

LA CAFEÍNA Y LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

TRABAJO FIN DE GRADO

Autor: Laura Estévez Hernández

Tutora: Margarita Hernández Pérez

Titulación: Grado en Enfermería



Facultad: Ciencias de la Salud. Sección de Enfermería.

Sede: Tenerife

JUNIO 2021

*A mi tutora, Margarita, por su tiempo
invertido en mí, por ayudarme con
este proyecto, guiarme y apoyar mis
ideas.*

*A mi familia, por ser siempre mi pilar
fundamental y haberme animado en
los momentos difíciles.*

RESUMEN

La cafeína es una de las sustancias psicoactivas más consumidas en el mundo, repercutiendo en muchos niveles distintos de nuestro organismo. Suele actuar estimulando el sistema nervioso central (SNC), sin embargo, y con el paso de los años, se han ido estudiando otras propiedades, entre ellas, su posible acción terapéutica o profiláctica frente a enfermedades neurodegenerativas tales como el Alzheimer o el Parkinson.

La presente revisión tiene como objetivo recopilar las evidencias científicas existentes sobre este tema; para ello se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, Scopus y Wos, usando como palabras clave “caffeine”, “alzheimer”, “alzheimer’s” y “alzheimer disease”, sin límites geográficos o de temporalidad y publicados en español o inglés.

En cuanto a los resultados obtenidos, cabe destacar que muchos científicos abalan la idea de que, efectivamente, la cafeína posee dicha acción. Aun así, existen también estudios en los que no encuentran relación con la enfermedad.

Tras analizar las evidencias disponibles, podemos llegar a la conclusión de que la cafeína puede actuar de manera antagonista sobre ciertos receptores cerebrales, lo cual puede producir efectos beneficiosos sobre el organismo (efecto antioxidante, antiinflamatorio o neuroprotector).

Cierto es que, debido a la complejidad que supone el estudio de los mecanismos cerebrales y del papel de determinadas sustancias, se hacen necesarias más investigaciones o ensayos clínicos que ayuden a clarificar algunos aspectos que envuelven este tema.

Palabras clave: Cafeína, Alzheimer, Enfermedad de Alzheimer.

ABSTRACT

Caffeine is one of the most consumed psychoactive substances in the world, affecting many different levels of our body. It usually acts by stimulating the central nervous system (CNS), however, and over the years, other properties have been studied, among them, its possible therapeutic or prophylactic action against neurodegenerative diseases such as Alzheimer's or Parkinson's.

The present review aims to compile the existing scientific evidence on this topic; for this purpose, a bibliographic search has been carried out in the databases PubMed, Scopus and Wos, using as keywords "caffeine", "alzheimer", "alzheimer's" and "alzheimer disease", without geographical or seasonal limits and published in Spanish or English.

As for the results obtained, it should be noted that many scientists support the idea that, indeed, caffeine has this action. However, there are also studies in which they find no relation to the disease.

After analyzing the available evidence, we can conclude that caffeine can act antagonistically on certain brain receptors, which can produce beneficial effects on the organism (antioxidant, anti-inflammatory or neuroprotective effect).

It is true that, due to the complexity involved in studying brain mechanisms and the role of certain substances, more research or clinical trials are needed to help clarify some aspects that involve this topic.

Keywords: Caffeine, Alzheimer's, Alzheimer's disease.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. El café y la cafeína	1
1.1.1. <i>Origen del Café</i>	1
1.1.2. <i>Molécula de la cafeína y origen</i>	1
1.1.3. <i>Metabolismo de la cafeína</i>	1
1.1.4. <i>Efectos de la cafeína</i>	2
1.1.5. <i>Dosis máxima recomendada y sobredosis</i>	2
1.1.6. <i>Producción y consumo de cafeína en la población mundial</i>	3
1.2. Enfermedad de Alzheimer	4
1.2.1. <i>Concepto</i>	4
1.2.2. <i>Cuadro clínico</i>	5
1.2.3. <i>Diagnóstico</i>	5
1.2.4. <i>Principales tests clínicos</i>	7
1.2.5. <i>Tratamiento</i>	7
1.2.6. <i>Incidencia de la enfermedad</i>	8
1.3. Asociación entre cafeína y Alzheimer	9
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	10
2.1. Justificación	10
2.2. Objetivos	10
3. METODOLOGÍA	11
3.1. Tipo de estudio	11
3.2. Criterios de inclusión y exclusión	11
3.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda	11
3.4. Selección de documentos	12
3.5. Extracción de datos	13

3.6. Variables de estudio	13
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	14
4.1. Variables de filiación del artículo o bibliométricas	14
4.1.1. Bases de datos consultadas	14
4.1.2. País de procedencia de los artículos	15
4.1.3. Año de publicación	15
4.1.4. Idioma	16
4.1.5. Diseños de estudios	17
4.2. Variables para evaluar la calidad y grado de evidencia	18
4.3. Variables de contenido	18
4.3.1. Receptores cerebrales y mecanismo de acción en la EA	18
4.3.2. Efectos beneficiosos de la cafeína sobre la EA	19
4.3.3. Papel de la cafeína en las distintas etapas evolutivas	20
4.3.4. Posibles efectos perjudiciales en enfermos de Alzheimer	21
5. CONCLUSIONES	22
6. BIBLIOGRAFÍA	23
7. ANEXOS	27
7.1. Mini-Mental State Examination (MMSE)	27
7.2. Escala de AIVD	28
7.3. Diagrama de flujo de las bases de datos consultadas	29
7.4. Tabla del Nivel de Calidad y Recomendación según la AHRQ	30
7.5. Resultados de búsqueda - Base de datos PubMed	31
7.6. Resultados de búsqueda - Base de datos Scopus	38
7.7. Resultados de búsqueda - Base de datos WOS	40

1. INTRODUCCIÓN

1.1. El café y la cafeína

1.1.1. Origen del café

Los orígenes del café se remontan a la antigüedad (s. IV o V después de Cristo), donde los árabes (Etiopía) consumían una bebida energizante obtenida de los granos de una planta; si bien no fue hasta el s. XIII cuando se popularizó su consumo entre la población. ^(1, 2)

Hoy en día, se sabe que el café se obtiene de dos variedades de una planta del género *Coffea* (*Coffea arabica* L. y *Coffea canephora* L.), aunque la mayoría de la producción mundial se debe a la primera. Además, también puede obtenerse una bebida de similares características con las hojas del té [*Camelia sinensis* (L.) Kuntze], de la cola [*Cola acuminata* (P.Beauv.) Schott & Endl.], o el maté (*Ilex paraguariensis*), así como con los frutos de guaraná (*Paullinia cupana* Kunt.). ⁽³⁾

1.1.2. La cafeína y su origen

La cafeína, químicamente denominada como 1,3,7-trimetilxantina, es un sólido cristalino blanco cuando se encuentra en estado puro. Su fórmula química es $C_8H_{10}N_4O_2$ y se trata de un alcaloide perteneciente a la familia de las metilxantinas. Esta familia se compone de un total de tres sustancias, la teofilina (té), la teobromina (chocolate, cacao) y la cafeína (café). ⁽⁴⁾

Su descubrimiento se remonta al año 1819 cuando el químico alemán Friedlieb Ferdinand Runge aisló una molécula de cafeína por primera vez. Más tarde, en 1821, Pierre Joseph Pelletier y Pierre Jean Robiquet la describieron. Finalmente, hacia finales del siglo XIX, se consiguió la síntesis total de la cafeína, atribuida a Hermann Emil Fischer. ⁽¹⁾

1.1.3. Metabolismo de la cafeína

La cafeína, consumida de forma oral, es de absorción rápida y completa, se une en parte a la albúmina plasmática y tarda aproximadamente 30 minutos en alcanzar la concentración máxima en sangre. Además, se distribuye por todo el organismo, incluidos los líquidos corporales. ⁽⁵⁾

Su concentración máxima en sangre suele alcanzar los 50 μ M, y es capaz de permanecer en el organismo hasta 10 horas. ⁽²⁾

Su metabolismo tiene lugar en el hígado gracias a la enzima del citocromo P-450. La molécula de cafeína se une a los receptores A1 y A2 de la adenosina, actuando como antagonista de esta. Este antagonismo provoca, por ejemplo, la inhibición de la fosfodiesterasa, la activación de los canales K^+ o la inhibición de los canales de calcio tipo N. Estos receptores se suelen encontrar de

manera abundante en el cerebro, por lo que, la cafeína, al unirse a ellos y actuar como antagonista, produce el efecto contrario a la inhibición de los neurotransmisores, es decir, que los estimula. De ahí que su principal acción sea sobre el Sistema Nervioso Central (SNC). ⁽⁵⁾

1.1.4. Efectos de la cafeína

La cafeína está considerada una de las sustancias psicoactivas más consumidas actualmente en el mundo. Al igual que otras sustancias, la cafeína también presenta una serie de efectos sobre el organismo. En general, cabe destacar que la familia a la que pertenece esta sustancia, las metilxantinas (teofilina, teobromina y cafeína), tienen efectos comunes, aunque de distinta intensidad. ⁽⁵⁾

Centrándonos en la cafeína, produce una activación del SNC a nivel general, con un efecto dosis-dependiente. Cuando se activa dicho sistema se reduce el cansancio y la fatiga, aumenta el nivel de alerta y la capacidad de esfuerzo intelectual y vigilia. Además, presenta un efecto analgésico, gracias a los inhibidores de la serotonina, el cual depende también de la dosis consumida.

Respecto a los efectos sobre el sistema respiratorio, cabe destacar que es capaz de aumentar la contractilidad del diafragma, lo que produce una mejora en la capacidad respiratoria del individuo. Adicionalmente, también actúa sobre el sistema cardiovascular, con un efecto cronotrópico positivo, lo que produce un aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca).

A nivel muscular, posee un efecto vasodilatador que estimula la respuesta contráctil de estos, haciendo que el rendimiento físico mejore.

Además de estos efectos nombrados anteriormente, existen otros que continúan siendo estudiados, como es el caso del efecto neuro-protector de la cafeína. Son muchas las controversias respecto a este tema, por lo que se sigue investigando si existen evidencias de que, efectivamente, la cafeína actúa como un protector neurológico, siendo capaz de evitar en la avanzada edad algunas de las enfermedades neurológicas más habituales, tales como el daño isquémico, la Enfermedad de Parkinson o la Enfermedad de Alzheimer, entre otras.

1.1.5. Dosis máxima recomendada y sobredosis

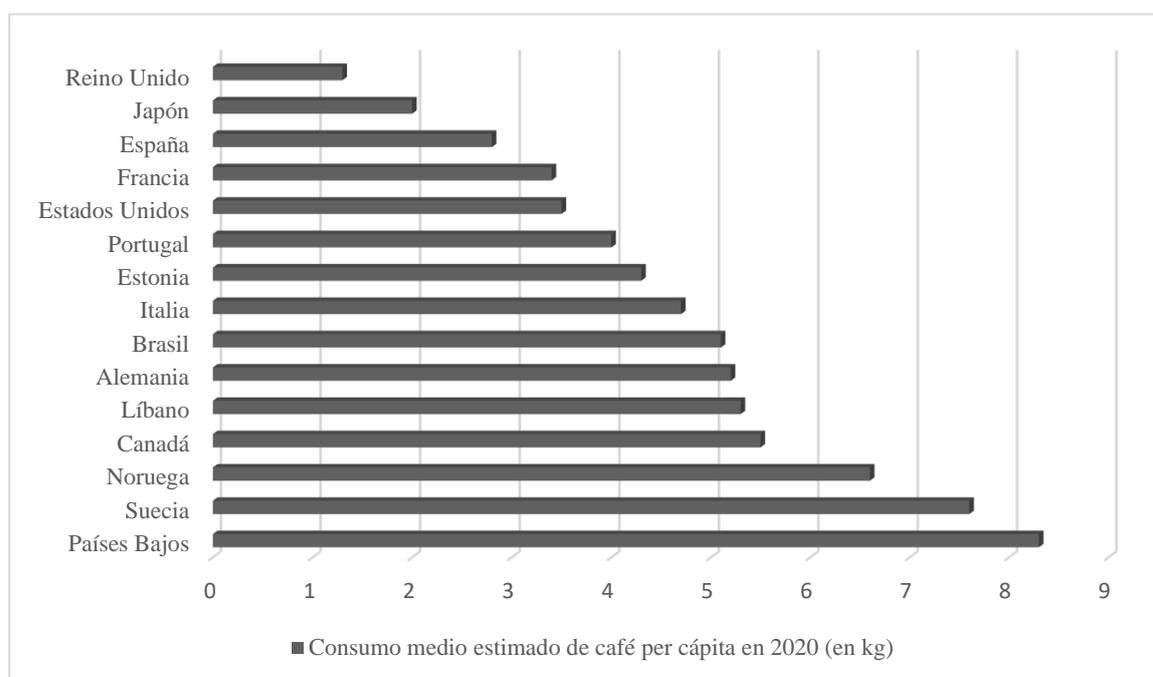
Según la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos, se recomienda una dosis diaria máxima de 400 miligramos en adultos (es decir, 4 o 5 tazas de café), por encima de la cual, es posible que se manifiesten ciertos síntomas de sobredosis o consumo elevado de cafeína. Algunos de ellos son nerviosismo, insomnio, frecuencia cardíaca acelerada, dolor de cabeza o ansiedad, entre otros. ⁽⁶⁾

Cabe destacar que, estos efectos están relacionados con la capacidad que tiene la persona de tolerar la sustancia en cuestión y con la cantidad en sí de cafeína que contenga, por lo que aparecerán de forma desigual en la población que lo consume.

