

## Efectos del consumo de café para la salud cardiovascular, la diabetes y el desarrollo de cáncer

Jesús Gil Roales-Nieto, Emilio Moreno San Pedro\*, Ana Gil Luciano\*\* y José Luis Blanco Coronado\* y \*\*\*  
Universidad de Almería, \* Universidad Autónoma de Tamaulipas (México), \*\* Fundación Jiménez Díaz (Madrid)  
y \*\*\* Hospital Universitario Torrecárdenas (Almería)

Se revisan y analizan las relaciones entre consumo de café y riesgo para la salud en los tres grupos de trastornos primeras causas de muerte prematura: trastornos cardiovasculares, diabetes y cáncer. Se revisan los estudios epidemiológicos y experimentales existentes, y aquellos que han explorado los agentes o mecanismos responsables del efecto de riesgo o protector para la salud del consumo de café. Los resultados indican que existen evidencias de aumento del riesgo de trastornos cardiovasculares por consumo de café, mientras que los datos no son concluyentes respecto a las relaciones entre riesgo de diabetes y consumo. Las relaciones entre consumo de café y riesgo de cáncer parecen probables en el caso de los cánceres de páncreas y de ovario, mientras que el consumo de café se muestra como un factor protector del cáncer de colon y recto y los datos no son concluyentes para el cáncer de vejiga. En todos los casos se indican las hipótesis disponibles sobre mecanismos responsables del efecto y se señalan posibles formas de consumo saludable que reduzcan los riesgos.

*Effects of coffee consume on cardiovascular health, diabetes and cancer.* This paper presents a revision of the relationships between coffee consumption and health across the three groups of diseases that are the first causes of premature death: cardiovascular diseases, diabetes and cancer. Epidemiological and experimental studies show relative evidences of increasing cardiovascular risk correlated to coffee consumption while no clear relationship is found concerning diabetes. Relationships between coffee consumption and cancer risk are likely in the case of pancreas and ovarian cancers while coffee consumption appears as a protector factor in colorectal cancer with no concluding data in the case of bladder cancer. This paper also presents the available hypotheses concerning the mechanisms that might be responsible of coffee consumption as a risk or protector factor for the diseases revised, and healthy forms of coffee consumption that minimize risk are indicated.

Desde la última década del pasado siglo estamos asistiendo en nuestro país a una creciente presencia de la Psicología en el estudio e intervención sobre la salud y la enfermedad, manifiesta en numerosos y diferentes ámbitos. Por ejemplo, en el académico con la inclusión de una o más asignaturas de Psicología de la Salud en la práctica totalidad de los planes de estudio de la Licenciatura de Psicología; en el investigador con un exponencial aumento en publicaciones y proyectos de investigación que han comenzado a explorar numerosos aspectos de la salud y la enfermedad desde las más variadas perspectivas; y en las publicaciones con un crecimiento bibliográfico más que considerable, con varios y variados manuales publicados por autores españoles dedicados a la Psicología de la Salud, con revistas especializadas en este tópico y una nutrida presencia de artículos en las revistas de temática general, y con la ampliación y consolidación de redes académicas y profesionales sobre

psicología de la salud, con un ejemplo más en la reciente creación de la Sociedad Española de Medicina Conductual y Psicología de la Salud, integrada en la internacional del mismo nombre, y que agrupa a médicos, psicólogos, sociólogos y otros profesionales e investigadores que comparten una visión holística de la salud y la enfermedad caracterizada por el demasiado famoso, y poco precisado, «modelo biopsicosocial» de salud y enfermedad (véase, al respecto, Gil Roales-Nieto, 2004, pp. 59-66 y 108-117).

Dentro ya de la Psicología de la Salud asistimos, también, a la creciente importancia otorgada al estudio de los factores de riesgo para el mantenimiento de la salud y la prevención de la enfermedad, verdaderos pilares del éxito preventivo y uno de los campos de investigación e intervención de carácter más genuinamente psicológico, por cuanto el comportamiento está, como estrella principal, presente en virtualmente cualquier factor de riesgo que elijamos.

Entre los factores de riesgo, los más importantes resultan ser aquellos en los que el comportamiento juega un papel central, destacando por encima de todos la tetrada formada por el consumo de tabaco fumado, el sedentarismo, ciertas pautas de alimentación y el estrés, en cuanto a trascendencia establecida como repercusión sobre las tasas de morbilidad y mortalidad, y accesibilidad al cambio o potencial de intervención psicológica. De todos ellos, los patrones de alimentación han sido los menos estudiados y a los que

menor atención se les ha prestado en Psicología de la Salud, por cuanto sólo han sido de interés ciertos excesos en forma de anorexia o bulimia, o ciertos resultados como la obesidad, pero la atención a los hábitos o pautas de alimentación como conducta en sí, y a sus aspectos ha sido más bien escasa (ver Gil Roales-Nieto, 2004, pp. 265-284).

Más aún, y dentro del escaso margen que genera el olvido anterior, de los muchos y variados hábitos de alimentación del ser humano, el consumo de café y de bebidas con cafeína no ha recibido en nuestro país la atención que por su trascendencia para la salud merece. De hecho, ningún manual lo trata como materia de formación en Psicología de la Salud (a excepción de Gil Roales-Nieto, 1999, pp. 240-244; 2004, pp. 414-419, y sólo parcialmente como factor de riesgo cardiovascular).

Por contra, la justa demanda de plena incorporación académica y profesional del psicólogo al campo de la salud exige, como contrapartida, que los conocimientos ofrecidos en los planes de estudio y diseminados a través de las revistas científicas de referencia en psicología, alcancen todas aquellas temáticas propias de la prevención de la enfermedad y el mantenimiento de la salud, y la consideración de todos los factores de riesgo relacionados directa o indirectamente con el comportamiento. Vocación de plena incorporación al mundo de la salud que exige la adicción al bagaje académico e investigador del psicólogo de la salud, de conocimientos y estudios que abarquen el abordaje pleno de todos los aspectos de la salud en los que el comportamiento sea la clave. Así, por tomar algún ejemplo prestado, el estudio de los efectos del estrés sobre el sistema inmune exige conocer con cierto detalle, o al menos en manera suficiente, lo relacionado con el complejísimo funcionamiento del sistema inmune (ver, por ejemplo, Pellicer, Salvador y Benet, 2002); o el estudio en el dolor de las intrínsecas conexiones entre resultados de salud y variables psicológicas obliga al conocimiento de la base neurológica y muscular del fenómeno (ver, por ejemplo, Masedo y Esteve, 2002), sin que en ambos casos se olvide cuál es el papel de la Psicología y el objetivo de la intervención psicológica. Si bien en estos campos de la Psicología de la Salud y muchos otros esto es asumido e incorporado, no sucede lo mismo con los factores de riesgo vinculados a la alimentación.

El estudio de los hábitos de vida con importantes derivaciones sobre la salud y la enfermedad, tal cual es el caso de los hábitos alimentarios (ver, al respecto, Gil Roales-Nieto, 2004, pp. 265-284), requiere un cierto dominio de sus aspectos técnicos para que el psicólogo pueda afrontar su intervención con las máximas garantías. Y en el consumo de café estamos ante un comportamiento de autoadministración de un producto cuyos efectos sobre la salud conviene conocer y comprender, como parte integrante del amplio panorama de gran interés y obsesiva preocupación por la salud que caracteriza a nuestra sociedad postmoderna. El psicólogo como profesional de la salud tiene que conocer y comprender las características comportamentales propias de cada factor de riesgo y/o protección para la salud, así como *sus derivaciones en la forma de amenazas sobre aspectos concretos de la salud, o ventajas como protector de la misma*, según sea el caso. Por otro lado, las *creencias y actitudes acerca del riesgo o beneficio de prácticas y hábitos de consumo* son un inequívoco marco de actuación psicológica en el mantenimiento de salud y la prevención de la enfermedad (ver, p. ej., Gil Roales-Nieto, López y Moreno San Pedro, 2001; Moreno San Pedro y Gil Roales-Nieto, 2003), de manera que sólo desde el conocimiento adecuado de la verdadera naturaleza de las asociaciones riesgo-hábito y beneficio-hábito, el

psicólogo de la salud podrá ejercer su intervención con precisión y ventajas para sus clientes. Éstos son los propósitos y objetivos que animaron a los autores a tratar a fondo el consumo de café y su relación con la salud.

Las relaciones de todo tipo entre consumo de café y salud, incluyendo las interacciones con otros riesgos para la salud ya conocidos, deberían recibir más atención por parte de los investigadores del ámbito de la Psicología de la Salud en nuestro entorno cultural. Mientras que en el mundo anglosajón, los países del norte de Europa, Holanda e Italia se ha prestado considerable atención al estudio de estos fenómenos, con abundante producción científica en forma de publicaciones de todo tipo (obsérvese que, salvo raras excepciones, la bibliografía que mencionaremos pertenece a investigaciones desarrolladas en dichas latitudes), en España son muy escasas las publicaciones de estudios sobre el café y sus distintos efectos sobre la salud y el comportamiento. Todo ello teniendo en cuenta que somos uno de los países con mayor consumo de café. Lo que vendría a señalar una cierta indolencia sobre la necesidad de incorporarlo como objeto de estudio entre los investigadores de los hábitos de vida, probablemente unida, o quizá por ello, a la creencia generalizada de que el café es tan sólo una bebida estimulante que cumple importantísimas funciones, y que únicamente deben evitar los niños, las personas con dolencias cardíacas y aquellos con sueño frágil.

Por último, y para empezar por una de las conclusiones, veremos que las relaciones del consumo de café con la salud y la enfermedad son tan complejas como su composición, y tan variadas como sus formas de preparación y las dosis que se ingieran, y esta versatilidad obliga a considerar la relación del consumo de café con los numerosos y variadísimos aspectos de la salud de los que existen estudios disponibles, y que resumimos en el Cuadro 1. De todos ellos, en este artículo nos centraremos en las relaciones entre consumo de café y salud cardiovascular, diabetes y cáncer, no por otra razón que por ser éstas las tres principales causas de mortalidad y morbilidad en el mundo occidental en el que nos ha tocado vivir. Queda para otra ocasión revisar los demás aspectos de la salud recogidos en el Cuadro 1.

Revisaremos las evidencias disponibles sobre las relaciones entre consumo de café y los tres aspectos de la salud mencionados distinguiendo entre datos epidemiológicos y datos experimentales y analizando las relaciones de acuerdo a un criterio que establezca si en cada relación (de riesgo o de protección) las evidencias disponibles indican que (a) la mayoría de los estudios señalan en la misma dirección (riesgo o protección), y se encuentran disponibles estudios de casos y controles y de cohorte, así como experimentales, mientras que no hay disponibles estudios que señalen una relación de signo contrario o bien son muy escasos, en cuyo caso hablaremos de una *relación probada*; (b) ídem sólo que la mayoría de los estudios disponibles son de casos y controles y no existen estudios experimentales o la presencia de estudios que señalen una relación de signo contrario es menor pero relevante, en cuyo caso hablaremos de una *relación probable*; y (c) los resultados son escasos y contradictorios, en cuyo caso hablaremos de una *relación en fase de prueba*.

Escribir sobre consumo de café y salud encuentra la dificultad, añadida a las propias de cualquier revisión, de intentar enfocar los resultados y el análisis de los estudios desde un prisma exclusivamente científico al margen de consideraciones de otro tipo. Es frecuente encontrarse con tratamientos apasionados de las prácticas de alimentación y los hábitos de vida en su relación con la salud,

que dependen más de creencias, ideologías e intereses no confesados, que de un análisis objetivo. Están disponibles, tanto en el gran escaparate del mundo en el que se ha convertido Internet, como en forma impresa, desde numerosos panegíricos acerca de las maravillas del café y sus numerosos e insospechados beneficios para la salud (por ejemplo, es el caso paradigmático del libro publicado por Lima (1990), con sus cinco conclusiones que permitirían considerar el café como una especie de maná laico que nos permite atravesar el desierto de la vida sin perecer en el intento<sup>1</sup>), hasta igualmente numerosos cuasi epítafios que relatan los innumerables y gravísimos peligros para la salud de esta universal práctica consistente en tomar, de las mil maneras posibles, un líquido llamado café, considerado desde esta parte como algo menos que un universal veneno que afecta a las múltiples facetas de la salud en maneras poco sospechadas por el incauto común de los mortales.

No es fácil mantenerse a flote entre olas tan radicales, aunque lo procuraremos, de tal manera que la sensación o mensaje final que el lector extraiga puede que resulte algo confusa, de modo que la anticiparemos ya: el consumo de café no es ni bueno ni malo para la salud, sino todo lo contrario. Recordar el viejo concepto griego de *phármakon* (p.ej., Escotado, 1989, p. 134) y generalizarlo, en su justa y limitada extensión, al negro brebaje del que tratamos podría ayudarnos a sobrellevar tal contradicción.

#### Consumo de café: algunos aspectos cuantitativos y cualitativos de interés

España ocupa el decimotercero lugar entre todos los países con un consumo promedio de 3,8 Kg/persona/año (el promedio mundial es de 1,1 Kg/persona/año), según los datos proporcionados por Lundsberg (1998), similares a los que aporta Rebollo Arévalo (2001). Puesto que pasa a ser el segundo mundial en consumo de

café descafeinado, modalidad en la que sólo una marca multinacional registra un consumo diario en nuestro país de 7,5 millones de tazas o dosis.

El café es una bebida compleja con cientos de componentes presentes en el grano o producidos en el proceso de tostadura y en la confección de la bebida. Por ejemplo, se han detectado más de 700 componentes volátiles de muchas categorías en los granos de café tostado, al igual que numerosos componentes no volátiles tales como polisacáridos, melanoidinas, ácidos clorogénicos, etc. También se ha identificado en el café la presencia de muchos aldehídos y cetonas, y se ha informado la contaminación de los granos verdes de café con micotoxinas que pueden repercutir en la salud (IARC, 1997). Y a todo ello se deben añadir los compuestos formados durante la confección de la bebida, algunos de los cuales ya están acaparando gran atención en su relación con ciertos aspectos de la salud.

En concreto, y siguiendo la exhaustiva revisión de los compuestos presentes en el café publicada por Spiller (1998), se han encontrado en los granos de café, verdes o tostados, 198 compuestos alifáticos y 119 compuestos aromáticos (entre los que se encuentran hidrocarburos, hidrocarburos policíclicos, alcoholes, aldehídos, fenoles, cetonas, ácidos carboxílicos y fenol-carboxílicos, éteres, ésteres, compuestos nitrogenados y otros), 338 compuestos heterocíclicos, 34 proteínas, aminoácidos y ácidos nucleicos, 28 hidratos de carbono, 54 lípidos (entre los que se encuentran esteroides, tocoferoles, diterpenos...), 8 alcaloides (las metilxantinas, cafeína, teobromina, teofilina, trigonelina, adenina, guanina, hypoxantina y xantina), 10 vitaminas, 11 compuestos inorgánicos, y hasta 43 compuestos elementales, de los que el nitrógeno (2,6%) y el potasio (entre el 1,6 y el 2%) son los principales, con otros cuatro presentes en cantidades apreciables (calcio, magnesio, fósforo y azufre), incluyendo entre los 37 restantes hasta cantidades pequeñísimas de oro y plata (sin que hasta la fecha se haya sacado demasiado rendimiento propagandístico de ello).

Además de esta casi miríada de compuestos, y como señala Spiller (1998), en la medida que el café es un producto cultivado industrialmente y cuyos granos son recolectados, secados, almacenados, transportados, en ocasiones descafeinados o manipulados para «mejorarlos», tostados, en ocasiones torrefactados o extractados o convertidos en «instantáneos», molidos y empaquetados, tal rosario de manipulaciones puede añadir (de forma voluntaria o accidental) nuevos compuestos a los ya presentes, y algunos de éstos son de especial importancia para el tema de la salud. Entre estos compuestos se encuentran pesticidas, ciertas micotoxinas, disolventes, y algunos otros compuestos añadidos con propósitos dispares.

Con todo, la cafeína debe tenerse por la principal (que no la única) razón para su consumo. El contenido promedio de cafeína en los dos principales tipos de café (arábica y robusta) se estima del 1,2% y 2,2%, respectivamente, pero dependiendo del tipo de café y la forma de preparación de la bebida, el contenido de una dosis (una «taza») puede oscilar entre 70 y 150 mg, si bien depende de los usos y costumbres, pues en España se calcula que una taza de entre 35-50 ml, compuesta de café tipo arábica y robusta en razón 1:1 y hecho al modo expreso, puede contener entre 95 y 115 mg de cafeína (Porta et al., 1999).

Por tanto, aunque tradicionalmente se han equiparado café y cafeína al hablar de la relación entre consumo de café y salud (y lo relativo al consumo de cafeína como factor de riesgo o protección para la salud debe extenderse al consumo de bebidas que la

Cuadro 1

Aspectos de la salud relacionados con el consumo de café de los que están disponibles estudios epidemiológicos y/o experimentales

- TRASTORNOS CARDIOVASCULARES
  - Hipertensión
  - Trastornos coronarios
- DIABETES TIPO I y II
- CÁNCERES
  - de vejiga
  - de colon y recto
  - de páncreas
  - de ovario
- SALUD REPRODUCTIVA, DESARROLLO EMBRIONARIO Y PARTO
  - malformaciones congénitas
  - bajo peso al nacer
  - aborto
  - afectación de la fertilidad
  - partos de bebé muerto
  - muerte en primer año de vida
- ENFERMEDADES DEGENERATIVAS
  - Alzheimer
  - Parkinson
- ARTRITIS
- FRACTURAS ÓSEAS
- SALUD HEPÁTICA
- TRASTORNOS GASTROINTESTINALES
- SALUD MENTAL

contengan y a otras fuentes de cafeína), para valorar la verdadera dimensión de la incidencia sobre la salud del consumo de café debemos ir más allá de los datos conocidos sobre la cafeína y revisar las evidencias disponibles sobre los demás componentes presentes en la bebida finalmente ingerida. Por ello, en la revisión incorporaremos en cada caso los datos disponibles sobre algunos de estos componentes y mantendremos, por supuesto, los relativos a la cafeína. Es más, raramente se ha identificado con claridad el componente del café relacionado con el riesgo o la protección a la salud de que se trate. Más bien resulta una excepción que el nivel de desarrollo de la investigación experimental haya alcanzado ese punto, de manera que en la mayoría de las ocasiones las relaciones de carácter estadístico que se establecen entre consumo de café y riesgo o protección para la salud son eso, relaciones entre consumo de la bebida como tal y salud. Cuando sea posible identificar el compuesto responsable y, por tanto, perseguir una forma de consumo saludable que lo elimine (por ejemplo, el café descafeinado, el uso de filtros, etc.) será advertido.

#### Consumo de café y salud cardiovascular

La relación entre consumo de café y riesgo cardiovascular figura entre las más estudiadas y fue el primer fenómeno de café y salud en abordarse, puesto que los estudios pioneros datan de la década de los años 60 (Paul *et al.*, 1963). Así, son numerosos los estudios que han abordado la relación entre consumo de café y riesgo coronario, riesgo de hipertensión (a su vez, un importante factor de riesgo cardiovascular y renal), isquemia, infarto, hipercolesterolemia y de incremento en los niveles de homocisteína (también, un importante factor de riesgo cardiovascular y congénito, entre otros), habiéndose publicado revisiones y estudios de metaanálisis que intentan sintetizar los conocimientos disponibles. Igualmente, se ha producido un desplazamiento del interés por el mecanismo responsable del incremento del riesgo, puesto que en un principio se señaló el efecto de la cafeína sobre el sistema cardiovascular como el mecanismo que explicara el riesgo asociado al consumo de café (lo que produjo y continúa produciendo un importante desplazamiento de consumidores hacia el café descafeinado), mientras que los últimos datos señalan el efecto hipercolesterolemizante de ciertos componentes presentes en el café no filtrado como los posibles responsables del mayor riesgo cardiovascular.

Así pues, habida cuenta de la abundante bibliografía disponible, centraremos nuestra atención en los aspectos más importantes de la salud cardiovascular y revisaremos primero las evidencias que señalan al consumo de café como factor de riesgo para trastornos coronarios, para después revisar las evidencias que sobre sus efectos en la tensión arterial, y finalizar con dos de las más recientes líneas de investigación que abordan los efectos hipercolesterolemizante e hiperhomocisteinémico del consumo de café.

#### Consumo de café y riesgo de trastornos coronarios

A partir de la década de los 70 comenzaron a publicarse numerosos estudios epidemiológicos que informaban una relación entre *consumo de café y riesgo de trastorno coronario*, si bien con excesos de riesgo variables según los estudios (p.ej., Grobbee *et al.*, 1990; Rosenberg *et al.*, 1980; Shirlow y Mathers, 1984; Superko *et al.*, 1991; Tuomilehto *et al.*, 1987). Otros estudios no encontraron tal relación; por ejemplo, es el caso de Stensvold *et al.* (1996),

aunque en la población estudiada un cambio en el tipo de café consumido, desde café tipo escandinavo hasta café filtrado, puede ser una explicación de la ausencia de relación. Igualmente, Brown *et al.* (1993) tampoco encontraron relación entre riesgo de trastornos coronarios y consumo de café, aunque su estudio se limitó a personas que consumían café instantáneo, y Kleemola *et al.* (2000) tampoco encontraron incremento del riesgo coronario asociado al consumo de café, aunque sí encontraron que el consumo de café se asocia fuertemente a la prevalencia del tabaquismo y al incremento en los niveles de colesterol sérico, que de por sí son dos importantes factores de riesgo para trastornos cardiovasculares en general y coronarios en particular.

Una revisión sobre 22 estudios (14 estudios de cohortes y 8 de casos y controles) llevada a cabo por Greenland (1993) encontró que todos los estudios de casos y controles y ocho de los estudios de cohortes encontraron un incremento del riesgo de sufrir infarto de miocardio o muerte coronaria, medido en forma de riesgo relativo para los consumidores de 5 tazas diarias en comparación al riesgo relativo de los no consumidores, si bien la ratio mayor encontrada no superó 1,82 para los estudios de casos y controles y 1,72 para los de cohortes. Otro estudio de revisión publicado poco antes (Myers y Basinski, 1992) no encontró un riesgo añadido de importancia utilizando sólo estudios de cohortes, pero este resultado negativo debe ser valorado en base al análisis de sus debilidades metodológicas (ver Greenland, 1993, pp. 372-373).

Además, la relación entre ocurrencia de trastornos coronarios y consumo de café debe tomarse desde una perspectiva a largo plazo, en tanto que existen datos que señalan un descenso en el consumo a partir de los 50 años de edad, y el comienzo de los trastornos coronarios puede coincidir con un patrón de consumo moderado o incluso con su ausencia, aunque también puede haberse dado una historia de consumo elevado cuyos efectos sobre la salud se hayan estado produciendo a lo largo de años (ver, p.ej., Christensen y Murray, 1990; Franceschi, 1993), de tal manera que, cuando algunos estudios no encuentran relación entre trastornos cardiovasculares y consumo de café, ha de comprobarse que no hayan empleado el *consumo reciente* como indicador en lugar del *consumo histórico*. Por otro lado, tampoco la mayoría de los estudios controlan otros posibles cambios en el estilo de vida a lo largo de los años que también podrían contribuir a explicar dichos resultados negativos (ver, por ejemplo, Marchioli *et al.*, 1996). Faltan estudios epidemiológicos que tomen todas estas precauciones y muestren datos más ajustados sobre el nivel poblacional de riesgo para las enfermedades cardiovasculares que representa el consumo de café.

En tanto que la cafeína induce la liberación de catecolaminas y provoca un aumento en la tensión sanguínea, por ésta y otras razones ha estado considerada durante muchas décadas como el mecanismo responsable del aumento del riesgo cardiovascular asociado al consumo de café. Poco a poco los datos han relativizado esta asunción general (p.ej., Newby *et al.*, 1996) y afinado el riesgo asociado al consumo de cafeína. Una de las formas de evitar el riesgo cardiovascular que se ha popularizado y ha sido adoptada por millones de personas a lo largo del mundo es el cambio a café descafeinado, frecuentemente recomendado por los profesionales de la salud como un comportamiento de salud que reduce el riesgo cardiovascular. Esta asunción, a su vez, ha sido últimamente matizada por el descubrimiento de que otros componentes del café, distintos de la cafeína, pueden también estar provocando un incremento del riesgo cardiovascular, con numerosos estudios que

han logrado precisar la relación entre niveles de colesterol y consumo de café que podría subyacer al aumento de riesgo cardiovascular, pero de este fenómeno nos ocuparemos después.

#### Efectos del consumo de café sobre la tensión arterial

Numerosos estudios epidemiológicos han señalado con insistencia la relación entre altos niveles de tensión sistólica y diastólica y riesgo de trastornos coronarios, accidentes cerebrovasculares y fracaso renal, entre otros problemas de salud (ver, por ejemplo, Whelton, 1994), de ahí que cobre interés el estudio de los efectos del consumo de café sobre la incidencia y prevalencia de la hipertensión.

En un metaanálisis que recogía los 11 estudios mejor controlados de los 36 disponibles hasta finales de 1997, Jee *et al.* (1999) encontraron evidencias claras que señalaban el efecto hipertensor del consumo de café. En concreto, hallaron un incremento promedio de 2,4 mmHg (rango 1,0 a 3,7) en la presión sistólica y un incremento promedio de 1,2 mmHg (rango 0,4 a 2,1) en la diastólica, en el grupo de consumidores de café en comparación con los no consumidores para una dosis promedio de 5 tazas/día. Por cada taza de café diaria consumida se producía un incremento de 0,8 mmHg en la presión sistólica y un incremento de 0,5 mmHg en la diastólica. Además, el hecho de que estos datos se acompañen también del hallazgo de un efecto dosis-respuesta y la replicación de los resultados a través de varios tipos de poblaciones (estudios sobre sujetos que consumían un promedio de tazas diarias de café desde 3 hasta 8, y con varios tipos de café), así como su significatividad estadística, permiten señalar la posibilidad de que la asociación consumo de café-incremento de tensión sea de carácter causal, algo que retomaremos más adelante centrado en el análisis de la cafeína. Similares conclusiones se desprenden del artículo de revisión de Nurminen *et al.* (1999), que recoge todos los estudios publicados entre 1996 y 1999, señalando que el efecto hipertensor del consumo de café es mayor en el caso de los sujetos hipertensos.

Varios estudios posteriores a la fecha del metaanálisis han confirmado estas expectativas. Tal es el caso, por ejemplo, de los estudios publicados por Rachima-Maoz, Peleg y Rosenthal (1998) y de Rakic, Burke y Beilin (1999), que tuvieron el valor añadido de emplear medidas ambulatorias de presión arterial; también del estudio experimental de Hartley *et al.* (2000) y del informado por Vlachopoulos *et al.* (2003) y que demuestra el claro efecto sinérgico de riesgo sobre la tensión arterial que ocurre con la mezcla del consumo de café y el tabaquismo. Aunque también se encuentra algún importante estudio prospectivo cuyos resultados no fueron significativos y tampoco mostraron una relación dosis-respuesta (i.e., Klag *et al.*, 2002), e incluso un estudio llevado a cabo en Japón que encontró un descenso en la presión arterial asociado al consumo de café (Wakabayashi *et al.*, 1998).

En cuanto a los mecanismos explicativos del efecto hipertensor del café, la mayoría de los estudios señalan a la cafeína como el agente responsable por su efecto de incremento de la rigidez arterial (particularmente de la tensión sistólica) y el hecho de que el patrón habitual de consumo y la farmacocinética y farmacodinámica de la cafeína provoquen una exposición prolongada del sistema cardiovascular (ver, por ejemplo, James, 1997; Mahmud y Feely, 2001). No obstante, un reciente estudio de Corti *et al.* (2002) amplía el radio de búsqueda del mecanismo responsable al encontrar que el consumo de café descafeinado en personas que habitualmente no toman café también provoca un efecto hiperten-

sor, y explorar los efectos del consumo de café sobre la actividad muscular inervada por el sistema nervioso simpático.

#### Efecto hipercolesterolemiantes del café

Es un hecho confirmado que el consumo de café produce un incremento en los niveles séricos de colesterol total y LDL, habiéndose localizado que los responsables de esta elevación son los alcoholes diterpénicos *cafestol* y *kahweol* (Heckers *et al.*, 1994; van Rooij *et al.*, 1995; Urgert *et al.*, 1995, 1996), y se ha confirmado que el *modo de preparar el café* determina la cantidad en la que se encuentran presentes en la bebida resultante (Gross *et al.*, 1997; Urgert *et al.*, 1995). La investigación avanza también en la búsqueda de los mecanismos a través de los cuales *cafestol* y *kahweol* influyen el metabolismo de los lípidos (ver, por ejemplo, deRoos y Katan, 1999; Weusten-van der Wouw *et al.*, 1994), así como en la determinación de otros posibles efectos sobre la salud humana (para una revisión ver, Urgert, Kosmeijer-Schuil y Katan, 1996).

Numerosos estudios han mostrado que el consumo de cafés que implican un modo de preparación que no hace pasar el líquido resultante a través de un filtro de papel (p.ej., cafés tipo escandinavo, turco y griego, café expreso, café francés o de cafetera, así como el café tipo moca o de cafetera italiana) elevan los niveles de colesterol en humanos (p.ej., Aro *et al.*, 1990; Ruiz del Castillo *et al.*, 1999; Urgert *et al.*, 1996), por cuanto los diterpenos *cafestol* y *kahweol* sólo son retenidos por los filtros de papel. Parece, pues, que *la forma en la que el café es preparado* es una variable crucial para su efecto hipercolesterolemiantes y los consiguientes efectos sobre la salud, en tanto que ha sido reiteradamente comprobado el diferente contenido en alcoholes diterpénicos de las bebidas resultantes de las diferentes formas de preparar el café (ver, al respecto, especialmente Urgert *et al.*, 1995; Gross *et al.*, 1997). Así, las formas de preparación conocidas como escandinava, turca y/o griega, que implican hervirlo directamente sin filtrado del líquido resultante, aparecen como las de mayor contenido en alcoholes diterpénicos; las formas de preparación conocidas como café francés o de cafetera francesa, café expreso o italiano, café moca o de cafetera italiana y café percolator, aparecen como bebidas con un contenido entre moderado y alto en alcoholes diterpénicos, mientras que las formas de preparar el café que implican su paso a través de un filtro de papel aparecen como las más saludables, en la medida que el contenido de diterpenos es muy reducido en comparación con todas las anteriores.

Igualmente, los resultados de los estudios que han investigado la repercusión del consumo de los diferentes tipos de café sobre los niveles en sangre de lípidos responden al anterior perfil de riesgo. El consumo de *café tipo escandinavo y turco/griego* produce el mayor incremento en los niveles de colesterol (p.ej., Jansen *et al.*, 1995; Thompson, 1994), informando incrementos en colesterol total que van desde 0,04 mmol/L (1,5 mgr/dL) hasta 0,5 mmol/L (19 mgr/dL) por taza. Los resultados son menos claros para el *café tipo italiano*, con estudios bien controlados que delatan un efecto hipercolesterolemiantes con efecto dosis/respuesta (dosis de 1-3 tazas/día, 4-5 y más de 6 producen incrementos en colesterol total de 6,1±1,4 mg/dL, 9,9±1,6 mg/dL y 14,8±2,0 mg/dL, respectivamente), y estudios con resultados que indican un menor efecto (p.ej., D'Amicis *et al.*, 1996), e incluso ningún efecto (Sanguigni *et al.*, 1995).

Por otro lado, se ha informado que las formas de consumo de *café filtrado* (cafés elaborados con filtro de papel) producen esca-

so o ningún incremento en colesterol sérico, en la medida que los filtros de papel parecen retener los alcoholes diterpénicos (p.ej., Pirich *et al.*, 1993; Urgert *et al.*, 1996). Aunque también otros estudios han informado datos que contradicen lo anterior, como Fried *et al.* (1992), quienes encontraron que el consumo diario de unas 5 tazas de café filtrado también produjo un incremento de 0,24 mmol/L (9 mg/dL) en el nivel plasmático de colesterol total, y un incremento del 4,7% (0,15 mmol/L) en los niveles de colesterol LDL. Además, el estudio incluyó un período previo de retirada del consumo de café que produjo un descenso en los niveles plasmáticos de colesterol total y de LDL en todos los sujetos participantes. O también Wei *et al.* (1995), quienes llegaron a calcular un incremento en el consumo de una taza de café filtrado al día (140 cc) se asocia a un aumento aproximado de 2/3 mg/dL en colesterol total.

En la misma línea, Førde *et al.* (1985) encontraron que el consumo de café filtrado incrementó el nivel sérico de colesterol total 0,26 mmol/L, en un estudio llevado a cabo con 33 hombres hipercolesterolemiantes, y un incremento aún mayor fue encontrado por Aro *et al.* (1987), quienes informaron de un incremento de 0,43 mmol/L en un estudio con 42 participantes hipercolesterolemiantes, hombres y mujeres, mientras que Pietinen *et al.* (1988), en un estudio epidemiológico llevado a cabo en Bélgica con 18.000 participantes, informaron que el consumo de café filtrado se asocia con niveles incrementados de colesterol total, y Ruiz-Lapuente *et al.* (1995) informan un estudio transversal llevado a cabo en España con 609 mujeres, consumidoras en su mayoría de café filtrado, en el que se observan efectos hipercolesterolemiantes de este tipo de café.

Hechos contradictorios que pueden encontrar explicación en base al *tipo de filtro utilizado*, ya que el estudio de Ruiz del Castillo *et al.* (1999) ha mostrado que algunos filtros de papel sí dejan pasar cantidades apreciables de cafestol y kahweol. Por todo ello, no creemos que sea posible considerar el consumo de café filtrado (muy típico de países anglosajones y también algo frecuente en nuestro país) como una forma de consumo saludable en cualquier caso, sino sólo en el caso de emplear filtros que realmente retengan los alcoholes diterpénicos (como ha demostrado un reciente estudio aún no publicado de Gil Roales-Nieto, Moreno San Pedro y Blanco Coronado, 2001).

En cuanto al consumo de *café descafeinado*, los datos muestran un efecto hipercolesterolemiantes similar al del café cafeinado y dependiente de la forma en la que se prepare (p.ej., Fried *et al.*, 1992; Superko *et al.*, 1991), por lo que el proceso de descafeinado no afectaría al riesgo potencial del café resultante. Finalmente, para el tipo de *café instantáneo* los datos son imprecisos, ya que algunos estudios muestran un ligero efecto hipercolesterolemiantes (p.ej., Miyaque *et al.*, 1999) y otros no encuentran dicho efecto (p.ej., Lancaster *et al.*, 1994).

El efecto de la ingesta de cafestol y kahweol sobre los *niveles colesterolémicos* aparece como permanente, en tanto que numerosos estudios han demostrado cómo los niveles séricos se incrementan con el inicio o el aumento del consumo de café rico en cafestol y kahweol, o de preparaciones que contienen estos productos, y cómo los niveles de colesterol se estabilizan cuando el consumo se estabiliza (p.ej., Urgert *et al.*, 1997; Aro *et al.*, 1990; van Rooij *et al.*, 1995), persistiendo elevados si el consumo de café es elevado; lo que ha llevado a numerosos autores a sostener que el consumo mantenido de cafestol y kahweol, provocado por el consumo de formas de café que los contengan, provoca una *alteración mantenida en el metabolismo del colesterol* (p.ej., Ur-

gert *et al.*, 1996; Weusten-van der Wonw *et al.*, 1994). Si estos datos se confirman, dicha elevación mantenida de los niveles séricos de colesterol puede contribuir a un incremento en el riesgo de trastornos cardiovasculares, en tanto que una elevación del nivel sérico de colesterol entre el 6% y el 10% supone un aumento estimado en el riesgo de trastorno coronario de entre el 12% y el 20% (LRCP, 1984). Los datos disponibles permiten establecer que el nivel sérico de colesterol total se eleva 5 mg/dL por cada 10 mg de cafestol, y 0,9 mg/dL por cada 10 mg de kahweol diarios (Weusten-van der Wow *et al.*, 1994).

Igualmente, varios estudios experimentales han mostrado que el consumo de café no filtrado produce incrementos en las concentraciones séricas de *triglicéridos* (p.ej., Aro *et al.*, 1990; Ahola, Jauhiainen y Aro, 1991), si bien los estudios epidemiológicos y observacionales llevados a cabo hasta la fecha, que han comparado los niveles de triglicéridos en bebedores de café filtrado y no filtrado, no han encontrado excesivas diferencias entre los mismos (p.ej., Weusten-van der Wow *et al.*, 1994). Urgert *et al.* (1996) detectaron un incremento inicial del 26% en los niveles de triglicéridos provocado por el consumo de 5-6 tazas diarias de café no filtrado, pero que en la mayor parte de los casos desapareció con la prolongación del consumo.

En conclusión, parece suficientemente probado que: (1) el café tomado en la mayoría de las formas tradicionales tiene un *efecto hipercolesterolemiantes* debido a la presencia de los alcoholes diterpénicos *cafestol* y *kahweol* en la bebida consumida; (2) que la concentración de estos compuestos en la bebida final consumida depende, en manera crucial, de la *forma específica de preparación del café*. Igualmente, ha sido comprobado que los dos tipos principales de café, arábica y robusta, contienen ambos diterpenos, que igualmente se encuentran universalmente presentes en todas las variedades (deRoos *et al.*, 1997), así como que el proceso de descafeinado no elimina los diterpenos, manteniendo el efecto hipercolesterolemiantes (p.ej., Superko *et al.*, 1991; Urgert *et al.*, 1995); y (3) que la única forma de consumo con un reducido efecto hipercolesterolemiantes es el café filtrado (esto es, cuando en su elaboración pasa a través de un filtro de papel capaz de retener los alcoholes diterpénicos).

#### Efectos del consumo de café sobre los niveles de homocisteína

La homocisteína es un aminoácido constituyente de las proteínas que, en el plasma sanguíneo, es rápidamente oxidada en disulfuro de homocisteína y disulfuro de cisteína-homocisteína, de modo que, al hablar de homocisteína total (tHcy), se incluyen ambas formas derivadas. Tal como señalan Refsum *et al.* (1998), el nivel plasmático o sérico de tHcy es un indicador sensible de las deficiencias en vitamina B12 y folato, y se ha relacionado a numerosos problemas de salud como complicaciones en el embarazo, defectos en el tubo neural, ciertos desórdenes mentales y deterioro cognitivo en la vejez. Además, numerosas evidencias tanto clínicas como epidemiológicas, señalan que un elevado índice de tHcy es un importante e independiente factor de riesgo para la población general asociado a enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y trombosis.

Algunos estudios han señalado que ciertos factores de riesgo asociados al comportamiento, como fumar y consumir café, se asocian a concentraciones elevadas de tHcy, por ejemplo, hasta un 20% superior en consumidores de café frente a no consumidores (p.ej., Nygard *et al.*, 1997; Stolzenberg-Solomon *et al.*, 1999),

aunque también otros estudios no han logrado confirmar esta asociación (p.ej., Nieto *et al.*, 1997), o han encontrado asociaciones no significativas (p.ej., Oshaug, Bugge y Refsum, 1998).

Un primer estudio experimental con 64 sujetos con buen estado de salud, publicado por Grubben *et al.* (2000), vino a confirmar que el consumo de café (en este caso, 1 litro diario de café no filtrado durante 2 semanas que duró el estudio) eleva la concentración en plasma de tHcy alrededor de un 10% (lo que resultaría clínicamente significativo), encontrando además que el efecto del café sobre la homeostasis de la homocisteína es agudo. Similares hallazgos reportó el estudio de Urgert *et al.* (2000) con sujetos que se abstuvieron de todo consumo de café durante 4 semanas en la primera fase del estudio y consumieron 1 litro de café filtrado durante otras 4 semanas en la segunda. El consumo de café elevó las concentraciones de tHcy en 24 de los 26 participantes y en un promedio del 18%. También el estudio posterior de Christensen *et al.* (2001) confirmó, en sujetos consumidores habituales de café con un consumo promedio de 4 tazas al día, que la abstención de café durante 6 semanas producía un descenso en las concentraciones de tHcy de aproximadamente un 11% como promedio.

El mecanismo responsable de este efecto hiperhomocisteínico del café permanece sujeto a exploración y discusión, puesto que se han sugerido varias posibilidades sin que los datos sean concluyentes. Algunos autores han propuesto recientemente que la cafeína es la responsable del incremento (p.ej., Verhoef *et al.*, 2002), mientras otros señalan al ácido clorogénico presente en el café como el responsable (p.ej., Olthof *et al.*, 2001), y con todo no es posible descartar que ambos compuestos sean conjunta y parcialmente responsables.

Parece, por tanto, suficientemente probado que el consumo de café, tanto filtrado como no filtrado, pueda tener un efecto hiperhomocisteínico, lo que sería un importante factor de riesgo general para los trastornos cardiovasculares, aunque queda por precisar el detalle y los términos de tal riesgo; por ejemplo, su alcance o traducción clínica, los mecanismos responsables y la relación dosis-efecto.

#### Conclusiones sobre consumo de café y riesgo cardiovascular

En el Cuadro 2 se recoge el resumen de las evidencias disponibles sobre la relación entre consumo de café y salud cardiovascu-

lar y que hemos revisado en detalle a lo largo de las páginas anteriores. Parece probado que el consumo de café sea un factor de riesgo a tener en cuenta por sus efectos sobre la tensión arterial y de tipo hiperhomocisteínico e hipercolesterolemiantes, si bien en el último caso la relación se restringe al consumo de café no filtrado. Además, en los tres casos existen importantes evidencias sobre los mecanismos responsables del efecto, de modo que cabe la posibilidad de modificar los patrones de consumo hacia formas más saludables (café descafeinado y café filtrado). La relación entre consumo de café y riesgo cardiovascular en forma de trastornos coronarios parece, sin embargo, sólo probable y tampoco está claro el mecanismo responsable del efecto cuando éste se ha encontrado, apareciendo evidencias acerca de los efectos cardiovasculares directos de la cafeína y también sobre el efecto indirecto en los niveles de lípidos provocado por los diterpenos, pero ambos no resultan excluyentes, aunque mayor información es necesaria para precisar el alcance del riesgo.

#### Café y diabetes

El consumo de café ha sido considerado tanto un riesgo como un factor protector para la diabetes, y en ambos casos el estado del conocimiento y la contundencia de los datos disponibles distan de ser concluyentes, de ahí que la polémica se mantenga sobre la conveniencia o no del consumo de café en pacientes diabéticos y en individuos con riesgo incrementado de desarrollar diabetes.

Por un lado, datos de estudios con animales han indicado que las metilxantinas están implicadas en la regulación de la glucosa mediada por la insulina y en el efecto de la insulina en los tejidos adiposo y muscular. Por ejemplo, Crist, Xu, LaNoue y Lang (1998) encontraron efectos tisulares específicos de la cafeína sobre la función de la insulina en ratas Zucker obesas, puesto que la cafeína inhibía la captación de glucosa en el tejido adiposo y la facilitaba en la musculatura esquelética. Antes que esto, ya se conocían algunos estudios con voluntarios no diabéticos que encontraron tanto un deterioro en la tolerancia a la glucosa (Jankelson *et al.*, 1967; Wachmann *et al.*, 1970), como un aumento del nivel de glucosa en sangre contingentes a ingesta de café en la segunda, tercera y cuarta horas tras la sobrecarga (Pizziol *et al.*, 1998). Con sujetos humanos, un reciente experimento de Keijzers *et al.* (2002)

Cuadro 2  
Resumen de las evidencias disponibles sobre la relación entre consumo de café y salud cardiovascular

Aspectos de la salud cardiovascular	Tipo de relación encontrada	Tipo de estudios disponibles	Nivel de evidencia disponible	Agente o mecanismo responsable del efecto
Trastornos coronarios	Factor de riesgo dependiente de la dosis	- Casos y controles - Cohortes	Relación probable	Cafeína Cafestol y Kahweol
Tensión arterial	Factor de riesgo	- Casos y controles - Cohortes - Clínicos - Experimentales	Relación probada	Cafeína
Efecto hipercolesterolemiantes	Factor de riesgo asociado a la forma de consumo	- Casos y controles - Cohortes - Experimentales	Relación probada	Cafestol y Kahweol
Efecto hiperhomocisteínico	Factor de riesgo	- Casos y controles - Cohortes - Experimentales	Relación probada	Cafeína Ácido clorogénico

con 12 voluntarios no diabéticos, puso de manifiesto que la toma de cafeína en dosis diarias similares a las proporcionadas por un consumo moderado de café, redujo la sensibilidad a la insulina, efecto reductor que los autores explican por el aumento de los niveles plasmáticos de epinefrina y ácidos grasos libres que provoca el consumo de cafeína. Específicamente, en este estudio se informa que el suministro de cafeína por vía intravenosa a dosis que producen niveles en plasma de aproximadamente 30  $\mu\text{mol/l}$  reduce la sensibilidad a la insulina aproximadamente un 15%. Otros estudios con sujetos humanos confirman el efecto inhibitorio de la cafeína sobre la captación de glucosa. Por ejemplo, Greer, Hudson, Ross y Graham (2001) han encontrado un efecto reductor de la cafeína sobre la captación general de glucosa de hasta un 24% y un descenso en el almacenamiento de hidratos de carbono del 35%. Igualmente, Thong *et al.* (2002) hallaron un 30% de reducción en la captación general de glucosa para una dosis de cafeína equivalente a 3-4 tazas diarias de café, y un descenso aún mayor en la captación muscular específica, puesto que en la musculatura de la pierna se redujo en aproximadamente un 55% la captación de glucosa en reposo y en un 51% en ejercicio, lo que indicó que la presencia de cafeína altera los efectos beneficiosos del ejercicio sobre la acción muscular de la insulina.

Estos estudios pioneros trazarán probablemente una línea de trabajo que en los próximos años ofrecerá respuestas a los numerosos interrogantes que actualmente se plantean sobre la importancia clínica de estos hallazgos en la prevención y tratamiento de la diabetes mellitus (ver, al respecto, los comentarios críticos de Biaggioni y Davis, 2002), en especial la diabetes tipo 2, más relacionada con el fenómeno de resistencia insulínica.

De hecho, los datos sobre un efecto inhibitorio de la cafeína sobre la captación de glucosa por los tejidos contrastan con los ofrecidos por Naismith *et al.* (1970), quienes, en un estudio de intervención con voluntarios no diabéticos, encontraron que el aumento del consumo de café durante un período de 14 días provocaba una reducción en los niveles plasmáticos de glucosa en ayunas, mientras que su sustitución por café descafeinado durante un subsiguiente período de 20 días no afectó a los niveles de glucosa. Una de las explicaciones posibles a estos hechos puede estar relacionada con el desarrollo de tolerancia a la cafeína, aspecto importante si tenemos en cuenta que los estudios anteriores exploran fenómenos agudos del consumo de cafeína, mientras que el de Naismith *et al.* (1970) al prolongarse a lo largo de dos semanas tendría más relación con un consumo crónico de cafeína.

Por otro lado, también existen datos provenientes de ciertos estudios con animales que indican tanto un efecto estimulador de la cafeína sobre la secreción de insulina (p.ej., Shi, 1997), como un efecto de aumento de la lipólisis (p.ej., Spriet *et al.*, 1992). Igualmente, con sujetos humanos también se han informado hallazgos que indicarían un posible efecto beneficioso de la cafeína y/o el café sobre el metabolismo en pacientes diabéticos. Por ejemplo, Feinberg *et al.* (1968) encontraron en voluntarios no diabéticos una respuesta al test de sobrecarga oral de glucosa que indicaba una hora después de la sobrecarga unos valores de glucosa en sangre menores cuando la sobrecarga de glucosa se administraba con café.

Datos que respaldarían los hallazgos de dos estudios epidemiológicos recientemente informados y realizados uno en Japón con pacientes diabéticos y otro en Holanda sobre una cohorte en la que se registró la incidencia de nuevos casos de diabetes tipo 2. En el primero de los estudios (Isogawa *et al.*, 2003), llevado a cabo sobre una muestra de 4.620 sujetos con edad comprendida entre los

40 y 50 años, los datos revelaron que el consumo de café estuvo inversamente asociado con la prevalencia de hiperglucemia en ayunas, asociación que no se encontró para el consumo de otras bebidas con cafeína como son el té verde (bebida muy típica en Japón), el té negro o el té chino. Estos datos señalan una posible función hipoglucemiante del consumo de café encontrada en una muestra de pacientes diabéticos, lo que añade validez ecológica al dato.

El segundo de los estudios mencionados, un estudio epidemiológico llevado a cabo en Holanda sobre una cohorte de 17.111 sujetos entre 30 y 60 años de edad (van Dam y Feskens, 2002), ha señalado la posibilidad de que el consumo de café sea un factor de protección contra el riesgo de padecer diabetes tipo 2. Los resultados de este estudio indicaron que el consumo de café más elevado se asociaba con un menor riesgo de padecer diabetes tipo 2, relación que se mantiene después de ajustar los datos a todas las variables que puedan enmascarar o confundir la asociación encontrada. De hecho, el riesgo de padecer diabetes tipo 2 descendía en una manera gradual de acuerdo al incremento en el consumo diario de café (por ejemplo, el riesgo relativo fue de 0,50 [IC 95% 0,35-0,72] para el subgrupo que consumía diariamente 7 o más tazas de café frente al que consumía 2 o menos tazas diarias). Como hipótesis alternativa a la acción de la cafeína, los autores señalan que este efecto protector puede estar relacionado con los efectos metabólicos de ciertos componentes del café, como el ácido fenol clorogénico y el magnesio. De hecho, Clifford (2000) ya informó que el ácido fenol clorogénico reduce la absorción intestinal de la glucosa y el estrés oxidativo celular, y también Arion *et al.* (1997) habían informado que inhibe la hidrólisis de la glucosa-6-fosfato, lo que podría reducir la liberación de glucosa por el hígado. Igualmente, Salmeron *et al.* (1997) informaron que la toma de magnesio mejora la sensibilidad tisular a la insulina y su secreción, habiendo sido asociada con un menor riesgo de padecer diabetes tipo 2. El consumo de café, como fuente muy rica en ácidos clorogénicos y gran aportador de magnesio que es, recogería las ventajas para la salud descritas para estos compuestos.

Muy recientemente un nuevo estudio epidemiológico ha venido a confirmar los datos aportados por Van Dam y Feskens (2002). En efecto, Salazar-Martínez *et al.* (2004) han informado de los resultados de un estudio prospectivo de cohorte realizado en USA y en el que participaron una amplia muestra de 51.529 hombres profesionales de la salud (médicos generales y de diferentes especialidades, dentistas, optometristas, osteópatas, farmacéuticos y veterinarios), con edades comprendidas entre los 40 y los 75 años y con un seguimiento de 18 años, y otra muestra mayor de 121.700 mujeres enfermeras con edades entre los 30 y los 55 años y un seguimiento del mismo período durante el que se evaluó la incidencia de diabetes tipo 2 y el consumo de café normal y descafeinado, entre otras muchas medidas de salud.

Los resultados indicaron que en el período de seguimiento aparecieron 1.333 nuevos casos de diabetes tipo 2 entre los hombres y 4.085 casos entre las mujeres. La relación entre consumo de café y riesgo de diabetes tipo 2 indicó para ambos grupos que, tras el ajuste de los datos en función de la edad y del índice de masa corporal, el consumo de café se mostraba significativamente asociado a un menor riesgo, con una clara relación dosis-respuesta (en la muestra de hombres, riesgos relativos para el consumo de 1-3, 4-5 y más de 6 tazas al día de 0,92, 0,70 y 0,46, respectivamente; en la muestra de mujeres, riesgos relativos para idénticos consumos de 0,90, 0,67 y 0,75, respectivamente). Igualmente, se encontró una relación más modesta entre consumo de café descafeinado

y menor riesgo de diabetes tipo 2 (en la muestra de hombres, riesgos relativos para el consumo de 1-3 y más de 4 tazas al día de 0,88 y 0,69, respectivamente; en la muestra de mujeres, riesgos relativos para idénticos consumos de 0,82 y 0,83, respectivamente).

Esto implica una replicación y extensión de los hallazgos de van Dam y Feskens (2002), con la necesidad de explicar el posible mecanismo de actuación a la luz de estos datos que incluyen también el consumo de café descafeinado. Los autores señalan la posibilidad de que sean algunos componentes del café presentes en el café descafeinado, como son el potasio y el magnesio, la niacina, algunos de los antioxidantes como los tocoferoles y el ácido fenol clorogénico, citando en favor de esta hipótesis algunos estudios que han señalado la asociación con un menor riesgo de diabetes tipo 2 de las dietas que contienen estos elementos (p.ej., Meyer *et al.*, 2000; Salmerón *et al.*, 1997).

Por otro lado, los hallazgos de los estudios epidemiológicos revisados se pueden ver confirmados y ampliados en el estudio experimental publicado por Johnston, Clifford y Morgan (2003), cuyo objetivo era investigar el efecto modulador de los ácidos clorogénicos sobre la captación celular de glucosa y la secreción de insulina en sujetos humanos. El estudio, llevado a cabo con 9 sujetos voluntarios no diabéticos que consumieron una sobrecarga de glucosa de 25 gr disuelta bien en agua (condición control), bien en un café normal o descafeinado (condiciones experimentales), indicó que las diferencias en niveles plasmáticos de glucosa e insulina confirman la potente acción de la cafeína y sugieren que el ácido clorogénico puede tener un efecto antagonista sobre el transporte de glucosa a nivel intestinal, emergiendo una nueva función del mismo consistente en atenuar las tasas de absorción intestinal de glucosa y desplazar el lugar de absorción de la glucosa a partes más distales del intestino. Ello añade nuevas perspectivas al consumo de café como un factor regulador del metabolismo de la glucosa que tendría efectos beneficiosos para los pacientes diabéticos, tomado aisladamente. Finalmente, una nueva línea de investigación sobre los mecanismos subyacentes al efecto potenciador de la acción de la insulina por el café es la abierta por Shearer *et al.* (2003), que vincula dicho efecto a los quinolactones no ácidos (o *quinides*) que se forman a partir de los ácidos clorogénicos en el proceso de tostado de los granos.

Con todo, la cuestión sigue abierta a debate en tanto que algunos estudios epidemiológicos no han confirmado el efecto protector del consumo de café sobre el riesgo de padecer diabetes. Tal es el caso del estudio informado por Reunamen, Heliövara y Aho (2003) llevado a cabo en Finlandia (con una tasa de consumo de café a la cabeza de todos los países) sobre una muestra de 19.518 personas mayores de 20 años, en el que no encontraron diferencias en riesgo de padecer diabetes en base al consumo de café. O el caso del estudio prospectivo que desarrollaron Knowler, Pettitt, Saad y Bennett (1990) y que evaluó la aparición de diabetes tipo 2 a lo largo de un determinado período de tiempo (seguimiento medio de 11 años, rango 1-23 años), no encontrando diferencias significativas en desarrollo de diabetes en función del consumo de café.

#### Consumo de café y riesgo de cáncer

La posible relación entre consumo de café y el riesgo de padecer cáncer ha sido un tema ampliamente estudiado y del que se disponen numerosos artículos que informan tanto de estudios experimentales con animales como de estudios epidemiológicos de todo tipo con humanos. Estos estudios se han ocupado de nume-

rosos tipos de cáncer, entre ellos cánceres de vejiga y tracto urinario, colorrectal, de páncreas, de ovario, de testículos y próstata, de esófago y estómago, de faringe y de mama. Teniendo en cuenta que una exhaustiva revisión de esta bibliografía ya es tema suficiente, por sí solo, para cubrir un artículo monográfico, nos limitaremos a señalar el estado del conocimiento y a comentar brevemente los principales estudios para cada caso.

Téngase en cuenta que el estudio de la relación entre consumo de café y los numerosos tipos de cánceres es un tema arduo y parsimonioso en su abordaje. Como señalan Porta *et al.* (1999), en el café tostado se han identificado varios cientos de compuestos, muchos de los cuales pueden actuar en diversas maneras sobre la génesis del cáncer. Por ejemplo, como mutágenos directos, como es el caso del metilglioxal, como moduladores de los efectos de otros carcinógenos, como son los casos de la cafeína y la teobromina, o afectando a algunos de los procesos de transformación celular y de progresión tumoral. A ello debemos añadir las evidencias experimentales ya disponibles de los efectos inhibitorios de la cafeína sobre la reparación del daño en el ADN causado por mutágenos químicos (NAS, 1982).

Paradójicamente también han sido informados posibles efectos protectores del consumo de café sobre el desarrollo de ciertos cánceres, y de una manera que induce al desconcierto, puesto que los mismos mecanismos por los que el consumo de café se convierte en un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares (el incremento de los niveles de colesterol que hemos revisado) actúan también como protector del cáncer de colon (NAS, 1982). En efecto, se dispone de estudios experimentales que anuncian posibles efectos protectores del café sobre la génesis de cáncer (ello al margen de que para ciertos cánceres los estudios epidemiológicos ya señalan un posible efecto protector), y que el lector interesado puede revisar en un estudio reciente de Cavin *et al.* (2003), autores que además confirman en su estudio que los diterpenos cafestol y kahweol pueden servir como protectores del desarrollo de carcinogénesis en varios tejidos corporales, algo que ya venía siendo explorado anteriormente (p.ej., Lam, Sparnins y Wattenberg, 1982; Miller *et al.*, 1988).

Por tanto, dada la amplia bibliografía disponible y los numerosos tipos de cáncer que han sido estudiados, circunscribiremos nuestro recorrido a los tipos más importantes y a aquellos en los que la relación haya sido más profusamente estudiada, estando entre ellos los cánceres de vejiga, colon y recto, páncreas, ovario, testículos y próstata, intentando determinar el tipo de relación encontrada para cada caso, esto es, si el consumo de café aparece como factor de riesgo o de protección para el desarrollo de cáncer.

#### Cáncer de vejiga

Existen numerosos estudios que se han ocupado de los posibles efectos del consumo de café sobre el riesgo de padecer cáncer de vejiga. Una revisión de los estudios de casos y controles (el tipo más frecuente de estudio) publicada por Viscoli, Laschs y Horwitz (1993) y que recogía 35 estudios publicados hasta 1992, informaba que los datos disponibles hasta entonces no sugerían una asociación entre consumo de café y riesgo de cáncer de vejiga tanto en hombres como en mujeres de significación clínica (odds ratio de 1,14 en hombres y de 1,03 en mujeres), resultados muy similares a los que obtuvo un nuevo estudio de metaanálisis más reciente sobre 34 estudios de casos y controles y 3 estudios de seguimiento, en el que Zeegers, Tan, Goldbohm y van den Brandt

(2001) informan de odds ratio de 1,26 para los estudios sólo con hombres como sujetos (IC 95% 1,09-1,46), y de 1,08 para los estudios con mujeres como sujetos (IC 95% 0,79-1,46), mientras que la odds ratio para los estudios que combinan ambos sexos fue de 1,18 (IC 95% 1,01-1,38). Estas cifras traducidas a incremento de riesgo supondrían un incremento del riesgo de aproximadamente el 20% según los autores.

Varios estudios posteriores a estos metaanálisis han continuado explorando la relación entre riesgo de cáncer de vejiga y consumo de café. Un estudio llevado a cabo en Italia por Donato *et al.* (1997) encontró un aumento del riesgo de cáncer asociado al consumo de café en un estudio con 172 casos de incidencia y 578 controles. La asociación se encontró para ambos sexos y en una secuencia de riesgo propia de una relación dosis-respuesta (la odds ratio para un consumo de entre 1 y 2 tazas de café diarias fue de 2,3, mientras que para un consumo de entre 3 y 4 tazas diarias fue de 2,8, y de 4,5 para más de 5 tazas al día), siendo incluso más fuerte para no fumadores que para fumadores (fumar es considerado como el principal factor de riesgo para este tipo de cáncer). Este estudio replicaba los hallazgos de otros tres estudios de casos y controles previos llevados a cabo en España, Francia y USA que también encontraron dicha asociación entre consumo de café y aumento del riesgo (i.e., Momas, Daures, Festy, Bontoux y Greymy, 1994; Pujolar *et al.*, 1993; Vena *et al.*, 1993), y de dos estudios prospectivos desarrollados en Hawái (USA) y en Noruega que encontraron un mayor riesgo en hombres en el primer caso y tanto en hombres como en mujeres en el segundo, aunque no se encontró en ningún caso una secuencia de riesgo dosis-respuesta (i.e., Chyou, Nomura y Stemmermann, 1993; Stensvold y Jacobsen, 1994).

