



Cafeína y rendimiento cognitivo

Ana Adan ^{a,b}

^a *Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica, Universidad de Barcelona*

^b *Instituto de Investigación en Cerebro, Cognición y Conducta (IR3C)*

Prólogo del Dr. Eduard Estivill



Cafeína y rendimiento cognitivo

Ana Adan^{a,b}

^a *Departamento de Psiquiatría y Psicobiología Clínica, Universidad de Barcelona*

^b *Instituto de Investigación en Cerebro, Cognición y Conducta (IR3C)*

Pg. Vall Hebron 171, 08035 Barcelona, Spain.

E-mail: aaan@ub.edu

Prólogo del Dr. Eduard Estivill

ISBN: 978-84-695-1140-4

Nº Registro: 2012629

Editado por el **Centro de Información Café y Salud**
Madrid, 2012

Estar despierto es vivir

Dr. Eduard Estivill

Director de la Clínica del Sueño Estivill, del USP Institut Universitari Dexeus de Barcelona y Coordinador de la Unidad de Sueño del Hospital General de Cataluña.

El abrir los ojos y estar despiertos es algo cotidiano que no valoramos. El estado de alerta, consecuencia lógica después de un buen sueño reparador, es esencial para nuestra calidad de vida.

Por el contrario, está totalmente probado que una privación crónica de sueño y una alerta deficiente pueden producir somnolencia diurna. Esta situación ha ocasionado graves consecuencias; de hecho, accidentes nucleares, ecológicos y de tránsito son ejemplos en este sentido. Sin necesidad de llegar a estos extremos, todos sabemos también que miles de accidentes anónimos - domésticos, laborales, etc.- que ocurren a nuestro alrededor tienen en una deficiente vigilia una de sus causas principales.

El estado de vigilia es la consecuencia lógica de un sueño adecuado en calidad y cantidad. El dormir es un proceso reparador, es el taller donde restauramos todo lo que hemos gastado durante el día. Además, memorizamos todo lo aprendido. Este taller debe funcionar un número determinado de horas para conseguir sus objetivos. En los adultos, se considera que este tiempo es entre 7 y 8 horas. Es la duración mínima del sueño que garantiza a nuestro cerebro el estar preparados para afrontar un nuevo día despiertos.

El desconocimiento sobre el sueño ha provocado el menosprecio hacia el mismo. Mucha gente considera todavía que dormir es perder el tiempo. De hecho, si llegamos a los 90 años, habremos dormido 30 años. Un tercio de nuestra vida en este estado aún misterioso que es el dormir, pero que nos garantiza 60 años de buena vigilia. Y buena vigilia significa estar despiertos, alerta sobre lo que vivimos durante nuestro día, en condiciones para afrontar retos físicos y mentales.

Tener sueño durante el día, si no existe patología, es consecuencia de haber dormido menos de lo conveniente. Y tener sueño significa que, delante de situaciones de falta de estímulos que nos mantengan alerta, aparezca este estado de sopor que nos indica la necesidad de dormir. Es importante que se entienda este concepto, porque mucha gente piensa que si se mantiene activa no aparece somnolencia; pero si se relaja y afronta una situación distendida, como es el conducir, leer textos sin interés o escuchar conversaciones aburridas, el sopor, desconexión o sueño es la consecuencia inevitable.

Nada más cierto que esta aseveración. El aburrimiento y la desconexión no dan sueño. Solo da sueño... tener sueño. Esta afirmación, que parece tan evidente, es la única realidad científica que hoy podemos demostrar. El aburrimiento produce una falta de concentración en lo que estamos haciendo. Consecuentemente, si no hemos dormido las horas necesarias, esta falta de concentración y el aburrimiento llevarán a nuestro cerebro a dormirse. Por el contrario, si hemos dormido las horas suficientes, la consecuencia será que pensaremos en otras cosas, desviaremos la atención de lo que estamos haciendo, pero no nos dormiremos.

Dejando muy claro que para conseguir un buen estado de alerta es imprescindible haber dormido las horas necesarias, también podemos hacer algunas consideraciones sobre ciertas sustancias que nos ayudarán a mejorar esta vigilia, siempre que sean usadas de forma conveniente.

La cafeína es una de estas sustancias psicoactivas, utilizada mundialmente desde hace mucho tiempo, presente en infinidad de bebidas como el café, té o colas. El excelente trabajo elaborado por la profesora Ana Adan, que tengo el honor de prologar, nos aporta datos científicos inequívocos sobre esta sustancia, sus características y sus beneficios.

Destacamos y apoyamos las siguientes consideraciones, que forman parte de su completo trabajo científico:

- *El consumo moderado de cafeína produce beneficios sobre el rendimiento cognitivo, la alerta y la atención. Un café contiene 100 mg de cafeína.*
- *Se suelen considerar dosis bajas de cafeína aquellas inferiores a 200 mg, moderadas entre 200-400 mg y elevadas a aquellas superiores a 400 mg.*
- *La cafeína la podemos encontrar en bebidas, cápsulas, tabletas, barras y chicles.*
- *Es una sustancia de fácil manejo y elevada seguridad. Se absorbe rápidamente, y se alcanzan los máximos niveles en sangre a partir de los 30-45 minutos.*
- *Su efecto en el organismo oscila entre las 3 y las 6 horas.*
- *Existen importantes diferencias en el ritmo de metabolización entre individuos; es decir, en la duración de su efecto. Entre ellas destaca la edad, la cual suele enlentecerlo. Un adulto mayor, de más de 65-70 años puede tardar hasta 8 horas en eliminarla de su organismo. Cada uno ha de conocer la duración de la cafeína en su cuerpo y actuar en consecuencia.*

- *Está bien acreditado que la cafeína puede tener efectos positivos en el organismo, hallándose aprobada por el Ministerio de Sanidad español su utilización como fármaco indicado para estados de somnolencia, astenia, fatiga o agotamiento en adultos, tanto sean éstos de tipo físico como psíquico.*
- *Además de en el café, la cafeína la podemos encontrar asociada a fármacos relajantes musculares o antieméticos con la finalidad de potenciar los efectos farmacológicos de cada uno de ellos. Puede utilizarse junto con la mayoría de fármacos utilizados habitualmente en el tratamiento de numerosas circunstancias patológicas. Incluso con los tratamientos psicofarmacológicos indicados en las principales psicopatológicas (depresión, psicosis, etc.) o enfermedades neurológicas, como las demencias, no suele hallarse contraindicado el uso de cafeína.*
- *Si el consumo de cafeína se realiza de forma autoadministrada o sin prescripción médica, se aconseja que no se supere la dosis de 400 mg al día (cuatro cafés).*
- *La cafeína tiene pocas contraindicaciones, si bien existen algunas circunstancias patológicas en las que es aconsejable evitar su consumo. Éstas son las alteraciones cardiovasculares y gastrointestinales graves: la epilepsia, el insomnio, la ansiedad y la insuficiencia hepática.*
- *Los posibles efectos adversos de la cafeína son pocos y sin peligro potencial. Entre los más frecuentes tenemos la inquietud o irritabilidad, el insomnio y la irritación gastrointestinal. En caso de que aparezca alguno de ellos, con la interrupción del consumo se produce la completa remisión en poco tiempo.*
- *El consumo de cafeína produce efectos beneficiosos reales sobre el rendimiento cognitivo, atención, alerta y concentración cuando son utilizados en dosis que no superen los 400 mg (4 cafés al día) y sean utilizados entre 3 y 6 horas antes de iniciar el sueño nocturno.*
- *Los beneficios del consumo de cafeína en la conducción son de especial interés, aplicado para la población que maneja vehículos de forma habitual o esporádica.*
- *En general, los beneficios en las tareas atencionales y/o psicomotoras del consumo de dosis bajas de cafeína son superiores si los individuos se hallan en situaciones de déficit de activación, como es el caso de sujetos que deban rendir de noche en estado de privación de sueño. Por lo tanto será especialmente útil en los trabajadores que realicen sus tareas durante el periodo nocturno.*

- *El consumo en concreto de café, además, tiene una acción antioxidante muy beneficiosa sobre el organismo. La acción de los antioxidantes se ha relacionado con la capacidad preventiva de la aparición de déficits cognitivos asociados al envejecimiento exitoso y, muy en especial, al deterioro cognitivo patológico como el producido en la enfermedad de Alzheimer. La capacidad antioxidante del café es incluso superior a la de la vitamina C.*
- *La actividad antioxidante es muy positiva para prevenir el estrés oxidativo de diversos sistemas del organismo, entre los que destaca el Sistema Nervioso Central. Ello resulta un factor protector para el envejecimiento.*
- *Normalmente el café lo tomamos con azúcar (glucosa). La glucosa es un elemento que supone la fuente principal de energía de nuestro Sistema Nervioso Central y tiene efectos positivos sobre la cognición, en especial para la ejecución de tareas de aprendizaje y memoria.*
- *La cafeína y la glucosa combinadas tienen efectos sinérgicos en comparación con la administración de cada sustancia sola. Los beneficios se observan especialmente en tareas de atención sostenida, aprendizaje y memoria.*
- *La recomendación es que combinar café y glucosa en dosis bajas (dosis altas de azúcar suponen un factor de riesgo que predispone a desarrollar obesidad y síndrome metabólico y el riesgo de desarrollar un patrón excesivo de consumo) es beneficiosa para nuestro organismo.*

Nos hallamos, pues, frente a la evidencia de razones científicas que apoyan el uso moderado del café, con su principal principio activo: la cafeína.

El conocimiento exhaustivo de dicha sustancia, con estudios científicos publicados y refrendados a nivel mundial, nos permiten recomendar su uso, frente a las situaciones descritas anteriormente y siguiendo las recomendaciones del buen empleo del mismo.

El conocimiento por parte de la población general de las cualidades y características del café, junto con las condiciones moderadas de su uso, nos permiten ser optimistas en una utilización racional, pudiéndose aprovechar todos los beneficios que derivan de su consumo razonable.

— Índice



Cafeína y rendimiento cognitivo

1	Introducción	página 10
2	Farmacología de la cafeína	página 13
3	Efectos de la cafeína en el Sistema Nervioso Central (SNC).....	página 16
4	Evaluación del rendimiento cognitivo.....	página 21
5	Efectos de la cafeína en tareas de atención y psicomotoras.....	página 24
6	Efectos de la cafeína en tareas de memoria y funciones ejecutivas	página 29
7	Cafeína y estado subjetivo	página 33
8	Cafeína combinada con otras sustancias	página 39
9	Recomendaciones para un uso responsable.....	página 43
10	Referencias	página 46

1

Introducción



La cafeína forma parte de nuestra vida cotidiana y, con toda probabilidad, es la sustancia psicoactiva más utilizada. Millones de personas en el mundo la consumen a diario con la finalidad de ajustar su activación a niveles adecuados u óptimos. La cafeína se halla presente en una variedad de bebidas, como el café, el té o los refrescos de cola. Numerosos estudios se han interesado por analizar los efectos de la cafeína en la cognición y en otros aspectos conductuales. Buena parte de los trabajos existentes han hallado que el consumo de cafeína produce beneficios sobre el rendimiento cognitivo, si bien en las últimas décadas se ha apuntado la presencia de múltiples factores que pueden influir en los resultados y explicar algunos de los hallazgos inconsistentes. Entre ellos, la dosis y forma de administración de la cafeína, las características de los participantes en cuanto al consumo de cafeína (hábito de consumo de cafeína y niveles de consumo) y las circunstancias específicas en las que se efectúan las mediciones (nivel de activación, privación de sueño, etc.).

