etanol<sup>12</sup>.

**Toxicidad conductual** Dosis moderadas de cafeína pueden ocasionar sentimientos intensos de angustia, miedo o pánico en algunas personas. Incluso en individuos con antecedentes de consumo pequeño o moderado de cafeína, se manifiesta tensión, angustia y disforia después de ingerir 400 mg de dicha xantina. En lactantes que han recibido teofilina para combatir la apnea, ésta puede ocasionar cambios persistentes en los patrones de sueño y vigilia, pero no se han identificado efectos a largo plazo en la conducta o en el desarrollo intelectual.

## Conclusión

Las bases de la popularidad de las bebidas que contienen cafeínas son las propiedades que estimulan el estado de ánimo, disminuyen la fatiga y mejoran la capacidad intelectual y ergonómica.

La teofilina, cafeína y teobromina son xantinas metiladas que comparten algunas acciones farmacológicas de interés terapéutico; relajan músculo liso, en particular el de bronquios, estimulan el sistema nervioso central, músculo cardíaco y actúan como diuréticos en los riñones.

Las metilxantinas actúan como antagonistas en la competencia por los receptores de adenosina en concentraciones dentro del rango terapéutico. Un cúmulo importante de datos sugiere que el antagonismo del receptor de adenosina constituye el factor de mayor importancia que explica casi todos los efectos farmacológicos de las metilxantinas a la dosis que se usan en terapéutica, o que se consumen en bebidas que contienen a dichas xantinas.

Las acciones de estos alcaloides en el aparato circulatorio son complejas y a veces antagonicas, y los efectos dependen en gran medida de los cuadros que prevalecen en el momento de administración, la dosis utilizada y el antecedente de exposición a las metilxantinas.

Bastan 250 a 350 mg de cafeína administrados a individuos que no han recibido metilxantinas, para producir disminuciones leves de la frecuencia cardíaca e incrementos pequeños en las presiones sistólicas y diastólica, pero las dosis en cuestión casi nunca generan efecto alguno en dichos parámetros entre quienes consumen cafeína en forma regular. A concentraciones mayores, la cafeína y teofilina ocasionan taquicardia neta; los individuos sensibles pueden sufrir otras arritmias, como contracciones ventriculares prematuras. También pueden surgir arritmias en personas que consumen bebidas cafeinadas en exceso.

Se sabe de gran cantidad de estudios efectuados con café o cafeína como factor de peligro en arteriopatía coronaria que han generado datos antagonicos. Hay datos que indican que el consumo de grandes cantidades de café por largo tiempo podría incrementar el peligro de cardiopatía coronaria, pero este punto no ha sido esclarecido y se necesitan mas investigaciones al respecto.

A dosis todavía mas altas, surgen convulsiones focales y generalizadas; en este sentido la teofilina es indudablemente más potente que la cafeína. Las convulsiones, que a veces no desaparecen con los anticonvulsivos, en ocasiones se observan cuando la concentración sanguínea de teofilina apenas estaba 50% por arriba del nivel máximo del margen terapéutico aceptado.

Dosis moderadas de cafeína pueden ocasionar sentimientos intensos de angustia, miedo o pánico en algunas personas. Incluso en individuos con antecedentes de consumo pequeño o moderado de cafeína, se manifiesta tensión, angustia y disforia después de ingerir 400 mg de dicha xantina.

<sup>8</sup> Griffiths y Woodsoon, 1988

<sup>9</sup> Stirt, 1983

<sup>10</sup> DeLander y Hopkins, 1986

<sup>11</sup> Fredhold y colaboradores, 1994

<sup>12</sup> Curatolo y Robertson, 1983

## Referencias:

---

Floréz Jesús. Farmacología Humana. III edición. Mason S.A.

Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. IX edición. Editorial Panamericana. Vol: 1

Ammer Suleman M.D., Nair Hameed Siddqui M.D. Haemodynamic and cardiovascular effects of caffeine.

Sanfor Bolton, Ph.D and Gary Nuil, M.S. Caffeine: Psychological effects, use and abuse. 1981 Ortomolecular psychiatry, Vol. 10, N° 3. P202-211.

Webster Ross; Robert D. Abbott; Helen Petrovich; et al. 2000. Association of coffee and caffeine intake with the risk of parkinson disease. JAMA. 2000;283(20):2674-2679

Wolfgang C. Winkelmayr; Meir J. Stampfer; Walter C. Willett; et al. 2005. Habitual caffeine intake and risk of hypertension in women. JAMA 2005,294(18):2330-2335.

Pincomb G.A. Lovallo WR, McKey BS, Sung BH, Passey RB, Everson SA, Wilson MF, 1996. Acute blood pressure elevations with caffeine in men with borderline systemic hypertension. Journal Am J Cardiol 77:270-4

Berne, R., Levi, M. 2004. Fisiología. 3ª Edición. Mosby Internacional Ltd., Madrid, España. 680 paginas.

Blanco, A. 2006. Química Biológica. 8ª Edición. Editorial El Ateneo. Buenos Aires, Argentina. 677 paginas

Devlin, T. 2004. Bioquímica. 4ª Edición en castellano. Editorial Reverte. Barcelona, España. 1216 paginas.

Dvorkin, A., Cardinalli, D. 2005. Best y Taylor Bases Fisiológicas de la Practica Medica. 13ª Edición en español. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires Argentina. 1132 Paginas.

Houssay, A., Cingolani, H. 2004. Fisiología Humana. 7ª Edición. Editorial El Ateneo. Buenos Aires, Argentina. 1126 paginas. Devlin, T. 2004. Bioquímica. 4ª Edición en castellano. Editorial Reverte. Barcelona, España. 1216 paginas.

Houssay, A., Cingolani, H. 2004. Fisiología Humana. 7ª Edición. Editorial El Ateneo. Buenos Aires, Argentina. 1126 paginas.

Notas: