



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

**INFLUENCIA DE LA EDAD SOBRE LA CONCENTRACIÓN  
URINARIA DE LA CAFEÍNA EN MUJERES SANAS DE LA  
FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD SAN MARTÍN DE  
PORRES EL AÑO 2018-2019**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICA CIRUJANA**

**PRESENTADO POR**

**ESCARLET INÉS CERÓN URIBE**

**ASESOR**

**DR. ALBERTO SALAZAR GRANARA**

**LIMA, PERÚ**

**2021**



**Reconocimiento - No comercial - Compartir igual  
CC BY-NC-SA**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, siempre y cuando se reconozca la autoría y las nuevas creaciones estén bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**INFLUENCIA DE LA EDAD SOBRE LA CONCENTRACIÓN  
URINARIA DE LA CAFEÍNA EN MUJERES SANAS DE LA  
FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD SAN MARTÍN DE  
PORRES EL AÑO 2018-2019**

**TESIS**

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICA CIRUJANA**

**PRESENTADA POR**

**ESCARLET INÉS CERÓN URIBE**

**ASESOR**

**DR. ALBERTO SALAZAR GRANARA**

**LIMA-PERÚ**

**2021**

JURADO

1° Dr. LUIS LENS SARDON

Presidente

2° Dr. FÉLIX KONRAD LLANOS TEJADA

Miembro

3° Dr. JOSÉ WAGNER LÓPEZ REVILLA

Miembro

## DEDICATORIA

Dedico este trabajo principalmente a Dios, por haberme dado la vida y permitirme el haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación profesional.

A mi madre, por ser el pilar más importante y por demostrarme siempre su cariño y apoyo incondicional en todo momento.

A mi tío Oscar, a quien quiero como a un padre y me apoyó en mis estudios hasta donde se pudo, pero siempre estuvo ahí para mí.

A mi familia, porque es quien me inspira a ser mejor en todos los sentidos.

A Hugo, porque eres mi complemento, la persona quien Dios puso en mi camino, que me impulsas y me retas cada día, gracias por existir, te amo.

A la familia de Hugo, en especial a su mamá albina y su papá Hugo, porque a pesar de no ser mi familia de sangre, me aceptaron desde un principio y cada día me mostraron su apoyo incondicional.

A la Tía Gladys, que a pesar de no ser de la misma sangre, me ayudó cuando más lo necesitaba, y que esté presentando este trabajo, es gracias a ella.

## **AGRADECIMIENTO**

Me van a faltar páginas para agradecer a las personas que se han involucrado en la realización de este trabajo, sin embargo merecen reconocimiento especial mi Madre y mi familia que con su esfuerzo y dedicación me ayudaron a culminar mi carrera universitaria y me dieron el apoyo suficiente para no decaer cuando todo parecía complicado e imposible.

De igual manera agradezco al Dr. Alberto Salazar Granara, Jefe del Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología (CIMTFAR) de la USMP, por ser más que un asesor, un mentor y poder haberme apoyado durante todo el trabajo desde inicio a fin y alentarme para no desistir a pesar de las dificultades.

Al profesor MSc. Luis Lens Sardón miembro del CIMTFAR, muchas gracias por toda su dedicación y compromiso, en cada una de las fases del trabajo de investigación y siempre brindarme su apoyo incondicional.

A la Dra. Ana Lucía Tacuna Calderón, miembro del CIMTFAR y el Centro de Medicina de Altura, gracias por apoyarme incondicionalmente en todo el proceso del trabajo de investigación y tener la paciencia de enseñarme la parte metodológica, sin su ayuda, no lo hubiese logrado.

A los técnicos de laboratorio Angel Vidal Urbano Niño y Jean Carhuallanqui Herrera, que fueron una pieza clave en la realización de este trabajo de investigación, gracias por el todo el apoyo que recibí por parte de ustedes en todo momento.

