

TEMA 8.

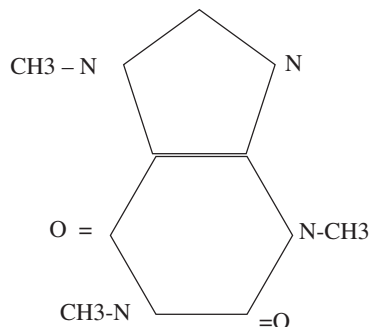
XANTINAS.

María del Mar Solís Martín.

Bajo este nombre estudiamos conjuntamente varias sustancias cuyo consumo con intención alimentaria y estimulante se extiende por todo el mundo. Agrupamos a la cafeína, teofilina y teobromina porque su estructura química contiene como núcleo fundamental el de la xantinas y se diferencian sólo por distinto número de grupos metilo.

Estas sustancias son alcaloides que se encuentran en diversas plantas como cacao, café, cat, col, guaraná, mate, etc. Son plantas muy diferentes entre sí, y aunque contienen uno solo de estos productos activos, lo más frecuente es que lleven varios.

La cafeína es la droga estimulante más ampliamente utilizada en el mundo.



Las xantinas objeto de abuso de utilización más frecuente son dos alcaloides, la cafeína y la teobromina que se encuentran en las plantas del café, cacao entre otras. Debemos incluir también el alcaloide del té (en principio se le denominó teína al pensar que era distinto) formado por una mezcla de cafeína y teofilina.

Dado que el número de consumidores de cafeína que manifiestan pérdida del control o reducción de la ingestión de café es mínimo, se le ha excluido de las sustancias estimulantes que producen adicción.

Las personas que manifiestan un consumo abusivo de esta sustancia lo son a las bebidas o preparados farmacéuticos que contienen cafeína sintética y que son usados con fines analgésicos (como terapéutica de las cefaleas) y disminución del apetito.

A continuación, vamos a ver un cuadro que refleja el contenido de cafeína de diversas bebidas:

BEBIDA		CAFEÍNA (MG)
Café (5 tazas)	percolado	64-124
	instántaneo	40-108
	filtrado	110-150
	descafeinado	2-5
Té (5 tazas)	infusión 1 min	9-33
	infusión 5 min	25-50
Chocolate (1 taza)		5-40
Refrescos (12 servicios)	Pepsi cola	38.4
	Coca cola	46

1. ORIGEN HISTÓRICO.

Europa, en el centro de las innovaciones del mundo, descubría prácticamente al mismo tiempo que el alcohol tres nuevas bebidas excitantes y tónicas importadas de ultramar: el café es árabe (después de haber sido etíope), el té chino y el chocolate mexicano.

Las tres bebidas unían a su novedad y a la casi simultaneidad temporal de su difusión unas propiedades estimulantes que no pasaron inadvertidas.

El café contiene cafeína, el té cafeína y teofilina y el cacao, teobromina y cafeína. De ellas, la teobromina es la de acción más débil lo que explica su menor éxito como excitante.

Se decía en el pasado que el cafeto era originario de Persia, y más probablemente de Etiopía en todo caso no se encuentran antes de 1450.

El origen del **café** se sitúa en una zona geográfica al sur de la península Arábiga que los historiadores denominaron “la Arabia feliz”. En este litoral, crece un arbusto, el cafeto cuyo fruto es el café.

La leyenda atribuye su descubrimiento a un monje árabe que observando cómo las cabras que ingerían las hojas y frutos de un extraño arbusto se comportaban de manera revoltosa, decidió probar una bebida con esos frutos para aumentar la vigilia y poder terminar sus oraciones durante la noche.

Los viajeros occidentales hallaron el café en los países del Islam tal es el caso de Pietro della Valle que comenta: “los turcos, escriben, tienen un brebaje de color negro que durante el verano resulta muy refrescante, mientras que en invierno calienta mucho, sin cambiar la naturaleza (...)”. Se bebe a grandes tragos, no durante la comida, sino después en compañía de los amigos, a ellos se les debe la introducción del café en Europa occidental.