1.1.6. Producción y consumo de cafeína en la población mundial

Para hablar de producción y consumo de cafeína, tenemos que recurrir al café, la cual es una de las bebidas más consumidas a nivel mundial y también de las más comercializada. Actualmente, es Brasil la principal productora y exportadora de café, mientras que los tres principales países consumidores de esta bebida son Países Bajos, Suecia y Noruega. En la *Figura 1.1.6.1.* se puede observar a nivel mundial el consumo medio estimado de café per cápita durante el año 2020. ⁽⁷⁾

Figura 1.1.6.1. Consumo medio estimado de café per cápita en 2020 (en kg)



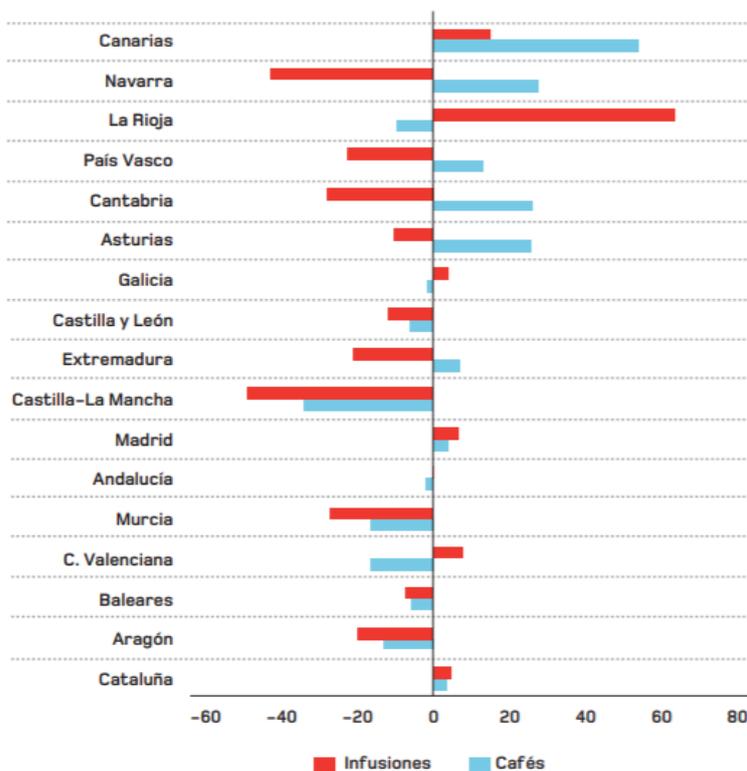
Fuente: ©Statista, oct 2020.

En España, concretamente, se estima que un 80% de la población de edad adulta consume diariamente café o té. ⁽⁸⁾

La media nacional de nuestro país, España, se encuentra en 1,56 kilos de café por persona. Centrándonos ahora en las distintas comunidades autónomas, y según datos recogidos en un estudio realizado en el año 2007 (Martín VJ), Canarias y Navarra se encuentran a la cabeza y es donde más se consume café, mientras que Castilla-La Mancha y Comunidad Valenciana se encuentra en el otro extremo, con los valores más bajos de consumo. ⁽⁹⁾

En la *Figura 1.1.6.2.* podemos observar el consumo medio por persona tanto de cafés como infusiones, distinguiendo según Comunidades Autónomas (CCAA).

Figura 1.1.6.2. Consumo per cápita de cafés e infusiones por CCAA



Fuente: Martín VJ. *Consumo de cafés e infusiones, 2007.*

1.2. Enfermedad de Alzheimer

1.2.1. Concepto

La enfermedad de Alzheimer (EA) es una de las formas de demencia más conocidas y frecuentes actualmente. ⁽¹⁰⁾

La OMS, concretamente en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), ha definido la demencia como “*un síndrome clínico orgánico caracterizado por una disminución adquirida, gradual, progresiva y persistente de varias de las funciones intelectuales: memoria, orientación, lenguaje, pensamiento abstracto y capacidad de juicio, sin alteración del nivel de conciencia*”. ⁽¹¹⁾

Se trata de una enfermedad neurodegenerativa que cursa con deterioro de las capacidades cognitivas ⁽¹⁰⁾, y anatómicamente destaca en las personas que la padecen la formación de placas

seniles y la degeneración neurofibrilar. En un principio se manifiesta con pérdidas de memoria reciente y puede acabar con la dependencia total de la persona. ⁽¹²⁾

1.2.2. Cuadro clínico

Los signos y síntomas de la EA van a depender en gran parte de la fase de la enfermedad en la que se encuentren. Se conocen tres fases de esta: inicial o temprana, intermedia y terminal o tardía. ⁽¹⁰⁾

En la fase inicial los síntomas son leves y permiten al paciente mantener su autonomía; en la segunda ya los síntomas son más notables, afectando a la autonomía del paciente, por lo que puede necesitar ayuda para algunas actividades básicas; y en la tercera y última fase, la enfermedad se encuentra en un nivel avanzado, convirtiendo al paciente en dependiente totalmente.

La sintomatología más común en estas tres fases de la enfermedad son las pérdidas de memoria, problemas en el habla o empleo del lenguaje, desorientación, e incluso, variaciones en el estado de ánimo y problemas de conducta.

1.2.3. Diagnóstico

Para que un paciente pueda ser diagnosticado de EA, es necesario cumplir una serie de requisitos previos para el diagnóstico de demencia. Estos últimos están recogidos por el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV). ⁽¹³⁾

Los requisitos para el diagnóstico de la demencia se muestran en la *Tabla 1.2.3.1.* ⁽¹⁴⁾

Así mismo, es necesario descartar que los síntomas se deban a otra enfermedad del SNC, abuso de sustancias u otros trastornos psíquicos. ⁽¹³⁾

Una vez revisados estos requisitos, comprobamos los establecidos por el National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) (*Tabla 1.2.3.2.*) ⁽¹⁵⁾

Tabla 1.2.3.1. Criterios DSM-IV para el diagnóstico de demencia

- A.** Presencia de múltiples déficits cognitivos:
1. Deterioro de la memoria: incapacidad para aprender o recordar una información aprendida previamente.
 2. Una o más de las siguientes alteraciones cognitivas:
 - Afasia: alteración del lenguaje.
 - Apraxia: incapacidad para realizar actividades motoras a pesar de que la función motora está intacta.
 - Agnosia: fallo en la identificación de objetos, a pesar de que la función sensorial está intacta.
 - Alteración de la ejecución (planificación, organización, secuenciación y abstracción).
- B.** Los déficits cognitivos de los criterios A1 y A2, provocan un deterioro significativo de la actividad laboral o social, y representan una merma importante del nivel previo de actividad.
- C.** Los déficits no aparecen en el transcurso de un síndrome confusional agudo.

Fuente: Goñi Murillo MC et al. Demencia por enfermedad de Pick, 2006.

Tabla 1.2.3.2. Criterios diagnósticos en la Enfermedad de Alzheimer: NINCDS-ADRDA

Criterios de enfermedad de Alzheimer probable:

- MMSE/MEC < 24 o test clínico similar.
- Déficit en dos o más áreas cognitivas.
- Ausencia de trastornos de conciencia.
- Inicio entre los 40 y 90 años (sobre todo después de los 65).
- Sin evidencia de otras enfermedades que puedan justificar la clínica.
- Existencia de antecedentes familiares de trastornos similares.
- Cambios de conducta e incapacidad para realizar las actividades de la vida diaria.
- Deterioro del lenguaje (afasia), de la capacidad motora (apraxia) y del reconocimiento perceptivo (agnosia).
- Apoyo de pruebas complementarias: LCR normal, enlentecimiento inespecífico o normalidad en el EEG, la TC o la RM con atrofia cerebral progresiva documentada en estudios seriados.

Criterios de enfermedad de Alzheimer posible:

- Existencia de un déficit gradual progresivo de las funciones cognitivas, en ausencia de otra causa.
- Demencia con variaciones en su inicio o curso evolutivo, en ausencia de otros trastornos neurológicos o sistémicos capaces de explicarla (diagnóstico de exclusión).

Criterios de enfermedad de Alzheimer definitiva:

- Cumplir los criterios de Enfermedad de Alzheimer probable.
- Evidencia histopatológica compatible.

Fuente: E. Thomas Carazo y M.J. Nadal Blanco. Abordaje diagnóstico y terapéutico de la demencia en Atención Primaria, 2001.

1.2.4. Principales tests clínicos

Para el diagnóstico tanto de los deterioros cognitivos como de las demencias, se emplean varios tests, los cuales se dividen en tests cognitivos breves y en escalas funcionales: ⁽¹⁶⁾

- Test cognitivos breves

Dentro de este grupo se encuentran los tests considerados como parte de la exploración neurológica, destacando el *Mini-Mental State Examination* (MMSE) (*Anexo 7.1*), por ser el más utilizado a nivel mundial. Sirve para determinar el diagnóstico de la demencia, su severidad, los cambios producidos con el tiempo o la respuesta al tratamiento pautado. Además, también es capaz de evaluar la orientación, la memoria, la concentración y el cálculo, entre otros.

También existen otros como el *Memory Impairment Screen* (MIS), test de las fotos, test del reloj o Eurotest, entre ellos.

- Escalas funcionales

Dentro de este grupo se encuentran las pruebas que se recogen como una parte de la anamnesis de forma estructurada, destacando la *Escala de Actividades Instrumentales de la Vida Diaria* (AIVD) (*Anexo 7.2*), la cual es capaz de evaluar 8 áreas como preparar la comida, el cuidado de la casa, la medicación, el uso del teléfono, etc. Es una escala muy fiable y válida para el diagnóstico de la EA.

Otros ejemplos incluyen la *Escala de Bayer de las Actividades de la Vida Diaria* (B-ADL), el *Cuestionario de Actividad Funcional de Pfeffer* o la *Escala de demencia de Blessed*.

1.2.5. Tratamiento

Se trata de una enfermedad sin cura, por lo que no tiene un tratamiento específico, siendo su manejo dirigido a una serie de intervenciones tales como el diagnóstico precoz, optimización del bienestar y salud física, ofrecer información y apoyar a los cuidadores, identificar posibles problemas de carácter psicológico o conductual y tratarlos. ⁽¹⁷⁾

Aun así, se pueden emplear también algunos fármacos destinados al manejo de ciertos síntomas de la enfermedad de carácter leve-moderado como, por ejemplo, las drogas anticolinesterásicas (donezepilo, galantamina y rivastigmina) que retrasan la degradación de la acetilcolina liberada en las hendiduras sinápticas, reforzando así la neurotransmisión colinérgica, o los moduladores de la transmisión glutamatérgica (memantina), que antagonizan al receptor de N-metil-D-aspartato y con ello la sobreestimulación glutaminérgica tóxica para las neuronas que participan en la memoria y aprendizaje. ⁽¹³⁾

1.2.6. Incidencia de la Enfermedad

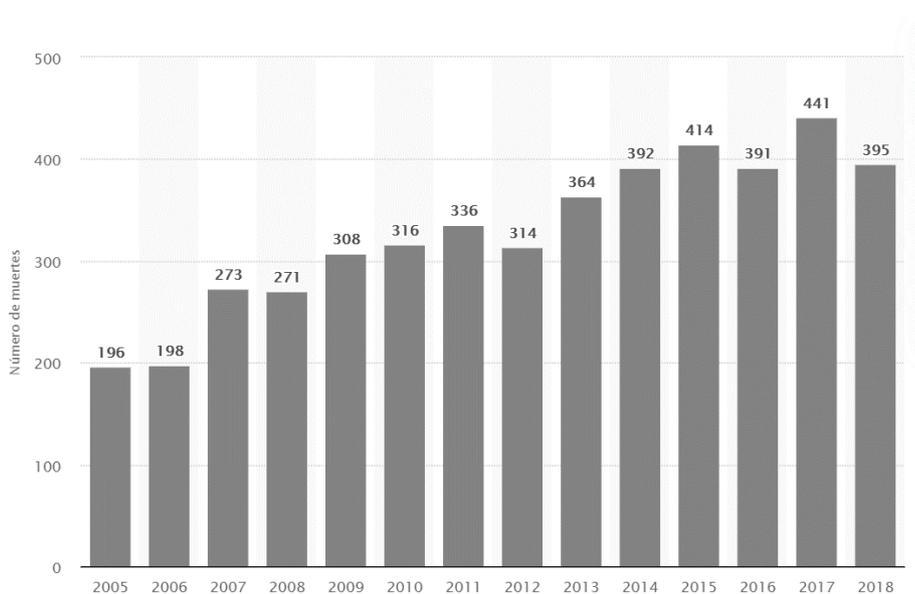
Está considerada actualmente la forma más común de demencia, llegando a ser la responsable del 60-80% del total de diagnósticos de esta. Suele darse a conocer en la avanzada edad, entre personas mayores de 65 años, aunque esto no excluye que existan casos por debajo de esta edad, lo que se denomina Alzheimer de inicio temprano.⁽¹⁸⁾

A nivel mundial, alrededor de 47 millones de personas padecen demencia. Concretamente, en España, se diagnostican unos 40.000 casos de Alzheimer al año. Haciendo un total, actualmente, que oscila en torno a 800.000 personas según la Sociedad Española de Neurología (SEN). Además, también recoge que el 15% de la población mayor de 65 años presenta un deterioro leve de las funciones cognitivas, y que, de ese conjunto de personas, al menos el 50% se debe a la Enfermedad de Alzheimer.⁽¹⁹⁾

Respecto al Alzheimer en las Islas Canarias, cabe destacar que existe un claro aumento tanto en el número de casos diagnosticados por año, como en el número de defunciones por dicha enfermedad.⁽²⁰⁾

En la *Figura 1.2.6.1.* se expone de forma gráfica la evolución de la enfermedad desde el año 2005 hasta el 2018, en función del número de muertes. Si nos fijamos en el año 2018 en concreto, se produjo un leve descenso de las cifras, pero en general, tienden al ascenso cada año.