Como decimos, la cantidad y forma de administración de cafeína es un elemento clave. Se suelen considerar dosis bajas de cafeína aquellas inferiores a 200 mg, moderadas entre 200-400 mg y elevadas a aquellas superiores a 400 mg. Si bien, no

Se considera consumo moderado una dosis de 200-400 mg de cafeína (entre 2-4 tazas al día)

existe un consenso con claros puntos de corte en la categorización de las dosis. Para un cálculo rápido se estima que un café contiene 100 mg de cafeína, aunque ello es muy variable dependiendo del tipo de café y su forma de preparación. La mayoría de trabajos científicos seleccionan en sus estudios dosis

entre 100-400 mg. La forma más habitual de administrar la cafeína es en una única administración (forma aguda), y si la dosis es moderada o elevada ello dista mucho de cómo se suele consumir la cafeína en condiciones naturalísticas en la población.

Además, en las investigaciones se utilizan con preferencia preparaciones en bebidas, cápsulas, tabletas, barras y chicles de cafeína en lugar de un café (espresso, filtrado, instantáneo, etc.), un té o un refresco de cola, que son las formas más comunes de consumo. Por otro lado, es muy habitual que la dosis seleccionada en los trabajos científicos se administre en una única toma, mientras que los consumidores de cafeína suelen hacer consumiciones repetidas durante el día. Estos aspectos metodológicos limitan la capacidad de generalización de los resultados a las condiciones de la vida real.

Puesto que el consumo de cafeína es muy habitual en la vida cotidiana, otra variable importante es el hábito de consumo que tengan los participantes. Este hecho ha producido la controversia sobre si realmente existen efectos beneficiosos atribuibles al consumo de cafeína. Así, se ha desarrollado la hipótesis de la “recuperación del síndrome de abstinencia” la cual establece que los consumidores habituales de cafeína perciben efectos negativos cognitivos y conductuales a primeras horas de la mañana producidos por la ausencia de consumo durante el período nocturno. Los seguidores de esta hipótesis piensan que el consumo de cafeína simplemente hace desaparecer el estado negativo debido a la abstinencia tras un tiempo sin haberse administrado, restaurando las capacidades cognitivas meramente a sus niveles normales (Rogers et al., 2003; James & Rogers 2005; Rogers 2007).

La mayoría de estudios, sin embargo, no sustentan la hipótesis de la “recuperación del síndrome de abstinencia”. Éstos evidencian efectos psicoactivos de la cafeína aún en ausencia de períodos largos sin consumo en consumidores habituales (Christopher et al., 2005; Haskell et al., 2005; Childs & de Wit, 2006; Hewlett & Smith,

Existen evidencias científicas de que el consumo de cafeína produce efectos beneficiosos netos reales sobre el rendimiento cognitivo

2006, 2007; por citar algunos trabajos que destacan este aspecto en sus discusiones). En favor de que el consumo de cafeína produce efectos beneficiosos netos reales sobre el rendimiento cognitivo tenemos tres evidencias. La primera, procede de estudios preclínicos con animales de laboratorio que no se

hallan en estado carencial de cafeína en los que su administración produce efectos positivos en el rendimiento. La segunda, es que el consumo de cafeína en humanos no consumidores habituales también evidencia efectos positivos en su ejecución. Y en tercer lugar, la administración de cafeína en individuos consumidores habituales que no se hallan en estado de abstinencia se relaciona así mismo con efectos beneficiosos. Para profundizar en este aspecto puede consultarse la excelente revisión de Smith (2002).

2

Farmacología de la cafeína



El máximo nivel de absorción de la cafeína se alcanza a los 30-45 minutos y su efecto dura entre 3-6 horas

Las características farmacológicas de la cafeína la hacen una sustancia de fácil manejo y elevada seguridad (Adan & Prat, 2011). Su absorción, tras la administración por vía oral, es rápida y completa alcanzándose los máximos niveles en sangre ($T_{m\acute{a}x}$) a partir de los 30-45 minutos tras el consumo y la duración de su efecto en

el organismo ($t_{1/2}$) oscila entre las 3 y las 6 horas.

Se distribuye en la mayoría de tejidos corporales y atraviesa la barrera hematoencefálica con mucha facilidad, lo que explica su capacidad de actuar en el Sistema Nervioso Central (SNC). Se metaboliza de forma intensa en el hígado, produciéndose en este

proceso sustancias también con actividad farmacológica, como su conversión en teofilina, que prolongan la duración del efecto en el organismo. Existen importantes diferencias en el ritmo de metabolización entre individuos, entre ellas destaca la edad la cual suele enlentecerlo. Para la eliminación del organismo se utiliza principalmente la vía de excreción renal, a través de la orina.

Se halla bien acreditado que la cafeína puede tener efectos positivos en el organismo, hallándose aprobada por el Ministerio de Sanidad español su utilización como fármaco indicado para estados de somnolencia, astenia, fatiga o agotamiento en adultos, tanto sean éstos de tipo físico como psíquico (Adan & Prat, 2011). Así, existen preparaciones farmacéuticas que contienen de principio de acción exclusivamente cafeína (Prolert® Durvitan retard®). La dosis a administrar de fármaco es muy manejable, con un máximo diario establecido en 1200 mg, a criterio del prescriptor según lo considere oportuno. Además, son numerosos los fármacos con acción antiinflamatoria, analgésica, antimigraña, relajante muscular o antiemética que contienen cafeína añadida, con la finalidad de potenciar los efectos farmacológicos de cada uno de ellos (ver Figura 1). La cafeína presenta pocas interacciones, siendo posible su consumo junto con la mayoría de fármacos utilizados habitualmente en el tratamiento de numerosas circunstancias patológicas. Incluso con los tratamientos psicofarmacológicos indicados en las principales psicopatológicas (depresión, psicosis, etc.) o enfermedades neurológicas, como las demencias, no suele hallarse contraindicado el uso de cafeína.

Figura 1. Algunos preparados farmacéuticos comercializados en España con cafeína exclusivamente o combinada con otros principios activos (antiinflamatorios, analgésicos, antimigraña, relajantes musculares o antieméticos) para potenciar su acción.

Genérico	Comercial	Dosis (mg/día)
Cafeína	Durvitan retard®, Prolert®	Máx. 1200
Cafeína (añadida a otros principios activos)	Abdominol®, Analgilasa®, Biodramina Cafeína®, Cafergot®, Cafiaspirina®, Frialgina®, Hemicraneal®, Ilvico®, Hubergrip®, Mejoral®, Optalidon®, Pinomicina®, Tonopan®	Muy variable según el preparado

Si el consumo de cafeína se realiza de forma autoadministrada o sin prescripción médica se aconseja que no se supere la dosis de 400 mg al día. El consumo de cafeína en dosis bajas o moderadas en adultos se considera responsable, sin riesgos para la salud y del que se pueden obtener beneficios en las capacidades cognitivas tanto a corto como a medio y largo plazo, en especial en determinadas circunstancias, como veremos a lo largo de este trabajo.

La cafeína tiene pocas contraindicaciones, si bien existen algunas circunstancias patológicas en las que es aconsejable evitar su consumo. Éstas son las alteraciones cardiovasculares y gastrointestinales graves, la epilepsia, el insomnio, la ansiedad y la insuficiencia hepática. También se recomienda evitar el uso de cafeína en menores de 12 años y si se padece insuficiencia renal, no tanto porque se hayan acreditado efectos perjudiciales sino por falta de estudios en ambos casos que aporten datos robustos de su seguridad. En ausencia de tales circunstancias, el consumo moderado de cafeína puede tener efectos beneficiosos sobre la calidad de vida tanto en individuos jóvenes como en los de edad avanzada. Los posibles efectos adversos de la cafeína son pocos y sin peligro potencial, entre los más frecuentes hallamos la inquietud o irritabilidad, el insomnio y la irritación gastrointestinal. En caso de que aparezca alguno de ellos, con la interrupción del consumo se produce la completa remisión en poco tiempo.

3

Efectos de la cafeína en el Sistema Nervioso Central (SNC)

La cafeína produce beneficios en el rendimiento cognitivo porque es una sustancia psicoactiva. Esto es, tiene la capacidad de actuar en el SNC, donde se hallan las estructuras y conexiones responsables del procesamiento de todas las habilidades cognitivas. ¿Qué mecanismo/s de acción activa el SNC que nos expliquen sus acciones?

El mecanismo de acción de la cafeína consiste en el bloqueo de los receptores de la adenosina tipo A1 y A2A (Fredholm et al., 1999). La adenosina es una sustancia transmisora del SNC que cuando actúa transmite mensajes de disminuir la actividad allí donde establezca comunicaciones. Los receptores de la adenosina están ampliamente distribuidos por el encéfalo, con una gran cantidad en estructuras cruciales para la ejecución de las habilidades cognitivas como son el hipocampo, la corteza cerebral, la corteza del cerebelo y el tálamo. El bloqueo de los receptores de

La cafeína bloquea los receptores de adenosina, estimulando la neurotransmisión y mejorando el estado de alerta, la atención y el aprendizaje

la adenosina, por tanto, impide que ésta se una a los receptores y actúe en el SNC. Ello revierte en incrementos moderados de la transmisión o actividad de los sistemas de neurotransmisión que disponen de receptores adenosínicos. Éstos son el noradrenérgico, colinérgico, dopaminérgico y serotoninérgico

(Fredholm et al., 2005). En concreto, el bloqueo o antagonismo químico sobre los receptores A1, que se hallan situados en las neuronas presinápticas o emisoras, se traduce en una mayor liberación de estos neurotransmisores cuando se produce una comunicación (ver Figura 2). El bloqueo o antagonismo químico sobre los receptores A2A, situados en neuronas postsinápticas o receptoras, potencia que los receptores tipo 2 de la dopamina incrementen su actividad (ver Figura 3) y procesen más información.

La estimulación de los sistemas noradrenérgico y colinérgico se relaciona con incrementos en la alerta, la atención y la capacidad de procesar información nueva (aprendizaje), siendo ello especialmente manifiesto en situaciones deficitarias como por ejemplo en estados de privación de sueño. La acción sobre la actividad dopaminérgica se piensa está en la base del efecto preventivo neuroprotector de desarrollar la enfermedad de Parkinson, tanto en varones como en mujeres siempre que éstas no se hayan sometido a tratamiento hormonal con estrógenos (Ferré, 2009).

Figura 2. Mecanismo de acción de la cafeína sobre los receptores de la adenosina tipo A1 en el Sistema Nervioso Central responsable de incrementar la cantidad de los neurotransmisores noradrenalina (NA), acetilcolina (ACh), dopamina (DA) y serotonina (5-HT). Modificado de Adan & Prat (2011).

