



**Ministerio
de SALUD**

DIVISIÓN SUSTANCIAS CONTROLADAS

Relevamiento del uso y comercialización de cafeína en territorio nacional

Periodo: Enero 2015 – Diciembre 2016

Autor: Alicia Plá, Aniuska García, Humberto González, Camila Ferrari, Melania

Olmedo, Jimena Rodríguez, Lucía Castellano, Paula Demassi, Faustina

Furtado, Eugenia Couture. (2017)

Contenido

Introducción	2
Mecanismo de acción y efectos generados	3
Interacciones farmacológicas	3
Antecedentes en Uruguay y la región	4
Relevamiento de comercialización de cafeína 2015-2016.....	5
Análisis de la información	6
Conclusiones	8
Bibliografía	10

Introducción

La cafeína es uno de los estimulantes más consumidos a nivel mundial. Ésta se encuentra en muchas especies de plantas, donde actúa como pesticida natural. Las fuentes de cafeína mayormente utilizadas son el café y el té. En menor medida también se la puede encontrar en el cacao y las plantas tanto de yerba mate como de guaraná.

Por otra parte, la cafeína se utiliza frecuentemente en la industria de bebidas no alcohólicas, principalmente las bebidas cola o bebidas energéticas. En estas, la cafeína se encuentra como uno de los ingredientes utilizados para su fabricación. Asimismo, es utilizada ampliamente en la industria de cosméticos y productos de higiene.

La estructura de la cafeína fue elucidada por primera vez en 1895 por el Químico Emil Fischer (Premio Nobel de Química 1902), quien fue el primero químico en plantear la fórmula de los derivados de las purinas. Fischer obtuvo cafeína a partir de ácido úrico y posteriormente informó sobre la síntesis de la misma por N-metilación de teobromina con hidróxido de sodio como base.

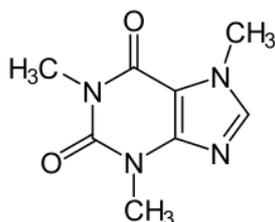


Figura 1. Estructura de la cafeína

La cafeína se clasifica estructuralmente como un alcaloide perteneciente al grupo de las metilxantinas. Dada su semejanza con las purinas se unen a los receptores A1 y A2a de la adenosina actuando como antagonistas competitivos.^{1,2} En el cerebro los receptores de adenosina inhiben la liberación de numerosos neurotransmisores como ser GABA, acetilcolina, dopamina, glutamato, noradrenalina y serotonina. La cafeína antagoniza estos receptores constituyéndose como una sustancia psicoactiva con acción sobre el sistema nervioso central.¹ Su consumo se encuentra relacionado a una amplia variedad

de efectos tanto beneficiosos como riesgosos, pero a pesar de ello la comunidad médica está de acuerdo en que una dosis de 5.5 mg/kg diarios no representa un riesgo para la salud de un adulto sano.³

Mecanismo de acción y efectos generados

Gracias a su similitud estructural con la adenosina, la cafeína atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica, accediendo al sistema nervioso central (SNC) donde actúa como psicoestimulante. Produce de esta manera una activación generalizada del SNC en forma dependiente de la dosis al aumentar la liberación de noradrenalina. La cafeína aumenta el estado de alerta, reduce la sensación de cansancio y fatiga, aumenta la capacidad de mantener un esfuerzo intelectual y mantiene el estado de vigilia a pesar de la privación de sueño. Por otra parte, la liberación del neurotransmisor dopamina se encuentra estrechamente relacionada con el sistema de recompensa. Y dado el aumento en la secreción de serotonina, la cafeína logra un efecto analgésico en forma dependiente de la concentración.¹