Figura 1.2.6.1. Número de muertes por Enfermedad de Alzheimer en Canarias



Fuente: ©Statista, dic 2019.

Así mismo, teniendo en cuenta los Índices de Prevalencia de la Confederación Española de Alzheimer (CEAFA), se estima que en Canarias podrían padecer la enfermedad alrededor de 23.000 personas mayores de 65 años y alrededor de 20.000 cuando se superan los 85 años. ⁽²¹⁾

1.3. Asociación entre cafeína y Alzheimer

La relación que existe entre la cafeína y la EA se debe fundamentalmente al posible efecto que tiene la cafeína sobre la cognición, tema que están abordando diversos investigadores. Ese efecto podría potenciarse o verse disminuido en función de la dosis consumida, por lo que sería un efecto dosis-dependiente. ⁽²²⁾

Cabe destacar que, la adenosina maneja cuatro receptores fundamentalmente (A1, A2a, A2b y A3). Sin embargo, las principales acciones farmacológicas de la cafeína vienen ligados especialmente a los receptores A1 y A2a. ⁽²³⁾

También existen estudios que afirman que esos receptores de adenosina actúan sobre el cerebro, donde son muy abundantes, siendo capaz de formar parte del proceso de plasticidad neuronal. ⁽²²⁾

Gracias a esa intervención de la cafeína sobre las funciones cerebrales, se sigue investigando también su papel sobre la memoria, papel clave en muchas enfermedades neurodegenerativas, como es la enfermedad de Alzheimer, aunque hasta ahora no existen estudios concluyentes en este sentido.

Por el momento, gran parte de las investigaciones apoyan la hipótesis de este efecto, pero para llegar a una conclusión conjunta y unánime, sería necesario que todas las investigaciones empleen diseños metodológicos iguales. Sin embargo, esto no siempre es así, provocando que no exista un consenso sobre este tema.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2.1. Justificación

Hoy en día, y a pesar de que la ciencia ha avanzado mucho, es necesario seguir indagando e investigando sobre las enfermedades neurodegenerativas, ya que afectan a una gran parte de la población anciana.

Además, y respecto al gran crecimiento que han tenido recientemente los aspectos nutricionales en la dieta del ser humano, consideramos fundamental conocer de qué manera pueden afectar algunas sustancias que ingerimos sobre ciertas enfermedades neurológicas.

Por todo esto, el presente estudio de revisión bibliográfica pretende recoger las evidencias científicas existentes entre el consumo de cafeína y sus efectos neuro-protectores, especialmente en relación con el Alzheimer.

2.2. Objetivos

Como *objetivo general* nos planteamos sintetizar la evidencia científica que existe entre el consumo de cafeína y la enfermedad de Alzheimer.

Y como *objetivos específicos*:

- Identificar los receptores cerebrales sobre los que actúa la cafeína, así como su mecanismo de acción probable en la enfermedad de Alzheimer.
- Describir los efectos beneficiosos de la cafeína sobre esta enfermedad, así como su papel en las distintas etapas evolutivas.
- Señalar si el consumo de cafeína conlleva efectos perjudiciales para los enfermos de Alzheimer.

3. METODOLOGÍA

3.1. Tipo de estudio

El presente trabajo trata de una revisión bibliográfica de carácter exploratorio con la finalidad de sintetizar las evidencias científicas existentes acerca de la cafeína y la enfermedad del Alzheimer, además de servir para generar hipótesis, establecer futuras líneas de investigación, o como base para la elaboración de informes técnicos.

3.2. Criterios de inclusión y exclusión

En la búsqueda de artículos de interés para esta revisión se han aplicado varios criterios de inclusión:

- *Periodo de estudio*: debido a que no existe gran cantidad de artículos en este campo de investigación, se ha decidido incluir todos los artículos que existen sobre el tema, independientemente del año de publicación.
- *Idioma*: se seleccionaron los artículos escritos tanto en inglés como en español.
- *Población de estudio*: para este trabajo se tiene en cuenta la población humana y adulta mayor de 65 años.
- *Área geográfica*: estudios realizados en cualquier país del mundo.
- *Tipo de documentos incluidos*: todos aquellos estudios que incluyeran ambos temas (cafeína y Alzheimer), ya fueran de tipo exploratorio, sistemático, observacional, casos-controles, de cohorte, etc.

Como criterios de exclusión se manejaron aquellos que no cumplen con los de inclusión.

3.3. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Para la obtención de artículos de interés se ha recurrido a varias bases de datos utilizadas en Ciencias de la Salud como son: Web of Science (WOS), PubMed y Scopus.

Las palabras clave (*keywords*) utilizadas en las búsquedas fueron: “caffeine”, “alzheimer”, “alzheimer’s” y “alzheimer disease”.

3.4. Selección de documentos

En la base de datos *PubMed* hemos hecho una búsqueda avanzada con el descriptor MeSH Database, incluyendo las palabras “caffeine” y “alzheimer disease” y el booleano “AND”. Se obtienen tras esta búsqueda inicial 66 resultados, tras ello, se aplican los filtros de “humans”, “middle aged: 45-64 years” y “aged: 65 + years”, obteniéndose finalmente un total de 11 resultados, de los cuales se han seleccionado 7 para este trabajo. El resto se descartan por no adecuarse a la investigación o estar duplicados. Esta búsqueda se encuentra detallada en la *Tabla 3.4.1*.

Para la base de datos *Scopus* se llevó a cabo una búsqueda avanzada, introduciendo en código campo los términos “caffeine” y “alzheimer” como título. Sin aplicar ningún filtro se obtienen un total de 36 resultados, de los cuales se seleccionan solo los artículos o revistas que estén en idioma español o inglés, o los que tuvieran como palabra clave “humans”. Respecto al año de publicación no se limita la búsqueda. Como resultado de esta búsqueda obtuvimos 15 documentos, seleccionando finalmente solo 2 para nuestra revisión. Esta búsqueda se encuentra detallada en la *Tabla 3.4.2*.

En la base de datos *Web Of Science (WOS)*, al igual que en las otras dos anteriores, también se optó por una búsqueda avanzada en la que se tuvieron en cuenta los términos “caffeine” y “alzheimer” que aparecieran en los títulos de los resultados. Se obtuvo un total de 37 documentos, de los cuales se seleccionaron solo los que fueran artículos o revisiones, y estuvieran en español o inglés, quedando 34 documentos disponibles. Finalmente, se escogieron solo 6 artículos descartando los otros por estar duplicados en otras bases de datos o no acotarse al tema de estudio. Esta búsqueda se encuentra detallada en la *Tabla 3.4.3*.

En el *Anexo 7.3*. se detalla gráficamente el diagrama de flujo de la búsqueda.

Palabras Clave	“Caffeine” [MeSH], “Alzheimer Disease” [MeSH]
Booleanos	AND
Límites de búsqueda	“Humans”, “Middle aged: 45-64 years”, “Aged: 65 + years”. Inglés y español. Todos los años.
Total de artículos	11
Total de artículos seleccionados	7

Tabla 3.4.2. Resultados de búsqueda en la base de datos Scopus	
Palabras Clave	“Caffeine”, “Alzheimer”.
Booleanos	AND
Códigos de campo	Doc Tittle (Tittle)
Límites de búsqueda	Artículos o revistas, español o inglés, palabra clave “humans”.
Total de artículos	15
Total de artículos seleccionados	2

Tabla 3.4.3. Resultados de búsqueda en la base de datos WOS	
Palabras Clave	“Caffeine”, “Alzheimer”
Booleanos	AND
Límites de búsqueda	Artículos o revisiones, español o inglés. Todos los años.
Total de artículos	34
Total de artículos seleccionados	6

3.5. Extracción de datos

Los artículos seleccionados fueron descargados de las correspondientes bases de datos en formato PDF o algunos fueron visualizados en formato HTML. Posteriormente se procedió a una lectura crítica y obtención de la información necesaria de cada uno de los artículos seleccionados, para completar las tablas con las variables descritas en el apartado anterior, y usándose para ello dos investigadores.

3.6. Variables de estudio

- *Variables de filiación del artículo o bibliométricas:* son aquellas empleadas para enmarcar el proyecto en un contexto (base de datos, año de publicación, revista, tipo de publicación, autores, institución, país o idioma).
- *Variables para evaluar la calidad de la evidencia y grado de recomendación:* hemos empleado la escala descrita por la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (Anexo 7.4.) para valorar tanto la calidad de la evidencia como el grado de recomendación de los documentos seleccionados.
- *Variables de contenido:* son aquellas que están relacionadas fundamentalmente con la pregunta de estudio y los objetivos de nuestro proyecto (objetivos, resultados y conclusiones más relevantes).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

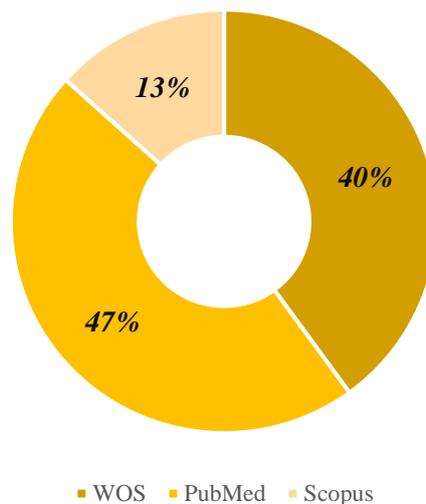
Una vez realizada la búsqueda bibliográfica y aplicados los criterios de búsqueda nombrados en el apartado anterior, se han seleccionado los estudios de mayor interés para nuestro proyecto (n=15), los cuales se incluyen en el *Anexo 7.5.*, *Anexo 7.6.* y *Anexo 7.7.*, junto a los aspectos más importantes de cada uno de ellos.

4.1. Variables de filiación del artículo o bibliométricas

4.1.1. Bases de datos consultadas

De todas las bases de datos consultadas, la que más documentos aportó a nuestra investigación fue PUBMED con 7 artículos (47%), seguida de WOS con un total de 6 artículos (40%), mientras que de Scopus fueron seleccionados solo 2 artículos (13%) (*Figura 4.1.1.1*).

Figura 4.1.1.1. Bases de datos consultadas

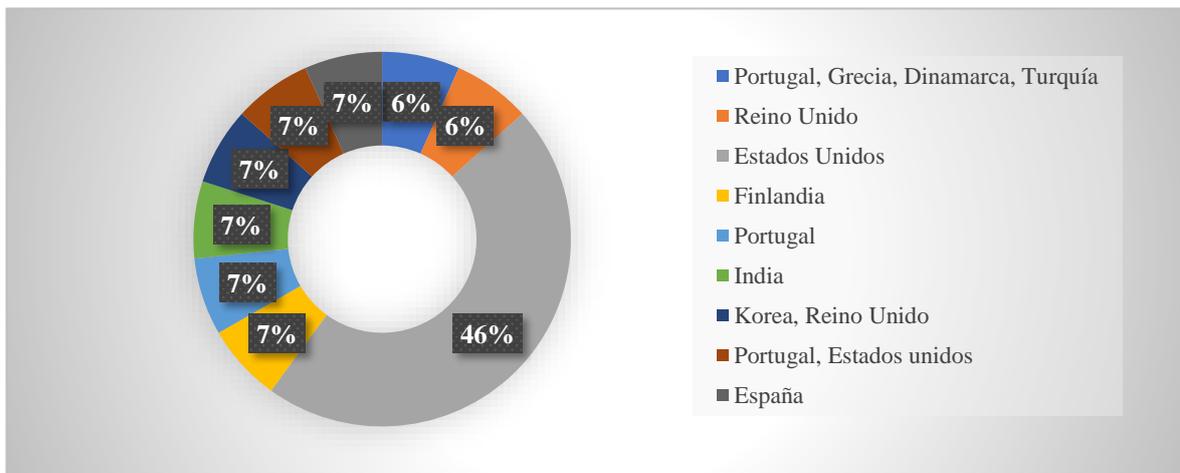


En general, las bases de datos consultadas son conocidas internacionalmente en el campo de las Ciencias de la Salud, además de ser las que mayor número de contenido manejan en las distintas ramas del conocimiento de la salud y comparten muchos de los artículos finalmente seleccionados.