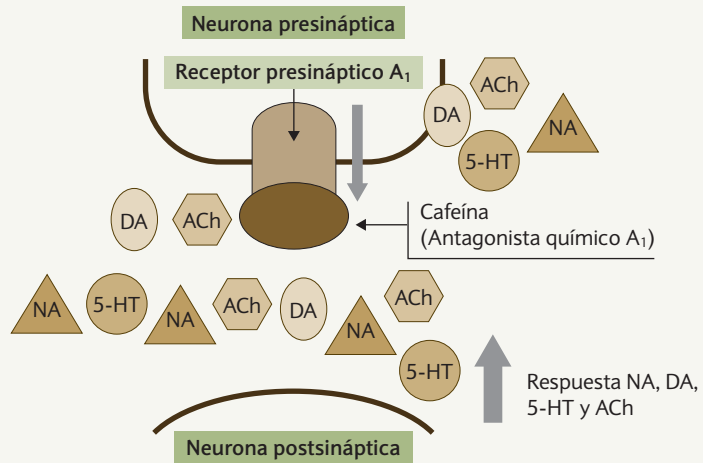
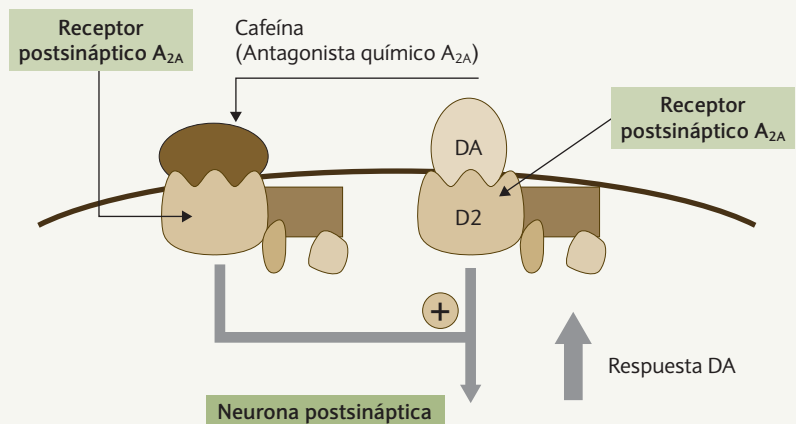


Figura 3. Mecanismo de acción de la cafeína sobre los receptores de la adenosina tipo A2A en el Sistema Nervioso Central responsable de incrementar la comunicación de la dopamina (DA), modulando la actividad de sus receptores tipo 2 (D2). Modificado de Adan & Prat (2011).



La potenciación de la actividad dopaminérgica es el mecanismo de acción asociado a la posibilidad de que las sustancias psicoactivas actúen sobre las estructuras cerebrales responsables del refuerzo y la adicción, pudiendo producir así dependencia y abuso. Sin embargo, para ello el cambio en la actividad dopaminérgica debe ser de una magnitud muy superior al que produce la cafeína, incluso administrada a dosis elevadas. A veces en términos coloquiales hablamos de adicción al café o a la cafeína, pero aún con con-

La OMS no considera la cafeína dentro de la categoría de adicciones

sumos elevados o excesivos las personas no muestran la pérdida de control o comportamiento compulsivo, que es el aspecto determinante de la adicción. A diferencia de lo que sucede con muchas otras sustancias psicoactivas (alcohol, nicotina, cannabis, etc.), del con-

sumo de cafeína no se derivan consecuencias negativas físicas, psicológicas o sociales las cuales se hallan en la base de los diagnósticos clínicos de adicción. Así, los manuales diagnósticos que en la actualidad utilizan los profesionales de la salud -DSM-IV-R y CIE-10- no contemplan el diagnóstico ni de dependencia ni de síndrome de abstinencia a la cafeína y tampoco la OMS (Organización Mundial de la Salud) considera la cafeína dentro de la categoría de las adicciones. Ello significa que en la práctica clínica no se observan problemas de adicción relacionados con la ingesta de cafeína, por elevada que ésta sea. Como han sugerido diversos expertos en el tema, el consumo moderado de cafeína debe considerarse un buen hábito y no una adicción.

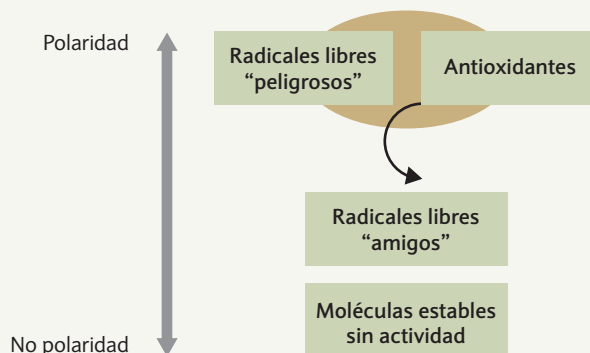
Finalmente, la activación del sistema serotoninérgico nos explica los posibles beneficios del consumo de cafeína en el estado de ánimo. Sin embargo, éstos son modestos y quedan limitados a situaciones leves de afectación tal y como se desprende de las indicaciones que hemos comentado tiene aceptadas la cafeína si se utiliza como fármaco mediante sus presentaciones farmacéuticas. La administración de cafeína en circunstancias clínicas más severas, como puede ser la depresión mayor, resulta una estrategia terapéutica insuficiente para conseguir revertir la sintomatología de los pacientes.

El consumo en concreto de café, además, tiene acción antioxidante sobre el organismo la cual se ha evidenciado tanto en trabajos experimentales como en estudios clínicos (Natella et al., 2002; Gordon & Wishart, 2010). La acción de los antioxidantes, también denominados noótrofos en farmacología, se ha relacionado con la capacidad preventiva de la aparición de déficits cognitivos asociados al envejecimiento exitoso y, muy en especial, al deterioro cognitivo patológico como el producido en la enfermedad de

Alzheimer. La capacidad antioxidante del café es incluso superior a la de la vitamina C y similar a la del glutatión, el antioxidante que nuestro organismo produce de forma natural para controlar la producción excesiva de radicales libres (ver Figura 4). Los radicales libres son la base del estrés oxidativo, el cual perjudica el adecuado funcionamiento de distintos sistemas del organismo, entre los que destaca por su mayor vulnerabilidad el SNC y sus unidades funcionales, las neuronas. Si el estrés oxidativo es elevado, no sólo puede perjudicar la actividad de las neuronas, sino producir su muerte con las consecuencias devastadoras que de ello se pueden derivar. En todas las enfermedades neurodegenerativas, con independencia de cuál sea su origen y tipo, en las fases avanzadas se produce muerte neuronal (neurodegeneración) masiva producida por estrés oxidativo.

Además, el consumo de antioxidantes resulta beneficioso en situaciones más cotidianas que se conoce pueden activar el estrés oxidativo, como aquellas en las que exista una elevada demanda de rendimiento cognitivo (p. ej. época de exámenes) o físico (práctica deportiva intensa). La actividad antioxidante del café, junto con el propio mecanismo de acción antagonista de los receptores de la adenosina (Franco, 2009), también sería la base explicativa de los datos que relacionan su consumo con un menor riesgo de sufrir diversos tipos de cáncer (faringe, esófago, hígado y colon).

Figura 4. Acción de los antioxidantes. Los antioxidantes neutralizan a los radicales libres responsables del estrés oxidativo, impidiendo así que con su polaridad se unan a numerosas estructuras celulares, lo que afecta a la adecuada actividad e incluso a la supervivencia de las células. El estrés oxidativo en el Sistema Nervioso Central perjudica el rendimiento cognitivo y, en casos extremos, se asocia con patología neurodegenerativa. Modificado de Adan & Prat (2011).



4

Evaluación del rendimiento cognitivo



Las investigaciones que introducen el estudio del rendimiento cognitivo deben seleccionar tareas de rendimiento que sean sensibles y capaces de evaluar convenientemente la ejecución. Ello no resulta fácil por numerosos motivos. La ejecución cognitiva suele suponer la puesta en marcha de diversas habilidades (p.ej. atención, control motor, aprendizaje, memoria, funciones ejecutivas) y la realización de una tarea, por simple que sea, pone en marcha varias de ellas. La evaluación de la ejecución se puede realizar a partir del registro de la velocidad (tiempo de respuesta) y/o la precisión (respuestas correctas, errores y lapsus), las cuales no tienen por qué modificarse por igual con la administración de cafeína.

Además, aunque hay cientos de tareas neuropsicológicas estandarizadas disponibles en la actualidad, no siempre existe consenso respecto a su sensibilidad. La utilización de estas tareas resulta extremadamente sensible para la evaluación de las capacidades de atención, memoria y aprendizaje o de funciones ejecutivas para detectar condiciones patológicas cuando se desea realizar un examen clínico. Sin embargo, cuando se aplican a individuos sanos éstos suelen aportar niveles de rendimiento similares dentro del rango de la normalidad. La utilización de tareas específicas que se utilizan en investigación psicofarmacológica resulta más sensible y

Para estudiar los efectos de la cafeína en el rendimiento cognitivo se utilizan tareas específicas sensibles y capaces de evaluar la ejecución

útil para evaluar los efectos asociados al consumo de cafeína en el rendimiento cognitivo. Pero un problema inherente a estas tareas es que suelen ser muy simples, lo que dificulta la extrapolación de los resultados obtenidos a las demandas cognitivas ocupacionales y sociales a las que se ven sometidos

los individuos en su vida real. En el futuro sería interesante hacer un esfuerzo en este campo de estudio por introducir tareas más realísticas, como podrían ser algunos videojuegos de destreza o conducción, los cuales, además, permiten la evaluación pormenorizada del rendimiento (tiempo de procesamiento y de respuesta, precisión, orientación, etc).

Por otro lado, la variabilidad individual es muy importante cuando evaluamos aspectos conductuales y de rendimiento cognitivo. Ésta puede producir una elevada variabilidad o dispersión en los datos, lo que nos dificulta la obtención de resultados estadísticamente significativos aunque los estudios se realicen con un adecuado control de numerosos factores individuales (edad, sexo, nivel de estudios, etc.) que

se conoce pueden influir en el rendimiento cognitivo de los individuos. La variabilidad individual se minimiza con la utilización de diseños de medidas repetidas. Éstos son una opción excelente cuando realizamos mediciones de parámetros biológicos, pero medir en repetidas ocasiones la ejecución cognitiva puede introducir efectos de fatiga y/o aprendizaje imposibles de controlar a posteriori y que suponen un verdadero problema para la obtención de resultados válidos y fiables (Schmidt et al., 2007; Adan et al., 2008b).

La existencia de ritmos circadianos que aportan distintas funciones diurnas dependiendo de la habilidad cognitiva que deba ponerse en marcha es otra dificultad añadida a este campo de estudio (Adan et al., 2008a; Schmidt et al., 2007). Se ha estimado que la variación intra-individual en el rendimiento cognitivo, dependiente de la hora del día, puede variar un 20% entre el peor y el mejor registro. De igual forma, la hora del día influye en la farmacología de la mayoría de sustancias y, por lo tanto, de la cafeína. Sin embargo, los estudios que tienen en cuenta la hora del día en que se administra la cafeína se limitan a aquellos que evalúan sus posibles efectos sobre estados de fatiga o privación del sueño. En las últimas décadas, la tipología circadiana (matutinos, intermedios y vespertinos) se ha mostrado crucial en determinar distintos patrones de funcionamiento biológico y cognitivo (Adan et al., 2008a,b) y es necesaria su consideración en la investigación de los efectos de la cafeína en el rendimiento cognitivo.

A pesar de las dificultades que supone la investigación del rendimiento cognitivo en general y de los efectos de la cafeína en éste en particular, su interés, tanto desde la perspectiva de conocimiento básico como aplicada, es de indudable interés y cabe esperar que en el futuro se sigan invirtiendo esfuerzos y recursos para avanzar en este campo de estudio.