Un amplio estudio que combinó los datos de 10 estudios previos con 564 casos y 2.929 controles llevados a cabo en Dinamarca (1), Alemania (3), Grecia (1), Francia (1), Italia (2) y España (2), mostró, en primer lugar, que los bebedores de café no presentan mayor riesgo de cáncer de vejiga que los no bebedores para consumos moderados e incluso elevados, y también que sólo a partir de un consumo de café de 10 o más tazas diarias aparecía un exceso de riesgo, con todo no demasiado elevado (odds ratio de 1,8; IC 95% 1,0-3,3).

Más aun, el hallazgo justamente contrario que muestra cómo el consumo de café puede ser un factor de protección para el riesgo de cáncer de vejiga, ha sido también encontrado en un estudio de López Abente y Escolar (2001), quienes en un reanálisis de datos disponibles de un estudio epidemiológico llevado a efecto en los años 80 en los hospitales de cinco provincias de nuestro país (Barcelona, Cádiz, Guipúzcoa, Madrid y Vizcaya) ha indicado un posible efecto protector del consumo de café sobre el riesgo de cáncer de vejiga. En concreto, los resultados mostraron que el consumo de café parecía atenuar el riesgo de padecer cáncer de vejiga en fumadores, efecto protector del café que también ha sido informado en otros estudios sobre cáncer de colon y de hígado, como veremos más adelante. Además, este efecto de atenuación de la cafeína sobre los efectos carcinogénicos de la nicotina y otros productos del tabaco ha sido comprobado en estudios con animales que han comprobado la inhibición del proceso de proliferación celular y de las metástasis en melanomas (p.ej., Lentini *et al.*, 1998).

Y, por último, un reciente estudio prospectivo de cohorte llevado a cabo en Holanda (Zeegers, Dorant, Goldbohm y van den Brandt, 2001) sobre 120.852 sujetos entre 55 y 69 años de edad con 569 casos de cáncer de vejiga y 3.123 miembros de la subcohorte, informa datos que ayudan a confundir un poco más el hori-

zonte, ya que sus resultados indican que para los hombres que consumen menos de 2 tazas de café al día el riesgo relativo de desarrollar cáncer fue de 0,89 (IC 95% 0,51-1,5), mientras que se incrementa hasta 1,3 (IC 95% 0,51-1,5) para quienes consumían más de 7 tazas diarias, sin que se aprecie un incremento dosis-respuesta. Sin embargo, para las mujeres la asociación consumo de café-riesgo de cáncer fue la contraria, puesto que para un consumo de menos de 2 tazas diarias el riesgo relativo fue de 1,2 (IC 95% 0,56-2,7) y desciende hasta 0,36 (IC 95% 0,18-0,72) para las mujeres que consumían 5 o más tazas de café diarias.

Disponer de estudios epidemiológicos que señalan tanto la posibilidad de que el consumo de café sea un factor de riesgo para el cáncer de vejiga como que sea un factor protector resulta un bagaje un tanto descorazonador para tratar de desbrozar la verdadera dimensión de los hechos y en qué medida una de las dos posibilidades es la real, aunque bien podría suceder que ninguna de las dos lo fuera. El caso es que, en estos momentos, la clave investigadora en este ámbito pasa por intentar aclarar las razones de datos tan contradictorios. Algunas se han apuntado ya y tienen que ver con las diferencias entre los estudios en muestras y contextos y, cómo no, con su nivel de control metodológico. Así, Donato *et al.* (1997) han señalado que los resultados contradictorios pueden bien ser explicados por el tipo de café consumido, en la medida que cafés tipo moca y expreso más corrientes en Europa meridional son bien diferentes de los cafés tipo americano y del café típicamente consumido en los países nórdicos. Los mismos autores han señalado posibles diferencias entre las diferentes poblaciones estudiadas en susceptibilidad a los carcinógenos de la vejiga, a lo que suman el efecto sinérgico de factores de riesgo como fumar y consumir alcohol, que no siempre han sido aislados en los estudios, como tampoco se ha controlado a menudo el tipo de profesión u ocupación de los sujetos para intentar aislar factores de riesgo asociados a determinadas condiciones laborales y/u ocupaciones. Los resultados, pues, parecen poco claros, aunque señalan la posibilidad de que estudios más refinados precisen el alcance del riesgo de cáncer de vejiga asociado al consumo de café.

#### Cáncer colorrectal

La relación entre el consumo de café y el desarrollo de cáncer colorrectal resulta de enorme interés porque se trata de una de las bebidas más consumidas diariamente en el mundo y uno de los tipos de cánceres más frecuentes en los países en desarrollo y entre los más frecuentes en los países occidentales (en España está considerado el segundo tipo de cáncer en frecuencia tanto en hombres como en mujeres). Desde los años 70 del pasado siglo varios estudios epidemiológicos han señalado que el consumo de café se asocia con un menor riesgo de desarrollar cáncer de colon. El primer estudio en señalar esta asociación fue el estudio de casos y controles desarrollado por Bjelke (1974) en Noruega y USA sobre 162 y 259 casos, respectivamente; hallazgo que fue replicado por varios estudios similares sobre la misma época (p.ej., Abu-Zeid, Choi y Hsu, 1981; Jacobsen *et al.*, 1987). Pronto surgieron también estudios que no encontraron dicha relación (p.ej., Dales *et al.*, 1979; Nomura, Heilbrun y Stommermann, 1986), e incluso dos estudios que encontraron lo contrario, señalando que el consumo de café aparecía como factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de colon (i.e., Phillips y Snowdon, 1985; Slattery *et al.*, 1990), si bien se trata de estudios llevados a cabo sobre una muestra de fieles de la *Iglesia Adventista* y de la *Iglesia de los Santos de los Últimos*

Días, poblaciones con un muy bajo riesgo para cánceres colorrectales, y para quienes resulta preceptivo un estilo de vida «saludable» exento de ciertos factores de riesgo de este tipo de cánceres (consumo elevado de carne, consumo de alcohol y fumar, principalmente) entre los que se incluye la toma de cualquier tipo de estimulantes como los son las bebidas con cafeína y el propio café. En estas condiciones, un consumo de café incluso tan moderado como una o dos tazas diarias, como es el mostrado por el subgrupo de sujetos de este estudio que mostraron un incremento del riesgo de cáncer, puede ser más el reflejo de una tipología de sujeto particular que el efecto del consumo de café *per se*. Esto es, cabría deducir que, del mismo modo que estos sujetos muestran un consumo muy moderado de café en contra de los preceptos de su fe, también podría sospecharse que muestren un consumo aunque sea moderado del resto de factores de riesgo asociados al cáncer, algo que no se delimitó en los citados estudios, y que podría ser la razón del pequeño incremento del riesgo de cáncer para este subgrupo de consumidores de café.

Un estudio de metaanálisis que recoge todos los estudios publicados hasta 1997 y llevados a cabo en 10 diferentes países encontró un curioso contraste entre los hallazgos informados en función del tipo de estudio (Giovannucci, 1998). Así, mientras que de los 12 estudios de casos y controles se dedujo un descenso en el riesgo de padecer cáncer asociado al consumo de café (riesgo relativo de 0,72, IC 95% 0,61-0,84) con alta significatividad ( $p < 0.001$ ), de los 5 estudios de cohorte incluidos en el metaanálisis no pudo deducirse evidencia de que el consumo de café tuviera un efecto protector (riesgo relativo de 0,97, IC 95% 0,73-1,29). Considerados el conjunto de todos los estudios podría señalarse que el consumo de aproximadamente 4 tazas de café al día estaría asociado a un riesgo de padecer cáncer colorrectal un 24% inferior al que presentan aquellos que nunca han consumido café o lo hacen raramente.

Las razones de esta diferencia en los resultados en función del tipo de estudios no han sido exploradas, pero una posible explicación alude a los cambios en el consumo de café que pueden ocurrir a lo largo de los estudios prospectivos, y que podrían enmascarar la relación en este tipo de estudios si se toma como referencia el consumo al final del seguimiento. Y en esta dirección habría que investigar puesto que los resultados de los estudios que muestran el factor protector resultan más consistentes y sistemáticos. De hecho, los estudios posteriores al metaanálisis referido continúan indicando el mismo tipo de efecto. Así se indica, por ejemplo, en el estudio de casos y controles informado por Slattery, Caan, Anderson y Peter (1999) sobre una amplia muestra de 1.993 casos de cáncer de colon y 2.410 controles en tres estados de USA (California, Utah y Minnesota), que señala un descenso del riesgo de cáncer asociado al alto consumo de café (odds ratio 1,32, IC 95% 1,02-1,67).

Y lo mismo cabe decir del amplísimo estudio de casos y controles informado por Tavani *et al.* (1997), estudio llevado a cabo en Italia sobre una muestra de 2.166 casos de cáncer de colon y 1.364 casos de cáncer de recto y 7.057 controles, y que encontró un menor riesgo de cáncer de colon en consumidores de 4 o más tazas diarias de café (odds ratio 0,73, IC 95% 0,60-0,89), con una tendencia riesgo-dosis de café significativa, aunque esto mismo no se halló para el cáncer de recto.

Ahora bien, para mantener la polémica viva lo mismo cabría decir de los estudios de cohorte, puesto que los nuevos estudios prospectivos de cohorte continúan sin encontrar evidencias de efecto protector (p.ej., Hartman *et al.*, 1998; Terry, Bergkvist,

Holmberg y Wolk, 2001), replicando los resultados de los estudios de cohorte previos. Tomando el más reciente de ellos, en un estudio llevado a cabo en Suecia sobre una cohorte de 61.463 mujeres de edades comprendidas entre los 40 y los 74 años, y un seguimiento promedio de 9,6 años, Terry *et al.*, (2001) no encontraron evidencias de asociación entre consumo de café y reducción del riesgo de cánceres colorrectales para consumos de café ni moderados ni elevados.

Giovannucci (1998) recoge tres posibles mecanismos explicativos del efecto protector del café sobre el riesgo de cáncer, el primero de los cuales establece que el efecto antimutagénico del café sería el responsable del menor riesgo de cáncer; efectos antimutagénicos que tanto para el café como para la cafeína son sobradamente conocidos y afectan a numerosos tipos de microorganismos, aunque para este tipo de cáncer se ha señalado específicamente la capacidad antimutagénica del café sobre las aminas heterocíclicas que se forman durante el cocinado de la carne y a las que se relaciona con la carcinogénesis de colon. El segundo posible mecanismo se basa en la influencia del consumo de café sobre los niveles fecales de colesterol, ácidos biliares y sus metabolitos, que se han asociado a carcinogénesis de colon en estudios con animales, mientras que el tercer posible mecanismo tiene que ver con el aumento de la motilidad colónica provocada por el consumo de café.

Finalmente, un nuevo mecanismo explicativo del efecto protector ha sido recientemente sugerido por Somoza, Lindenmeier, Wenzel, Frank, Erbersdobler y Hofmann (2003), consistente en la acción de un compuesto antioxidante denominado *metilopiridinio*, que se encuentra casi exclusivamente en el café y sus derivados, y se forma durante el proceso de tostado a partir del precursor presente en los granos crudos del café, un alcaloide denominado trigonelina. Si bien, hasta el momento, la única evidencia es de tipo experimental, al haber encontrado en animales de laboratorio que el metilopiridinio estimulaba la actividad de enzimas de la fase II del proceso de detoxificación hepática que se tienen por protectores contra el cáncer de colon.

#### Cáncer de páncreas

El cáncer de páncreas es un tipo de cáncer altamente agresivo y prácticamente incurable, del que se conoce relativamente poco sobre sus factores de riesgo, estando hasta la fecha determinado sólo el tabaquismo como un factor de riesgo contrastado y manteniéndose aún la polémica sobre si el consumo de café es o no un factor de riesgo para este tipo de cáncer. Habida cuenta de la extrema peligrosidad de esta enfermedad merece la pena detenerse sobre las evidencias que señalan la relación entre consumo de café y cáncer de páncreas.

El primer estudio en señalar una relación entre café y cáncer de páncreas fue el publicado por MacMahon *et al.* (1981). Un estudio de 369 casos y 644 controles desarrollado en USA y que informó de una fuerte asociación ( $p < 0.001$ ) en ambos sexos, con un riesgo relativo para los consumidores de 3 o más tazas de café al día de 2,7 (IC 95% 1,6-4,7).

Poco tiempo después se publicaba la primera revisión de las evidencias disponibles, LaVecchia *et al.* (1987) informan que los datos agregados de los nueve estudios publicados hasta la fecha señalaban un incremento del riesgo de padecer cáncer de páncreas asociado al consumo de café. En concreto, para consumidores de 1 a 5 tazas de café al día la odds ratio agregada fue de 1,3 (IC 95% 1,1-1,6) y de 1,6 para los consumidores de más de 5 tazas al día

(IC 95% 1,3-2,0), aunque no en todos los estudios se controló el efecto de fumar. Una revisión posterior de los estudios disponibles hasta 1990 llevada a cabo por la *World Cancer Research Found International* no encontraba evidencias de posible relación entre café y cáncer de páncreas en 9 estudios de cohorte y 20 de un total de 26 estudios de casos y controles. Tampoco la hallaron en ninguno de los 8 estudios de casos y controles que estudiaron el consumo de café descafeinado. Sin embargo, algunos de los estudios revisados sí mostraron evidencias de un mayor riesgo (AIFCR, 1997). Por último, un año después un grupo de expertos concluía que las evidencias sobre el riesgo carcinogénico del café para el páncreas es «inadecuado [puesto que] los datos sugieren que la relación entre consumo elevado de café y cáncer de páncreas es débil, aunque la posibilidad de que ésta se deba a sesgos en los estudios o a otros factores es factible» (IARC, 1991).

Específicamente, desde 1981 hasta 1991 se publicaron hasta 20 estudios que no hallaron evidencias de relación entre café y cáncer de páncreas, incluyendo estudios de casos y controles y prospectivos, aunque, por otro lado, dos estudios encontraron que también el consumo de café descafeinado se asociaba a un riesgo incrementado de cáncer de páncreas.

Desde entonces, y centrándonos en los estudios más recientes y con mejor control metodológico, la polémica continúa abierta porque se ha sucedido la publicación de estudios que confirman la relación y de otros que confirman la ausencia de relación. Entre los primeros, por ejemplo, los estudios de Harnack *et al.* (1997) y Porta *et al.* (1999) —estudio este último que ha provocado una ferviente polémica e introducido un nuevo componente en la discusión, las mutaciones *K-ras*, algo que retomaremos—. Entre los segundos, por ejemplo, Partanen *et al.* (1995) y Michaud *et al.* (2001). El estudio de cohorte de Harnack *et al.* (1997) se desarrolló en USA con una muestra de 33.976 mujeres, encontrando incrementos de riesgo estadísticamente significativos asociados al consumo de café e independientes de variables como la edad o fumar. En concreto, el riesgo de padecer cáncer para un consumo de 18 o más tazas de café semanales era el doble del calculado para las mujeres que consumían 7 o menos tazas de café semanales.