4.1.2. País de procedencia de los artículos

De los 15 artículos finalmente seleccionados, la mayoría de ellos proceden de Estados Unidos (46%) con un total de $n=7$ (Descriptores 3, 4, 7, 9, 11, 13, 15). Del resto de países, todos poseen el mismo número de artículos ($n=1$) (Descriptores 2, 5, 6, 8, 14). Si analizamos el gráfico propuesto en la *Figura 4.1.2.1.* podemos observar además que algunos países investigan y colaboran en conjunto, como es el caso de Portugal, Grecia, Dinamarca y Turquía (Descriptor 1), Korea y Reino Unido (Descriptor 10), o el caso de Portugal y Estados Unidos (Descriptor 12), por ejemplo.

Figura 4.1.2.1. Países de procedencia de los artículos seleccionados

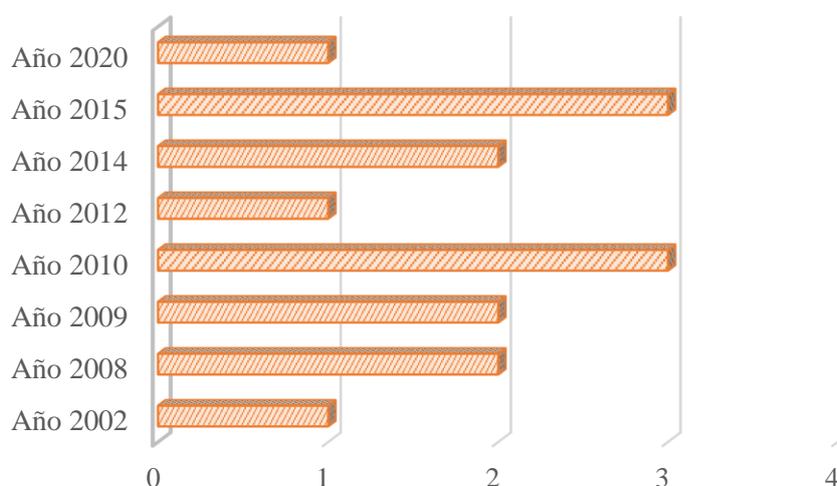


Pese a que Estados Unidos no destaca entre los países con mayor incidencia de esta enfermedad, sí presenta un mayor número de muertes debido a la misma. Según los resultados publicados por Statista (2016), de entre los países miembros de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE), Estados Unidos se coloca en el primer puesto con 116.103 fallecidos, mientras que España ocupa el cuarto lugar con 14.793 fallecidos. Por este motivo, creemos que Estados Unidos es uno de los países donde mayor número de estudios se han llevado a cabo sobre este tema. ⁽²⁴⁾

4.1.3. Año de publicación

Respecto a este apartado, se emplean estudios publicados desde el 2002 hasta el 2020, aunque en algunos de esos años no se ha seleccionado ningún artículo. Los años con más publicaciones utilizadas en este proyecto fueron el 2010 (Descriptores 4, 5, 13) y el 2015 (Descriptores 1, 2, 8), ambos con 3 artículos, seguidos del 2008 (Descriptores 14, 15), 2009 (Descriptores 7, 9) y 2014 (Descriptores 11, 12), con 2 artículos cada uno (*Figura 4.1.3.1.*).

Figura 4.1.3.1. Número de artículos en relación con su año de publicación



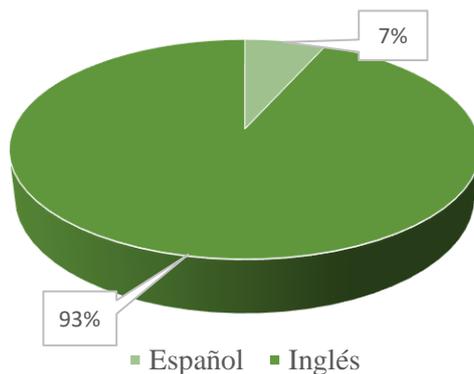
En general, los estudios seleccionados han sido publicados de manera repartida a lo largo del tiempo; sin embargo, en 2010 observamos un aumento. Esto puede deberse a que Estados Unidos es el país que más publicaciones tiene durante este año, coincidiendo con un aumento de muertes durante la transición del año 2009 al 2010, considerándose entonces la única causa de muerte mayor que aumentó en esos años, mientras que el resto de las causas principales disminuyeron. ⁽²⁵⁾

Respecto al año 2015, que también experimenta un aumento en sus publicaciones, coincide con ciertos datos de la EA, como el dado por la OMS, quien afirmó ese mismo año que esta enfermedad se encontraba entre las diez patologías más mortales del mundo, desplazando a otras como el SIDA. ⁽²⁶⁾

4.1.4. Idioma

Respecto al idioma de las publicaciones seleccionadas, debemos tener en cuenta que uno de los criterios de inclusión de esta investigación fue la selección de artículos que estuvieran únicamente en inglés y español. Por lo tanto, un 93% fueron en inglés (n=14) y tan solo el 7% en español (n=1) ^(Descriptor 14) (Figura 4.1.4.1).

Figura 4.1.4.1. Porcentaje de idiomas de los artículos

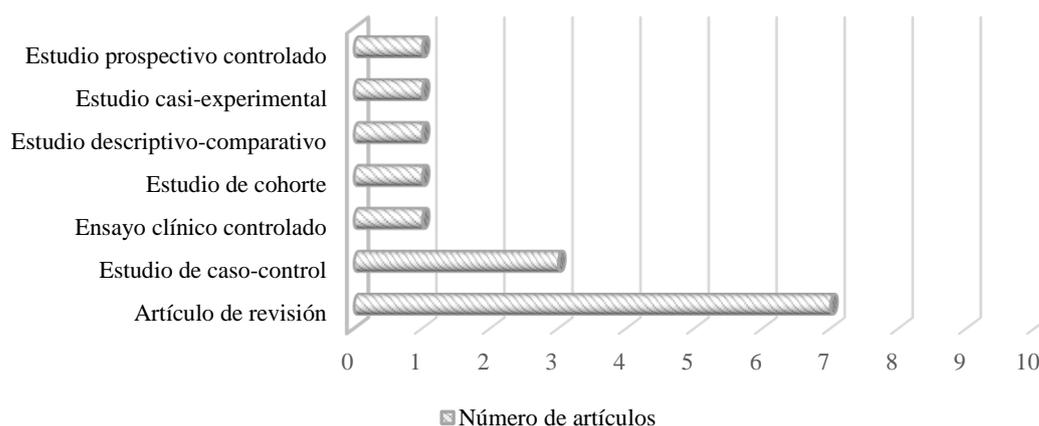


La mayoría de los artículos han sido publicados en inglés, lo cual se debe a que este idioma está considerado como la lengua universal de la ciencia y es la mejor manera de llegar a un mayor número de personas.

4.1.5. Diseños de estudios

De los 15 artículos seleccionados, el tipo de estudio que más se emplea es el artículo de revisión con un total de 7 estudios (Descriptores 7, 8, 10, 11, 12, 14, 15), seguido de los estudios de caso-control con un total de 3 (Descriptores 3, 4, 6) (Figura 4.1.5.1).

Figura 4.1.5.1. Tipos de estudios empleados



Al ser un tema del que existe poca evidencia científica, no se han encontrado ensayos clínicos o estudios bien controlados sobre el tema. Además, la EA es una enfermedad cuya fase preclínica puede durar muchísimos años hasta la aparición de los primeros síntomas, lo que hace que su

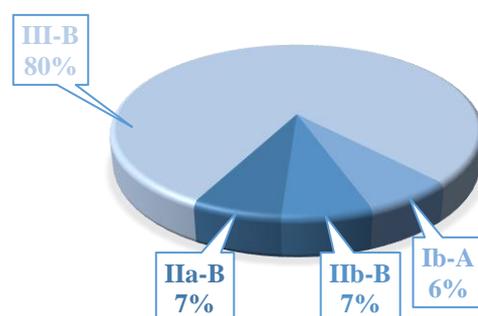
estudio se complique. Es por este aspecto que, lo que más prevalece son los artículos de revisión, en los que se recopila y analiza la información existente sobre dicho tema.

4.2. Variables para evaluar el nivel de calidad y grado de recomendación

Para evaluar los artículos seleccionados según su nivel de calidad y grado de recomendación, se ha recurrido a la escala planteada por la *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* (Anexo 7.4).

En función de esta escala vemos que destacan los estudios con un grado de recomendación moderado (B). De los 15 artículos seleccionados, solo uno de ellos tiene un nivel de evidencia Ib y un grado de recomendación A (6%) (Descriptor 1), presentando la mayor parte de ellos un nivel de evidencia III y un grado recomendación B (80%) (Descriptores 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 14, 15), aunque también hay otros dos estudios con grado de recomendación B y cuyo nivel de evidencia es IIb (7%) (Descriptor 9) y IIa (7%) (Descriptor 13) respectivamente (Figura 4.2.1).

Figura 4.2.1. Nivel de evidencia y grado de recomendación



4.3. Variables de contenido

4.3.1. Receptores cerebrales y mecanismo de acción en la EA

Las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por la pérdida progresiva de células neuronales en ciertas regiones del cerebro. La fisiopatología de la neurodegeneración aún no está clara; sin embargo, el elevado estrés oxidativo ha sido estudiado como uno de los principales factores responsables de dicha degeneración, el cual se encuentra modulado por varios factores como el Nrf-2, además de los receptores de adenosina, tal y como se recoge en alguno de los artículos seleccionados (Descriptor 10).

El rol de la adenosina en la EA ha sido ampliamente estudiado, siendo Alexandre de Mendonça (2002) el que describe por primera vez que la adenosina endógena, a través de la activación del

receptor A1, modula los fenómenos de plasticidad sináptica a largo plazo, así como la potenciación (LTP). Posteriormente, demostró que la activación tónica de los receptores A1 disminuye la LTP, depresión y despotenciación a largo plazo. Por otro lado, se ha encontrado una densidad reducida de receptores A1 y mayor expresión de los receptores A2A en esta enfermedad, estando también relacionados con otras enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Pick ^(Descriptor 7).

Se sabe que la cafeína, a dosis normales, bloquea los receptores de adenosina ubicados en el cerebro (A1, A2a, A2b y A3), provocando con ello una vasodilatación a nivel general, efectos excitatorios a nivel nervioso, un aumento del rendimiento cognitivo, así como una modulación de la neuroinflamación, el estrés oxidativo y la pérdida neuronal apoptótica presente en la EA ^(Descriptores 7,10).

Los receptores de adenosina juegan un papel fundamental en el desarrollo de la EA, mientras que la cafeína, en su papel bloqueante de dichos receptores, un papel significativo sobre su evolución.

4.3.2. Efectos beneficiosos de la cafeína sobre la EA

A lo largo de los años, se han realizado varios estudios observacionales y experimentales en seres humanos para determinar el papel beneficioso de la cafeína sobre el organismo, especialmente respecto a la neuroprotección y el mantenimiento de las capacidades cognitivas ^(Descriptor 15).

A diferencia de los resultados observados con exposiciones a corto plazo, donde se produce un aumento de la atención y los tiempos de respuesta, así como una mejora de la memoria y la función cognitiva, múltiples estudios han demostrado que el consumo a largo plazo de cafeína puede resultar en habilidades cognitivas mejoradas o reducir el declive de la cognición y la memoria que son parte del proceso de envejecimiento patológico ^(Descriptores 7,15).

Por otro lado, algunos estudios apuntan a que la cafeína regula la muerte neuronal, interviene en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, metabolismo cerebral, procesos inflamatorios neuronales y potenciación de factores neurotróficos, los cuales favorecen la supervivencia de las neuronas. Además, existen evidencias de que el consumo de cafeína es inversamente proporcional a la incidencia de la EA, es decir, cuanta más cafeína se consume, menor probabilidad existe de padecer dicha enfermedad ^(Descriptor 14).

Del mismo modo, se cree que la cafeína, al actuar sobre los receptores de adenosina, es capaz de modular el péptido β amiloide ($A\beta$), que es el principal componente de las placas amiloides, las cuales se depositan en la sustancia gris del cerebro y resultan claves en el diagnóstico de la esta enfermedad ^(Descriptor 14). Existen estudios que demuestran que el consumo agudo de cafeína puede disminuir los niveles del péptido $A\beta$ en plasma y cerebro (al suprimir a las enzimas β -secretasa y la

γ -secretasa), así como el consumo crónico favorecer la función cognitiva y reducir la β -deposición en placas amiloides ^(Descriptor 9); si bien se cree que existen otros factores que influyen como su potente actividad antiinflamatoria y papel antioxidante y activador mitocondrial, así como su control de la glucosa y su poder estimulante neuronal ^(Descriptores 13).