La acción de la cafeína a nivel del músculo liso vascular en el cerebro provoca vasoconstricción disminuyendo el flujo sanguíneo entre un 22% y un 30% cuando su uso es crónico.⁴ También se la ha estudiado como antagonista competitivo de los receptores inotrópicos de glicina, lo que produce una activación del sistema nervioso central.⁵ Por inhibición de los receptores de adenosina cardíacos, la cafeína aumenta la presión arterial y tiene un efecto cronotrópico e inotrópico positivo aumentando consecuentemente la frecuencia cardíaca y la fuerza de contracción.¹ La cafeína es la metilxantina más eficiente para mejorar el rendimiento físico. Produce vasodilatación, aumenta la respuesta de contracción frente a un estímulo nervioso y disminuye el cansancio y la fatiga.¹

Interacciones farmacológicas

La cafeína es metabolizada en el hígado por el sistema enzimático citocromo P450 oxidasa, específicamente por el CYP1A2 en tres productos metabólicos isómeros de la dimetilxantina. Cada uno de ellos posee sus propios efectos en

el cuerpo. La paraxantina representa un 80% del metabolismo de la cafeína, y se une competitivamente y no selectivamente a los receptores de adenosina *in vitro*.¹ Por otro lado, la teobromina y la teofilina representan conjuntamente un 20% del metabolismo de la cafeína, siendo ambas antagonistas no selectivos de los receptores de adenosina. Estas últimas cumplen además un rol modulador sobre procesos inflamatorios en el cuerpo y sobre el sistema inmune innato.^{6,7,8,9}

Las concentraciones plasmáticas de cafeína disminuyen con la coadministración de rifampicina y omeprazol ya que utilizan las mismas enzimas para su metabolización. Por el contrario, una innumerable cantidad de fármacos inhiben su metabolización. Entre ellos se encuentran fármacos antimicóticos, antiarrítmicos, antidepresivos, antisicóticos, anticonceptivos orales.

Existen además otros factores que influyen en la farmacocinética de la cafeína como el sexo, la ingesta de algunos alimentos, el tabaquismo y el consumo de alcohol. Por otra parte, la cafeína también aumenta la biodisponibilidad de paracetamol, ácido acetilsalicílico y ergotamina.¹

A nivel farmacodinámico, la coadministración de cafeína con analgésicos del tipo AINE resulta en una sinergia de la analgesia. También se cita antagonismo competitivo entre la cafeína y algunas benzodiazepinas. Esto puede producir un aumento de los síntomas que habitualmente dan lugar al tratamiento con benzodiazepinas, debido al efecto estimulante de la cafeína. Altas concentraciones de cafeína junto a fármacos antisicóticos forman precipitados insolubles *in vitro*, lo que constituye una incompatibilidad entre estas sustancias.¹

Antecedentes en Uruguay y la región

Durante los años 2014 y 2015, fueron incautadas en Uruguay 306 muestras de pasta base de cocaína. Luego de un análisis llevado a cabo por la Universidad de la República se observó que la mayoría de las tizas y lágrimas de pasta base incautadas en el país están compuestas en partes iguales por cocaína,

cafeína y acetofenetidina. Si bien la cocaína podría llegar al país ya adulterada, la Dirección General de Represión del Tráfico Ilícito de Drogas (DGRTID) encontró tarrinas conteniendo cafeína en bocas de pasta base en Montevideo. Se sospecha entonces que la adulteración se realiza también en Uruguay. En respuesta a estos hechos se incorporó la cafeína a las listas de sustancias químicas controladas por el Ministerio de Salud Pública. En particular, se incorporó a la lista de precursores químicos ya que si bien no es utilizada en la síntesis de cocaína, es mezclada con esta para potenciar su efecto. Otras sustancias como la lidocaína son adulterantes comunes de la cocaína ya que comparten su acción como anestésicos locales. Sin embargo, en la actualidad, este tipo de sustancias ha sido desplazado como adulterante por la cafeína dado que potencia la acción estimulante de la cocaína.¹⁰

A partir del conocimiento de esta situación se crea el decreto 41/015, vigente en la actualidad, que incluye a la cafeína y sus sales dentro de la Tabla I adjunta como anexo al decreto 391/002 que rige en materia de precursores y productos químicos.¹¹