El estudio publicado por Porta *et al.* (1999), como señalábamos antes, ha supuesto una reorientación en el planteamiento del riesgo asociado al café, en tanto ha circunscrito el análisis a determinados casos de cáncer de páncreas, aquellos en los que se encuentra una mutación del oncogen *K-ras* (uno de los genes que regula el ciclo celular; en el cáncer de páncreas se encuentra la más alta frecuencia de dichas mutaciones entre todos los neoplasmas). En un estudio comparativo de 94 casos con cáncer de páncreas y mutación en el oncogen *K-ras* y 27 casos sin mutación los datos indicaron que las mutaciones eran más comunes entre consumidores de café (82% de los casos) que entre no consumidores (55,6% de los casos). El consumo de café fue significativamente mayor ( $p < 0.05$ ) entre los pacientes con tumores con mutaciones (2 o más tazas diarias como media) que entre los pacientes con cánceres sin mutaciones (promedio de 1 taza diaria o menos). Si estos datos se replican pueden abrir una nueva vía de estudio sobre la relación entre cáncer de páncreas y consumo de café que podría extenderse al estudio de otros tipos de neoplasmas.

El estudio de Porta *et al.* (1999) ha dado paso a una importante polémica en torno a sus datos (ver, por ejemplo, Jacobsen y Heuch, 2000; Kuper, Mucci y Trichopoulos, 2000; Porta *et al.*, 2000; Vineis, 1999), y al tipo de relación que cabe esperar entre consumo de café y mutaciones *K-ras* que, dado lo novedoso y pre-

matureo del planteamiento, quizá sólo cabe anunciar para el lector interesado en profundizar en este aspecto.

Por último, los más recientes estudios prospectivos, tanto el de Michaud *et al.* (2001) como el de Lin *et al.* (2002), tampoco añaden demasiada luz a la situación, puesto que el primero, desarrollado en USA, no encontró aumento del riesgo asociado al consumo de café en un estudio con amplias muestras de 51.529 hombres y 121.700 mujeres; mientras que el segundo, llevado a cabo en Japón sobre una cohorte de 127.500 hombres y mujeres entre 40 y 79 años de edad, que fueron seguidos desde 1988 hasta 1997, no encontró tampoco exceso de riesgo asociado al consumo de menos de 4 tazas diarias, pero sí un importante aumento del riesgo para los hombres consumidores de 4 o más tazas diarias de café (riesgo relativo 3,19, IC 95% 1,22-8,35), y también para las mujeres, aunque en menor cuantía (riesgo relativo 1,80 IC 95% 0,24-13,66). Resultados estos que fueron obtenidos sobre los datos directos de muertes por cáncer de páncreas en los respectivos subgrupos, y que fueron 5 en el de hombres (8.054 personas-año) y tan sólo 1 en el de mujeres (5.204 personas-año).

En buena medida estos resultados contradictorios pueden deberse, principalmente, a las debilidades metodológicas propias de los estudios epidemiológicos, en especial los estudios de casos y controles, pero también se han aducido otras razones para explicar el actual estado de desconocimiento sobre este particular aspecto. Partanen *et al.* (1995) resumían en cuatro las críticas que pueden hacerse a los estudios «positivos», esto es, aquellos que han informado la relación de riesgo entre consumo de café y cáncer de páncreas. La primera se refiere a la falta de control sobre los efectos de fumar, que no siempre se aíslan de los efectos propios del café. En segundo lugar, se ha constatado el hecho de que el desarrollo de un tumor de páncreas puede aumentar la toma de líquidos, y con ello la de café, lo que podría introducir un sesgo positivo en la estimación del riesgo de acuerdo al consumo informado si no se distingue entre momentos históricos. La tercera razón aducida tiene que ver con una elección inadecuada de los controles en los estudios de casos y controles, por ejemplo, si se incluyen como controles personas con algún tipo de trastorno diferente del cáncer estudiado pero que pueda influir en el consumo de café, lo que produciría un resultado negativo que induce a la confusión a la hora de relacionar menor riesgo de cáncer con menor consumo de café. Por último, ninguno de los estudios que informan tal asociación fue, en principio, concebido para explorar el efecto del consumo de café *per se*, de modo que no se tomaron datos sobre numerosas cuestiones de importancia para valorar asociaciones de riesgo, por ejemplo, como dosis diarias, tipos de café, regularidad temporal en el consumo, etc. También Michaud *et al.* (2001) señalan la gran dificultad de estudiar un cáncer como el de páncreas en estudios de casos y controles por la alta mortalidad que conlleva, de tal modo que los datos de los casos con frecuencia se basan en entrevistas con parientes.

#### Cáncer de ovario

Numerosos estudios epidemiológicos han evaluado la relación entre consumo de café y desarrollo de cáncer de ovario desde los años 80 del pasado siglo hasta el presente, entre ellos diez estudios de casos y controles (i.e., Byers *et al.*, 1983; Cramer *et al.*, 1984; Hartge *et al.*, 1982; Kuper *et al.*, 2000; LaVecchia *et al.*, 1984; Miller *et al.*, 1987; Polychronopoulou *et al.*, 1993; Trichopoulos *et al.*, 1981; Tzonou *et al.*, 1984; Whittemore *et al.*, 1988) y sólo un estudio de cohorte (Snowdon y Philips, 1984), siendo las conclu-

siones parejas en la mayoría de los estudios que señalan un cierto incremento del riesgo pero sin alcanzar la significatividad.

Sólo el estudio de 563 casos y 523 controles llevado a cabo en dos estados de USA por Kuper *et al.* (2000) señaló una relación estadísticamente significativa entre consumo de café y aparición de cáncer de ovario, pero con diferencias entre mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas, pues en el primer caso mostraron un mayor riesgo puesto que la odds ratio fue 2,10 (IC 95% 1,36-3,25) para las que tomaban de 2 a 3 cafés diarios, y 2,78 (IC 95% 1,44-5,37) para las que tomaban 4 o más cafés al día, mientras que en el caso de las mujeres postmenopáusicas tomadas por separado la relación no fue significativa.

El hecho de que esta distinción haya ofrecido resultados más claros que los anteriores estudios que no separaron las muestras de mujeres, y el hecho de que la posible relación entre consumo de café y cáncer de ovario sea biológicamente factible, principalmente por el efecto de la cafeína como factor ambiental que puede comprometer la reparación del ADN, así como por la posibilidad de que la cafeína pueda potenciar los efectos de las gonadotropinas sobre el ovario (p.ej., Cramer y Welch, 1983), parece justificar la necesidad de profundizar en el conocimiento de este fenómeno con estudios, especialmente de cohortes, que confirmen o no estos hallazgos. Que la gran mayoría de los estudios realizados hasta el momento hayan sido de casos y controles limita mucho el alcance de los hallazgos.

#### Conclusiones sobre consumo de café y riesgo de cáncer

En el Cuadro 3 se recogen sumariamente las evidencias disponibles sobre las relaciones entre consumo de café y riesgo de cáncer que hemos revisado en detalle en las páginas anteriores para cuatro importantes tipos de cáncer. Las evidencias disponibles para los casos del cáncer de páncreas y de ovario no permiten concluir que estemos ante una relación de riesgo ni probada ni probable, por cuanto los estudios arrojan resultados contradictorios y presentan importantes debilidades metodológicas, sin que aún haya más que

hipótesis sobre los mecanismos responsables del incremento del riesgo. Que ningún estudio señale una relación en sentido contrario permite hipotetizar que nuevos estudios con diseños más refinados puedan confirmar la relación de riesgo que se intuye, pero que ahora sólo puede establecerse como evidencia en fase de prueba. Lo mismo cabe decir sobre las relaciones entre consumo de café y riesgo de cáncer de colon y recto, sólo que el sentido de la relación en este caso señala que el consumo de café protege de padecer este tipo de cáncer, y aunque la evidencia debe considerarse en fase de prueba, ya se cuenta con estudios experimentales y varias hipótesis sobre el agente o mecanismo responsable de tal factor de protección. Por último, los datos son completamente ambiguos en el caso del cáncer de vejiga, al contar con estudios que señalan en los dos sentidos, riesgo y protección, sin posibilidad de concluir. Con todo, el efecto protector del café sobre el riesgo de ciertos cánceres aún está por determinar con precisión, pero el hecho de contar con algunos estudios experimentales que indican el posible efecto protector de los mismos alcoholes diterpénicos, que son un importante factor de riesgo para los trastornos cardiovasculares, complica las cosas por cuanto un mismo mecanismo puede confirmarse como factor de riesgo para un deterioro de la salud cardiovascular y factor de protección para un tipo de cáncer, lo que supondría la necesidad de precisar la presencia de indicadores de susceptibilidad o vulnerabilidad que ayudasen a tomar decisiones.

#### NOTAS

- <sup>1</sup> Son las siguientes (y nos limitamos a reproducir textualmente obviando todo comentario): (1) la Humanidad adoptó el café como bebida matinal porque estimula el cerebro; (2) el café posee, además de la cafeína, una lectona que actúa en forma benéfica sobre el cerebro; (3) su consumo diario torna el cerebro más atento y capaz para sus actividades intelectuales; (4) también disminuye la incidencia de apatía y depresión, estimula la memoria, la atención y la concentración; y (5) puede ayudar a prevenir el consumo de drogas y alcohol y disminuir la incidencia de cirrosis en alcohólicos.

Cuadro 3 Resumen de las evidencias disponibles sobre la relación entre consumo de café y riesgo de cáncer				
Tipo de cáncer	Tipo de relación encontrada	Tipo de estudios disponibles	Nivel de evidencia disponible	Agente o mecanismo responsable del efecto
Vejiga	Factor de riesgo dependiente de la dosis Factor de protección	- Casos y controles - Cohortes	Evidencia en fase de prueba	Desconocido
Colon y recto	Factor de protección	- Casos y controles - Cohortes - Clínicos - Experimentales	Evidencia en fase de prueba	Hipotetizados: 1) acción antioxidante del metilpiridinio. 2) efecto antimutagénico sobre las aminas heterocíclicas. 3) efectos sobre los niveles fecales de colesterol, ácidos biliares y sus metabolitos. 4) aumento de la motilidad del colon
Páncreas	Factor de riesgo	- Casos y controles - Cohortes	Evidencia en fase de prueba	Desconocido
Ovario	Factor de riesgo	- Casos y controles - Cohortes	Evidencia en fase de prueba	Hipotetizados: 1) efectos de la cafeína sobre el ADN 2) potenciación de los efectos de las gonadotropinas por la cafeína