En contraposición a estos hechos, surgen otros estudios que muestran que la cafeína no modifica los niveles de β -amiloide de LCR en pacientes con DCL o EA, y que tampoco requiere ser controlado para la medición de biomarcadores de LCR en un entorno clínico ^(Descriptores 1,4), si bien en alguno de ellos se asocia el mayor consumo de cafeína con un menor riesgo de presentar estas lesiones neuropatológicas, a pesar de no ser significativas según el tipo de lesión ^(Descriptor 4), y en otros una menor tendencia de padecer lesiones neuropatológicas como, por ejemplo, lesiones relacionadas con la EA, presencia de cuerpos de Lewy, lesiones isquémicas microvasculares, atrofia neuronal generalizada o esclerosis del hipocampo ^(Descriptor 12).

Además de estos efectos neuroprotectores, la cafeína también presenta otras acciones, como su poder inhibitorio de la señalización del receptor GABA, el aumento de la liberación intracelular de calcio e inhibición de las fosfodiesterasas múltiples, aunque se requieren concentraciones de cafeína más altas para lograr estos efectos. Asimismo, también tiene presenta efectos pleiotrópicos en innumerables sistemas biológicos (SNC, sistema circulatorio y sistema inmunológico) y los efectos fisiológicos propios de sus metabolitos hepáticos (teobromina, teofilina y paraxantina) ^(Descriptor 11).

Existe asociación entre los niveles de cafeína plasmática en pacientes con DCL y su consiguiente progresión (o no) a la demencia, aunque son necesarias más investigaciones al respecto.

4.3.3. Papel de la cafeína en las distintas etapas evolutivas

En general, los estudios seleccionados para esta revisión se centran en personas de mediana y avanzada edad, siendo las más indicadas para el consumo de café, ya que en la infancia no está recomendado debido a sus efectos sobre el SNC (insomnio, nerviosismo, ansiedad, etc.).

La mayoría de los estudios avalan que el consumo de cafeína durante la mediana edad puede tener efectos preventivos a la hora de desarrollar enfermedades neurológicas en la edad avanzada, disminuyendo en un 65-70% el riesgo de demencia y EA, y señalando como dosis óptima la toma de 3 a 5 tazas de café al día ^(Descriptor 5). El consumo diario de cafeína en una concentración de 135´7-198,7 mg, durante al menos 20 años, antes de cumplir la edad de 54 años, parece prevenir el desarrollo de la enfermedad; sin embargo, este consumo desciende durante la edad avanzada ^(Descriptor 6).

El consumo de café tanto en la mediana edad como más tarde se ha relacionado con un menor riesgo de deterioro cognitivo, demencia y EA.

4.3.4. Posibles efectos perjudiciales en enfermos de Alzheimer

Históricamente, el café ha cosechado una mala o incierta reputación para la salud que surgió con los primeros estudios epidemiológicos, los cuales no fueron capaces de explicar muchos factores de confusión asociados al consumo de café. Hoy en día, muchas de esas percepciones negativas siguen estando presentes y probablemente los resultados inconsistentes de los estudios posteriores tampoco han ayudado.

Cabe destacar que, en realidad, los efectos perjudiciales de la cafeína están relacionados con la dosis consumida, la manera de metabolizar de la persona y las comorbilidades o patologías que presenten las personas, ya que, sumado los efectos de estas más los de la cafeína pueden producir alguna acción dañina para el organismo. Se sabe que una ingesta moderada de cafeína (200-400 mg/día o 2-4 tazas de café) en su mayoría es segura para adultos sanos, y que la intoxicación puede ser el resultado de una ingesta excesiva (> 500 mg) que, aunque poco común, puede acabar con la muerte. También deben tenerse en cuenta ciertas comorbilidades (enfermedades cardiovasculares, hipertensión, úlceras pépticas) y el embarazo a la hora de vigilar cuidadosamente la ingesta de cafeína. Por otro lado, el consumo de cafeína junto con ciertos fármacos como los relajantes musculares o los antidepresivos puede retrasar el metabolismo hepático de éstos, además de alterar también la absorción intestinal de otros. Respecto al riesgo de déficit de hierro, hay que tener en cuenta que los polifenoles del café pueden intervenir en la absorción del hierro ^(Descriptor 11).

No existen evidencias que pongan de manifiesto una asociación directa entre el consumo de cafeína y la aparición de efectos perjudiciales en enfermos neurológicos, más que el grado de afectación al sueño, relacionado por otra parte con el desarrollo de la demencia ^(Descriptor 11), así como su interferencia a la hora de realizar pruebas clínicas necesarias para el diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas, donde el consumo anticipado a las mismas (200 mg 40 minutos antes) puede mejorar los resultados cognitivos ^(Descriptor 2).

El consumo moderado de cafeína no conlleva, en general, riesgos para la salud de pacientes con enfermedades neurodegenerativas, debiéndose vigilar su grado de afectación al sueño, así como tener en cuenta que puede alterar las pruebas clínicas para diagnosticar el deterioro cognitivo o la demencia. Consumir cafeína en la dosis adecuada, en las edades recomendadas y tener presente su efecto sobre otras patologías es fundamental para el buen funcionamiento del organismo.

5. CONCLUSIONES

- ❑ Las causas que provocan el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas tales como el Alzheimer no están del todo claras; si bien, el alto estrés oxidativo puede ser uno de los factores principales que desencadena la neurodegeneración.
- ❑ El mecanismo por el que la cafeína actúa sobre el SNC es bloqueando los receptores cerebrales de adenosina.
- ❑ La cafeína posee numerosos efectos beneficiosos sobre el sistema nervioso. A corto plazo genera un aumento de la concentración, atención y estado de alerta; a largo plazo, es capaz de mejorar la función memorística y disminuir el declive de la cognición. Además, regula la muerte neuronal y tiene efectos antioxidantes y antiinflamatorios.
- ❑ La cafeína, consumida en la mediana edad, puede prevenir la disminución de facultades y habilidades mentales en edades más avanzadas.
- ❑ Los efectos perjudiciales de la cafeína sobre el organismo están relacionados en su mayoría con la dosis consumida, el metabolismo de la persona y otras comorbilidades, siendo en general una ingesta moderada segura para adultos sanos y también con enfermedades neurodegenerativas como la EA.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. López Tricas, J. Café, orígenes, historia, química y efectos [Internet]. Info-farmacia.com. 2015. [Consultado 5 febrero 2021]. Disponible en: <https://sites.google.com/a/info-farmacia.com/info-farmacia/ultimas-publicaciones/cafeorigeneshistoriaquimicayefectos>
2. Gotteland M, de Pablo V S. Algunas verdades sobre el café. *Rev Chil Nutr.* 2007; 34 (2): 105-115.
3. Lashermes P, Combes MC, Robert J, Trouslot P, D'Hont A, Anthony F et al. Molecular characterisation and origin of the *Coffea arabica* L. genome. *Mol Gen Genet.* 1999; 261: 259-266.
4. Cafeína [Internet]. Química.es. 2021. [Consultado 5 febrero 2021]. Disponible en: <https://www.quimica.es/enciclopedia/Cafe%C3%ADna.html>
5. Barreda-Abascal R, Molina L, Haro-Valencia R, Alford C, Verster JC. Actualización sobre los efectos de la cafeína y su perfil de seguridad en alimentos y bebidas. *Rev Med Hosp Gen Méx.* 2012; 75(1): 60-67.
6. Al grano: ¿cuánta cafeína es demasiada? [Internet]. U.S. Food & Drug. 2018. [Consultado 7 febrero 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/consumers/articulos-en-espanol/al-grano-cuanta-cafeina-es-demasiada#:~:text=Para%20los%20adultos%20sanos%2C%20la,relaciona%20con%20efectos%20negativos%20peligrosos>
7. Mena Roa M. Los países más adictos al café. [Internet]. Statista.com. oct 2020. [Consultado 8 febrero 2021]. Disponible en: <https://es.statista.com/grafico/23076/consumo-medio-estimado-de-cafe-per-capita-en-2020/>
8. Moratalla R. Neurobiología de las metilxantinas. Elsevier. *Trastornos Adictivos.* 2008; 10 (3): 201-207.
9. Martín VJ. Consumo de café e infusiones. Dialnet. *Distribución y consumo.* 2007; 17(95): 102-109.
10. Romano MF, Nissen MD, Del Huerto Paredes NM, Parquet CA. Enfermedad de Alzheimer. *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina.* 2007; 175.
11. Carazo T, Nadal Blanco MJ. Abordaje diagnóstico y terapéutico de la demencia en atención primaria. *SEMERGEN.* 2001; 27(11): 575-586.
12. Donoso A. La Enfermedad de Alzheimer. *Rev. Chil. Neuro-psiquiatr.* 2003; 41(Supl. 2).
13. Allegri RF, Arizaga RL, Bavec CV, Colli LP, Demey I, Fernández MC *et al.* Enfermedad de Alzheimer. *Guía de Práctica Clínica. Neurol Arg.* 2011; 3(2): 120-137.

14. Goñi Murillo MC, Goñi Murillo AC, Goñi Murillo MP. Demencia por Enfermedad de Pick. SEMERGEN. 2006; 32(4): 172-175.
15. Carazo T, Nadal Blanco MJ. Abordaje diagnóstico y terapéutico de la demencia en atención primaria. SEMERGEN. 2001; 27(11): 575-586.
16. Villarejo A, Puertas-Martín V. Utilidad de los test breves en el cribado de demencia. Neurología. 2011; 26(7): 425-433.
17. Organización Mundial de la Salud (OMS). Demencia. [Internet]. Sept 2020. [Consultado: 15 febrero 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
18. Alzheimer's Association. ¿Qué es el Alzheimer? [Internet]. [Consultado: 17 febrero 2021]. Disponible en: <https://www.alz.org/alzheimer-demencia/que-es-la-enfermedad-de-alzheimer?lang=es-MX#:~:text=El%20Alzheimer%20es%20una%20enfermedad,conversaci%C3%B3n%20y%20responder%20al%20entorno>
19. Pérez Menéndez A. 21 de septiembre: Día Mundial de la Enfermedad de Alzheimer. [Internet]. SEN. Sept 2019. [Consultado 17 febrero 2021]. Disponible en: <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link280.pdf>
20. Díaz A. Fallecimientos por Enfermedad de Alzheimer en Canarias. [Internet]. Statista.com. Dic 2019. [Consultado: 17 febrero 2021]. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/651818/numero-de-muertes-por-enfermedad-de-alzheimer-en-canarias/>
21. Méndez JD. La mitad de los mayores de 85 años de Canarias padecerá Alzheimer. [Internet]. El Día. La Opinión de Tenerife. Sept 2019. [Consultado 17 febrero 2021]. Disponible en: <https://www.eldia.es/sociedad/2019/09/21/mitad-mayores-85-anos-canarias-22565005.html>
22. Cunha RA. Cafeína, receptores de adenosina, memoria y Enfermedad de Alzheimer. Med Clin (Barc). Dic 2008; 131 (20): 790-795.
23. Moratalla R. Neurobiología de las metilxantinas. Elsevier. Trastornos Adictivos. 2008; 10 (3): 201-207.
24. Díaz A. Número de muertes por Alzhéimer en determinados países de la OCDE en 2016. [Internet]. Statista.com. Jul 2019. [Consultado 29 marzo 2021]. Disponible en: <https://es.statista.com/estadisticas/589406/numero-de-muertes-por-alzheimer-en-determinados-paises-de-la-ocde/>
25. Enfermedad de Alzheimer: Datos y Cifras. [Internet]. BrightFocus Foundation. 2017. [Consultado 31 marzo 2021]. Disponible en: <https://www.brightfocus.org/espanol/la-enfermedad-de-alzheimer-y-la-demencia/enfermedad-de-alzheimer-datos-y-cifras>

26. Más de 1,2 millones de personas en España sufren Alzheimer. [Internet]. Sanitas Data Salud. 2017. [Consultado 31 marzo 2021]. Disponible en: <https://sanitasdatasalud.es/mas-de-12-millones-de-personas-en-espana-sufren-alzheimer/>
27. Ikram M, Park TJ, Ali T, Kim MO. Antioxidant and Neuroprotective effects of caffeine against Alzheimer's and Parkinson's Disease insight into the role of Nrf-2 and A2AR signaling. *Antioxidants*. 2020; 9(9): 902.
28. Rahman A. The Role of adenosine in Alzheimer's Disease. *Curr Neuropharmacol*. 2009; 7(3): 207-216.
29. Rosso A, Mossey J, Lippa CF. Caffeine: Neuroprotective Functions in Cognition and Alzheimer's Disease. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement*. 2008; 23(5): 417-422.
30. Estrada AE, Zomosa VC. Papel de la agregación del péptido beta amiloide en la Enfermedad de Alzheimer. *REB*. 2017; 36(1): 2-11.
31. Cao C, Cirrito JR, Lin X, Wang L, Verges DK, Dickson A et al. Caffeine suppresses amyloid-beta levels in plasma and brain of Alzheimer's disease transgenic mice. *J. Alzheimers Dis*. 2009; 17(3): 681-697.
32. Arendash GW, Cao C. Caffeine and Coffee as Therapeutics Against Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers Dis*. 2010; 20 (Suppl 1): 117-126.
33. Travassos M, Santana I, Baldeiras I, Tsolaki M, Gkatzima O, Sermin G *et al*. Does caffeine consumption modify cerebrospinal fluid amyloid- β levels in patients with Alzheimer's Disease? *J. Alzheimers Dis*. 2015; 47(4): 1069-1078.
34. Gelber RP, Petrovitch H, Masaki KH, Webster Ross G, White LR. Coffee intake in midlife and risk of dementia and its neuropathologic correlates. *J. Alzheimers Dis*. 2011; 23(4): 607-615.
35. Carman AJ, Dacks PA, Lane RF, Shineman DW, Fillit HM. Current evidence for the use of coffee and caffeine to prevent age-related cognitive decline and alzheimer's Disease. *J Nutr Health Aging*. 2014; 18(4): 383-92.
36. Flaten V, Laurent C, Coelho JE, Sandau U, Batalha VL, Burnouf S *et al*. From epidemiology to pathophysiology: what about caffeine in Alzheimer's disease? *Biochem Soc Trans*. 2014; 42(2): 587-592.
37. Cao C, Loewenstein DA, Lin X, Zhang C, Wang L, Duara R *et al*. High Blood Caffeine Levels in MCI Linked to Lack of Progression to Dementia. *J Alzheimers Dis*. 2012; 30(3): 559-572.