## **INDICE**

Portada	i
Jurado	ii
Dedicatoria	iii
Agradecimientos	iv
Índice	v
Resumen	6
Abstract	7
I. INTRODUCCIÓN	8
II. METODOLOGÍA	14
III. RESULTADOS	21
IV. DISCUSIÓN	27
V. CONCLUSIONES	30
VI. RECOMENDACIONES	30
VII. FUENTES DE INFORMACIÓN	31
VIII. ANEXOS	36

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar la influencia de la edad sobre la concentración urinaria de la cafeína en mujeres sanas de la Facultad de Medicina de la Universidad San Martín de Porres el año 2018-2019. **Materiales y método:** Es un estudio piloto cuasi experimental de estandarización de método en donde fueron aptas 22 voluntarias las cuales pasaron por examen médico y laboratorial para determinar buen estado de salud, que fueron clasificadas en grupos etarios: Grupo 1: 18-20 años; grupo 2: 21-25 años; grupo 3: 26-38 años. Se recolectó muestras de orina horaria (1, 3,5 y 7 horas post toma de 2g de café u 63mg cafeína) por último, se procesaron y leyeron las muestras con espectrofotómetro de UV visible **Resultados:** Se halló significancia estadística entre la edad y la concentración de cafeína en orina (representadas como absorbancias) entre edad y 3h post toma de café en orina ( $p=0.043$ ) mediante correlación de Spearman. Comparando los grupos etareos se usó el test de Kruskal-Wallis y se encontró que intra grupo 3 en las concentraciones de cafeína en orina fue significativo con  $p= 0.035$ ; así también como a las 3 horas post café con un  $p=0.015$ . **Conclusiones:** Se observó significancia estadística entre la edad y la concentración de cafeína urinaria expresada como absorbancias en orina específicamente a las 3 horas post ingesta de café. Se clasificó según tipo de metabolizadores usando los cuartiles.

**Palabras claves:** Cafeína, metabolismo, mujeres, café

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the influence of age on the urinary concentration of caffeine in healthy women of the Faculty of Medicine of the San Martín de Porres University in the year 2018-2019. **Materials and method:** It is a quasi-experimental pilot study of method standardization where 22 volunteers were eligible, who underwent a medical and laboratory examination to determine good health, which were classified into age groups: Group 1: 18-20 years; group 2: 21-25 years; group 3: 26-38 years. Hourly urine samples were collected (1, 3.5 and 7 hours after taking 2g of coffee or 63mg caffeine), finally, the samples were processed and read with a UV visible spectrophotometer **Results:** Statistical significance was found between age and Caffeine concentration in urine (represented as absorbances) between age and 3h after drinking coffee in urine ( $p = 0.043$ ) using Spearman's correlation. Comparing the age groups, the Kruskal-Wallis test was used and it was found that intra-group 3 in the concentrations of caffeine in urine was significant with  $p = 0.035$ ; as well as at 3 hours post coffee with a  $p = 0.015$ . **Conclusions:** Statistical significance was observed between age and urinary caffeine concentration expressed as absorbances in urine specifically at 3 hours after coffee ingestion. It was classified according to the type of metabolizers using the quartiles.

**Keywords:** Caffeine, metabolism, women, coffee

## I.- INTRODUCCIÓN

El café es una de las bebidas más populares en todo el mundo y este tiene cantidades considerables de cafeína y por ende es el agente psicoactivo más consumido. Esta cafeína también se puede sintetizar y se agrega a alimentos y bebidas, incluidas las gaseosas, bebidas e inyecciones energéticas, etc.; (1) también es usada en el tratamiento para la apnea del prematuro e incluso se usa junto con los analgésicos en el tratamiento para el dolor. (2)

En los Estados Unidos, el 85% de los adultos consumen cafeína diariamente y la ingesta promedio de cafeína es de 135 mg por día, que es equivalente a aproximadamente 1,5 tazas estándar de café (con una taza estándar definida como 8 oz líquidas 235 ml). (3) Si bien es cierto, existe la preocupación de que el café y la cafeína puedan aumentar los riesgos de cáncer y enfermedades cardiovasculares, recientemente, evidencias rebelan los beneficios para la salud. (4) Esto es debido a que el café contiene cientos de otros fitoquímicos biológicamente activos, incluidos polifenoles como el ácido clorogénico y los lignanos, el alcaloide trigonelina, melanoidinas formado durante el tostado, y cantidades moderadas de magnesio, potasio y vitamina B3(niacina). Estos compuestos del café tienen la propiedad de reducir el estrés oxidativo, mejorar el microbioma intestinal y regula el metabolismo de la glucosa y las grasas, también el diterpeno cafestol, que está presente en el café sin filtrar, aumenta los niveles de colesterol sérico,(5) por lo tanto, los hallazgos de la investigación sobre el café y otras fuentes dietéticas de la cafeína deben interpretarse con cautela, ya que los efectos pueden no deberse a la misma cafeína. En la siguiente tabla se puede ver la composición del café según el tipo (6)