## Referencias

- Abu-Zeid, H., Choi, N. y Hsu, P. (1981). Factors associated with risk of cancer of the colon and rectum. *American Journal of Epidemiology*, *114*, 442-443.
- Ahola, I., Jauhiainen, M. y Aro, A. (1991). The hypercholesterolemic factor in boiled coffee is retained by a paper filter. *Journal of Internal Medicine*, *230*, 293-297.
- American Institute for Cancer Research. (1997). World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: A Global perspective. En AIFCR (Ed.), *Pancreas*. Washington, DC: AIFCR.
- Arion, W., Canfield, W., Ramos, F. et al. (1997). Chlorogenic acid and hydroxynitrobenzaldehyde: new inhibitors of hepatic glucose-6-phosphatase. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, *399*, 315-322.
- Aro, A., Teirila, J. y Gref, C.G. (1990). Dose-dependent effect on serum cholesterol and apoprotein B concentrations by consumption of boiled, non-filtered coffee. *Atherosclerosis*, *83*, 257-261.
- Aro, A., Tuomilehto, J., Kostiaainen, E., Uusitalo, U. y Pietinen, P. (1987). Boiled coffee increases serum low density lipoprotein concentration. *Metabolism*, *36*, 1.027-1.030.
- Biaggioni, I. y Davis, S. (2002). Caffeine: A cause of insulin resistance? *Diabetes Care*, *25*, 399-400.
- Bjelke, E. (1974). Colon cancer and blood-cholesterol. *Lancet*, *1*, 1.116-1.117.
- Brown, C.A., Boltsonsmith, C., Woodward, M. y Tunstallpedoe, H. (1993). Coffee and tea consumption and the prevalence of coronary heart-disease in men and women- Results from the Scottish Heart Health Study. *Journal of Epidemiology and Community Health*, *47*, 171-175.
- Byers, T., Marshall, J., Graham, S., Mettlin, C. y Swanson, M. (1983). A case-control study of dietary and nondietary factors in ovarian cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, *71*, 681-686.
- Cavin, C., Bezencon, C., Guignard, G. y Schilter, B. (2003). Coffee diterpenes prevent benzo[a]pyrene genotoxicity in rat and human culture systems. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *306*, 488-495.
- Christensen, B., Mosdol, A., Retterstol, L., Landaas, S. y Thelle, D. (2001). Abstinence from filtered coffee reduce the concentrations of plasma homocysteine and serum cholesterol- a randomized controlled trial. *American Journal of Nutrition*, *74*, 302-307.
- Christensen, L. y Murray, T. (1990). A review of the relationship between coffee consumption and coronary heart disease. *Journal of Community Health*, *15*, 391-408.
- Chyou, P., Nomura, A. y Stemmermann, G. (1993). A prospective study of diet, smoking and lowe urinary tract cancer. *Annals of Epidemiology*, *3*, 211-216.
- Clifford, M. (2000). Chlorogenic acid and other cinnamates-nature, occurrence, dietary burden, absorption and metabolism. *Journal of Science Food Agric*, *80*, 1.033-1.043.
- Corti, R., Binggeli, C., Sudano, I., Spieker, L., Hänseler, E., Ruschitzka, F., Chaplin, W., Lüscher, T. y Noll, G. (2002). Coffee acutely increases sympathetic nerve activity and blood pressure independently of caffeine content. Role of habitual versus nonhabitual drinking. *Circulation*, *106*, 2.935-2.940.
- Cramer, D. y Welch, W. (1983). Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. *Journal of the National Cancer Institute*, *71*, 717-721.
- Cramer, D., Welch, W., Hutchison, G. y Willett, W. (1984). Dietary animal fat in relation to ovarian cancer risk. *Obstetrics and Gynecology*, *63*, 833-838.
- Crist, G., Xu, B., LaNoue, K. y Lang, C. (1998). Tissue-specific effects of in vivo adenosine receptor blockade on glucose uptake in Zucker rats. *FASEB Journal*, *12*, 1.301-1.308.
- D'Amicis, A., Scaccini, C., Tomassi, G., Anaclerio, M., Stornelli, R. y Bernini, A. (1996). Italian style brewed coffee: effect on serum cholesterol in young men. *International Journal of Epidemiology*, *25*, 513-520.
- Dales, L., Friedman, G., Ury, H. et al. (1979). A case-control study of relationships of diet and other traits to colorectal cancer in American blacks. *American Journal of Epidemiology*, *109*, 132-144.
- deRoos, B. y Katan, M.B. (1999). Possible mechanisms underlying the cholesterol-raising effect of the coffee diterpene cafestol. *Current Opinion in Lipidology*, *10*, 41-45.
- deRoos, B., Vanderweg, G., Urgert, R., Vandebovenkamp, P., Charrier, A. y Katan, M. B. (1997). Levels of Cafestol, Kahweol, and related diterpenoids in wild-species of the coffee plant *coffea*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *45*, 3.065-3.069.
- Donato, F., Boffetta, P., Fazioli, R., Aulenti, V., Gelatti, U. y Porru, S. (1997). Bladder cancer, tobacco smoking, coffee and alcohol drinking in Brescia, northern Italy. *European Journal of Epidemiology*, *13*, 795-800.
- Escobotado, A. (1989). *Historia de las drogas. Vol. 1*. Madrid: Alianza Editorial.
- Feinberg, L., Sandberg, H., De Castro, O. y Bellet, S. (1968). Effects of coffee ingestion on oral glucose tolerance curves in normal human subjects. *Metabolism*, *17*, 916-922.
- Forde, O.H., Knutsen, S.F., Arnesen, E. y Thelle, D.S. (1985). The Tromso Heart Study: Coffee consumption and serum lipid concentrations in men with hypercholesterolemia: A randomized intervention study. *British Medical Journal*, *290*, 893-895.
- Franceschi, S. (1993). Coffee and myocardial infarction: review of epidemiological evidence. En S. Garattini (Ed.), *Caffeine, Coffee, and Health* (pp. 195-211). New York: Raven Press.
- Fried, R.E., Levine, D.M., Kwiterovich, P.O., Diamond, E.L., Wilder, L.B., Moy, T.F. y Pearson, T.A. (1992). The effect of filtered-coffee consumption on plasma lipid levels: Results of a randomized clinical trial. *Journal of American Medicine Association*, *267*, 811-815.
- Gil Roales-Nieto, J. (1999). *Manual de Psicología de la Salud. Volumen II. Comportamiento y salud/enfermedad*. Granada: Ediciones Némesis.
- Gil Roales-Nieto, J. (2004). *Psicología de la Salud. Aproximación histórica, conceptual y aplicaciones*. Madrid: Ediciones Pirámide.
- Gil Roales-Nieto, J., López Ríos, F. y Moreno San Pedro, E. (2001). Evolución de las características del consumo de tabaco: un estudio transversal. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*, *1*, 78-91.
- Gil Roales-Nieto, J., Moreno San Pedro, E. y Blanco Coronado, J. (2001). *Niveles de colesterol y consumo de café: Cafefusión como forma de consumo que elimina los efectos hipercolesterolemiantes del café*. Universidad de Almería. Informe de investigación no publicado.
- Giovannucci, E. (1998). Meta-analysis of coffee consumption and risk of colorectal cancer. *American Journal of Epidemiology*, *147*, 1.043-1.052.
- Greenland, S. (1993). A meta-analysis of coffee, myocardial infarction, and coronary death. *Epidemiology*, *4*, 366-374.
- Greer, F., Hudson, R., Ross, R. y Graham, T. (2001). Caffeine ingestion decreases glucose disposal during a hyperinsulinemic-euglycemic clamp in sedentary humans. *Diabetes*, *50*, 2.349-2.354.
- Grobbee, D. E., Rimm, E. B., Giovannucci, E., Colditz, G., Stampfer, M. y Willett, W.C. (1990). Coffee, caffeine, and cardiovascular disease in men. *New England Journal of Medicine*, *323*, 1.026-1.032.
- Gross, G., Jaccoud, E., y Huggett, A.C. (1997). Analysis of the content of the diterpenes Cafestol y Kahweol in coffee brews. *Food and Chemical Toxicology*, *35*, 547-554.
- Grubben, M., Boers, G., Blom, H., Broekhuizen, R., de Jong, R., van Rijn, L., de Ruijter, E., Swinkels, D., Nagengast, F. y Katan, M. (2000). Un-filtered coffee increases plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers: A randomized trial. *American Journal of Nutrition*, *71*, 480-484.
- Harnack, L., Anderson, K., Zheng, W., Folsom, A., Sellers, T. y Kushi, L. (1997). Smoking, alcohol, coffee, and tea intake and incidence of cancer of the exocrine pancreas: the Iowa Women's Health Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers y Prevention*, *6*, 1.081-1.086.
- Hartge, P., Leshner, L., McGowan, L. y Hoover, R. (1982). Coffee and ovarian cancer. *International Journal of Cancer*, *30*, 531-532.
- Hartley, T., Sung, B., Pincomb, G., Whitsett, T., Wilson, M. y Lovallo, W. (2000). Hypertension risk status and effect of caffeine on blood pressure. *Hypertension*, *36*, 137-141.
- Hartman, T., Tangrea, J., Pictinin, P. et al. (1998). Tea and coffee consumption and risk of colon and rectal cancer in middle-aged Finnish men. *Nutrition and Cancer. An International Journal*, *31*, 41-48.
- Heckers, H., Gobel, U. y Kleppel, U. (1994). End of the coffee mystery-Diterpene alcohols raise serum low-density-lipoprotein cholesterol and triglyceride levels. *Journal of Internal Medicine*, *235*, 192-193.

- International Agency for Research on Cancer. (1991). *IARC Monographs of the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 51. Coffee, tea, mate, methylxanthines and methylglyoxal*. Lyon: IARC.
- International Agency for Research on Cancer (1997). *Coffee, tea, mate, methylxanthines and methylglyoxal*. Lyon: IARC.
- Isogawa, A., Noda, M., Takahashi, Y., Kadowaki, T. y Tsugane, S. (2003). Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet*, 361, 703-704.
- Jacobsen, B. (1987). Coffee, cholesterol, and colon cancer: is there a link? *British Medical Journal*, 294, 4-5.
- Jacobsen, B. y Heuch, I. (2000). Coffee K-ras mutations and pancreatic cancer: A heterogeneous aetiology or an artefact? *Journal of Epidemiology and Community Health*, 54, 654-655.
- James, J. (1997). Is habitual caffeine use a preventable cardiovascular risk factor? *Lancet*, 349, 279-281.
- Jankelson, O., Beaser, S., Howard, F. y Mayer, J. (1967). Effect of coffee on glucose tolerance and circulating insulin in men with maturity-onset diabetes. *Lancet*, 1, 527-529.
- Jansen, D.F., Nedeljkovic, S., Feskens, E.J., Ostojic, M.C., Grujic, M.Z., Bloemberg, B.P. y Kromhout, D. (1995). Coffee consumption, alcohol use, and cigarette smoking as determinants of serum total and HDL cholesterol in two serbian cohorts of the Seven Countries Study. *Arteriosclerosis, Trombosis and Vascular Biology*, 15, 1.793-1.797.
- Jee, S., He, J., Whelton, P., Suh, I. y Klag, M. (1999). The effect of chronic coffee drinking on blood pressure. A meta-analysis of controlled clinical trials. *Hypertension*, 33, 647-652.
- Johnston, K., Clifford, M. y Morgan, L. (2003). Coffee acutely modifies gastrointestinal hormone secretion and glucose tolerance in humans: Glycemic effects of chlorogenic acid and caffeine. *American Journal of Clinical Nutrition*, 78, 728-733.
- Keijzers, G., De Galan, B., Tack, C. y Smits, P. (2002). Caffeine can decrease insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care*, 25, 364-369.
- Klag, M., Wang, N.Y., Meoni, L., Brancati, F., Cooper, L., Liang, K.Y., Young, J. y Ford, D. (2002). Coffee intake and risk of hypertension. The Johns Hopkins Precursors Study. *Archives of Internal Medicine*, 162, 657-662.
- Kleemola, P., Jousilahti, P., Pietinen, P., Vartiainen, E. y Tuomilehto, J. (2000). Coffee consumption and the risk of coronary heart disease and death. *Archives on Internal Medicine*, 160, 3.393-3.400.
- Knowler, W., Pettitt, D., Saad, M. y Bennett, P. (1990). Diabetes mellitus in the Pima Indians: incidence, risk factors and pathogenesis. *Diabetes Metabolism Review*, 6, 1-27.
- Kuper, H., Mucci, L. y Trichopoulos, D. (2000). Coffee, pancreatic cancer and the question of causation. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 54(9), 650-651.
- Kuper, H., Titus-Ernstoff, L., Harlow, B. y Cramer, D. (2000). Population based study of coffee, alcohol and tobacco use and risk of ovarian cancer. *International Journal of Cancer*, 88, 313-318.
- La Vecchia, C., Liati, P., Decarli, A., Negri, E. y Franceschi, S. (1987). Coffee consumption and risk of pancreatic cancer. *International Journal of Cancer*, 40, 309-313.
- Lam, L., Sparmins, V. y Wattenberg, L. (1982). Isolation and identification of kahweol palmitate and cafestol palmitate as active constituents of green coffee beans that enhance glutathione S-transferase in the mouse. *Cancer Research*, 42, 1.193-1.198.
- Lancaster, T., Muir, J. y Silagy, C. (1994). The effects of coffee on serum lipids and blood pressure in a UK population. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 87, 506-507.
- LaVecchia, C., Franceschi, S., Decarli, A., Gentile, A., Liati, P., Regallo, M. y Tognoni, G. (1984). Coffee drinking and the risk of epithelial ovarian cancer. *International Journal of Cancer*, 33, 559-562.
- Lentini, A., Kleinman, H., Mattioli, P. et al. (1998). Inhibition of melanoma pulmonary metastasis by methylxanthines due to decreased invasion and proliferation. *Melanoma Research*, 8, 131-137.
- Lima, D. (1990). *Coffee, a Medicinal Plant*. New York: Vantage Press.
- Lin, Y., Tamakoshi, A., Kawamura, T., Kikuchi, S., Motohashi, Y., Kurosawa, M., Ohno, Y. y JACC Study Group. (2002). Risk of pancreatic cancer in relation to alcohol drinking, coffee consumption and medical history: findings from the Japan Collaborative Cohort Study for Evaluation of Cancer Risk. *International Journal of Cancer*, 99, 742-746.
- Lipids Research Clinics Program. (1984). The lipids research clinics coronary primary prevention trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *Journal of American Medical Association*, 251, 365-374.
- López Abente, G. y Escolar, A. (2001). Tobacco consumption and bladder cancer in non-coffee drinkers. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 55, 68-70.
- Lundsberg, L. (1998). Caffeine consumption. En G. Spiller (Ed.), *Caffeine* (pp. 199-224). Boca Ratón, Ca.:CRC.
- MacMahon, B., Yen, S., Trichopoulos, D., Warren, K. y Nardi, G. (1981). Coffee and cancer of the pancreas. *The New England Journal of Medicine*, 304, 630-633.
- Mahmud, A. y Feely, J. (2001). Acute effect of caffeine on arterial stiffness and aortic pressure waveform. *Hypertension*, 38, 227-231.
- Marchioli, R., Di Mascio, R., Marfisi, R. M., Vitullo, F. y Tognoni, G. (1996). Coffee intake and death from coronary heart disease (letter). *British Medical Journal*, 312, 1.539.
- Masedo, A. y Esteve, M. (2002). On the affective nature of chronic pain. *Psicothema*, 14, 511-515.
- Meyer, K., Kushi, L., Jacobs, D., Slavin, J., Sellers, T. y Folsom, A. (2000). Carbohydrates, dietary fiber, and incident type 2 diabetes in older women. *American Journal of Clinical Nutrition*, 71, 921-930.
- Michaud, D., Giovannucci, E., Willett, W., Colditz, G. y Fuchs, C. (2001). Coffee and alcohol consumption and the risk of pancreatic cancer in two prospective United States Cohorts. *Cancer, Epidemiology, Biomarkers y Prevention*, 10, 429-437.
- Miller, D., Rosenberg, L., Kaufman, D., Helmrich, S., Schottenfeld, D., Lewis, J., Stolley, P., Rosenshlin, N. y Shapiro, S. (1987). Epithelial ovarian cancer and coffee drinking. *International Journal of Epidemiology*, 16, 13-17.
- Miller, E., Formby, W., Rivera-Hidalgo, F. y Wright, J. (1988). Inhibition of hamster bucal pouch carcinogenesis by green coffee beans. *Oral Surgery*, 65, 745-749.
- Miyake, Y., Kono, S., Nishiwaki, M., Hamada, H., Nishikawa, H., Koga, H. y Ogawa, S. (1999). Relationship of coffee consumption with serum lipids and lipoproteins in japanese men. *Annals of Epidemiology*, 9(2), 121-126.
- Momas, I., Daures, J., Festy, B., Bontoux, J. y Gremy, F. (1994). Relative importance of risks factors in bladder carcinogenesis: Some new results about mediterranean habits. *Cancer Cause and Control*, 5, 326-332.
- Moreno San Pedro, E. y Gil Roales-Nieto, J. (2003). El modelo de creencias de salud: revisión teórica, consideración crítica y propuesta alternativa I: hacia un análisis funcional de las creencias en salud. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*, 3, 91-109.
- Myers, M. y Basinski, A. (1992). Coffee and coronary heart disease. *Archives on Internal Medicine*, 152, 1.767-1.772.
- Naismith, D., Akinyanju, P., Szanto, S. y Yudkin, J. (1970). The effect in volunteers of coffee and decaffeinated coffee on blood clotting. *Nutrition and Metabolism*, 12, 144-151.
- NAS (1982). *Committee on diet, nutrition and cancer 'Diet, nutrition and cancer' National Research Council*. Washington, DC: National Academy Press.
- Newby, D., Neilson, J., Jarvie, D. y Boon, N. (1996). Caffeine restriction has no role in the management of patients with symptomatic idiopathic ventricular premature beats. *Heart*, 76(4), 355-357.
- Nieto, F., Comstock, G., Chambless, L. y Malinow, R. (1997). Coffee consumption and plasma homocyst(e)ine: results from the atherosclerosis risk in communities study. *American Journal of Nutrition*, 66, 1.475-1.477.
- Nomura, A., Heilbrun, L. y Stemmermann, G. (1986). Prospective study of coffee consumption and the risk of cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 76, 587-590.
- Nurminen, M., Niittynen, L., Korpela, R. y Vapaatalo, H. (1999). Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review. *European Journal of Clinical Nutrition*, 53, 831-839.
- Nygaard, O., Refsum, H., Ueland, P., Stensvold, I., Nordrehaug, J., Kvale, G. y Vollset, S. (1997). Coffee consumption and plasma total homocysteine. The Hordaland Homocysteine Study. *American Journal of Nutrition*, 65, 136-143.
- Olthof, M., Hollman, P., Zock, P. y Katan, M. (2001). Consumption of high doses of chlorogenic acid, present in coffee, or of black tea increases plasma total homocysteine concentrations in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, 73, 532-538.
- Oshaug, A., Bugge, K. y Refsum, H. (1998). Diet, an independent determinant for plasma total homocysteine. A cross sectional study of Norwegian workers on platforms in the North Sea. *European Journal of Clinical Nutrition*, 52, 7-11.