A nivel regional la cafeína está regulada por la disposición 7771/2015 de SEDRONAR en Argentina. La incorporación de esta sustancia se debió a su uso como droga adulterante para aumentar el rendimiento en masa de la cocaína.¹²

Relevamiento de comercialización de cafeína 2015-2016

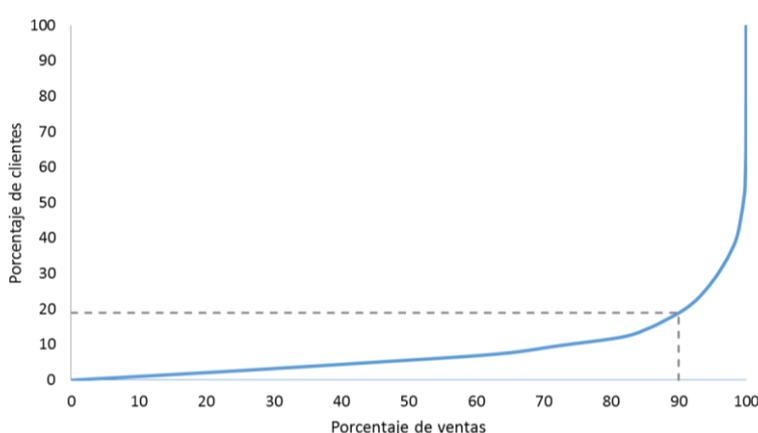
Durante el período noviembre-diciembre del año 2016 la División Sustancias Controladas comenzó un relevamiento de comercialización de cafeína a nivel nacional. Se comenzó el relevamiento con visitas a las empresas importadoras, quienes con sus ventas permiten identificar los comercializadores a nivel nacional. Se relevó el stock físico al momento de la visita y se solicitó un informe de ventas correspondientes al período 2015-2016.

Durante el período octubre-noviembre de 2016 se inspeccionó a las empresas con un volumen significativo de cafeína, sin incluir aquellas con volúmenes marginales de esta sustancia que usualmente son utilizados como estándares

analíticos. Adicionalmente, se observó que algunas empresas importan grandes cantidades de cafeína para consumo exclusivo durante un proceso productivo. Estas empresas son excluidas del análisis de ventas ya que consumen la sustancia en su totalidad incorporándola a sus productos. Adicionalmente se localizan en zonas francas, lo que implica un estricto control por parte de la Dirección Nacional de Aduanas de toda sustancia que ingresa y egresa del predio.