Su producción resultó tan beneficiosa que pronto comenzaron a cultivar grandes extensiones de terreno (actualmente las 5 toneladas).

Existen tres especies productoras de café, pertenecientes al género *Coffea*: *C. arábica*, *C. liberia* y *C. stenophylla* originarias de Abisinia, República de Liberia y Sierra Leona, respectivamente. Pertenecen a la familia rubiáceas.

Actualmente se cultivan en todos los países intertropicales, sobre todo Antillas y Brasil y también Asia.

La *C. arábica*, café salvaje de las alturas etíopes, cultivado en Arabia y Moka, es un arbusto que llega hasta 4 metros de altura, de hojas perennes, percioladas, opuestas o ternadas, con estípulas agudas, de color verde intenso y brillante.

Las flores son blancas olorosas, pentámeras, agrupadas en cimas compuestas, axilares.

El fruto es una baya verdosa que pasa a rojo al madurar, con dos lóculos y cada uno con una semilla plana por un lado y convexa por el otro.

Su alcaloide característico es la cafeína, contenido en una proporción aproximada del 1 %.

Según el origen geográfico, el café se clasifica en débil o fuerte atendiendo a su aroma. El débil posee menos aroma pero más cafeína que el fuerte.

El **té** procedía de China y portugueses, holandeses e ingleses serían sus mayores difusores.

La producción mundial se calcula alrededor de 1.000.000 de toneladas.

Planta de la especie *Thea sunensis* o *Camellia sinensis* (familia teáceas). Con numerosas propiedades en China, Japón e Indias orientales.

Es un arbusto que alcanza los 2 metros de altura, las hojas son alternas coriáceas, brevemente pecioladas, de color verde oscuro, con limbo lanceolado agudo y bordes

dentados. Las flores, blancas, son solitarias o reunidas en las axilas de las hojas, tienen de 6-8 pétalos redondeados, blancos.

El fruto es una cápsula de 3 cavidades, con 3-4 semillas cada una. Las hojas contienen teofilina y 2-4% de cafeína, proporción superior a la del grano de café (1%).

El **cacao** llegó a España desde Méjico en forma de barras y tabletas. Su producción se estima alrededor de un millón de toneladas anuales.

Theobroma cacao, de la familia esterculiáceas, es un árbol procedente de Brasil, Venezuela y Antillas; ha sido introducido en otros muchos países cálidos.

Llega a alcanzar los 10 metros, tiene ramas divergentes y hojas alternas, pecioladas, simples, ovaladas con pequeñas estípulas. Las flores blanco-amarillentas son pequeñas, agrupadas en racimos que nacen directamente sobre el tronco y las ramas, con pedicelos cubiertos de pelos glandulares. El fruto péndulo es una baya grande, ovoide de color anaranjado cuando fresco; blanquecino cuando seco, con surcos longitudinales. Las semillas, hasta 30 en cada fruto, son ovoides, comprimidas, blancas y más tarde pardas. Los cotiledones de estas semillas contienen una grasa denominada manteca de cacao (50%) y además teobromina y cafeína.

La *Catha edulis* (**cat** de los árabes), de la familia quelatráceas, es un arbusto de Arabia y Africa Oriental, cuyas hojas frescas se mastican y con las secas se preparan infusiones, con fines estimulantes y euforizantes, porque contiene una anfetamina y cafeína.

La *Cola acuminata* (**cola** nítida) de la familia esterculiáceas, es un árbol de Sierra Leona y Congo. Se cultiva en las Antillas, Méjico y Brasil. De tronco recto, hojas elípticas, acuminadas, de color verde brillante; flores en panículas de racimos, con brácteas.

El fruto con 5 folículos tiene forma de estrella y semillas comprimidas de 3 cm de diámetro.