38. Eskelinen MH, Kivipelto M. Caffeine as a Protective Factor in Dementia and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2010; 20(Suppl 1): 167-174.
39. Maia L, De Mendonça A. Does caffeine intake protect from Alzheimer's disease? *Eur J Neurol.* 2002; 9(4): 377-382.
40. Carman AJ, Dacks PA, Lane RF, Shineman DW, Fillit HM. Current evidence for the use of coffee and caffeine to prevent age-related cognitive decline and alzheimer's Disease. *J Nutr Health Aging.* 2014; 18(4): 383-392.
41. Walters ER, Lesk VE. Time of Day and caffeine influence some neuropsychological tests in the elderly. *Psychol Assess.* 2015; 27(1): 161-168.

7. ANEXOS

Anexo 7.1. Mini-Mental State Examination (MMSE)

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979)

NOMBRE:

FECHA:

ESTUDIOS/PROFESIÓN:

F. NACIMIENTO:

VARÓN / MUJER

OBSERVACIONES:

N.Hª:

EDAD:

¿En qué año estamos?	0 - 1					ORIENTACIÓN TEMPORAL (Máx.5)	
¿En qué estación?	0 - 1						
¿En qué día (fecha)?	0 - 1						
¿En qué mes?	0 - 1						
¿En qué día de la semana?	0 - 1						
¿En qué hospital (o lugar) estamos?	0 - 1					ORIENTACIÓN ESPACIAL (Máx.5)	
¿En qué piso (o planta, sala, servicio)?	0 - 1						
¿En qué pueblo (ciudad)?	0 - 1						
¿En qué provincia estamos?	0 - 1						
¿En qué país (o nación, autonomía)?	0 - 1						
Nombre tres palabras Peseta-Caballo-Manzana (o Balón- Bandera-Árbol) a razón de 1 por segundo. Luego se pide al paciente que las repita. Esta primera repetición otorga la puntuación. Otorgue 1 punto por cada palabra correcta, pero continúe diciéndolas hasta que el sujeto repita las 3, hasta un máximo de 6 veces. Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Arbol 0-1)						Nº de repeticiones necesarias FIJACIÓN-Recuerdo Inmediato (Máx.3)	
Si tiene 30 pesetas y me va dando de tres en tres, ¿Cuántas le van quedando?. Detenga la prueba tras 5 sustracciones. Si el sujeto no puede realizar esta prueba, pídale que deletree la palabra MUNDO al revés. 30 0-1 27 0-1 24 0-1 21 0-1 18 0-1 0 0-1 D 0-1 N 0-1 U 0-1 M 0-1							ATENCIÓN-CÁLCULO (Máx.5)
Preguntar por las tres palabras mencionadas anteriormente Peseta 0-1 Caballo 0-1 Manzana 0-1 (Balón 0-1 Bandera 0-1 Arbol 0-1)						RECUERDO diferido(Máx.3)	
- DENOMINACIÓN. Mostrarle un lápiz o un bolígrafo y preguntar ¿qué es esto?. Hacer lo mismo con un reloj de pulsera. Lápiz 0-1 Reloj 0-1 - REPETICIÓN. Pedirle que repita la frase: "ni sí, ni no, ni pero" (o "En un tragal había 5 perros") 0-1 - ÓRDENES. Pedirle que siga la orden: "coja un papel con la mano derecha, dóblelo por la mitad, y póngalo en el suelo". Coje con mano 0-1 Dobla por mitad 0-1 Pone en suelo 0-1 - LECTURA. Escriba legiblemente en un papel "Cierre los ojos". Pídale que lea y haga lo que dice la frase 0-1 - ESCRITURA. Que escriba una frase (con sujeto y predicado) 0-1 - COPIA. Dibuje 2 pentágonos intersectados y pida al sujeto que los copie tal cual. Para otorgar un punto deben estar presentes los 10 ángulos y la intersección. 0-1						LENGUAJE (Máx.9)	
Puntuaciones de referencia 27 ó más= normal 24 ó menos = sospecha patológica 12-24= deterioro 9-12 = demencia							Puntuación TOTAL: (Máx.30puntos)

Fuente: Valoración Funcional y Cognitiva. Minimental. Fresenius Kabi.
Disponibile en: www.nutricionemocional.es

Anexo 7.2. Escala de AIVD

ESCALA DE LAWTON Y BRODY DE ACTIVIDADES INSTRUMENTALES DE LA VIDA DIARIA

Capacidad para usar el teléfono	PUNTOS
Utiliza el teléfono por iniciativa propia	1
Es capaz de marcar bien algunos números familiares	1
Es capaz de contestar al teléfono, pero no de marcar	1
No es capaz de usar el teléfono	0
Hacer compras	PUNTOS
Realiza todas las compras necesarias independientemente	1
Realiza independientemente pequeñas compras	0
Necesita ir acompañado para hacer cualquier compra	0
Totalmente incapaz de comprar	0
Preparación de la comida	PUNTOS
Organiza, prepara y sirve las comidas por sí solo adecuadamente	1
Prepara adecuadamente las comidas si se le proporcionan los ingredientes	0
Prepara, calienta y sirve las comidas, pero no sigue una dieta adecuada	0
Necesita que le preparen y sirvan las comidas	0
Cuidado de la casa	PUNTOS
Mantiene la casa solo o con ayuda ocasional (para trabajos pesados)	1
Realiza tareas ligeras, como lavar los platos o hacer las camas	1
Realiza tareas ligeras, pero no puede mantener un adecuado nivel de limpieza	1
Necesita ayuda en todas las labores de la casa	1
No participa en ninguna labor de la casa	0
Lavado de la ropa	PUNTOS
Lava por sí solo toda su ropa	1
Lava por sí solo pequeñas prendas	1
Todo el lavado de ropa debe ser realizado por otro	0
Uso de medios de transporte	PUNTOS
Viaja solo en transporte público o conduce su propio coche	1
Es capaz de coger un taxi, pero no usa otro medio de transporte	1
Viaja en transporte público cuando va acompañado por otra persona	1
Sólo utiliza el taxi o el automóvil con ayuda de otros	0
No viaja	0
Responsabilidad respecto a su medicación	PUNTOS
Es capaz de tomar su medicación a la hora y con la dosis correcta	1
Toma su medicación si la dosis le es preparada previamente	0
No es capaz de administrarse su medicación	0
Manejo de sus asuntos económicos	PUNTOS
Se encarga de sus asuntos económicos por sí solo	1
Realiza las compras de cada día, pero necesita ayuda en las grandes compras, bancos...	1
Incapaz de manejar dinero	0
TOTAL	

La información se obtendrá de un cuidador fidedigno.

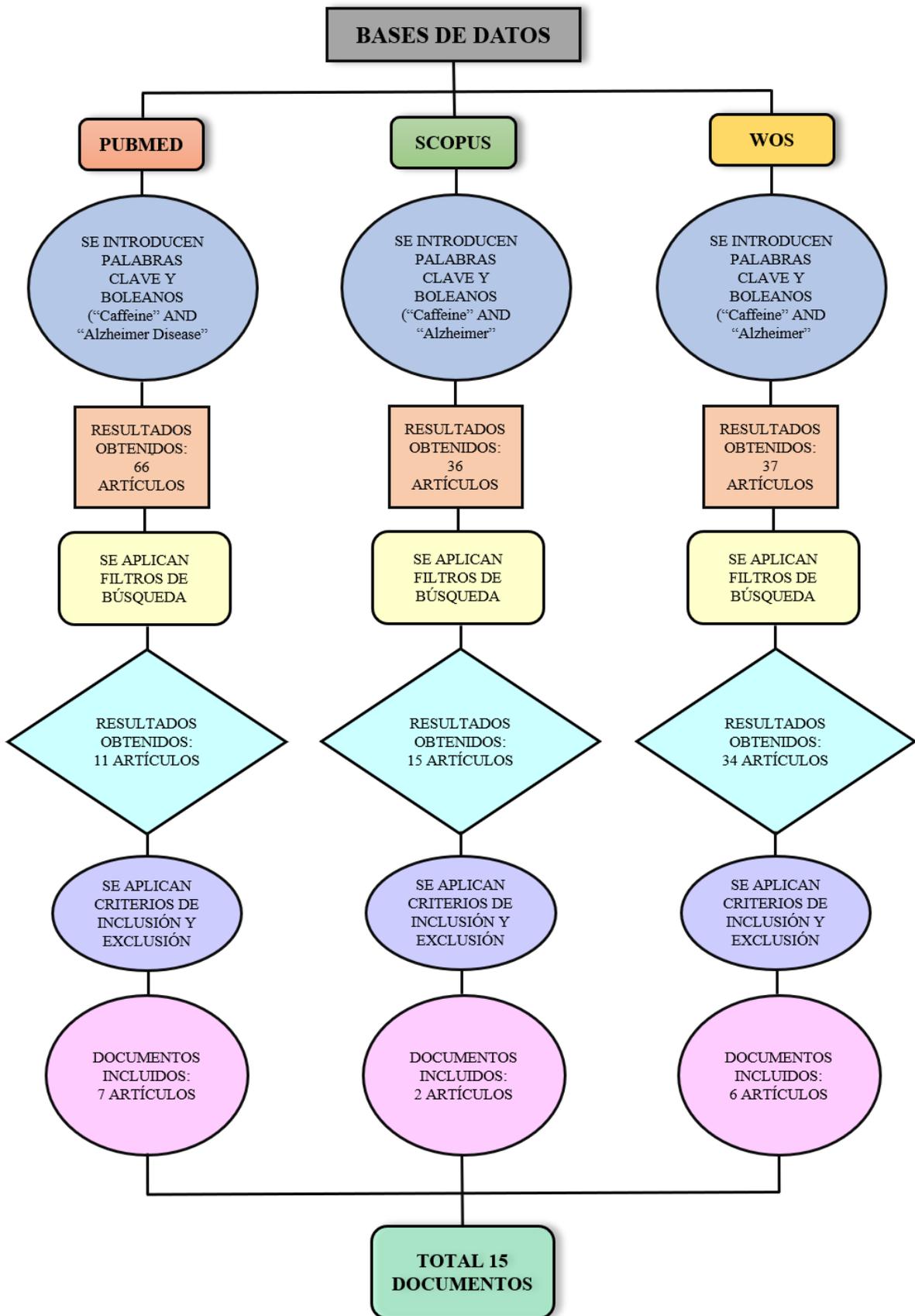
La máxima dependencia estaría marcada por la obtención de cero puntos, y 8 puntos expresarían una independencia total.

La escala es más útil en mujeres, ya que muchos hombres nunca han realizado algunas de las actividades que se evalúan.

Fuente: Valoración Funcional y Cognitiva. Escala de Lawton y Brody. Fresenius Kabi.