5

Efectos de la cafeína en tareas de atención y psicomotoras



Numerosos estudios científicos evidencian que el consumo de cafeína mejora el rendimiento en tareas de atención

Las tareas de atención consisten en pruebas repetitivas y monótonas que para su realización implican la puesta en marcha de habilidades perceptuales y cognitivas.

Éstas tienen de denominador común que priorizan la velocidad de respuesta (tiempo de reacción). En ellas distinguimos las de vigilancia o atención sostenida, que se definen por requerir la habilidad de mantener un estado de atención a ciertos eventos o estímulos durante un tiempo prolongado (p. ej.

búsqueda visual, sustitución de dígitos, etc.), y las de tiempo de reacción (simple y de elección). La mayoría de trabajos que incorporan tareas de atención en sus estudios obtienen beneficios tras la administración de cafeína en comparación con placebo (preparado sin principio activo). En realidad estas tareas son las que disponen de mayor evidencia de que su rendimiento mejora tras el consumo de cafeína.

En las tareas de atención sostenida se observa más velocidad tanto para la codificación de nueva información como en la respuesta, así como una precisión superior (más repuestas correctas, menos omisiones o errores) tras el consumo de cafeína. Esto es, la cafeína beneficia la capacidad de concentración para la ejecución de este tipo de tareas y parece que ello se fundamenta en el incremento de la capacidad de atención visual (Brunyé et al., 2010b). Ello se ha observado tanto a dosis bajas o moderadas como elevadas (Brice & Smith, 2001; Childs & de Wit, 2006; Hewlett & Smith, 2007; Hogervorts et al., 2008; Smith, 2009), así como en consumidores habituales de cafeína (Christopher et al., 2005; Attwood et al., 2007; Harrell & Juliano 2009) y en no consumidores (Christopher et al., 2005; Haskell et al., 2005).

La cafeína también ha mostrado efectos beneficiosos en las tareas de tiempo de reacción, tanto simple (detección de estímulos presentados uno a uno) como de elección (decidir ante la presentación de varios estímulos el adecuado), siendo el parámetro de ejecución más sensible el de la velocidad de respuesta (van Duinen et al., 2005; Attwood et al., 2007; Smith, 2009; Adan & Serra-Grabulosa, 2010). Ello se observa con independencia de que los participantes sean consumidores habituales o no habituales de cafeína (Haskell et al., 2005). La administración de cafeína, en cambio, no aporta efectos en el componente de orientación de las tareas de atención –consideración de la región del espacio a la que se atiende selectivamente– (Brunyé et al., 2010a,b) ni tampoco en tareas que requieren habilidad

visuo-espacial (Adan & Serra-Grabulosa 2010). Este resultado es independiente de la dosis administrada y del consumo habitual de cafeína de los participantes.

En las tareas que requieren poco nivel de atención la administración de cafeína a dosis inferior a 200 mg no suele producir beneficios perceptibles en individuos no consumidores o consumidores de bajas cantidades de cafeína (Hogervorts et al., 2008; Adan & Serra Grabulosa 2010; Brunyé et al., 2010a). En consumidores habituales la dosis efectiva para la que se observen efectos positivos es de 400 mg (Brunyé et al., 2010b). A estas dosis, los beneficios en la ejecución de tareas de atención son superiores en los consumidores habituales de elevadas cantidades de cafeína que en aquellos consumidores de dosis moderadas (Attwood et al., 2007), aunque todavía queda por dilucidar el fundamento explicativo de este resultado.

Los efectos de la cafeína sobre la atención han sido evaluados mediante técnicas neurofisiológicas y de neuroimagen, lo que proporciona información sobre los mecanismos neurales que subyacen a los efectos conductuales observados. En el primer estudio que se utilizó resonancia magnética

La cafeína mejora la conducción y la ejecución en tareas específicas deportivas y militares en individuos sanos

funcional (RMf) para evaluar los efectos cerebrales del consumo de cafeína a dosis baja (100 mg) durante la ejecución de una tarea de atención sostenida, se observó un cambio en la actividad

neuronal durante el rendimiento aunque ello no producía mejor rendimiento en la tarea (Koppelstaetter et al., 2008). Esto es, aunque los individuos tras el consumo de cafeína realizaron la tarea con igual eficacia que sin ella, la actividad cerebral que debieron desarrollar para su ejecución, o el despliegue de recursos, fue menor.

Las tareas psicomotoras son aquellas que ponen en marcha especialmente la destreza manual, como, por ejemplo, el dar golpecitos con los dedos de forma sostenida (tapping) o el test "Purdue pegboard", que consiste en ensamblar piezas en un tablero lo más rápido posible. No existen muchos estudios experimentales que examinen el efecto de la cafeína en la habilidad psicomotora de participantes sanos. La mayoría de evaluaciones motoras se infieren del tiempo de reacción de movimiento durante la ejecución de otros test de atención. Algunos trabajos no obtienen diferencias significativas en ejecuciones motoras con la administración de cafeína a diversas dosis

en comparación con placebo en jóvenes sanos (Childs & de Wit 2006; Adan & Serra-Grabulosa 2010), aunque Harrell & Juliano (2009) observan una mejor ejecución en una tarea de tapping con el consumo de 280 mg de cafeína en comparación con placebo. Además, la cafeína mejora el rendimiento motor en tareas realísticas como la escritura en individuos con dificultades motoras (Tucha et al., 2006), la conducción en individuos sanos (Brice & Smith 2001; Philip et al., 2006) y la ejecución en tareas específicas deportivas y militares (Goldstein et al., 2010).

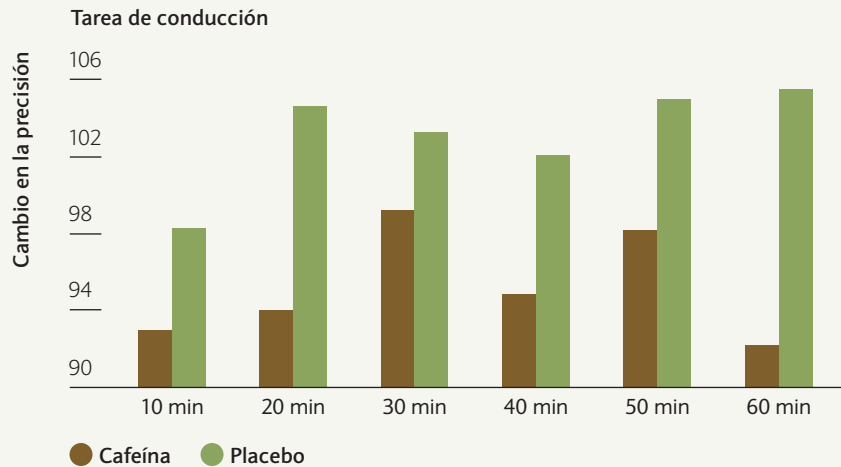
Los beneficios del consumo de cafeína en la conducción son de especial interés aplicado para la población que maneja vehículos de forma habitual o esporádica. Brice & Smith (2001) estudiaron este aspecto con una tarea de conducción simulada en el laboratorio. Observaron que tras el consumo de cafeína los individuos realizan

Tras la ingesta de cafeína los individuos realizan una conducción más estable, precisa y segura en comparación con el placebo

una conducción con menos movimientos del volante, más estable, precisa y segura en comparación con aquellos que consumen placebo. Además, cabe destacar que el efecto se prolongó en el tiempo de forma estable durante 1 hora (ver Figura 5). El estudio más reciente de Philip et al. (2006) se llevó a cabo en condiciones reales de conducción nocturna

en una autopista durante 200 Km, comparando los efectos de la administración de una taza de café (200 mg) con la realización de una siesta previa de 30 minutos o la ingesta de un café descafeinado. Los errores en la conducción (cruzar la línea media entre carriles) no se produjo en el 75% de participantes que tomaron café en comparación con el 66% de los que hicieron siesta y sólo el 13% de los que consumieron el café descafeinado.

Figura 5. Precisión en una tarea de conducción simulada evaluada cada 10 min durante una hora tras el consumo de cafeína o de placebo. Valores porcentuales inferiores a 100 indican mayor precisión (menos errores) respecto a la línea base. Modificado de Brice & Smith (2001).

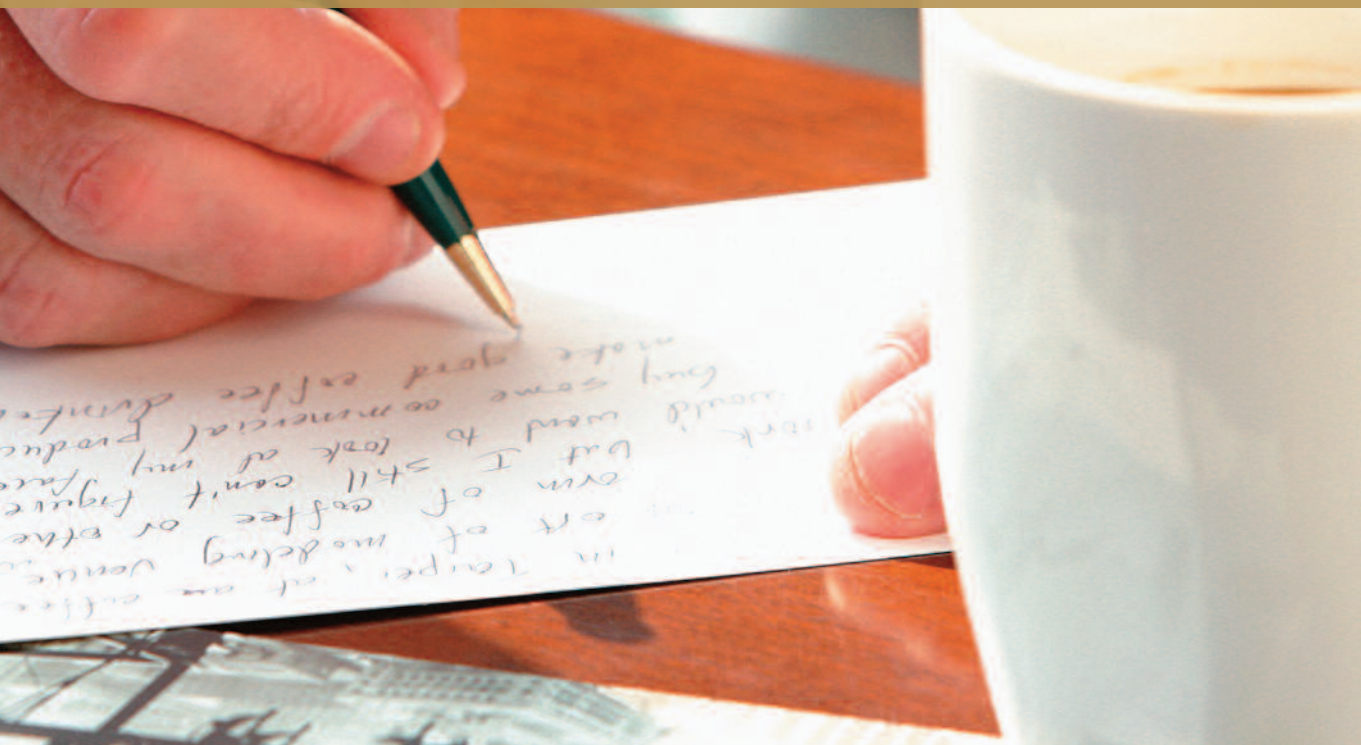


Los efectos positivos de la cafeína son superiores en sujetos fatigados o que deban rendir de noche en estados de privación de sueño

En general, los beneficios en las tareas atencionales y/o psicomotoras del consumo de dosis bajas de cafeína son superiores si los individuos se hallan en situaciones de déficit de activación, como es el caso de sujetos fatigados (Smith et al., 2005; van Duinen et al., 2005; Hogervorst et al., 2008; Goldstein et al., 2010) o que deban rendir de noche en estado de privación de sueño (Wyatt et al., 2004; Wesensten et al., 2005; Killgore et al., 2006; Kohler et al., 2006; McLellan et al., 2007; Sun et al., 2007). Como sugieren Wyatt et al. (2004) deben desarrollarse más trabajos en poblaciones diana (p. ej. conductores, trabajadores de turno nocturno o rotatorio), evaluando la utilidad y seguridad a largo plazo del uso de cafeína como estrategia para compensar los déficits de rendimiento provocados por el sueño insuficiente y los trastornos del ritmo circadiano.