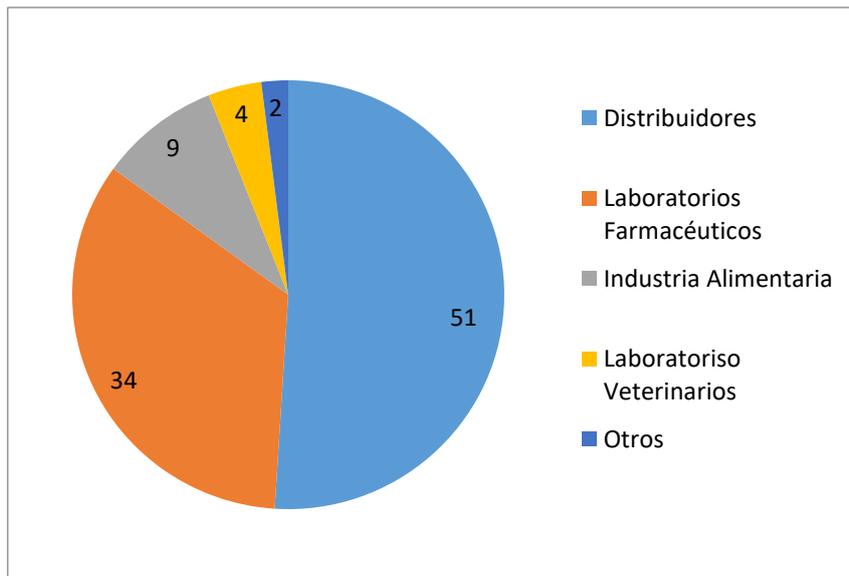
Análisis de la información

Entre los mayores compradores nacionales de cafeína podemos encontrar laboratorios farmacéuticos y veterinarios que utilizan la cafeína en la fabricación de medicamentos de uso humano y animal respectivamente; a su vez podemos encontrar laboratorios cosméticos que incorporan la cafeína a preparados con acción contra la celulitis; a la industria alimentaria que adquiere cafeína en plaza para la elaboración de bebidas y esencias principalmente; y finalmente a las droguerías que ofician de distribuidores secundarios de cafeína en la plaza uruguaya. A pesar de la complejidad en la plaza nacional y de la variedad de usos de esta sustancia el mercado no se comporta de forma homogénea. Siendo tan solo un 20% de los compradores nacionales los responsables del 90% de las ventas por parte de los importadores, esto puede observarse en la Gráfica 1 presente a continuación:



Gráfica 1. Ventas de importadores de cafeína durante el período 2015-2016

A continuación pueden observarse los destinos de la cafeína comercializada a nivel nacional por los importadores (Gráfica 2).



Gráfica 2. Destinos de la cafeína

Una parte de las ventas de las empresas importadoras es comercializada horizontalmente entre ellas, de forma que esa cafeína vuelve a ser volcada al mercado. Tanto los laboratorios farmacéuticos (34%) y veterinarios (4%) como la industria alimentaria (9%) consumen la cafeína que adquieren, de manera que un 47% de la cafeína comprada a los importadores es utilizada en procesos productivos e incorporada a los productos fabricados. Dentro del 2% catalogado como “Otros” podemos encontrar compras realizadas por laboratorios cosméticos y analíticos así como instituciones de investigación. Finalmente un 51% de la cafeína vendida por las empresas importadoras tiene como destino distribuidoras. Estas empresas son mayoritariamente droguerías que cuentan con venta al público y donde una porción importante de sus clientes son personas físicas. Las dos droguerías visitadas con mayor volumen de ventas representan 23% y 21% de la comercialización en plaza de cafeína.

A continuación se puede observar un diagrama donde se indica el flujo de cafeína una vez importada al país así como los usos y las empresas más representativas de cada categoría.

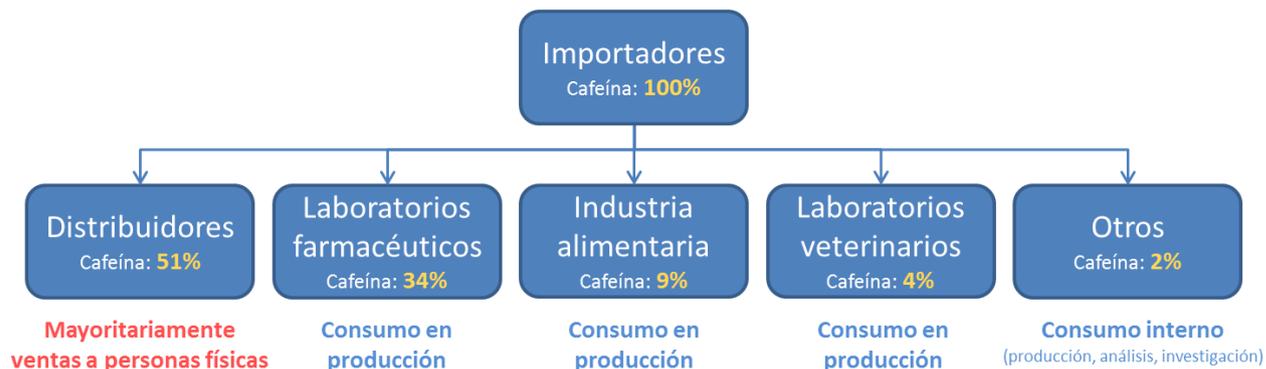


Figura 1. Flujo de la cafeína importada al país según la categoría de la empresa adquirente. Usos de la cafeína adquirida. Empresas representativas de cada categoría.