La semilla se denomina “nuez de cola” y contiene cafeína; con sus extractos se preparan las bebidas llamadas de cola.

El **guaraná** es la *Paullinia sorbilis* de la familia sapindáceas que crece naturalmente en el Amazonas.

Arbusto flexible que puede llegar a 12 metros y trepa por árboles vecinos. Posee hojas alternas, imparipinnadas, flores verdosas poco aparentes, dispuestas en racimos en el extremo de pedúnculos axilares solitarios.

Fruto cápsula, membranoso, de 3 lóculos con 1 semilla cada uno.

De las semillas se obtiene la pasta de guaraná que se utiliza como comestible y como medicamento, contiene guaranina que es tanato de cafeína.

El **mate** es el *Ilex paraguariensis* de la familia aquifoliáceas.

Oriundo de América del Sur, muy extendido en los trópicos y muy poliformo debido a su cultivo. Es un arbusto que puede alcanzar los 3-4 metros de altura, con ramas angulosas.

Hojas esparcidas, con menudas estípulas, corto peciolo, y el limbo variable según las variedades.

Flores en racimos simples o compuestos, nacen en las axilas de las hojas.

Fruto drupa esférico de tamaño de una pimienta, protegido por el cáliz. Las hojas secas desmenuzadas se conocen como “hierba mate”, con que se prepara una infusión, rica en cafeína, muy apreciada en Sudamérica.

En Brasil se utilizan de la misma manera las hojas de la *Villaresia congonha*, de la familia icacináceas.

Estos alcaloides son químicamente metilxantinas, es decir, moléculas emparentadas con el ácido úrico (dioxipurinas).

2. CAFEÍNA.

– *Naturaleza química.*

1,3,7- Trimetilxantina, o 1,3,7- trimetil-dioxipurina.

– *Origen natural.*

Extraída del café (0.7 a 2%), té (2%), mate, pasta de guaraná, nuez de cola, cacao. El café tostado tiene de 0.5 a 0.8%; para considerar un café como descafeinado debe contener menos de 0.08% de cafeína.

Una taza de café contiene de 50 a 150 mg de cafeína, mientras que una taza de té contiene de 25 a 50 mg de cafeína. De las bebidas preparadas con nuez de cola, la coca-cola contiene aproximadamente 25 mg de cafeína, por botella.

– *Sinónimos.*

Teína, guaranina, metilteobromina.

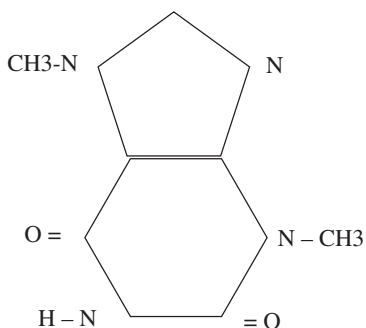
– *Propiedades físicas y químicas.*

Polvo cristalino blanco en forma de agujas, inodoro, de sabor amargo. Sublima a partir de 110° C. El punto de fusión es 238 °C. Soluble en agua fría (1/55) y a 100 °C (1/1,5). Soluble en alcohol (1/66), acetona (1/50) y cloroformo (1/5,5). Es una base muy débil y se descompone por la acción de álcalis fuertes.

3. TEOBROMINA .

– *Naturaleza química.*

3,7-dimetilxantina.



– *Origen natural.*

Cacao, nuez de cola.

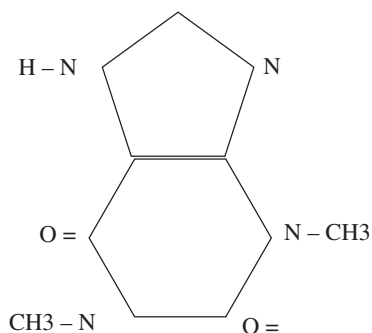
– *Propiedades físicas y químicas.*

Polvo cristalino blanco e incoloro de sabor amargo. Poco soluble en agua fría (1/2.000) y más soluble en agua hirviendo (1/150). Poco soluble en alcohol y cloroformo. Punto de fusión 357 °C . Sublima a 290-295 °C; sustancia anfótera, muy débilmente básica; con los ácidos forma sales inestables que se descomponen en soluciones acuosas.