6

Efectos de la cafeína en tareas de memoria y funciones ejecutivas



En condiciones deficitarias de activación o situaciones estresantes la cafeína tiene efectos positivos en las tareas de memoria

Las tareas de memoria consisten en la presentación de un material que el sujeto debe recordar transcurrido un determinado tiempo, o bien usar para responder a un ejercicio que se le puede presentar de forma pautada (con preguntas concretas)

o libre. Estas tareas se diferencian en función de la capacidad y la duración del almacén de información. En las tareas de memoria inmediata o a corto plazo el intervalo de tiempo entre la presentación y el recuerdo es corto y la capacidad de almacenamiento limitada (p. ej. recuerdo de listas de palabras

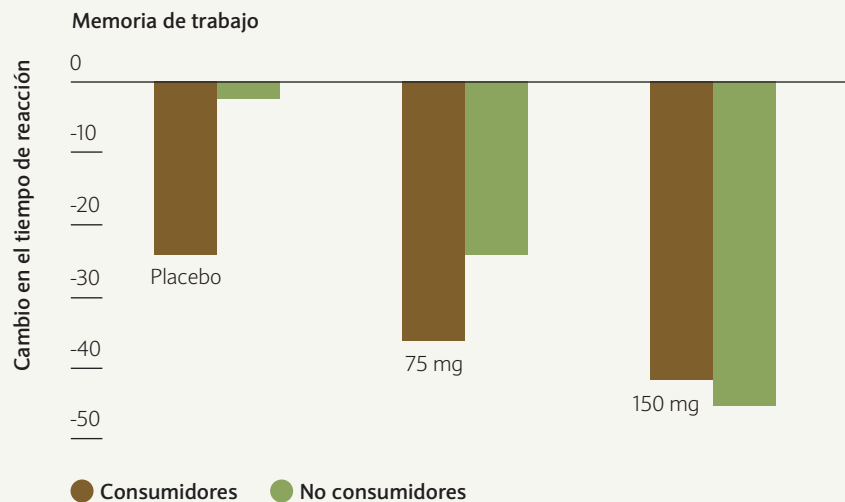
o números). Las tareas de memoria de trabajo son aquellas que requieren una mayor duración del almacén de información, aunque éste es también limitado, y de la capacidad en comparación con las de memoria a corto plazo para poder resolver algún requerimiento asociado a la tarea (p. ej. aritmética, razonamiento verbal y comprensión). Finalmente, tenemos las tareas de memoria a largo plazo, en las que el intervalo entre la presentación y el recuerdo oscila desde diversas horas o días a incluso meses; la duración del almacén de información es largo y la capacidad ilimitada. Estas últimas no suelen incluirse en las baterías de tareas cognitivas seleccionadas en los trabajos que estudian efectos del consumo de cafeína, por las dificultades metodológicas que comporta su evaluación.

La mayoría de trabajos publicados observan que la administración de cafeína no mejora ni la velocidad ni la precisión en las tareas de aprendizaje y memoria de sujetos sanos registrados en condiciones adecuadas de activación (Oei & Hartley, 2005; Haskell et al., 2005; Childs & de Witt, 2006; Hogervorst et al., 2008; Adan & Serra-Grabulosa 2010). Ello se ha obtenido con independencia de la dosis utilizada y de que los participantes sean consumidores habituales o no habituales de cafeína. Sin embargo, en individuos que se hallan en condiciones deficitarias de activación o en situaciones estresantes sí se obtienen efectos positivos del consumo de cafeína en estas tareas (Lieberman et al., 2002; Goldstein et al., 2010).

Del mismo modo, los resultados tampoco aportan beneficios de la administración de cafeína en sujetos sanos en la ejecución de tareas de memoria de trabajo con material verbal y espacial (Haskell et al., 2005; Valladares et al., 2009). En cambio, los trabajos que exploran el efecto de la cafeína en la ejecución de tareas de memoria de trabajo con material numérico sí obtienen datos positivos de su administración

(Haskell et al., 2005; Kase et al., 2009), tanto en participantes consumidores habituales como no habituales de cafeína (ver Figura 6). Puede que la modalidad del material en estas tareas sea un elemento clave en cuanto a mostrar resultados significativos. Los estudios que han utilizado la RMf han evidenciado algunos cambios en la actividad neural relacionados con la ingesta de cafeína durante la realización de tareas de memoria de trabajo (Koppelstaetter et al., 2010). Así, en ausencia de efectos positivos de la cafeína en la estimaciones de ejecución (velocidad y precisión), se observa que la actividad cerebral en las regiones relacionadas con la memoria de trabajo y las funciones ejecutivas (corteza prefrontal dorsolateral y cingulada del hemisferio derecho) indica un menor esfuerzo para rendir de forma exitosa (Koppelstaetter et al., 2008, 2010).

Figura 6. Efecto de la cafeína en la velocidad de respuesta a una tarea de memoria de trabajo con material numérico evaluado en consumidores y no consumidores habituales. Se representa el cambio entre el rendimiento antes y después del consumo de placebo o cafeína (75 y 150 mg), evaluado en milisegundos. Modificado de Haskell et al. (2005).



Las funciones ejecutivas se consideran procesos de orden superior que se relacionan con el control activo, la consecución y la coordinación de la conducta (Brunyé et al., 2010a). Un componente importante de ellos es la habilidad para inhibir acciones inapropiadas, así como para reducir la influencia de la información que nos interfiere. Dos pruebas neuropsicológicas que evalúan el control inhibitorio son la tarea Stroop y el test de cartas de Wisconsin. En estas tareas la administración de dosis bajas de cafeína no presenta beneficios en el rendimiento con independencia del patrón de consumo de cafeína de los individuos (Sun et al., 2007; Hogervorst et al., 2008; Tieges et al., 2009; Adan & Serra-Grabulosa 2010; Brunyé et al., 2010a). Sólo se observa alguna ventaja con la administración de cafeína en dosis a partir de 200 mg en consumidores no habituales (Brunyé et al 2010a) y de 400 mg en consumidores habituales (Brunyé et al 2010b).

7

Cafeína y estado subjetivo



La evaluación del estado subjetivo de los individuos puede realizarse mediante una gran variedad de cuestionarios de autoevaluación. Entre los instrumentos más utilizados en el estudio de los efectos de la cafeína se hallan la Escala de Somnolencia de Stanford (ESS), el Profile of Mood States (POMS) y las escalas analógico-visuales (EAV). Todos ellos se han mostrado sensibles a los efectos del consumo de cafeína.

Las EAV son un instrumento de respuesta rápida que facilita la recogida de información, en especial si se realizan mediciones repetidas. La utilización de un conjunto de 8 EAV (ver Figura 7), cuatro de ellas que recogen información de la dimensión de activación subjetiva (alerta, vigoroso, cansado y dormido) y cuatro de ellas que la recogen de afecto subjetivo (contento, calmado, deprimidos y tenso), permite medir de forma adecuada y completa el estado subjetivo (Adan et al., 2008b). Cada escala es de 100 mm de longitud y se solicita al individuo que marque en ella entre "nada" (izquierda) y "muy" (derecha) su percepción del estado en que se encuentra en el momento de responder (puntuaciones que pueden oscilar entre 0 y 100). Con cada grupo de cuatro escalas se obtiene una puntuación global, muy simple de calcular, aplicando las siguientes fórmulas: activación = $[(\text{alerta}) + (\text{vigoroso}) + 200 - (\text{cansado}) - (\text{dormido})/4]$; afecto = $[(\text{contento}) + (\text{calmado}) + 200 - (\text{deprimido}) - (\text{tenso})/4]$. Cada escala puede también considerarse individualmente para determinar su sensibilidad respecto a la variable o fenómeno que se estudie.

Figura 7. Conjunto de escalas Analógico Visuales (EAV) para la medición de la activación y el afecto subjetivos. La longitud de los segmentos debe ser exactamente de 100 mm. Los adjetivos alerta, vigoroso, cansado y dormido pertenecen a la dimensión de activación subjetiva, mientras que los de contento, calmado, deprimido y tenso a la de afecto.

¿Cómo se encuentra en este momento?		
	Nada	Muy
Alerta	_____	_____
Deprimido	_____	_____
Tenso	_____	_____
Vigoroso	_____	_____
Contento	_____	_____
Cansado	_____	_____
Calmado	_____	_____
Dormido	_____	_____

Los efectos de la cafeína en el estado subjetivo en humanos se han estudiado en numerosos trabajos y circunstancias. Los resultados de las investigaciones muestran que el consumo de cafeína se asocia de forma fiable con beneficios. Los sujetos manifiestan que se encuentran más alerta, eficientes y vigorosos, así como más capaces

Tras la ingesta de cafeína los individuos se encuentran más alerta, eficientes, vigorosos y motivados para el trabajo

de concentrarse y motivados para el trabajo. Por contra, desciende la percepción subjetiva de somnolencia, fatiga, cansancio y afecto negativo. Ello se ha observado con independencia del instrumento de medición utilizado para evaluar el estado subjetivo y con una gran variedad de dosis (Brice & Smith 2001;

Christopher et al., 2005; Haskell et al., 2005; Childs & de Witt 2006; Hewlett & Smith 2007; Smith 2002; 2009; Adan et al., 2008b; Brunyé et al., 2010a,b). En general podemos decir que se produce un efecto dosis-dependiente, a mayor dosis efecto superior, siendo el rango de dosis más efectivo de entre 100-400 mg.

Los efectos beneficiosos de la cafeína sobre las evaluaciones subjetivas son superiores con la administración de dosis bajas si los individuos se hallan deficitarios de activación, como es el caso de sujetos fatigados (Smith et al., 2005; Hogervorst et al., 2008) y trabajadores de noche o en situación de privación de sueño (Wyatt et al., 2004; Philip et al., 2006; Wesensten et al., 2005; Killgore et al., 2006; Kohler et al., 2006). Además, aunque los efectos positivos de la cafeína sobre la activación subjetiva y el afecto se producen tanto en consumidores habituales como no habituales, los consumidores de cantidades elevadas de cafeína son los que manifiestan percibir mayores beneficios asociados al consumo (Rogers et al., 2003; Hewlett & Smith 2006; Attwood et al., 2007).