Disponibile en: www.nutricionemocional.es

Anexo 7.3. Diagrama de flujo de las bases de datos consultadas



Anexo 7.4. Tabla del Nivel de Calidad y Recomendación según la AHRQ

<u>Tipo de Evidencia</u>	<u>Nivel de Calidad</u>	<u>Grado de Recomendación(*)</u>
La evidencia científica procede a partir de meta - análisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados	Ia	A
La evidencia científica procede al menos de un ensayo clínico controlado y aleatorizado	Ib	A
La evidencia científica procede de al menos de un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorizar	IIa	B
La evidencia científica procede de al menos de un estudio casi experimental, bien diseñado.	IIb	B
La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles.	III	B
La evidencia científica procede de documentos y opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio.	IV	C

(*) <u>Grado de Recomendación</u>	
Existe buena evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación	A
Existe moderada evidencia en base a la investigación para apoyar la recomendación	B
La recomendación se basa en la opinión de expertos o en un panel de consenso	C
Existe evidencia de riesgo para esta intervención	X

Fuente: Marzo Castillejo, M y Viana Zulaica, C. Calidad de la evidencia y grado de recomendación. Guías Clínicas 2007; 7(Suppl 1): 6. Disponible en: <https://www.fisterra.com/>

Anexo 7.5. Documentos seleccionados de la Base de datos PubMed

Tabla 7.5.1. Características de los documentos seleccionados de la base de datos PubMed

D	Título	Autor/es	Lugar de publicación	Tipo de estudio	Año y País	Nivel de calidad y Grado de recomendación	Objetivo/s	Población y muestra	Resultados más relevantes	Conclusiones más relevantes
1	Does Caffeine consumption modify cerebrospinal fluid amyloid- β levels in patients with Alzheimer's disease?	Travassos M, Santana I, Baldeiras I, Tsolaki M, Gkatzima O, Genc S <i>et al.</i>	Journal of Alzheimer's disease (JAD).	Ensayo clínico controlado	Año: 2015. País: Portugal, Grecia, Dinamarca y Turquía	Nivel de calidad: Ib. Grado de recomendación: A.	Estudiar una posible asociación del consumo de cafeína con los niveles de biomarcadores de LCR, en particular A β 42, en pacientes con EA o deterioro cognitivo leve (DCL).	Participantes de 6 centros clínicos de Lisboa, Coimbra, Salónica, Atenas, Copenhague e Izmir (n=88), diagnosticados de DCL según el Consorcio Europeo de la Enfermedad de Alzheimer (EADC), o diagnosticados con EA según los criterios DSM-IV.	No se encontró una correlación entre el consumo de cafeína y A β 42 (ya sea la forma completa A β 1-42 o A β X-42) en el LCR. Sin embargo, sí se encontró una correlación positiva entre niveles de A β 42 en el LCR y teobromina, así como entre niveles plasmáticos de A β 42 y teobromina, mientras que otros niveles de metabolitos activos de la cafeína no se correlacionaron con niveles en LCR de A β 42.	- No se encontró asociación entre el consumo de cafeína y los biomarcadores básicos en pacientes con demencia o Alzheimer. - Tras ingerir cafeína de forma aguda se reducen los niveles de A β 42 en plasma, que son fundamentales en la formación de placas cerebrales y constituyen un biomarcador en dicha enfermedad. - La teobromina ha sido relacionada con un papel favorable en el LCR, lo que podría suponer un factor protector en la EA.

D	Título	Autor/es	Lugar de publicación	Tipo de estudio	Año y País	Nivel de Calidad y Grado de Recomendación	Objetivo/s	Población y muestra	Resultados más relevantes	Conclusiones más relevantes
2	Time of day and caffeine influence some neuropsychological test in the elderly.	Walters ER, Lesk VE.	American Psychological Association	Estudio de cohortes.	Año: 2015. País: Reino Unido	Nivel de calidad: III. Grado de recomendación: B.	Investigar si el TOD (hora del día) influye sobre las evaluaciones neuropsicológicas y si el consumo de cafeína interviene en los efectos del TOD sobre los resultados de dichas pruebas cognitivas.	Población mayor de 60 años sin problemas cognitivos y consumidores habituales de cafeína a dosis normales. Se dividieron en dos grupos, uno de ellos recibió 200 mg de cafeína antes de las pruebas y el otro un placebo.	<ul style="list-style-type: none"> - Los participantes que recibieron cafeína antes de realizar las pruebas por la mañana obtuvieron mejor puntuación que los que recibieron placebo. Sin embargo, por la tarde ambos grupos disminuyeron el rendimiento. - Una posible explicación de las interacciones entre la edad, la cafeína y la TOD puede deberse a una disminución en la expresión de los receptores de adenosina con el aumento de la edad, lo que puede cambiar el grado de antagonismo de la adenosina inducido por la cafeína. 	<ul style="list-style-type: none"> - Para el diagnóstico de enfermedades neurológicas a través de diferentes exámenes cognitivos, es importante tener en cuenta la hora del día y el consumo de cafeína previo. - Existe una clara relación entre la cafeína y su efecto sobre las funciones cognitivas.

D	Título	Autor/es	Lugar de publicación	Tipo de estudio	Año y País	Nivel de Calidad y Grado de Recomendación	Objetivo/s	Población y muestra	Resultados más relevantes	Conclusiones más relevantes
3	High blood caffeine levels in MCI Linked to Lack of Progression to Dementia.	Cao C, Loewenstein DA, Lin X, Zhang C, Wang L, Duara R <i>et al.</i>	Journal of Alzheimer's disease (JAD).	Estudio de casos-control.	Año: 2012. País: Estados Unidos.	Nivel de calidad: III. Grado de recomendación: B.	Relacionar la evidencia epidemiológica existente que sugiere a la cafeína/café como medida profiláctica contra la EA.	Población de 65-88 años (n=124) de áreas de Miami y Tampa, reclutados a través del Florida Alzheimer's Disease Research Center (FADRC).	<ul style="list-style-type: none"> - Los pacientes con altos niveles de cafeína en sangre tuvieron un 100% de probabilidad de evitar la progresión a la demencia. - Como causa probable se propone la prevención del declive inmune selectivo que suele producirse en pacientes con ICM, varios años antes de la progresión hacia la demencia. - Este estudio establece un vínculo entre una mayor ingesta de cafeína/café en pacientes con DCL y la prevención o retraso de la progresión a la demencia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Es posible que la cafeína simplemente esté asociada a un estado cognitivo estable en pacientes con DCL, pero no contribuir a dicha estabilidad. - Los cambios degenerativos en el cerebro comienzan de 10 a 20 años antes de ser diagnosticada la enfermedad, por lo que la cafeína sería un profiláctico seguro que ataca a ciertos aspectos del proceso patológico.

D	Título	Autor/es	Lugar de publicación	Tipo de estudio	Año y País	Nivel de Calidad y Grado de Recomendación	Objetivo/s	Población y muestra	Resultados más relevantes	Conclusiones más relevantes
4	Coffee intake in midlife and risk of dementia and its neuropathologic correlates.	Gelber RP, Petrovitch H, Masaki KH, Webster Ross G, White LR.	Journal of Alzheimer's disease (JAD)	Estudio de casos-control.	Año: 2010. País: Estados Unidos.	Nivel de calidad: III. Grado de recomendación: B.	Examinar las asociaciones entre la ingesta de café/cafeína en la mediana edad y el riesgo de demencia, sus correlaciones neuropatológicas, y el deterioro cognitivo en la vida tardía.	Hombres (n=3734), de 71-93 años del Honolulu-Asia Aging Study (HAAS), un estudio prospectivo de cohorte, seguidos desde 1965 como parte del Honolulu Heart Program (HHP).	<ul style="list-style-type: none"> - La ingesta de café y cafeína en la mediana edad no se asoció con la demencia, EA o deterioro cognitivo después de transcurridos 25 años. - El mayor consumo de cafeína se asoció a un menor riesgo de presentar alguna de las lesiones neuropatológicas, sin embargo, no hubo asociaciones significativas según el tipo de lesión. - El riesgo de presentar alguna de las lesiones disminuyó entre los que consumían más cafeína. 	<ul style="list-style-type: none"> - No existe asociación entre el consumo de café en la mediana edad y el riesgo de sufrir demencia. - El aumento de los niveles de cafeína en sangre provoca un menor riesgo de presentar señales asociadas a estados neuropatológicos, aunque no con lesiones típicas de la demencia.

D	Título	Autor/es	Lugar de publicación	Tipo de estudio	Año y País	Nivel de calidad y Grado de recomendación	Objetivo/s	Población y muestra	Resultados más relevantes	Conclusiones más relevantes
5	Caffeine as a protective factor in dementia and Alzheimer's Disease.	Eskelinen MH, Kivipelto M.	Journal of Alzheimer's disease (JAD).	Estudio descriptivo comparativo.	Año: 2010. País: Finlandia.	Nivel de calidad: III. Grado de recomendación: B.	Proporcionar una visión general de los estudios epidemiológicos longitudinales publicados anteriormente, teniendo en cuenta las distinciones entre la ingesta de café/ té/ cafeína y la demencia/ EA/ funcionamiento cognitivo.	La mayoría de los estudios incluyeron tanto a mujeres como a hombres (con la excepción de HAAS y FINE que incluyeron solo a hombres). Los tamaños de las muestras en estos estudios fueron grandes variando de 676 a 7017 personas.	<ul style="list-style-type: none"> - El consumo de café, tanto en la mediana edad como en la edad más tardía, se ha relacionado con una disminución del riesgo de deterioro cognitivo, demencia y EA en varios estudios de cohortes. - Hay estudios que apoyan los efectos favorables del café contra la demencia y el deterioro cognitivo, y otros señalan efectos protectores específicamente contra la EA, mostrando también efectos positivos en la combinación de café y té. 	<ul style="list-style-type: none"> - Consumir 3-5 tazas de café al día durante la mediana edad se asocia con una disminución en torno al 65% de sufrir demencia o Alzheimer en la senilidad. - Por otro lado, la cafeína que contiene el té no demostró tener asociación con las enfermedades neurodegenerativas. - Es probable que la cafeína ayude a prevenir la demencia o etapas más avanzadas de la vida.

D	Título	Autor/es	Lugar de publicación	Tipo de estudio	Año y País	Nivel de calidad y Grado de recomendación	Objetivo/s	Población y muestra	Resultados más relevantes	Conclusiones más relevantes
6	Does caffeine intake protect from Alzheimer's Disease?.	Maia L, De Mendonça A.	European Journal of Neurology (Eur. J. Neurol.).	Estudio de casos-control.	Año: 2002. País: Portugal.	Nivel de calidad: III. Grado de recomendación: B.	Probar la hipótesis de que la ingesta media diaria de cafeína en el grupo casos, en un período de 20 años previos al diagnóstico de EA, fue inferior a la ingesta media diaria de cafeína en el grupo cognitivamente sano (grupo control) para el mismo periodo de tiempo.	Casos: pacientes con probable EA (n=54) de las Clínicas de Pacientes Ambulatorios de Demencia (Hospital Santa María, Lisboa), entre junio de 2000 y junio de 2001. Controles: personas que acompañaban a los pacientes en las clínicas durante el mismo período.	- Durante el período desde la edad adulta temprana (25 años) hasta 20 años previos al diagnóstico, los pacientes con EA ya tenían una ingesta media diaria de cafeína inferior (\cong 69 mg), en comparación con los controles (\cong 184,5 mg) durante el mismo período. - La ingesta media diaria de cafeína disminuyó aún más en los pacientes con EA en el período posterior al diagnóstico.	- Existe una asociación inversa entre la EA y el consumo de cafeína. - Los pacientes diagnosticados con EA habían consumido menor cantidad de cafeína durante la edad adulta joven, que los pacientes que no la sufren. Además, tras el diagnóstico, esta cantidad continuaba disminuyendo. - La cafeína puede ser un factor preventivo en esta enfermedad.

D	Título	Autor/es	Lugar de publicación	Tipo de estudio	Año y País	Nivel de calidad y Grado de recomendación	Objetivo/s	Población y muestra	Resultados más relevantes	Conclusiones más relevantes
7	The Role of Adenosine in Alzheimer's Disease.	Rahman A.	Current Neuropharmacology	Artículo de revisión.	Año: 2009. País: Estados Unidos.	Nivel de calidad: III. Grado de recomendación: B.	Revisar los informes publicados y los datos de diferentes estudios que muestran la evidencia de una relación entre la función adenosinérgica y los déficits cognitivos relacionados con la EA.		<ul style="list-style-type: none"> - Los receptores A1 están altamente enriquecidos en la región CA1 del hipocampo en un cerebro sano normal, mientras que en pacientes con EA se ha encontrado un cambio en el patrón de expresión de dicho receptor. - Los receptores A2A tienen baja expresión en el cerebro sano, pero existe mayor expresión en células microgliales, en el hipocampo y la corteza cerebral de pacientes con EA. 	<ul style="list-style-type: none"> - El papel de la adenosina en la función cerebral ha recibido mayor atención debido a sus diferentes efectos protectores y moduladores para el SNC. - La interacción compleja y la plasticidad entre los receptores A1 y A2A, así como su expresión diferencial en diferentes regiones del cerebro, hacen difícil encontrar el papel individual y la explicitud de estos dos receptores. - Los hallazgos neuroprotectores combinados de la cafeína en la función cognitiva y la incidencia de EA, encontrados tanto en estudios experimentales como humanos son bastante prometedores.