4. TEOFILINA.

– *Naturaleza química.*

1, 3- dimetilxantina.



– *Origen natural .*

Té.

– *Sinónimos y nombres comerciales.*

Teofilina: teosina.

Aminofilina: Es una mezcla de teofilina y etilendiamina con los nombres eufilina, inofilina, carena, etc.

Teofilina metilglucamina: glucofilina.

Teofilina glicinato sódico: cinafil, teoglicinato, dorsafilina, etc.

Teamina, o teofilina-mono-etanolamina: monoteamina.

– *Propiedades físicas y químicas.*

La teofilina es un polvo cristalino blanco, de sabor amargo. Poco soluble en agua (1/120), alcohol (1/80), cloroformo (1/110); soluble en agua caliente, álcalis y ácidos diluidos. Punto de fusión 269-274 °C.

4.1. Farmacocinética.

La absorción de las xantinas es oral o parenteral, siendo la absorción de la teofilina irregular. Por vía rectal se produce una absorción lenta e irregular y la vía intramuscular produce dolor local. Las xantinas se absorben por todas las vías. El té contiene aproximadamente tres veces más cafeína que el café, pero una taza de café lleva más cafeína que una de té. Además, el té posee gran proporción de tanino (5-10%); éste se une a las proteínas de la mucosa digestiva y la impermeabiliza en parte, lo que retrasa o disminuye la absorción de cafeína. Por esta acción de los taninos, el té es astringente, mientras que el café es laxante; cuando, al preparar la infusión, se mantienen demasiado tiempo en contacto el té y el agua, el líquido es más oscuro y rico en tanino.

Como las bebidas de cola no contienen tanino, la absorción de cafeína es muy rápida.

Estos compuestos se distribuyen por todo el organismo y atraviesan las barreras hematoencefálica y placentaria. La cafeína es más liposoluble que las otras metilxantinas, de ahí que se encuentren niveles más altos en el LCR y en el SNC.

Se absorbe muy bien por vía oral y su concentración máxima se alcanza a los 30-45 minutos de la ingesta.

Un 90% de las xantinas absorbidas se biotransforman en el hígado, donde se desmetilan y se oxidan parcialmente, siendo la semivida plasmática de la cafeína de 3-5 horas y de la teofilina de 8-9 horas.

El 10% que no se metaboliza se excreta por riñón como tales junto con los metabolitos que se forman en la biotransformación.

4.2. Mecanismo de acción. Acciones farmacológicas.

Las xantinas inhiben de forma específica la fosfodiesterasa que transforma el 3,5 AMP-c en 5-AMP, incrementado así el nivel intracelular del AMP-c lo que mantiene

la excitación de la membrana postsináptica y la permeabilidad a los iones. Hay que destacar también la movilización de calcio intracelular o la unión de la cafeína a los receptores de benzodiazepinas.

Las principales acciones farmacológicas son:

- *SNC*: la cafeína y la teofilina son potentes estimulantes del SNC. La cafeína realiza una acción excitadora de menor intensidad pero de características similares a la de la amfetamina, incrementando la alerta, permitiendo una ideaación rápida, disminuyendo la sensación de fatiga mental y mejorando las relaciones interpersonales. Realiza este efecto excitador antagonizando los efectos de la adenosina sobre los receptores adenínicos A1 y A2, incrementando los niveles de AMPc intracelulares (efecto similar realizado por los mediadores que estimulan la adenilatociclasa) al inhibir a la fosfodiesterasa e incrementando los niveles de catecolaminas. Esta sustancia ha sido utilizada por los deportistas para incrementar su rendimiento atlético, dado que disminuye la sensación de fatiga, estimula el SNC y facilita la utilización como combustible en el proceso metabólico muscular de los ácidos grasos y tiene efectos broncodilatadores. Es una sustancia considerada como dopante por el Comité Olímpico Internacional y su uso está limitado a cantidades que no sobrepasen los 12 g./ml. en orina.
- *Sistema cardiovascular*: la acción de las xantinas a este nivel es difícil de evaluar, ya que depende de la dosis y de la absorción, que es errática, así como del estado hemodinámico, de la susceptibilidad individual, etc. Estos compuestos producen su acción mediante estímulo de centros vagales y vasomotores. En el músculo esquelético y cardíaco aumenta la movilización del Ca⁺⁺ que induce la contracción muscular, mientras que en el liso la hiperpolarización facilita la relajación de la fibra. La fosfodiesterasa del músculo cardíaco y la bronquial son más sensibles a la teofilina que la cafeína, mientras que la cerebral lo es por igual a las dos.
- *Riñón*: tiene un importante efecto diurético, principalmente la teofilina. Aumentan el volumen de la orina y la excreción de electrolitos. Inhiben la reabsorción tubular de sodio.
- *Sistema digestivo*: la acción de la cafeína es más potente que la teofilina. Estimulan la secreción de ácido, gastrina y pepsina.

4.3. Usos y vías de administración.

En terapéutica se administra cafeína por vía oral en estados de fatiga mental, depresión leve, astenia (debilidad).

La cafeína asociada con analgésicos se administra por vía oral en cefaleas y jaqueca. Se puede utilizar como diurético aunque es común asociarla a otros diuréticos más potentes.

En el asma bronquial, se emplea aminofilina como broncodilatador, administrada por vía oral, intravenosa o en aerosol.

4.4. Formas de consumo.

El consumo de estos alcaloides está muy extendido, tanto en forma de bebidas alimenticias y estimulantes como refrescantes; en la vida cotidiana éstas compiten con las bebidas alcohólicas. Las infusiones de la droga (semilla de café, hoja de té, semilla de cacao, nuez de cola, hierba mate) se toman como estimulantes y ligeramente euforizantes, para aumentar el rendimiento intelectual y físico.

Algunas personas se drogan con preparados de cafeína, e incluso con sellos del alcaloide. Estos fueron propuestos para neutralizar el efecto del alcohol, pero se ha demostrado que sólo combaten algunos síntomas de la intoxicación alcohólica, y el resultado puede ser contraproducente.

4.5. Tolerancia.

Desarrolla tolerancia rápidamente a los efectos cardiovasculares y diuréticos, y más lentamente a los excitadores. Esto último puede llevar al consumo de sedantes para contrarrestar sus acciones, facilitando el desarrollo de una politoxicomanía.

Existe tolerancia cruzada entre los tres principios activos.

4.6. Toxicodinamia.

La cafeína, teofilina y teobromina poseen las mismas acciones farmacológicas desde el punto de vista cualitativo, difiriendo en su intensidad sobre los distintos sistemas orgánicos:

	SNC S.	Respiratorio	S. Cardiovascular	Músculo	S.Renal
Cafeína	+++	+++	+	++	+
Teofilina	++	++	+++	+	+++
Teobromina	+	+	++	+++	++

+++ efecto intenso; ++ efecto medio; + efecto leve

En conjunto, la menos potente es la teobromina, seguida de la cafeína y la teofilina. Esta posee, especialmente, mayor poder convulsionante.

La toxicidad por cafeína se expresa de forma:

- **Aguda**, pero sólo tras la administración de grandes dosis (300-600 mg de cafeína) se observa la aparición de cefaleas, insomnio, nerviosismo, temblor,

vértigo, estado confusional, taquicardia, incremento de la diuresis y raras veces convulsiones. En sujetos no habituados, el consumo de una dosis elevada de cafeína puede ocasionar depresión, sequedad de boca, disestesias, tinnitus, escotomas y mialgias.