No podemos obviar la posibilidad de que el consumo de cafeína produzca efectos adversos en la percepción del estado subjetivo, como se ha comentado al describir la farmacología de la cafeína. Entre ellos destacan como más frecuentes la tendencia a incrementar la ansiedad, la tensión y el nerviosismo, y la disforia. También puede producir un temblor ligero que no imposibilita la realización de las tareas cotidianas, pero sí puede perjudicar el rendimiento si se evalúan tareas con componente motor de precisión. Los efectos adversos se observan asociados a la administración de dosis elevadas de cafeína en individuos vulnerables a la aparición de estos efectos adversos (Smith 2002; Childs & de Wit 2006; Attwood et al., 2007).

La administración de café con cafeína produjo efectos estimulantes (menor somnolencia y mayor activación) en todos los registros post-consumo

La investigación de Adan et al. (2008) resulta de interés porque alerta de la existencia de un efecto positivo en el estado subjetivo rápido tras el consumo tanto de un café con cafeína (100 mg) como de uno descafeinado (menos de 5 mg) en individuos sanos. Además, el estudio se llevó a cabo en condiciones naturalísticas respecto a la administración de cafeína, utilizándose café espresso tanto para el que contenía cafeína como para el descafeinado. Las mediciones se efectuaron antes y después (10, 20 y 30 min) del consumo. La administración de café con cafeína produjo efectos estimulantes (menor somnolencia y mayor activación) en todos los registros post-consumo, mientras que el café descafeinado sólo produjo mejorías en el registro inmediato posterior al consumo (10 min). Como hemos dicho, la cafeína alcanza la T_{max} alrededor de los 30-45 min tras su consumo. Éste es el tiempo que se estima debe transcurrir para poder evidenciar sus efectos en el organismo, por lo que la mayoría de estudios inician los registros post-consumo transcurridos entre 30-120 min. Sin embargo, el 50% de la T_{max} se alcanza ya a los 10 min post-consumo y ello puede ser suficiente para que puedan percibirse efectos en el organismo y, por lo tanto, una respuesta rápida. Los resultados muestran el interés de evaluar los efectos antes de los 30 minutos tras el consumo de cafeína así como los del café descafeinado ya que, aunque en menor medida, también aporta algún beneficio en el estado subjetivo. También deben desarrollarse trabajos que evalúen si existe o no respuesta rápida en el rendimiento de tareas de ejecución objetivas.

En la respuesta subjetiva rápida de los efectos activadores del consumo tanto de café con cafeína como descafeinado existen diferencias entre sexos (Adan et al., 2008). La respuesta al café con cafeína es superior en los hombres y al café descafeinado en las mujeres. La Figura 8 muestra el cambio respecto a la medición previa al consumo de somnolencia y la Figura 9 de activación subjetiva para los 3 registros post-consumo efectuados (10, 20 y 30 min) en hombre y mujeres. Aunque el sexo es un factor que determina numerosas diferencias en el rendimiento cognitivo, la mayoría de trabajos sobre los efectos conductuales de la cafeína aunque incluyan participantes de ambos sexos no analizan las posibles diferencias entre ellos. Si además tenemos en cuenta que las mujeres muestran menor liberación de dopamina a la administración de sustancias estimulantes (Munro et al., 2006) y menor sensibilidad a los efectos positivos de la cafeína sobre el rendimiento a tareas cognitivas (Brunyé et al., 2010), es evidente

que se debe profundizar en este aspecto. Para ello es esencial tener en cuenta el ciclo menstrual de las mujeres, ya que existe evidencia de que el rendimiento cognitivo es mejor durante la fase luteal en las tareas de atención y en la fase ovulatoria en las de memoria (Solis-Ortiz & Corsi-Cabrera 2008).

Figura 8. Cambio en la evaluación de somnolencia entre antes del consumo y a los 10, 20 y 30 min después del consumo de un café expreso con cafeína (A) o descafeinado (B) en hombres y mujeres jóvenes. Se utilizó la Escala de Somnolencia de Stanford cuya puntuación oscila desde “1- Me siento activo, vital, alerta, completamente despierto” a “7- Casi en sueño, comienzo inmediato del sueño, incapacidad para permanecer despierto”. Datos reelaborados de Adan et al. (2008).

Figura 8A. Café con cafeína

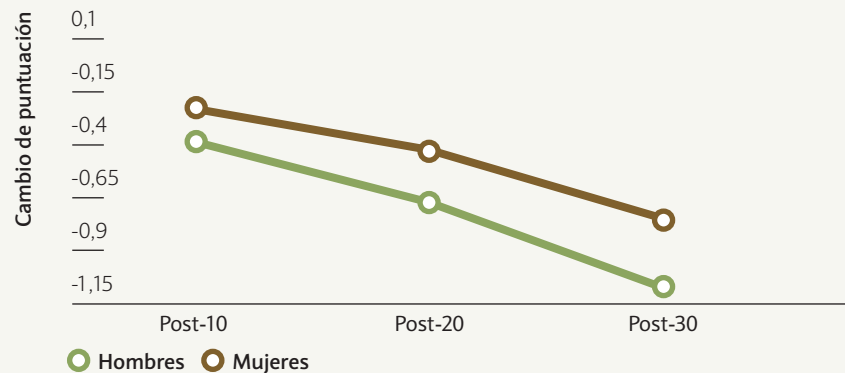


Figura 8B. Café descafeinado

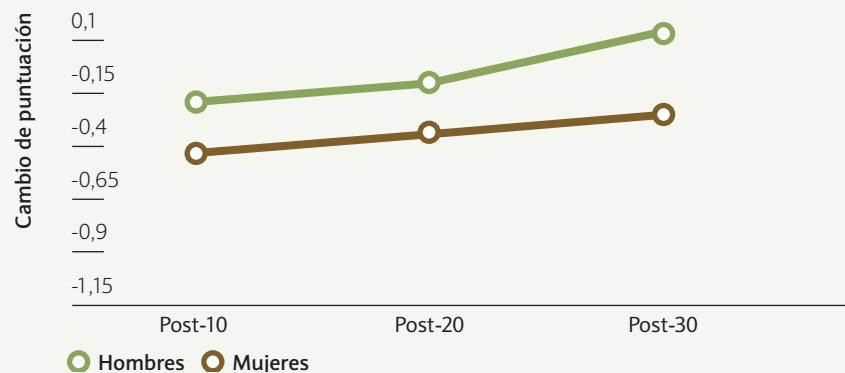


Figura 9. Cambio en la evaluación de activación subjetiva entre antes del consumo y a los 10, 20 y 30 min después del consumo de un café expreso con cafeína (A) o descafeinado (B) en hombres y mujeres jóvenes. La activación subjetiva se midió con las respuestas a 4 Escalas Analógico Visuales calculándose luego la siguiente fórmula: $(\text{alerta}) + (\text{vigoroso}) + 200 - (\text{cansado}) - (\text{dormido}) / 4$. Datos reelaborados de Adan et al. (2008).

Figura 9A. Café con cafeína

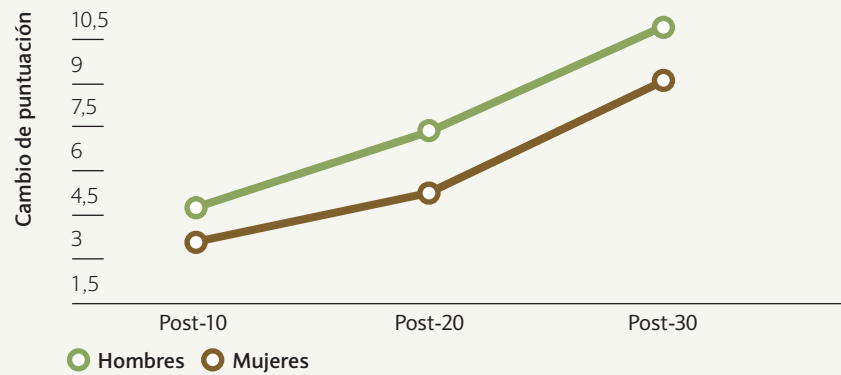
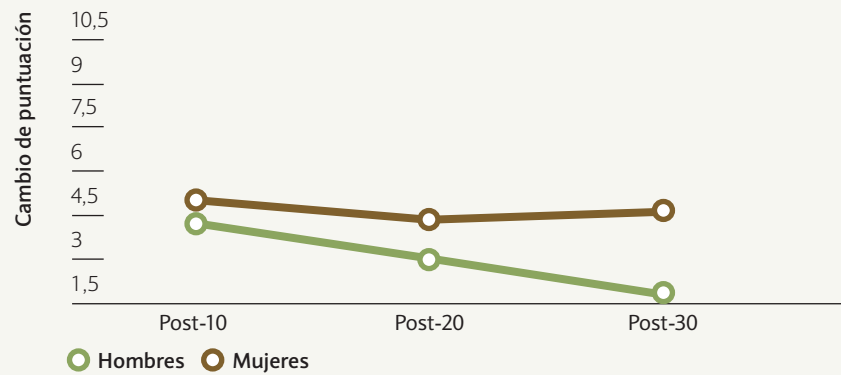


Figura 9B. Café descafeinado



8

Cafeína combinada con otras sustancias



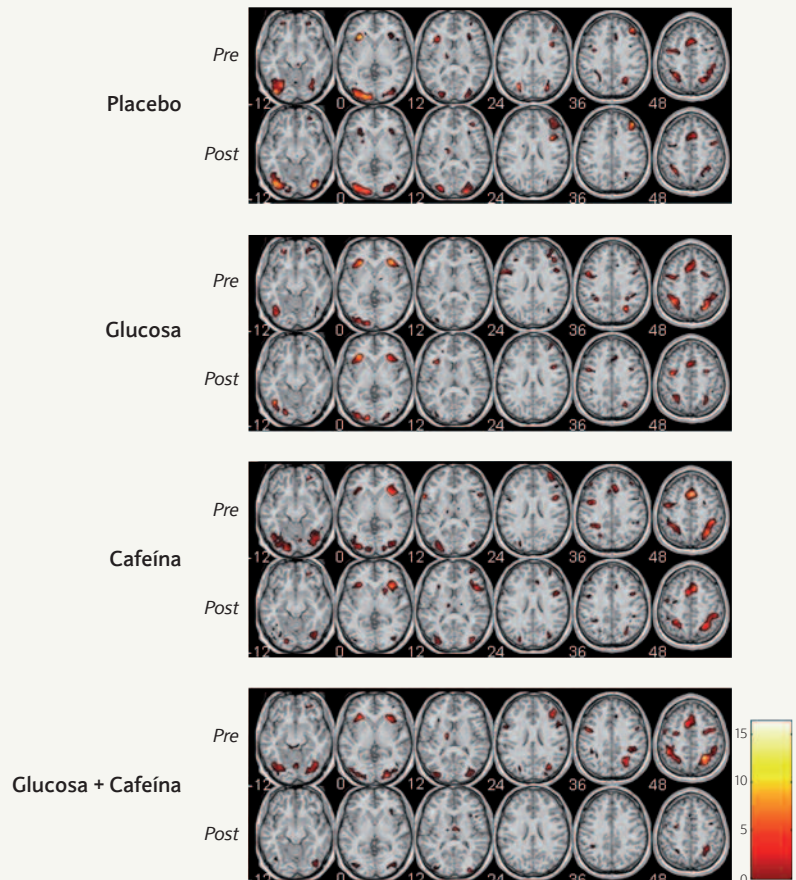
No expondremos aquí las bebidas energéticas, ya que éstas contienen junto con la cafeína otras sustancias psicoestimulantes, como la taurina, el ginseng o el ginkgo biloba en cantidades farmacológicamente relevantes para conseguir efectos estimulantes psíquicos y físicos superiores, pero también con riesgos incrementados si el consumo es elevado y/o continuado en el tiempo. Centraremos este apartado en la glucosa, por ser un elemento presente en nuestra dieta que supone la fuente principal de energía del SNC (Sieber & Traystman, 1992), esencial para su adecuado funcionamiento, y cuya ingesta en combinación con la cafeína suele ser muy frecuente. Una forma habitual de consumir cafeína es mediante refrescos de cola que en su mayoría contienen elevados niveles de glucosa y cafeína a bajas dosis (42 gr de azúcar + 30 mg cafeína por lata). También suele añadirse azúcar a los preparados de café y té aunque en cantidad baja, entre 8 y 20 gr. La dosis efectiva para evidenciar efectos de la glucosa en la cognición administrada exclusivamente es baja (<25 gr) en adultos jóvenes y elevada (50-75 gr) en ancianos (Messier, 2004). La glucosa tiene efectos positivos sobre la cognición, en especial para la ejecución de tareas de aprendizaje y memoria (Stone et al., 2005; Riby et al., 2006).

