



CAFÉ: MITOS, LEYENDAS, ¿ES BUENO O MALO?

Dr. Harry Acquatella

El café es una de las bebidas más consumidas mundialmente, especialmente por su efecto estimulante debido a la cafeína. Se ha mantenido la creencia que su consumo no es saludable. Sin embargo el café es muy rico en anti-oxidantes y otros compuestos bioactivos. Se han encontrados asociaciones inversas entre consumo de café y biomarcadores de inflamación y de resistencia a la insulina. Entre otros efectos se han descrito asociaciones con aumentos de LDL, y aumentos pasajeros de presión arterial, pero estos hallazgos han sido inconsistentes y de series pequeñas. En el presente trabajo se hace una breve descripción de la fascinante historia del café, sus efectos, y se muestran los más recientes hallazgos de trabajos que incluyen miles de sujetos los cuales señalan por el contrario, una serie de mitos falsos sobre el café, y más bien efectos potenciales positivos sobre su consumo. Esta presentación está basada en excelentes revisiones señaladas al final.

BREVE HISTORIA

La planta de café es original de Kafa, una de las zonas montañosas de Etiopía. Hay varias leyendas, entre las cuales se cuenta la historia apócrifa sobre el pastor Kaldi en el siglo IX notó que sus cabras se estimulaban después de comer los frutos rojos de la planta (1). El efecto estimulante lo comprobó en sí mismo y lo hizo conocer por los monjes de un monasterio. Los monjes lo encontraron útiles para mantenerse alertas hasta las oraciones tardías. También se le atribuye a la gente de Oromo. Aparentemente ello estimuló el cultivo para beber una especie de tisana estimulante hecho con las hojas de la planta, costumbre que aún se mantiene.

Se estima que hace unos 1.100 años mercaderes llevaron el café a la península arábiga (Yemen) en donde los derviches musulmanes preparaban de la pulpa un vino a ser usado por razones religiosas. El primer registro escrito sobre el uso de las semillas tostadas proviene de los escolares Árabes. En el manuscrito Abd-Al-Kadir se cuenta que el Sheik Omar exiliado de Moca (Yemen) a una cueva, encontró que los granos de café masticados

eran amargos, intento tostarlos para ablandarlos y mejorarles el sabor pero se hicieron duros, y finalmente los hirvió resultando en una bebida marrón y fragante, con una propiedad revitalizante. Cuando el milagro se conoció en Moca, Omar fue invitado a regresar y hecho santo. En Yemen se hacía una bebida con los granos tostados, costumbre que se generalizó en Egipto y entre los turcos, y posteriormente se difundió mundialmente. Los efectos del café eran tales que fue prohibido por los imanes ortodoxos y conservadores en La Meca en 1511 y en El Cairo en 1532, pero la popularidad del producto, en particular entre los intelectuales, impulsó a las autoridades a cancelar el decreto. Se le llamó entonces qahwa que significa vigorizante. Aparentemente el médico alemán Leonhard Rauwolf en 1583 fue el primer occidental en describir al café como una bebida negra como la tinta útil para tratar numerosas enfermedades. Desde el cercano oriente llevado a Venecia se diseminó por el resto de Europa. Inicialmente fue llamada “la bebida de Satán” o la “la bebida musulmana” hasta que el Papa Clemente VIII en 1600 la aceptó como una bebida cristiana. Los holandeses llevaron el café a Java y Ceilán cultivándolo en gran escala. En la batalla de Viena en 1683 se capturó café de los turcos derrotados.

Los franceses introdujeron el café a través de Martinica en donde los cultivos de cafetos prosperaron por el clima. De allí se diseminó a Haití y Santo Domingo para 1734 (1). En Brasil se introdujo para 1927. En Venezuela (2) el padre jesuita José Gumilla autor de la obra enciclopédica mayor de su tiempo “El Orinoco Ilustrado y Defendido” se le atribuye haber introducido el café en nuestro país en los terrenos de su misión (Figura 1). Más tarde entre 1783-84 las primeras plantaciones de café de Caracas fueron cultivadas en la hacienda “La Floresta” en Blandín (hoy Country Club), y en San Felipe (hoy La Castellana). Se cuenta que los primeros sorbos se hicieron por los presbíteros Palacios y Sojo y el padre Mohedano, extraordinario músico, oyendo piezas de Mozart. En la hacienda del Presbítero Palacios y Sojo se desarrollaron plantaciones con interés comercial. Venezuela llegó a ser el tercer exportador

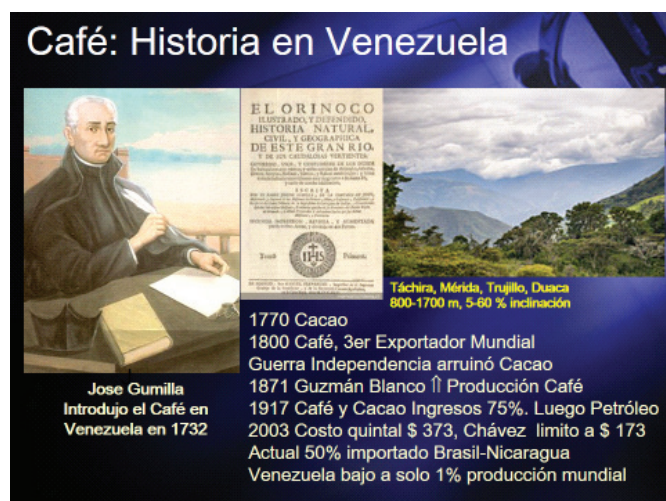


Figura 1. Historia del Café en Venezuela. Panel Izquierdo: Cuadro del Padre Jesuita José Gumilla quien introdujo el café en Venezuela alrededor de 1732. Panel Central: Portada de su Obra Monumental de gran difusión en su época: “El Orinoco Ilustrado y Defendido”. El Centro Gumilla de la Universidad Católica Andrés Bello honra su nombre. Panel Derecho: descripción de las regiones más aptas para el cultivo de los cafetos en Venezuela. (Tomado de Wikipedia 2013, ref. 2).

mundial de café. La Guerra de Independencia declino enormemente la producción de cacao que había sido la primera fuente de exportación. Para 1871 en el gobierno de Guzmán Blanco se desarrolló enormemente la producción de café en los sitios de pie de montaña. Las plantaciones se desarrollan especialmente entre alturas entre 800 a 1700 m con inclinaciones desde 5 hasta 60%. El pie andino con los estados Táchira, Mérida y Trujillo son regiones ideales. La región de Duaca entre 1870 y comienzos de 1900 tuvo una gran expansión económica por grandes haciendas. Para 1917 el 75% de los ingresos de la nación provenían de las exportaciones de café y cacao. La explosión del pozo de Zumaque cambio radicalmente nuestra economía hacia la exportación a base del petróleo hasta el momento actual. En el año 2003 el gobierno impuso precios límites para los precios del quintal de café de alta calidad con un costo de producción estimado de US\$ 335, bajándolo a un precio de venta de solo US\$ 173. Ello determino la necesidad de importar más de la mitad del café que se consume actualmente en nuestro país desde países como Nicaragua y Brasil. Actualmente producimos menos del 1% de la producción mundial (2,4).

BIOLOGIA Y PRODUCCION

Hay varias especies del género *Cafea*. Las dos más importantes son la *C. canéfora* (conocida como ‘robusta’) y la *C. arábica* (Figura 2). Esta última es original de Etiopia, del sureste de Sudan y posiblemente del monte Marsabi en el norte de Kenia. Entretanto que la *C. canéfora* proviene más al Sur y Oeste desde Guinea a Uganda. La cepa etíope *C. arábica* contiene naturalmente menos cafeína, entretanto que la cepa *Robusta* contiene entre 40-50% más cafeína que la arábica. Mientras los granos de las planta de *C. arábica* contienen unos 12 mg de cafeína por gramos de masa seca, nuevos mutantes contienen solo 0.76 mg de cafeína por gramo conservando el gusto del café normal.

Se aprecia más la cepa del café arábigo que la robusta, por ser este último más amargo y de menor aroma. Las tres cuartas partes de los cultivos mundiales de café son de arábigo. En Venezuela se cultiva casi exclusivamente la cepa arábica. Sin embargo tiene el problema de ser una cepa más susceptible de afectarse por insectos parásitos que dañan los cafetos. Las cepas de buena calidad de robusta son utilizadas para el “espresso” para darle más cuerpo y espuma (crema). La cepa *C. canéfora* es menos susceptible a enfermedades y cultivable a menores altitudes y en sitios más cálidos que la arábica. La forma tradicional de sembrar los cafetos es “a la sombra” de otros arbustos. Desde

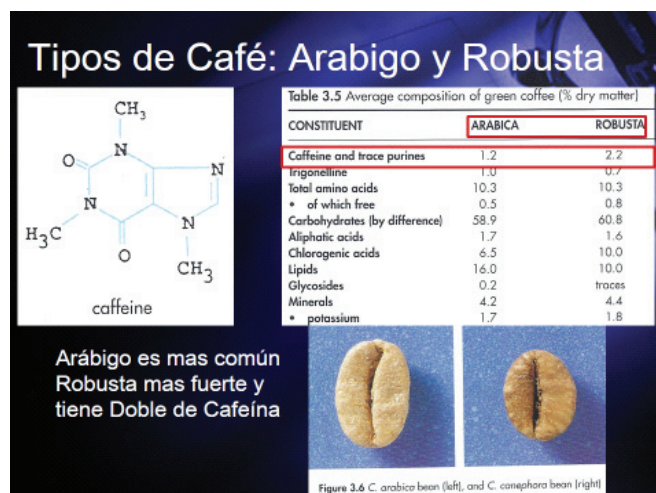


Figura 2. Tipos Principales de Café: Arábigo y Robusta. Panel Izquierdo: Estructura química de la cafeína. Panel Derecho: Composición química de los dos tipos de Café. Panel Inferior: Granos de Café. (Tomado de Wikipedia 2013, ref. 1).



los años 1970 muchos agricultores desarrollaron siembras al sol, pero requieren pesticidas, fertilizantes y deforestación. El café crece más rápido y tiene más rendimiento a costa de problemas ecológicos. Varias asociaciones internacionales promueven el cultivo “a la sombra”. Problemas adicionales incluyen el uso de agua: se ha estimado que para producir una taza de café se necesitan 140 litros de agua. Ello es problemático en países como Etiopía en donde hay escasez de agua.

Tradicionalmente los frutos son recogidos manualmente, o arrancados en ramos, mezclando los verdes con los maduros. Se procesan en seco o por fermentación húmeda para retirar el mucilago. Luego las semillas se secan y se tuestan. En general se vende en la forma “tostada”. El cafeol es un aceite que se forma al tostar a más de 200 grados y le brinda el aroma y sabor. El color tostado indica la calidad. Métodos sofisticados recientes utilizan espectroscopia para seleccionar los mejores granos: cada grano pasa por una cámara óptica que automáticamente separa los granos. El proceso de decafeinización usa semillas verdes sometidas a vapor o agua caliente, luego solventes extraen los aceites que contienen la cafeína.

Para el 2011 la producción mundial de café fue de casi 8 millones de toneladas (1). Entre los primeros 20 países, Brasil produce la tercera parte mundial con 2.6 millones de toneladas, en la siguiente tercera parte en orden descendiente están Vietnam, Indonesia, Colombia y Etiopía. Finalmente en el último tercio por debajo de Perú, Honduras, México, Guatemala, Nicaragua, Costa Rica, El Salvador y Ecuador, en el puesto 20 nos encontramos como último país con solo 0.76% (2,4). Probablemente por las razones arriba descritas de imposición de precios bajos, destructivos al estímulo productivo, desde un país previamente autosuficiente, exportador, a país importador también de café.

PREPARACION

Los granos deben de ser molidos y mezclados con agua caliente para extraerle el sabor y aroma (1). La temperatura ideal es alrededor de 85 grados. En la llamada forma “turca” se muele muy finamente, se añade agua, se calienta y se lleva a hervir en solo un instante. Resulta un café fuerte, con una capa de espuma y un sedimento que no se ingiere. La forma

percolada utiliza una molida más gruesa y el agua pasa por gravedad a través de filtros de papel, plástico, o metal perforado. La “borra” se retiene en el filtro. La forma francesa utiliza una prensa que hace pasar el café con el agua bajo presión. El método “espresso” utiliza agua a ~85°C presurizada a unas 10-15 atmosferas pasa a través del café molido a unas 10-15 atmosferas. El café resultante es más concentrado y contiene elementos físicos y químicos más complejos. En 1935 Illy ideó la preparación por el aumento de la presión de vapor de agua, y 10 años más tarde en 1945 Gaggia inventó la compresión del agua por medio de una palanca manual, método actualmente en uso en las numerosas cafeteras del mundo (Figura 3). Las personas dedicadas a la preparación del café se denominan “baristas”, y pueden ser expertos desde la siembra hasta como servirlo exquisitamente.

La forma de servirlo es peculiar a cada país. Nosotros tenemos un léxico complejo que incluso varía en las regiones. Tenemos café “negrito”, “con leche” o “marrón”. Puede ser ligero, suave, concentrado. Tipo “guarapo”, “desleído”, o “americano”. O fonemas importados “cappuccino”, “latte”, espresso “corto”, “mediano”, “largo”, “forte”, “mocca”, “moccachino”, “tintico corto, o largo”, “cafesinho” o simplemente “dame un café”. Es toda una cultura.

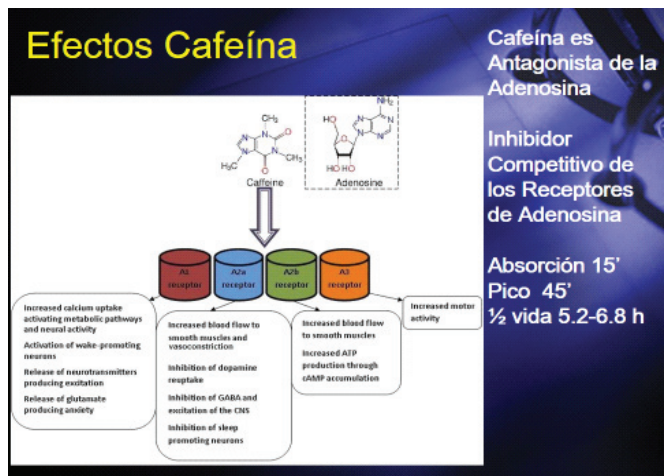


Figura 3. Efectos de la Cafeína. Antagonista de la Adenosina como inhibidor competitivo de los receptores: A1, A2a, A2b y A3. (Tomado de Wikipedia 2013, ref. 1).

CONSTITUYENTES

El café contiene más de 1000 compuestos activos. El más importante es la cafeína antagonista de la adenosina (Figura 4) con efecto psico-estimulante. Actúa como inhibidor competitivo de los receptores de adenosina. Los receptores A1, aumentan la captación de calcio de vías metabólicas de actividad neural, activa neuronas de alerta, libera neurotransmisores de excitación, y libera glutamato con producción de ansiedad. Los receptores A2a aumentan el flujo sanguíneo a músculos lisos y provocan vasoconstricción, inhiben la recaptación de dopamina, de GABA, excitan el sistema nervioso central, e inhiben las neuronas inductoras de sueño. Los receptores A2b aumentan también el flujo sanguíneo a músculos lisos, y la producción de ATP a través de cAMP. Finalmente los receptores A3 aumentan la actividad muscular. Contiene también inhibidores de la mono-amino-oxidasa. Sus metabolitos teobromina y teofilina poseen efecto broncodilatador. El ácido clorogénico tiene efecto anti-oxidante y anti-inflamatorio. Sin embargo niveles altos de cafeína superiores a 750 mg/día aumentan la pérdida urinaria de calcio y magnesio y podrían inducir osteopenia. Este efecto se podría neutralizar con el consumo de leche. Contiene