Conclusiones

El mercado nacional de cafeína se encuentra fuertemente limitado por las importaciones de la sustancia al país. Por otro lado las empresas importadoras cuentan con trayectoria en plaza y buena disposición frente a este ministerio. Todo lo anterior constituye una importante fortaleza para efectuar un control efectivo de la comercialización nacional de cafeína.

Como se menciona en el cuerpo del informe, más de la mitad de la cafeína que se vierte a la plaza nacional lo hace desde las droguerías distribuidoras de sustancias químicas. A partir de esta situación, surge la necesidad de operar un cambio en la normativa nacional que permita ejercer un control eficiente en este sector del mercado.

A partir de los datos recabados en las inspecciones realizadas se sugiere continuar con el plan de relevamientos en una porción de los clientes de las empresas importadoras. Para la selección de las empresas que se inspeccionarán en una segunda etapa se tendrá en cuenta que cumplan al menos uno de los criterios que se detallan a continuación:

- Pertener al 20% de los clientes significativos que adquieren un 90% de la cafeína importada en el país (Gráfica 1).
- Pertener a la categoría de “Distribuidores” (Gráfica 2).

- Ser parte de las empresas representativas de cada categoría (Figura 1).

Considerando continuar con el relevamiento de la cafeína, se sugiere confeccionar y llevar a cabo un nuevo calendario de inspecciones incluyendo a aquellas empresas intermediarias identificadas como relevantes en este informe.

Bibliografía

- 1- Pardo, R., Alvarez, Y., Barral, D., Farré, M. (2007). Cafeína: un nutriente, un fármaco, o una droga de abuso. *Adicciones* (19) p225-238
- 2- Fisone, G., Borgkvist, A., Usiello, A. (2004). Caffeine as a psychomotor stimulant: mechanism of action. *Cell. Mol. Life Sci.* 61 (7–8) p857-872.
- 3- Doepker, C., Lieberman, H.R., Smith, A.P., Peck, J.D., El-Sohemy, A., Welsh, B.T. (2016). Caffeine: friend or foe? *Ann. Rev. Food Sci. Technol.* (7) p117–137
- 4- Addicott, MA., Yang, LL., Peiffer, AM., Burnett, LR., Burdette, JH., Chen, MY., Hayasaka, S., Kraft, RA., Maldjian, JA., Laurienti, PJ. (2009). The effect of daily caffeine use on cerebral blood flow: How much caffeine can we tolerate?. *Hum Brain Mapp.* 30 (10) p3102-3114
- 5- Duan L, Yang J, Slaughter MM. (2009). Caffeine inhibition of ionotropic glycine receptors. *J Physiol.* 587 (16) p4063-4075.
- 6- Essayan, David M. (2001). Cyclic nucleotide phosphodiesterases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 108 (5) p671-680
- 7- Deree, J. et al. (2008). Insights into the regulation of TNF- α production in human mononuclear cells: the effects of non-specific phosphodiesterase inhibition. *Clinics* 63 (3) p321-328
- 8- Marques, L. et al. (1999). Pentoxifylline Inhibits TNF- α Production from Human Alveolar Macrophages. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 159 (2).
- 9- Marc Peters-Golden, Claudio Canetti, Peter Mancuso, Michael J. Coffey (2005). Leukotrienes: Underappreciated Mediators of Innate Immune Responses. *The Journal of Immunology* 174 (2) p589-594
- 10-El misterio de la fenacetina [Artículo periodístico web]. (28 de setiembre de 2017). *El Observador*. Obtenido de: <http://www.elobservadormas.com.uy>
- 11-Decretos 41/015, 391/002 y Decreto-Ley 14.294
- 12-Disposición ANMAT nº 7771/2015, Argentina