Paradójicamente, existen muy pocos trabajos publicados que investiguen el impacto de la combinación de cafeína y glucosa en el rendimiento cognitivo si bien en la mayoría de la población ésta es la forma habitual de consumir cafeína. Así, en el estudio de opinión “Hábitos y actitudes de los españoles frente al consumo de café”, realizado en 2011 por el Centro de Información Café y Salud con una muestra de 3.000 personas de toda España, se ha evidenciado que el 90% de los consumidores de café lo edulcoran y de ellos el 66% opta por el azúcar (<http://www.cicas.es/>). Los resultados de estudios en sujetos adultos sanos, en condiciones óptimas de activación, indican que la cafeína y glucosa combinadas tienen efectos sinérgicos en comparación con la administración de cada sustancia sola. Los beneficios se observan especialmente en tareas de atención sostenida, aprendizaje y memoria (Kennedy & Scholey, 2004; Smit et al., 2006; Adan & Serra-Grabulosa 2010).

Asimismo, mediante la utilización de la técnica de los potenciales evocados, se ha evidenciado que combinar cafeína y glucosa produce una mejora de la actividad cerebral en el rendimiento en tareas de atención (Rao et al., 2005). Por otro lado, utilizando la técnica RMf, se han observado efectos beneficiosos del consumo de ambas sustancias en tareas de atención sostenida de alta demanda (Serra-Grabu-

losa et al., 2010), con aumento de la eficiencia de las áreas cerebrales que sustentan la atención y la memoria de trabajo (menor activación en la corteza parietal bilateral y la corteza prefrontal izquierda) respecto a la de sujetos que tomaron placebo, o cafeína o glucosa solas (ver Figura 10). Las estimaciones de ejecución en la tarea, en cambio, fueron similares con independencia del tipo de bebida consumida.

Figura 10. Áreas que modifican la actividad cerebral de forma significativa para la realización de una tarea de atención sostenida comparando el registro basal o previo al consumo con el realizado tras el consumo de placebo, glucosa, cafeína o glucosa + cafeína. Modificado de Serra-Grabulosa et al. (2010).



Sin embargo, deben desarrollarse más investigaciones para evaluar de forma completa los aspectos farmacológicos de la coadministración de cafeína y glucosa y su impacto sobre la conducta. Puede que no todo sean ventajas de consumir bebidas que contienen elevada cantidad de azúcar y baja de cafeína. Así, Anderson & Horne (2006) observaron que estas bebidas incrementan la somnolencia tras un período extenso de rendimiento en lugar de aliviarla. Además, dicha combinación también puede producir efectos sinérgicos sobre la actividad de los circuitos dopaminérgicos, aumentando las propiedades reforzantes del consumo y el riesgo de desarrollar un patrón excesivo de consumo (Temple et al., 2009).

No cabe duda, además, que una ingesta excesiva de azúcar supone un factor de riesgo que predispone a desarrollar obesidad y síndrome metabólico. A la espera de datos procedentes de estudios de dosis-respuesta que evalúen la mínima dosis de glucosa a utilizar para conseguir los efectos sinérgicos, la recomendación basada en el sentido común es que combinar glucosa en dosis bajas (<25 gr) con cafeína puede ser la opción más beneficiosa si hacemos uso de ello para aumentar nuestro rendimiento cognitivo, en especial en adultos jóvenes. Lo que supone un desayuno al que se añada café por la mañana, tomar un café o té con hielo o un granizado de café en otros momentos del día. Estas dos últimas, además, suponen una buena opción si debemos procurar mantener una adecuada hidratación del organismo debido a condiciones ambientales adversas, con o sin actividad física (verano en países cálidos, lugares de trabajo calurosos y/o húmedos), o si sufrimos estrés, que es un factor que propicia la deshidratación.

Se halla perfectamente establecido que una insuficiente hidratación perjudica el rendimiento cognitivo en adultos jóvenes y sanos y, en mayor medida, en niños y ancianos que muestran mayor vulnerabilidad a deshidratarse (Grandjean & Grandjean, 2007; Lieberman, 2007). Un buen estado de hidratación es un factor protector frente al riesgo de sufrir accidentes laborales o desarrollar patologías, promueve el adecuado desarrollo tanto de tareas físicas como mentales y mejora la percepción de bienestar de los individuos (Ritz & Berrut, 2005; Kenefick & Sawka, 2007). Aunque la bebida de uso más universal para mantenerse hidratado es el agua, a veces utilizar otras opciones que contengan elementos adicionales (sales, carbohidratos, cafeína, etc.) puede producir efectos más beneficiosos a la vez que resulte más atractivo su consumo por el sabor, aroma u otras cualidades. En caso de optar por bebidas con dosis elevadas de glucosa, la recomendación es que no se puede abusar de la cantidad diaria consumida.

9

Recomendaciones para un uso responsable



- El uso de cafeína en dosis de hasta 400 mg, o el equivalente a 4 cafés, puede ser una estrategia eficaz y segura de mejorar nuestra capacidad cognitiva, ya que su efecto en el organismo produce incrementos en la alerta, la atención y la concentración, así como en el estado de ánimo.
- Los beneficios del consumo de cafeína son superiores en condiciones deficitarias de activación en comparación con los observados en condiciones óptimas. Son ejemplos de condiciones deficitarias el hallarse fatigado (estudiar para un examen, preparar unas oposiciones, etc.) o estados de privación de sueño como los producidos por el trabajo a turnos y, muy en especial, durante el turno nocturno.
- La cafeína es un estimulante del Sistema Nervioso Central, pero ello no significa que sea capaz de revertir por completo situaciones extremas -como puede ser la pérdida de sueño- durante un período de tiempo muy prolongado. El cuerpo y la mente son capaces de compensar la pérdida de una noche de sueño y la cafeína es una estrategia que nos ayuda a ello, pero no dormir más de dos noches consecutivas ya comporta un detrimento de las capacidades cognitivas.
- El patrón de consumo de cafeína más adecuado para obtener el máximo beneficio es hacer uso de ella durante el día para potenciar el rendimiento y evitar el consumo nocturno con la finalidad de mantenernos despiertos durante largos períodos. Si no nos hallamos obligados a pasar la/s noche/s en blanco, dormir es esencial para consolidar y almacenar convenientemente los conocimientos adquiridos durante las horas precedentes así como para restaurar el organismo.
- El consumo nocturno de cafeína en individuos obligados a mantenerse despiertos por demandas socio-ambientales es una estrategia eficaz para aumentar el nivel de activación y rendir convenientemente. Atendiendo a la duración del efecto de la cafeína (3-6 horas), ésta debe consumirse en la primera mitad del intervalo horario en el que debemos mantenernos despiertos y evitar repetir consumos a finales de éste para que no interfieran ni en la duración ni en la calidad del sueño posterior.

- La combinación de cafeína y glucosa potencia el efecto beneficioso de ambas sustancias en la atención sostenida, el aprendizaje y la memoria. Lo aconsejable es usar el azúcar con precaución, a dosis bajas, para evitar la obesidad y el síndrome metabólico. Un buen desayuno que incluya café aporta ya cantidades adecuadas de ambas sustancias para empezar el día. En consumos posteriores añadir azúcar al café o té puede resultar más eficaz para conseguir los efectos estimulantes cognitivos. Si consumimos refrescos con cafeína deberemos hacerlo con moderación, ya que su contenido de glucosa es elevado.
- Es conveniente cuidar el nivel de hidratación porque estados deficitarios en ella perjudican la actividad mental y, a su vez, el estrés incrementa el riesgo de deshidratación del organismo. Aunque no percibamos la necesidad de beber, es conveniente no olvidar hidratarse a lo largo del día. En situaciones deficitarias de activación un café o té con hielo, un granizado de café o un refresco con cafeína pueden considerarse como estrategias a utilizar muy válidas.
- Una persona mayor si es consumidor habitual de cafeína y no le surge ninguna contraindicación que le obligue a evitar su consumo puede seguir con su hábito. La única precaución será que intente no tomarla a partir de media tarde, ya que con el paso del tiempo la capacidad de metabolización del organismo disminuye y ello puede perjudicarle en la conciliación y mantenimiento del sueño.
- Al mecanismo de acción antagonista adenosínico de la cafeína se le atribuye acción protectora de desarrollar déficits cognitivos. Si ésta se consume mediante café, se le suma además su actividad antioxidante muy positiva para prevenir el estrés oxidativo de diversos sistemas del organismo, entre los que destaca el Sistema Nervioso Central. Ello resulta un factor protector para el envejecimiento exitoso.



10

Referencias

Adan, A., Natale, V. & Caci, H. (2008a). *Cognitive strategies and circadian typology*. In: Léglise, A.L. (Ed.). *Progress in circadian rhythms research*. Nova Science Publishers, Inc., New York, pp. 141-161.

Adan, A. & Prat, G. (2011). *Psicofarmacología. De los mecanismos de acción a las estrategias terapéuticas*. 2ª Edición. Barcelona: Marge Médica Books.

Adan, A., Prat, G., Fabbri, M. & Sánchez-Turet, M. (2008b). *Early effects of caffeinated and decaffeinated coffee on subjective state, and gender differences*. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 32, 1698-1703.

Adan, A. & Serra-Grabulosa, J.M. (2010). *Effects of caffeine and glucose, alone and combined, on cognitive performance*. *Human Psychopharmacology. Clinical and Experimental*, 25, 310-317.

Anderson, C. & Horne, J. (2006). *A high sugar content, low caffeine drink does not alleviate sleepiness but may worsen it*. *Human Psychopharmacology. Clinical and Experimental*, 21, 299-303.

Attwood, A. S., Higgs, S. & Terry, P. (2007). *Differential responsiveness to caffeine and perceived effects of caffeine in moderate and high regular caffeine consumers*. *Psychopharmacology*, 190, 469-77.

Brice, C. & Smith, A. (2001). *The effects of caffeine on simulated driving, subjective alertness and sustained attention*. *Human Psychopharmacology. Clinical and Experimental*, 16, 523-531.

Brunyé, T.T., Mahoney, C.R., Lieberman, H.R. & Taylor, H.A. (2010a). *Caffeine modulates attention network functions*. *Brain and Cognition*, 72, 181-188.