alcoholes diterpenos que aumentan el colesterol. Una taza de café contiene entre unos 95 a 200 mg de cafeína. Se absorbe del tracto digestivo en unos 15 minutos con un pico de acción a los 45 minutos. Su vida media es de unas 5.2 a 6.8 horas.

EFFECTOS DEL CONSUMO HABITUAL DE CAFÉ SOBRE LA ENFERMEDAD CARDIOMETABOLICA, SALUD CARDIOVASCULAR Y MORTALIDAD TOTAL

La asociación entre el consumo de café con mortalidad se examinó en un estudio entre 229.119 hombres y 173.141 mujeres por el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos –AARP Diet and Health Study (5,6) con edades al inicio del estudio comprendidas entre 50 a 71 años de edad, entre 1995 y 2008. Se agruparon de acuerdo al consumo de café al inicial. Fallecieron 33.731 hombres y 18.784 mujeres. Los tomadores de café tuvieron un riesgo mayor de muerte por ser fumadores, pero después de ajuste de variables como consumo de tabaco y otras se encontró una relación inversa entre consumo de café y mortalidad.

Los riesgos ajustados de muerte comparando tomadores de café con no tomadores de café en hombres fueron: para <1 taza/día 0.99 (95% CI 0.95-1.04), para 1 taza/



Figura 4. Panel Izquierdo: Portada del libro clásico sobre la preparación del Café Espresso, editado por Andrea Illy y Rinaldo Viani, que popularizaron la preparación del espresso a través del paso del agua caliente a presión. Panel del Medio: clásica máquina de café espresso. Panel Derecho: aspectos de espresso “perfecto, flojo y fuerte”.

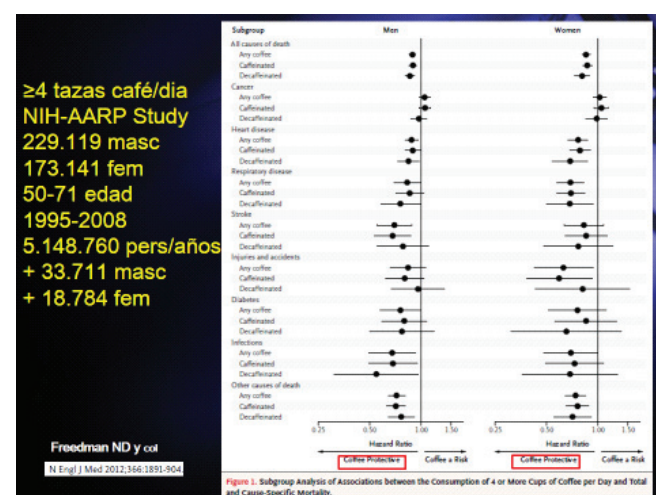


Figura 5. Análisis por subgrupos entre el consumo de 4 o más tazas de café/día y la Mortalidad Total y por causa específica en el estudio NIH-AARP. En casi todos los subgrupos los tomadores de café tuvieron un efecto protector en hombres y mujeres. (Figura 1, Freedman ND y col. N Engl J Med 2012;366:1891-904).



día 0.94 (CI 0.90-0.99), para 2-3 tazas/día 0.90 (CI 0.86-0.93), para 4-5 tazas/día 0.88 (CI 0.84-0.93), y para >6 tazas día 0.90 (CI 0.85-0.96), ($P < .001$ para la tendencia). Entre las mujeres los respectivos riesgos fueron de 1.01 (0.96-1.07), 0.95 (0.90-1.01), 0.87 (0.83-0.92), 0.84 (0.79-0.90) y 0.85 (0.78-0.93) ($P < 0.001$ para la tendencia). Otras variables con relación inversa con muerte observadas fueron enfermedad cardíaca, respiratorias, apoplejía, heridas y accidentes, diabetes, e infecciones, pero no con las muertes por cáncer. Los resultados fueron similares en los subgrupos, incluyendo personas que nunca habían fumado y en personas que presentaban excelentes condiciones de salud al inicio del estudio. Después de ajustar el riesgo café y otras variables, la ingestión de >6 tazas/día de café el riesgo de muerte en hombres fue 10% menor y en las mujeres 15% menor, irrespectivo si el café tenía o no cafeína.