Se han llegado a describir diferentes formas de intoxicación por cafeína, entre ellos cabe citar el patrón hipocondríaco, ansioso, insómnico y de cefalea. La dosis mortal en el hombre oscila entre 75-100 mg./kg.

- **Crónica**, se da en personas que toman estas bebidas habitualmente. Los trastornos que se producen son gástricos y nerviosos. La aparición de los trastornos gástricos dependen de la predisposición de cada persona. Los síntomas más frecuentes son la inapetencia, insomnio, cefaleas, excitación y temblores. En este sentido, se ha relacionado el consumo de cafeína con la etiología del infarto agudo de miocardio, úlcera péptica, enfermedad fibroquística de la mama, neoplasias renales y pancreáticas que requieren confirmación.

El tratamiento de la intoxicación por cafeína es sintomático.

4.7. Dependencia.

Se define el cafeinismo como la necesidad compulsiva de consumir cafeína, y por tanto como otra forma de dependencia, las bebidas que contienen estas xantinas pueden producir dependencia, que se manifiesta llamativamente en los niños con las bebidas de cola. El cafeinismo debe distinguirse de otras alteraciones físicas o mentales que cursan con ansiedad. Además de ansiedad o incluso depresión, el cafeinismo está a veces asociado a cuadros de delirio, psicosis y anorexia nerviosa. Resultados de diversos estudios en animales y humanos han permitido una creciente apreciación del hecho de que la cafeína tiene algunas de las características típicas de las drogas de abuso. Estos resultados sugieren que la cafeína puede ser útil para el estudio de los mecanismos básicos involucrados en la dependencia a drogas.

Tras el cese del consumo de café en consumidores crónicos, aparecen los síntomas característicos de la abstinencia a la cafeína. Estos síntomas desaparecen después del consumo de cafeína; de hecho la desaparición de los síntomas está muy unida a la satisfacción psicológica producida por el consumo de café, sobre todo la primera taza del día.

4.8. Síndrome de Abstinencia.

En sujetos que consumen grandes cantidades de café, en el caso de que se produzca privación brusca, se puede presentar un síndrome de abstinencia. Este cuadro aparece entre las 12-48 horas y dura de 2-7 días. La sintomatología característica es la búsqueda compulsiva de la droga, la existencia de depresión, de falta de ganas de trabajar, cefalea, letargia, rinorrea, irritabilidad y nerviosismo.

En recién nacido de madres consumidoras de café nos podemos encontrar síntomas de abstinencia que se manifiestan por una conducta caracterizada por irritabilidad, gran emotividad e incluso vómitos que desaparecen al cabo de varios días.

El diagnóstico de síndrome de abstinencia a cafeína puede ser muy importante para descartar pacientes que pudieran ser incluidos por los síntomas como pacientes psiquiátricos o con problemas cardiovasculares.

El tratamiento del síndrome de abstinencia es sintomático, y si el caso lo requiere, debe acompañarse de una reducción progresiva de la dosis de cafeína consumida.

4.9. Contraindicaciones.

En úlcera gastroduodenal y en personas nerviosas. La aminofilina no debe inyectarse i.v en personas con lesiones de miocardio, ni administrarse a los niños. Habrá que tener en cuenta que las xantinas se potencian con cualquier tipo de estimulante.

BIBLIOGRAFÍA.

Fernand Braudel. Bebidas y excitantes. Alianza editorial 1994, pag. 40-57.

Antonio Escotado. Aprendiendo de las drogas. Editorial Anagrama 1995, pag. 154-157.

ICIPAIS. Curso de Máster en drogodependencias y Sida, pag.93-96.

Lorenzo, Ladero, Leza, Lizasoain. Drogodependencias. Editorial Panamericana 1999, pag. 185-191.