Brunyé, T.T., Mahoney, C.R., Lieberman, H.R., Giles, G.E. & Taylor, H.A. (2010b). *Acute caffeine consumption enhances the executive control of visual attention*. *Brain and Cognition*, 72, 186-192.

Childs, E. & de Wit, H. (2006). Subjective, behavioral, and physiological effects of acute caffeine in light, nondependent caffeine users. *Psychopharmacology*, 185, 514-523.

Christopher, G., Sutherland, D. & Smith, A. (2005). Effects of caffeine in non-withdrawn volunteers. *Human Psychopharmacology. Clinical and Experimental*, 20, 47-53.

Ferré, S. (2009). La cafeína en la enfermedad de Parkinson. *Medicina Clínica*, 131, 710-715.

Franco, R. (2009). Café y cáncer. *Medicina Clínica*, 131, 633-635.

Fredholm, B.B., Bättig, K., Holmen, J., Nehlig, A., Zvartau, E.E. (1999). Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacological Reviews*, 51, 83-133.

Fredholm, B.B., Chen, J-F., Cunha, R.A., Svenningsson, P. & Vaugeois, J-M. (2005). Adenosine and brain function. *International Review of Neurobiology*, 63, 191-270.

Goldstein, E.R., Ziegenfuss, T., Kalman, D., Kreider, R., Campbell, B., Wilborn, C., Taylor, L., Willoughby, D., Willoughby, J., Graves, B.S., Wildman, R., Ivy, J.L., Spano, M., Smith, A.E. & Antonio, J. (2010). International society of sports nutrition position stand: caffeine and performance. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 7, <http://www.jissn.com/content/7/1/5>.

Gordon, M.H. & Wishart, K. (2010). Effects of chlorogenic acid and bovine serum albumin in the oxidative stability of low density lipoproteins in vitro. *Journal of Agricultural and Food and Chemistry*, 58, 5828-5833.

Grandjean, A.C. & Grandjean, N.R. (2007). Dehydration and cognitive performance. *Journal of the American College of Nutrition*, 26, 549S-554S.

Harrel, P.T. & Juliano, L.M. (2009). Caffeine expectancies influence the subjective and behavioural effects of caffeine. *Psychopharmacology*, 207, 335-342.

Haskell, C.F., Kennedy, D.O., Wesnes, K.A. & Scholey, A.B. (2005). Cognitive and mood improvements of caffeine in habitual consumers and habitual non-consumers of caffeine. *Psychopharmacology*, 179,: 813-825.

Hewlett, P. & Smith, A. (2006). Acute effects of caffeine in volunteers with different patterns of regular consumption. *Human Psychopharmacology. Clinical and Experimental*, 21, 167-180.

Hewlett, P. & Smith, A. (2007). Effects of repeated doses of caffeine on performance and alertness: new data and secondary analyses. *Human Psychopharmacology. Clinical and Experimental*, 22, 339-350.

Hogervorst, E., Bandelow, S., Schmitt, J., Jentjens, R., Oliveira, M., Allgrove, J., Carter, T. & Gleeson, M. (2008). Caffeine improves physical and cognitive performance during exhaustive exercise. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 40, 1841-1851.

James, J.E. & Rogers, P.J. (2005). Effects of caffeine on performance and mood: withdrawal reversal is the most plausible explanation. *Psychopharmacology*, 182, 1-8.

Kase, S.E., Ritter, F.E. & Schoelles, M. (2009). Caffeine's effect on appraisal and mental arithmetic performance: a cognitive modeling approach tells us more. *Proceedings of ICCM - Ninth International Conference on Cognitive Modeling*, pp. 174-179.

Kennedy, D.O. & Scholey, A.B. (2004). A glucose-caffeine energy drink ameliorates subjective and performance deficits during prolonged cognitive demand. *Appetite*, 42, 331-333.

Kenefick, R.W. & Sawka, M.N. (2007). Hydration in the work site. *Journal of American College of Nutrition*, 26, 597S-603S.

Killgore, W.D.S., McBride, S.A., Killgore, D.B. & Balkin, T.J. (2006). The effects of caffeine, dextroamphetamine, and modafinil on humor appreciation during sleep deprivation. *Sleep*, 29, 841-847.

Kohler, M., Pavy, A. & van den Heuvel, C. (2006). *The effects of chewing versus caffeine on alertness, cognitive performance and cardiac autonomic activity during sleep. Journal of Sleep Research, 15, 358-368.*

Koppelstaetter, F., Poeppel, T.D., Siedentopf, C.M., Ischebeck, A., Verius, M., Haala, I., Mottaghy, F.M., Rhomberg, P., Golaszewski, S., Gotwald, T., Lorenz, I.H., Kolbitsch, C., Felber, S. & Krause, B.J. (2008). *Does caffeine modulate verbal working memory processes? An fMRI study. Neuroimage, 39, 492-499.*

Koppelstaetter, F., Poeppel, T.D., Siedentopf, C.M., Ischebeck, A., Kolbitsch, K., Mottaghy, F.M., Felber, S.R., Jaschke, W.R. & Krause, B.J. (2010). *Caffeine and cognition in Functional Magnetic Resonance Imaging. Journal of Alzheimer's Disease, 20, S71-S84.*

Lieberman, H.R. (2007). *Hydration and cognition: a critical review and recommendations for future research. Journal of the American College of Nutrition, 26, 555S-561S.*

Lieberman, H.R., Tharion, W.J., Shukitt-Hale, B., Speckman, K.L., Tulley, R. (2002). *Effects of caffeine, sleep loss, and stress on cognitive performance and mood during U.S. Navy seal training. Psychopharmacology, 164, 250-61.*

McLellan, T.M., Kamimori, G.H., Voss, D.M., Charmaine Tate, C. & Sarah J. R. Smith, S.J.R. (2007). *Caffeine effects on physical and cognitive performance during sustained operations. Aviation, Space, and Environmental Medicine, 78, 871-877.*

Messier, C. (2004). *Glucose improvement of memory: a review. European Journal of Pharmacology, 490, 33-57.*

Munro, C.A., McCaul, M.E., Wong, D.F., Oswald, L.M., Zhou, Y., Brasic, J., Kubawara, H., Kumar, A., Alexander, M., Ye, W. & Wand, G.S. (2006). *Sex differences in striatal dopamine release in healthy adults. Biological Psychiatry, 59, 966-974.*

Natella, F., Nardini, M., Giannetti, I., Dattilo, C. & Scaccini, C. (2002). *Coffee drinking influences plasma antioxidant capacity in humans. Journal of Agricultural and Food and Chemistry, 50, 6211-6216.*

Oei, A. & Hartley, L.R. (2005). *The effects of caffeine and expectancy on attention and memory. Human Psychopharmacology. Clinical and Experimental*, 20, 193-202.

Philip, P., Taillard, J., Moore, N., Delord, S., Valtat, C., Sagaspe, P. & Bioulac, B. (2006). *The effects of coffee and napping on nighttime highway driving. Annals of Internal Medicine*, 144, 785-791.

Rao, A., Hu, H. & Nobre, A.C. (2005). *The effects of combined caffeine and glucose drinks on attention in the human brain. Nutritional Neuroscience*, 8, 141-153.

Riby, L.M., Meikle, A. & Glover, C. (2004). *The effects of age, glucose ingestion and gluco-regulatory control on episodic memory. Age and Ageing*, 33, 483-487.

Ritz, P. & Berrut, G. (2005). *The importance of good hydration for day-to-day health. Nutrition Reviews*, 63, S6-S13.

Rogers, P.J., Martin, J., Smith, C., Heatherley, S.V. & Smit, H.J. (2003). *Absence of reinforcing, mood and psychomotor performance effects of caffeine in habitual non-consumers of caffeine. Psychopharmacology*, 167, 54-62.

Rogers, P.J. (2007). *Caffeine, mood and mental performance in everyday life. Nutrition Bulletin*, 32, 84-89.

Schmidt, C., Collette, F., Cajochen, C. and Peigneux, P., 2007. *A time to think: circadian rhythms in human cognition. Cognitive Neuropsychology*, 24, 755-789.

Serra-Grabulosa, J.M., Adan, A., Falcón, C. & Bargalló, N. (2010). *Glucose and caffeine effects on sustained attention: an exploratory fMRI study. Human Psychopharmacology. Clinical and Experimental*, 25, 543-552.

Sieber, F.E. & Traystman, R.J. (1992). *Special issues: glucose and the brain. Critical Care in Medicine*, 20, 104-114.

Smit, H.J., Grady, M.L., Finnegan, Y.E., Hughes, S-A.C., Cotton, J.R.E. & Rogers P.J. (2006). *Role of familiarity on effects of caffeine- and glucose-containing soft drinks. Physiology & Behavior*, 87, 287-294.

Smith, A. (2002). *Effects of caffeine on human behavior. Food and Chemical Toxicology*, 40, 1243-1255.

Smith, A. (2009). *Effects of caffeine in chewing gum on mood and attention. Human Psychopharmacology. Clinical and Experimental*, 24, 239-247.

Smith, A., Sutherland, D. & Christopher, G. (2005). *Effects of repeated doses of caffeine on mood and performance of alert and fatigued volunteers. Journal of Psychopharmacology*, 19, 620-626.

Solis-Ortiz, S. & Corsi-Cabrera, M. (2008). *Sustained attention is favored by progesterone during early luteal phase and visuo-spatial memory by estrogens during ovulatory phase in young women. Psychoneuroendocrinology*, 33, 989-998.

Stone, W.S., Thermenos, H.W., Tarbox, S.I., Poldrack, R.A. & Seidman, L.J. (2005). *Medial prefrontal and temporal lobe activation and memory following glucose ingestion: a pilot fMRI study. Neurobiology of Learning and Memory*, 83, 54-64.

Sun, Y., Zhang, Y., He, N., Liu, X. & Miao, D. (2007). *Caffeine and placebo expectation. Effects on vigilance, cognitive performance, heart rate, and blood pressure during 28 hours of sleep deprivation. Journal of Psychophysiology*, 21, 91-99.

Temple, J.L. (2009). *Caffeine use in children: what we know, what we have left to learn, and why we should worry. Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33, 793-806.

Tieges, Z., Snel, J., Kok, A. & Ridderinkhof, J.R. (2009). *Caffeine does not modulate inhibitory control. Brain and Cognition*, 69, 316-327.

Tucha, O., Walitza, S., Mecklinger, L., Stasik, D., Sontag, T.A. & Lange, K.W. (2006). *The effect of caffeine on handwriting movements in skilled writers. Human Movement Sciences*, 25, 523-535.

Valladares, L., (2009). *Effects of caffeine on cognitive tasks. Masters Thesis RMIT University. <http://researchbank.rmit.edu.au/eserv/rmit:6833/Valladares.pdf>*

Van Duinen, H., Lorist, M.M. & Zijdewind, I. (2005). *The effect of caffeine on cognitive task performance and motor fatigue. Psychopharmacology, 180, 539-547.*

Wesensten, N.J., Killgore, W.D. & Balkin, T.J. (2005). *Performance and alertness effects of caffeine, dextroamphetamine, and modafinil during sleep deprivation. Journal of Sleep Research, 14, 255-66.*

Wyatt, J.K., Cajochen, C., Ritz-De Cecco, A., Czeisler, C.A. & Dijk, D.-J. (2004). *Low-dose repeated caffeine administration for circadian-phase-dependent performance degradation during extended wakefulness. Sleep, 27, 374-381.*