Café e Hipertensión

En los no tomadores de café puede aumentar transitoriamente la presión arterial, pero el efecto sobre la presión arterial es nulo en los tomadores habituales por el desarrollo de tolerancia (6). No se encontraron diferencias significativas en un trabajo de 10 meta-análisis randomizados en los cambios de presión arterial diastólica y sistólica entre los tomadores habituales y no tomadores de café. Incluso a largo plazo la ingestión habitual de café no aumentó el riesgo de hipertensión arterial. En el trabajo "Nurse's Health Study" (7) con un seguimiento de 1.4 millones de personas/año se observó que la ingestión hasta de 6 tazas de café-día no estuvo asociada con aumento de riesgo de hipertensión arterial.

Café y Sensibilidad a la Insulina

Antioxidantes presentes en el café como el ácido clorogénico mejora el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina (6). Un trabajo reciente mostró que el consumo de 5 tazas de café al día aumenta la los niveles de adiponectina y disminuye la sensibilidad a la insulina. Una revisión de 9 estudios comparó el consumo mínimo de café (<2 tazas/día) con un consumo mayor (≥ 6 tazas/día) en el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). Fue menor (RR 0.65) en los de consumo mayor de café, e incluso en los que tomaban 4-6 tazas al día (RR 0.72). En otro estudio prospectivo

de >88.000 mujeres hubo una relación lineal entre el mayor consumo de café y menor desarrollo de DMT2.

Café y Lípidos Séricos

Entre los componentes del café se encuentran los diterpenos que incluyen el cafestol y el kahweol que pueden aumentar el colesterol (6). Sin embargo es importante señalar que depende de cómo se prepara el café. En la preparación de café hervido se extraen mayor cantidad de diterpenos por el contacto prolongado con el agua caliente, entretanto que en la preparación con el café filtrado/comprimido por el tiempo menor de contacto con el agua caliente, la retención de los diterpenos por el papel filtro los contenidos de cafestol y kahweol es mucho menor. Se ha encontrado aumento de colesterol total y LDL en los tomadores de café hirviente (turco), entretanto no se encontró diferencia en los tomadores de café filtrado y los que no toman café. En 14 metanálisis randomizados se observaron aumentos de colesterol y LDL en los tomadores de café hirviente y muy escaso cambios en los tomadores de café con filtro. En una serie grande de 132.000 hombres y mujeres el uso de café filtrado no tuvo impacto en el colesterol total o en el HDL (8).

Café y Enfermedad Coronaria

Por varias décadas se sugirió que el café podía generar efectos cardiovasculares adversos como la enfermedad coronaria y el infarto miocárdico (6). Sin embargo esos trabajos no incluyeron variables importantes como consumo de cigarrillo y/o alcohol, ingestión de grasas saturadas, inactividad física, índice de masa corporal (peso). Al realizar los ajustes con estas variables se encontró que el consumo de café estuvo más bien asociado a una menor mortalidad total y cardiovascular. Meta-análisis de 21 series independientes prospectivas entre 1966 y 2008 (9) sugiere que el consumo moderado de café disminuye los riesgos de desarrollo a largo plazo de enfermedad coronaria. Otros estudios indican que es seguro para los pacientes con enfermedad coronaria continuar su consumo habitual de café aun en post infarto miocárdico.