Anexo 7.6. Documentos seleccionados de la Base de datos Scopus

Tabla 7.6.1. Características de los documentos seleccionados de la Base de datos Scopus

D	Título	Autor/es	Lugar de publicación	Tipo de estudio	Año y País	Nivel de calidad y Grado de recomendación	Objetivo/s	Población y muestra	Resultados más relevantes	Conclusiones más relevantes
8	Role of caffeine in dementia, Alzheimer's, Parkinsonism, bipolar mood disorder.	Kumar SB.	Research Journal of Pharmacy and Technology (RJPT).	Artículo de revisión.	Año: 2015. País: India.	Nivel de calidad: III. Grado de recomendación: B.	Recopilar información sobre la naturaleza preventiva de la cafeína en trastornos neurodegenerativos		<ul style="list-style-type: none"> - La administración aguda de cafeína en adultos jóvenes y ancianos reduce los niveles de Aβ, tanto en el líquido intersticial cerebral como en el plasma, proporcionando además en ancianos a largo plazo reducciones sostenidas en el plasma y disminución en el hipocampo y la corteza. - La cafeína podría no sólo reducir los niveles de péptidos Aβ, sino también contrarrestar los efectos nocivos de los mismos que se cree participan en la etiología de la EA. Así, la cafeína previene el daño neuronal causado por la exposición a fragmentos de péptidos Aβ. 	<ul style="list-style-type: none"> - Existen efectos beneficiosos de la cafeína sobre ciertos trastornos del SNC, entre los que destaca la EA y el Parkinson. - Consumir aproximadamente 6 tazas de café al día reduce de manera significativa los trastornos neurológicos.

D	Título	Autor/es	Lugar de publicación	Tipo de estudio	Año y País	Nivel de calidad y Grado de recomendación	Objetivo/s	Población y muestra	Resultados más relevantes	Conclusiones más relevantes
9	Caffeine suppresses amyloid- β levels in plasma and brain of Alzheimer's disease transgenic mice.	Cao C, Cirrito JR, Lin X, Verges DK, Dickson A, Mamcarz M <i>et al.</i>	Journal of Alzheimer's disease (JAD).	Estudio cuasi-experimental	Año: 2009. País: Estados Unidos.	Nivel de calidad: IIb. Grado de recomendación: B.	Conocer los posibles resultados relacionados con los efectos de la cafeína en ancianos, a través de estudios similares llevados a cabo en ratones transgénicos con EA.	Ratones transgénicos APPsw+PS1 y Tg2576.	<ul style="list-style-type: none"> - Los niveles plasmáticos de Aβ1 se redujeron significativamente en un 41% a las 3 horas posteriores al tratamiento, en comparación con los niveles pretratamiento. - Los niveles en el hipocampo tanto de Aβ soluble como de Aβ insoluble se redujeron en más de un 30% después de 5 meses y medio de tratamiento oral con cafeína (1,5 mg/día) en ratones adultos jóvenes. 	<ul style="list-style-type: none"> - Tras la administración aguda de cafeína, se disminuyen en el cerebro y plasma los niveles de β-amiloide, principal componente de las placas seniles (placas amiloides) en el cerebro. - Tras la administración crónica de cafeína, se reduce en el cerebro la deposición de β-amiloide y mejora la función cognitiva.

Anexo 7.7. Documentos seleccionados de la Base de datos WOS

Tabla 7.7.1. Características de los documentos seleccionados de la Base de datos WOS

D	Título	Autor/es	Lugar de publicación	Tipo de estudio	Año y País	Nivel de calidad y Grado de recomendación	Objetivo/s	Población y muestra	Resultados más relevantes	Conclusiones más relevantes
10	Antioxidant and neuroprotective effects of caffeine against Alzheimer's and Parkinson's disease: insight to the role of Nrf-2 and A2AR signaling.	Ikram M, Park TJ, Ali T, Ok Kim M.	Antioxidants - MDPI	Artículo de revisión.	2020, Korea, Reino Unido	Nivel de calidad: III. Grado de recomendación: B.	Repasar la investigación en curso sobre el papel de la cafeína en el manejo de los diferentes trastornos neurodegenerativos, concretamente en las enfermedades de Alzheimer y Parkinson (EP).	Diferentes bases de datos mediante las palabras clave: "Neuroprotection", "neuroprotective" y "caffeine".	<ul style="list-style-type: none"> - Los estudios han demostrado que la cafeína puede causar migraña y dañar la calidad del sueño, principalmente mediante la activación del sistema cerebral. - Se han encontrado resultados prometedores acerca de los efectos neuroprotectores en diferentes modelos de enfermedad neurodegenerativa (EA y EP), así como la neuroprotección mediante la reducción del estrés oxidativo, neuroinflamación y muerte celular apoptótica. 	<ul style="list-style-type: none"> - La cafeína produce potentes efectos antioxidantes y neuroprotectores contra algunas enfermedades. - Respecto a la propiedad neuroprotectora, esta se debe a su efecto contra la neuroinflamación y el estrés oxidativo. - Los efectos antioxidantes de la cafeína dependen de Nrf-2, una proteína que podría prevenir el desgaste de las neuronas. - El efecto anti-neuroinflamatorio se obtiene gracias a la supresión del receptor A2a de la adenosina. - Regular el estrés oxidativo e inhibir el receptor A2a podrían calmar los síntomas de la enfermedad.

D	Título	Autor/es	Lugar de publicación	Tipo de estudio	Año y País	Nivel de calidad y Grado de recomendación	Objetivo/s	Población y muestra	Resultados más relevantes	Conclusiones más relevantes
11	Current evidence for the use of coffee and caffeine to prevent age-related cognitive decline and Alzheimer's disease.	Carman AJ, Dacks PA, Lane RF, Shine-man DW, Fillit HM.	The Journal of Nutrition, Health & Aging.	Artículo de revisión.	Año: 2014. País: Estados Unidos.	Nivel de calidad: III. Grado de recomendación: B.	Proporcionar una visión general crítica y práctica de la evidencia disponible sobre el uso de café y cafeína para retrasar o prevenir el deterioro cognitivo relacionado con la edad y la demencia. Revisar la evidencia de la influencia del café y la cafeína en el envejecimiento y las enfermedades relacionadas con la edad, particularmente aquellas que interactúan con el riesgo de demencia.		<ul style="list-style-type: none"> - Algunos de los datos epidemiológicos existentes sugieren que el consumo de café en la mediana edad puede prevenir la demencia en ciertos individuos. - Los estudios epidemiológicos en seres humanos no establecen una relación causal entre el consumo de café y un menor riesgo de demencia, aun así, la mayor parte de los datos sugieren una correlación positiva. - Varios estudios reportan un efecto positivo de la cafeína de más del 60% (consumo de 3-5 tazas de café/día) en la EA. 	<ul style="list-style-type: none"> - El efecto de la cafeína sobre el organismo dependerá de la manera de metabolizarla que tenga el individuo, así como de las comorbilidades que presente. - Por el momento, solo se puede decir que son mayores los efectos beneficiosos de la cafeína que los perjudiciales. - Son necesarias más investigaciones y ensayos clínicos para clarificar el efecto de la cafeína en la EA.

D	Título	Autor/es	Lugar de publicación	Tipo de estudio	Año y País	Nivel de calidad y Grado de recomendación	Objetivo/s	Población y muestra	Resultados más relevantes	Conclusiones más relevantes
12	From epidemiology to pathophysiology: What about caffeine in Alzheimer's disease?.	Flaten V, Laurent C, Coelho JE, Sandau U, Batalha VL, Burnouf S <i>et al.</i>	Biochemical Society Transactions.	Artículo de revisión.	Año: 2014. País: Portugal y Estados Unidos.	Nivel de calidad: III. Grado de recomendación: B.	Discutir el impacto de la cafeína y el sistema adenosinérgico en la EA, así como las consecuencias en términos de patología y terapéutica.		- Aunque los datos recientes indican que la cafeína perinatal puede perjudicar la migración de interneuronas y la función de la red hipocámpal, los datos epidemiológicos y preclínicos respaldan la idea de que la cafeína podría no ser solo un potenciador cognitivo, sino también un modificador de la EA.	- Los datos clínicos confirman que la cafeína puede modificar la EA gracias a su papel de potenciador cognitivo. - Es necesario investigar el papel de los receptores A2a de adenosina y como intervienen en la fisiopatología de la enfermedad. - Si los receptores A2a de adenosina son bloqueados por la ingesta de cafeína, que es un antagonista de estos receptores, la función cognitiva mejora.

D	Título	Autor/es	Lugar de publicación	Tipo de estudio	Año y País	Nivel de calidad y Grado de recomendación	Objetivo/s	Población y muestra	Resultados más relevantes	Conclusiones más relevantes
13	Caffeine and coffee as therapeutics against Alzheimer's disease.	Arendash GW, Cao C.	Journal of Alzheimer's disease (JAD).	Estudio prospectivo controlado.	Año: 2010. País: Estados Unidos.	Nivel de calidad: IIa. Grado de recomendación: B.	Proporcionar una breve visión general de los estudios que se llevaron a cabo con ratones transgénicos con EA, para evaluar el potencial de la cafeína o del café para la protección y el tratamiento contra la enfermedad en humanos.	Ratones transgénicos con EA.	<ul style="list-style-type: none"> - El estudio indica que una ingesta moderada de cafeína en ratones (el equivalente humano de 500 mg de cafeína o 5 tazas de café por día), es beneficioso para proteger o tratar la EA y se convierte en un potencial terapéutico contra la EA en seres humanos. - El tratamiento a largo plazo con cafeína protegió a los ratones del deterioro cognitivo en general y en múltiples dominios cognitivos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Existe una capacidad de protección o reversión del deterioro cognitivo en enfermedades similares a la de Alzheimer tras una ingesta moderada de cafeína. - La cafeína posee actividad antiinflamatoria y antioxidante, además de actuar como un activador mitocondrial y estimulador de la actividad neuronal y del empleo de glucosa en el organismo. - La cafeína interviene en los niveles plasmáticos de β-amiloide en seres humanos con EA, que es un precursor amiloideo que se concentra en la sinapsis neuronal. - La cafeína, a través de ciertos mecanismos que afectan a la enfermedad, protege contra la pérdida de memoria.

D	Título	Autor/es	Lugar de publicación	Tipo de estudio	Año y País	Nivel de calidad y Grado de recomendación	Objetivo/s	Población y muestra	Resultados más relevantes	Conclusiones más relevantes
14	Cafeína, receptores de adenosina, memoria y Enfermedad de Alzhéimer.	Cunha RA.	Medicina Clínica – Elsevier.	Artículo de revisión.	Año: 2008. País: España.	Nivel de calidad: III. Grado de recomendación: B.	Mostrar los conocimientos que hacen pensar en un posible uso profiláctico y/o terapéutico de la cafeína en la EA.		<ul style="list-style-type: none"> - La cafeína produce efectos beneficiosos a través de su acción sobre los receptores A2A regulados en regiones corticales de modelos animales con EA, así como en tejido cortical de pacientes con la misma enfermedad. - Se observa también una regulación de los receptores A1 en las regiones cerebrales alteradas, lo que puede indicar una modulación mediada por los receptores de adenosina, de la producción de los fragmentos del péptido Aβ soluble. 	<ul style="list-style-type: none"> - Tanto los antagonistas de los receptores A2a como la cafeína pueden convertirse en futuros instrumentos profilácticos o terapéuticos. - Los resultados del consumo de cafeína son más evidentes en pacientes que tienen la capacidad cognitiva disminuida, que en pacientes que no presentan deterioro. - La cafeína no es un potenciador cognitivo sino un normalizador de esta función. - Tanto la cafeína como los antagonistas del receptor A2a deben considerarse estrategias prometedoras para manejar la situación patológica que afecta a la EA

D	Título	Autor/es	Lugar de publicación	Tipo de estudio	Año y País	Nivel de calidad y Grado de recomendación	Objetivo/s	Población y muestra	Resultados más relevantes	Conclusiones más relevantes
15	Caffeine: neuroprotective functions in cognition and Alzheimer's disease.	Rosso A, Mossey J, Lippa CF.	American Journal of Alzheimer's Disease.	Artículo de revision.	Año: 2008. País: Estados Unidos.	Nivel de calidad: III. Grado de recomendación: B.	Revisar la asociación entre la cafeína y la EA desde una perspectiva biológica y epidemiológica.		<ul style="list-style-type: none"> - Aunque no hay consenso en los resultados, varios estudios han demostrado una mejora de la cognición después del consumo de cafeína a largo plazo. - Los efectos en la cognición han sido mayores entre los grupos de edad más avanzada y mujeres. 	<ul style="list-style-type: none"> - Se necesitan más investigaciones que aclaren el efecto de la cafeína sobre la EA. - Los estudios en la población anciana comienzan a mostrar asociaciones entre el factor protector de la cafeína, la mejora de la función cognitiva y la incidencia de la enfermedad. - La evidencia combinada de un efecto protector de la cafeína en el funcionamiento cognitivo y la incidencia de EA es prometedora.