- Partanen, T., Hemminki, K., Vainio, H. y Kauppinen, T. (1995). Coffee consumption not associated with risk of pancreas cancer in Finland. *Preventive Medicine*, 24, 213-216.
- Paul, O., Lepper, M.H., Phelan, W.H., Dupertuis, G.W., Macmillan, A. et al. (1963). A longitudinal study of coronary heart disease. *Circulation*, 28, 20-31.
- Pellicer, O., Salvador, A. y Benet, I. (2002). Efectos de un estresor académico sobre las respuestas psicológica e inmune en jóvenes. *Psicothema*, 14, 317-322.
- Phillips, R. y Snowdon, D. (1985). Dietary relationships with fatal colorectal cancer among Seventh-day Adventists. *Journal of the National Cancer Institute*, 34, 307-317.
- Pietinen, P., Geboers, J. y Kesteloot, H. (1988). Coffee consumption and serum cholesterol: An epidemiological study in Belgium. *International Journal of Epidemiology*, 17, 98-104.
- Pirich, C., Ogrady, J. y Sinzinger, H. (1993). Coffee, Lipoproteins and cardiovascular-disease. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 105, 3-6.
- Pizzoli, A., Tikhonoff, V., Paleari, C., Russo, E., Mazza, A., Ginocchio, G., Onesto, C., Pavan, L., Casiglia, E. y Pessina, A. (1998). Effects of caffeine on glucose tolerance: a placebo-controlled study. *European Journal of Clinical Nutrition*, 52, 846-849.
- Polychronopoulou, A., Tzonou, A., Hsieh, C., Kaprinis, G., Rebelakos, A., Toupadaki, N. y Trichopoulos, D. (1993). Reproductive variables, tobacco, ethanol, coffee and somatometry as risk factors for ovarian cancer. *International Journal of Cancer*, 55, 402-407.
- Porta, M., Malats, N., Alguacil, J., Ruíz, L., Jariod, M., Carrato, A., Rifà, J. y Guarner, L. (2000). Coffee, pancreatic cancer, and K-ras mutations: updating the research agenda. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 54, 656-659.
- Porta, M., Malats, N., Guarner, L., Carrato, A., Rifà, J., Salas, A., Corominas, J., Andreu, M., Real, F. y PANKRAS II Study Group. (1999). Association between coffee drinking and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 53, 702-709.
- Pujolar, A., González, C., López Abente, G., Errezola, M., Izarzugaza, I., Nebot, M. y Riboli, E. (1993). Bladder cancer and coffee consumption in smokers and non-smokers in Spain. *International Journal of Epidemiology*, 22, 38-44.
- Rachima-Maoz, C., Peleg, E. y Rosenthal, T. (1998). The effect of caffeine on ambulatory blood pressure in hypertensive patients. *American Journal of Hypertension*, 11, 1.426-1.432.
- Rakic, V., Burke, V. y Beilin, L.J. (1999). Effects of coffee on ambulatory blood pressure in older men and women. *Hypertension*, 33, 869-873.
- Rebollo Arévalo, A. (2001). *Estructura del Consumo en España*. Madrid: Instituto Nacional del Consumo.
- Refsum, H., Ueland, P., Nygaard, O. y Vollset, S. (1998). Homocysteine and cardiovascular disease. *Annual Review of Medicine*, 49, 31-62.
- Reunanen, A., Heliövaara, M. y Kimmo, A. (2003). Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet*, 361, 702-703.
- Rosenberg, L., Slone, D., Shapiro, S., Kaufman, D.W., Stolley, P.D. y Miettinen, O.S. (1980). Coffee drinking and myocardial infarction in young women. *American Journal of Epidemiology*, 111, 675-681.
- Ruiz del Castillo, M., Herráiz, M. y Blanch, G. (1999). Rapid analysis of cholesterol-elevating compounds in coffee brews by off-line high performance liquid chromatography/high resolution gas chromatography. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 47, 1.525-1.529.
- Ruiz Lapuente, M., Armadans Gil, L., Vaqué Rafart, J., Rosselló Urgell, J., Albertí Jaume, J. y Chacón Castro, P. (1995). Relación entre el café y el colesterol plasmático en una población laboral femenina. *Medicina Clínica*, 105, 687-690.
- Salazar Martínez, E., Willett, W., Ascherio, A., Manson, J., Leitzmann, M., Stampfer, M. y Hu, F. (2004). Coffee consumption and risk for type 2 diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine*, 140(1), 1-8.
- Salmerón, J., Manson, J., Stampfer, M., Colditz, G., Wing, A. y Willett, W. (1997). Dietary fiber, glycemic load, and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. *Journal of the American Medical Association*, 277, 472-477.
- Sanguigni, V., Gallu, M., Ruffini, M.P. y Strano, A. (1995). Effects of coffee on serum cholesterol and lipoproteins: the Italian brewing method. Italian Group for the Study of Atherosclerosis and Dismetabolic Diseases, Rome II Center. *European Journal of Epidemiology*, 11(1), 75-78.
- Shearer, J., Farah, A., de Paulis, T., Bracy, D., Pencek, R., Graham, T. y Wasserman, D. (2003). Quinides of roasted coffee enhance action in conscious rats. *Journal of Nutrition*, 133, 3.529-3.532.
- Shi, C. (1997). Effects of caffeine and acetylcholine on glucose-stimulated insulin release from islet transplants in mice. *Cellular Transplant*, 6, 33-37.
- Shirlow, M. J. y Mathers, C.D. (1984). Caffeine consumption and serum cholesterol levels. *International Journal of Epidemiology*, 13, 422-427.
- Slattery, M., Caan, B., Anderson, K. y Potter, J. (1999). Intake of fluids and methylxanthine-containing beverages: association with colon cancer. *International Journal of Cancer*, 81, 199-204.
- Slattery, M., West, D., Robinson, L. et al. (1990). Tobacco, alcohol, coffee, and caffeine as risk factors for colon cancer in a low-risk population. *Epidemiology*, 1, 141-145.
- Snowdon, D. y Phillips, R. (1984). Coffee consumption and risk of fatal cancers. *American Journal of Public Health*, 74, 820-823.
- Somoza, V., Lindenmeier, M., Wenzel, E., Frank, O., Erbersdobler, H. y Hofmann, T. (2003). Activity-guided identification of a chemopreventive compound in coffee beverage using in vitro and in vivo techniques. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51, 6.861-6.869.
- Spiller, M. (1998). The chemical components of coffee. En G. Spiller (Ed.), *Caffeine* (pp. 97-161). Boca Raton, Ca.: CRC Press.
- Spriet, L., McLean, D., Dick, D., Hultman, E., Caderblad, G. y Graham, T. (1992). Caffeine ingestion and muscle metabolism during prolonged exercise in humans. *American Journal of Physiology*, 262, 891-898.
- Stensvold, I. y Jacobsen, B. (1994). A prospective study of 43,000 Norwegian men and women. *Cancer Cause and Control*, 5, 401-408.
- Stensvold, I., Tverdal, A. y Jacobsen, B.K. (1996). Cohort study of coffee intake and death from coronary heart disease over 12 years. *British Medical Journal*, 312, 544-545.
- Stolzenberg-Solomon, R., Miller, E., Maguire, M., Selhub, J. y Appel, L. (1999). Association of dietary protein intake and coffee consumption with serum homocysteine concentrations in an older population. *American Journal of Clinical Nutrition*, 69, 467-475.
- Superko, H.R., Bortz, W.J., Williams, P.T., Albers, J.J. y Wood, P.D. (1991). Caffeinated and decaffeinated coffee effects on plasma lipoprotein cholesterol, apolipoproteins, and lipase activity: A controlled, randomized trial. *American Journal of Clinical Nutrition*, 54, 599-605.
- Tavani, A., Pregnolato, A., La Vecchia, C., Negri, E., Talamini, R. y Franceschi, S. (1997). Coffee and tea intake and risk of cancers of the colon and rectum: a study of 3,530 cases and 7,057 controls. *International Journal of Cancer*, 73, 193-197.
- Terry, P., Bergkvist, L., Holmberg, L. y Wolk, A. (2001). Coffee consumption and risk of colorectal cancer in a population based prospective cohort of Swedish women. *Gut*, 49, 87-90.
- Thompson, W.G. (1994). Coffee: Brew of Bane? *The American Journal of the Medical Sciences*, 308, 49-57.
- Thong, F., Derave, W., Kiens, B., Graham, T., Urso, B. Wojtaszewski, J., Hansen, B. y Richter, E. (2002). Caffeine-induced impairment of insulin action but not insulin signaling in human skeletal muscle is reduced by exercise. *Diabetes*, 51, 583-590.
- Trichopoulos, D., Papapostolou, M. y Polychronopoulou, A. (1993). Coffee and ovarian cancer. *International Journal of Cancer*, 28, 691-693.
- Tuomilehto, J., Tanskanen, A., Pietinen, P. et al. (1987). Coffee consumption is correlated with serum cholesterol in middle-aged Finnish men and women. *J. Epidemiol. Commun. Health*, 41, 237-242.
- Tzonou, A., Day, N., Trichopoulos, D., Walker, A., Saliarakis, M., Papapostolou, M. y Polychronopoulou, A. (1984). The epidemiology of ovarian cancer in Greece: a case-control study. *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, 20, 1.045-1.052.
- Urgert, R., Essed, N., van der Weg, G., Kosmeijer-Schuil, T.G. y Katan, M.B. (1997). Separate effects of the coffee diterpenes cafestol and kahweol on serum lipids and liver aminotransferases. *American Journal of Clinical Nutrition*, 65, 519-524.
- Urgert, R. y Katan, M.B. (1997). The cholesterol-raising factor from coffee beans. *Annual Review of Nutrition*, 17, 305-324.
- Urgert, R., Kosmeijer-Schuil, T.G. y Katan, M.B. (1996). Intake levels, sites of action and excretion routes of the cholesterol-elevating diterpenes from coffee beans in humans. *Biochem. Soc. Transact.*, 24, 800-806.
- Urgert, R., Meyboom, S., Kuilman, M., Rexwinkel, H., Vissers, M.N., Klerk, M. y Katan, M.B. (1996). Comparison of effect of cafetière and filtered coffee on serum concentrations of liver aminotransferases and lipids: six month randomised controlled trial. *British Medical Journal*, 313, 1.362-1.366.

- Urgert, R., Schulz, A. y Katan, M. (1995). Effects of cafestol and kahweol from coffee grounds on serum lipids and serum liver enzymes in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, 61, 149-154.
- Urgert, R., van Vliet, T., Zock, P. y Katan, M. (2000). Heavy coffee consumption and plasma homocysteine: A randomized control trial in healthy volunteers. *American Journal of Nutrition*, 72, 1.107-1.110.
- Urgert, R., Vanderweg, G., Kosmeijerschuil, T.G., Vandebovenkamp, P., Hovenier, R. y Katan, M.B. (1995). Levels of the cholesterol-elevating diterpenes Cafestol and Kahweol in various coffee brews. *Journal of agricultural and food chemistry*, 43(8), 2.167-2.172.
- Urgert, R., Weusten-van der Wouw, M., Hovenier, R., Meyboom, S., Beynen, A. y Katan, M. (1997). Diterpenes from coffee beans decrease serum levels of lipoprotein(a) in humans: results from four randomised controlled trials. *European Journal of Clinical Nutrition*, 51, 431-436.
- van Dam, R. y Feskens, E. (2002). Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet*, 360, 1.477-1.478.
- van Rooij, J., Vanderstegen, G.H.D., Schoemaker, R.C., Kroon, C., Burggraaf, J., Hollaar, L., Vroon, T.F.F.P., Smelt, A.H.M. y Cohen, A.F. (1995). A placebo-controlled parallel study of the effect of two types of coffee oil on serum-lipids and transaminases. Identification of chemical-substances involved in the cholesterol-raising effect of coffee. *American Journal of Clinical Nutrition*, 61(6), 1.277-1.283.
- Vena, J., Freudenheim, J., Graham, S., Marshall, J., Zielezny, M., Swanson, M. y Sufrin, G. (1993). Coffee, cigarette smoking and bladder cancer in Western New York. *Annals of Epidemiology*, 3, 586-591.
- Verhoef, P., Pasma, W., van Vliet, T., Urgert, R. y Katan, M. (2002). Contribution of caffeine to the homocysteine-raising effect of coffee: A randomized controlled trial in humans. *American Journal of Nutrition*, 76, 1.244-1.248.
- Vineis, P. (1999). *ras* Mutations and a cup of coffee: cause, confounder, effect modifier, or what else? *Journal of Epidemiology and Community Health*, 53, 685.
- Viscoli, C., Lachs, M. y Horwitz, R. (1993). Bladder cancer and coffee drinking: a summary of case-control research. *The Lancet*, 341, 1.432-1.437.
- Vlachopoulos, C., Kosmopoulou, F., Sofianidou, A., Stefanadis, C., O'Rourke, M., Stamatelopoulos, S. y Toutouzas, P. (2003). Smoking while drinking coffee: A harmful, synergistic effect on arterial stiffness. *American Journal of Heart*, 16, 148A.
- Wachmann, A., Hattner, R., George, B. y Bernstein, D. (1970). Effects of decaffeinated and nondecaffeinated coffee ingestion on blood glucose and plasma radioimmunoreactive insulin responses to rapid intravenous infusion of glucose in normal man. *Metabolism*, 19, 539-546.
- Wakabayashi, K., Kono, S., Shinchi, K., Honjo, S., Todoroki, I., Sakurai, Y., Umeda, T., Imanishi, K. y Yoshizawa, N. (1998). Habitual coffee consumption and blood pressure: A study of self-defense officials in Japan. *European Journal of Epidemiology*, 14, 669-673.
- Wei, M., Macera, C.A., Hornung, C.A. y Blair, S.N. (1995). The impact of changes in coffee consumption on serum cholesterol. *Journal of Clinical Epidemiology*, 48(10), 1.189-1.196.
- Weusten-Van der Wouw, M., Katan, M., Viani, R., Huggett, A., Liardon, R., Lund-Larsen, P., Thelle, D., Ahola, I., Aro, A., Meyboom, S. y Beynen, A. (1994). Identity of the cholesterol-raising factor from boiled coffee and its effects on liver function enzymes. *Journal of Lipid Research*, 35, 721-733.
- Whelton, P.K. (1994). Epidemiology of hypertension. *Lancet*, 344, 101-106.
- Wittemore, A., Wu, M., Paffenbarger, R., Sarles, D., Kampert, J., Grosser, S., Jung, D., Ballon, S. y Hendrickson, M. (1988). Personal and environmental characteristics related to epithelial ovarian cancer. II. Exposure to talcum powder, tobacco, alcohol, and coffee. *American Journal of Epidemiology*, 128, 1.228-1.240.
- Zeegers, M., Dorant, E., Goldbohm, R. y van der Brandt, P. (2001). Are coffee, tea, and total fluid consumption associated with bladder cancer risk? Results from the Netherlands Cohort Study. *Cancer Causes and Control*, 12, 231-238.
- Zeegers, M., Tan, F., Goldbohm, R. y van der Brandt, P. (2001). Are coffee and tea consumption associated with urinary tract cancer risk? A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology*, 30, 353-362.