Café e Insuficiencia Cardíaca

Un reciente meta-análisis encontró una relación tipo U entre el consumo de café y la incidencia de insuficiencia



cardiaca. Así, en 5 estudios prospectivos independientes entre 1966 al 2011, que incluyeron 140.220 participantes se observó insuficiencia cardiaca en 6.522 sujetos (10). Hubo un significativo menor desarrollo de insuficiencia cardiaca en los que consumían 4 tazas de café/día, y mayor con los que consumían cantidades más bajas o altas de café. No hubo relación con el sexo, infarto previo o diabetes.

Café y Arritmias

Los estudios relacionados con la inducción de arritmias por café son inconsistentes (6). En modelos caninos se observó relación con la génesis de arritmias. Pero recientemente se observó más bien una reducción del riesgo de arritmias en tomadores habituales. Un estudio de Kaiser Permanente de 130.054 adultos en California con un seguimiento de casi 18 años (11) encontró una relación inversa con el riesgo de hospitalización por arritmias, independientemente de sexo, raza, o edad mayor o menor de 60 años. Las personas tomadoras de 4 tazas de café al día tienden a tener menos arritmias, especialmente fibrilación auricular. En otro estudio se observó que la ingestión de 4-5 tazas/día no aumento la frecuencia o severidad de arritmias ventriculares. Como mecanismo se ha propuesto la inhibición de la adenosina cardiaca la cual acorta los periodos refractarios auricular y ventricular predisponiendo para arritmias. Otros estudios (6) como en el Women's and Health Study de 33.638 mujeres de >45 años seguidas con un promedio de 14 años no hubo predisposición a desarrollar fibrilación auricular por el consumo de cafeína, ni tampoco en otro estudio Danés de 47.949 personas seguidas por 5.7 años.

Café y Apoplejía

El café puede reducir el riesgo de ACV (6). En un reciente meta-análisis de 7 estudios prospectivos con 442.098 participantes con un seguimiento de 2 a 24 años, se observó que el consumo de 1 a 3 tazas de café al día disminuían el riesgo de apoplejía (RR 0.82, CI 0.74-0.90), y el consumo de >6 tazas/día no aumentaba el riesgo (12). Se concluyó que el consumo habitual de café no estuvo asociado a un aumento de ACV. En otro estudio Sueco en 34.670 mujeres con seguimiento de unos 10 años el consumo de café se asoció a un menor riesgo de apoplejía (6). En el Nurse's Health Study con seguimiento de 24 años hubo una reducción

modesta en el riesgo de apoplejía (6). No se conoce el mecanismo pero se ha atribuido a las propiedades anti-inflamatorias del café.

Otros Efectos del Café

Entre otros puede reducir el riesgo de depresión. En un estudio reciente de 50.739 mujeres que tomaban ≥ 4 tazas/día de café el riesgo de depresión disminuyo significativamente hasta con un RR de 0.80 con la ingestión de >550 mg/día de café (13). Puede también ser útil en la disminución de peso. Se ha encontrado puede reducir el riesgo de la demencia de Alzheimer y de enfermedad de Parkinson (6). Adicionalmente puede mejorar los síntomas de asma, puede prevenir el desarrollo de litiasis biliar, proteger contra algunas infecciones y enfermedad hepática maligna.

Por supuesto el café puede inducir varios efectos indeseables como palpitaciones, ansiedad, temblor, dificultad para dormir, especialmente con dosis elevadas de cafeína. Adicionalmente como el citocromo P450 1A2 participa en el metabolismo de la cafeína, de varios inhibidores de la recaptación de serotonina, de antiarrítmicos, de antipsicóticos, de broncodilatadores, y de quinolonas, se pueden acentuar los efectos secundarios del café por inhibición de la isoenzima. En este caso el café descafeinado es una buena opción. Adicionalmente altos niveles de cafeína >750 mg/día puede aumentar la excreción urinaria de calcio urinario y de magnesio con implicaciones negativas óseas, como osteopenia y fracturas. Se ha estimado que la perdida de calcio provocada por una taza de café se puede contrarrestar con la ingestión de 2 cucharadas de leche. Como el cuerpo humano desarrolla tolerancia a la cafeína después de unos 3 a 5 días de uso regular se atenúan los efectos diuréticos del café.

Otras Consideraciones Clínicas

Por la cafeína la ingestión de café habitual diaria origina una leve dependencia. Su ausencia puede inducir irritabilidad, cefalea, fatiga modo depresivo, dificultad para concentrarse, angustia intensa por su abstinencia (14). Sin embargo su uso regular no amenaza la salud en general en la forma como lo hace el alcohol, opiáceos, cocaína y anfetaminas. Por consiguiente el consumo de una dosis moderada de alrededor de unos 300 mg/día de cafeína contenida en unas 3-4 tazas/café al día luce segura para la salud.



CONCLUSIONES

La evidencia actual sugiere que el consumo habitual de café como parte de una dieta saludable es apropiado y se acepta para el público en general y para las personas en riesgo o portadores de enfermedad cardiovascular establecida. Para las personas con dislipidemia se aconseja el café filtrado o por presión más que el café hervido (turco). Aunque muchos de los efectos beneficiosos del café se originan por su contenido de cafeína, también el café descafeinado ofrece algunos de sus beneficios saludables. Se aconseja para los tomadores de café asegurarse de una ingestión apropiada de calcio. Finalmente la ingestión de café puede ser un marcador de personas que llevan un estilo de vida especial.

REFERENCIAS

1. Coffee. Wikipedia, 2013 (Creative Commons Attribution-Share Alike License).
2. Coffee production in Venezuela, Wikipedia 2013 (Creative Commons Attribution-Share Alike License).
3. Food and Agricultural Organization of United Nations: Economic and Social Department: The Statistical Division. Faostat.fao.org. February 23, 2012.
4. Citados en Coffee production in Venezuela (ref. 2, arriba): referencia 15 en Coffee in Venezuela por Euro monitor. Abril 2013, y referencia 17 Venezuela's 'dying art' of coffee production". BBC News. 2 January 2013.
5. Freeman ND, Park Y, Abnet CC, Hollenbeck AR, Sinha R. Association of coffee drinking with total and cause-specific mortality. *N Engl J Med* 2012;366:1891-904.
6. O'Keefe JH, Bhatti SK, Patil HR, DiNicolantonio JJ, Lucan SC, Lavie CJ. Effects of habitual coffee consumption on cardiometabolic disease, cardiovascular health, and all-cause mortality. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1043-1051.
7. Winkelmayr WC, Stampfer MJ, Willett WC, Curham GC. Habitual caffeine intake and the risk of hypertension in women. *JAMA* 2005;294:2330-2335.
8. López-García E, van Dam RM, Willett WC, et al. Coffee consumption and coronary heart disease in men and in women: a prospective cohort study. *Circulation* 2006;113:2045-2053.
9. Wu JN, Ho SC, Zhou C, et al. Coffee consumption and risk of coronary heart disease: a meta-analysis of 21 prospective cohort studies. *Int J Cardiol* 2009;137:216-225.
10. Mostofsky E, Rice MS, Levitan EB, Mittelman MA. Habitual coffee consumption and risk of heart failure: a dose-response meta-analysis. *Circ Heart Fail* 2012;5:401-405.
11. Klatsky AL, Hasan AS, Armstrong MA, Udaltsova N, Morton C. Coffee, caffeine, and the risk of hospitalizations for arrhythmias. *Permanente J* 2011;15:19-25.
12. D'Elia L, Cairella G, Garbagnati F, Scalfi L, and Strazzullo P. Moderate coffee consumption is associated with lower risk of stroke: meta-analysis of prospective studies. *J Hypertens* 2012:e 107.
13. Lucas M, Mirzaei F, Pan A, et al. Coffee, caffeine, and risk of depression among women. *Arch Intern Med* 2011;171:1571-1578.
14. Daly JW, Fredholm BB. Caffeine-an atypical drug of dependence. *Drug Alcohol Depend* 1998;51:199-206.