**Tabla N°1: Composición del café según tipo**

Componente químico	Arábica (%)	Robusta (%)
Polisacáridos	50,8	56,40
Sacarosa	8,00	4,00
Azúcares reductores	0,10	0,40
Proteínas	9,80	9,50
Aminoácidos	0,50	0,80
Cafeína	1,20	2,20
Trigonelina	1,00	0,70
Lípidos	16,20	10,00
Ácidos alifáticos	1,10	1,20
Ácidos clorogénicos	6,90	10,40
Minerales	4,20	4,40
Compuestos aromáticos	trazas	trazas

En un estudio de cohortes de los Biobancos del Reino Unido, el consumo de café se asoció inversamente con la mortalidad de diversas causas, esto incluyó a los que ingieren al menos 8 tazas al día, metabolizadores lentos y rápidos de cafeína, y consumidores de café molido, instantáneo y descafeinado.

Esto a su vez genera evidencia adicional de que el consumo de café podría ser parte de una dieta saludable y puede brindar tranquilidad a los que toman café y lo disfrutan (7)

El metabolismo es el proceso a través del cual el cuerpo convierte lo que ingerimos en energía; también regula la temperatura corporal y contribuye con la eliminación de desechos tóxicos a través de la orina y las heces. (8)

Sin embargo, el metabolismo (biotransformación para los fármacos) no es estable a lo largo de la vida, debido a que se ve influenciado por diversos factores como: edad, sexo, masa magra, hábitos nutricionales, actividad física, etc. (9–12)

Particularmente la edad, en una persona a los 20 años, su metabolismo es más rápido comparado con otro grupo etario, pero conforme se va llegando a los 30 años, el metabolismo disminuye un 2% cada década indistintamente del sexo. (13)

Por otra parte, a diferencia de los hombres, principalmente, las mujeres presentan como un factor adicional sobre el metabolismo la actividad de las hormonas como los estrógenos y los progestágenos. Estas hormonas endógenas, ejercen una gran variedad de efectos fisiológicos; que comprenden acciones vinculadas con el.

Conforme avanza la edad, los niveles de estrógeno, progesterona y la hormona del crecimiento disminuyen considerablemente; como consecuencia, el metabolismo también se ve influenciado considerablemente. (15)

Esto también influye en el metabolismo (biotransformación) de los propios fármacos (16),

Hay estudios epidemiológicos en los cuáles se describe como causas de fallos terapéuticos aspectos farmacológicos como: farmacocinética, farmacodinamia, farmacogenética e interacciones farmacológicas. (18) Tras la administración de la dosis habitual de un medicamento, algunos pacientes presentan la respuesta esperada, otros responden de manera excesiva, y otros muestran una respuesta

farmacológica insuficiente o nula, las variaciones individuales pueden deberse a que se alcanza concentraciones diferentes del fármaco en el lugar en donde éste debe mediar su efecto, o a que cada paciente puede mediar respuestas diferentes. (19,20)

Otros factores no tomados en cuenta, al momento de medicar a un paciente, es la presencia de individuos metabolizadores lentos, intermedios, rápidos y ultrarápidos (21), a esto, en la mujer se debe considerar los factores propios como las hormonas en la edad fértil, debido a que éstas influyen induciendo a las enzimas del metabolismo de los fármacos. (22)

Una forma de medir cuantitativamente la influencia de la edad fértil de la mujer, y de esta forma indirecta el rol de sus hormonas, en las enzimas del metabolismo que actúan sobre diversos fármacos, es mediante un marcador como la cafeína, cuya farmacocinética permite medirla desde el compartimento plasmático, hasta el compartimento urinario, a través de la cuantificación de su concentración. (23)

La cafeína se metaboliza en el hígado por la enzima de la oxidasa del citocromo P450 específicamente el 1A2 (CYP1A2), que luego genera metabolitos como: Paraxantina (84%), que tiene como función aumentar en la sangre los niveles de glicerol y de grasas; teobromina (12%), cuya función es dilatar los vasos sanguíneos y a su vez se ha evidenciado un efecto diurético; y la teofilina (4%) que se encarga de dilatar las vías aéreas y se ha utilizado como el tratamiento del asma. Estos metabolitos se pueden analizar mediante su excreción en la orina. En la siguiente imagen se puede apreciar el metabolismo de la cafeína. (24)

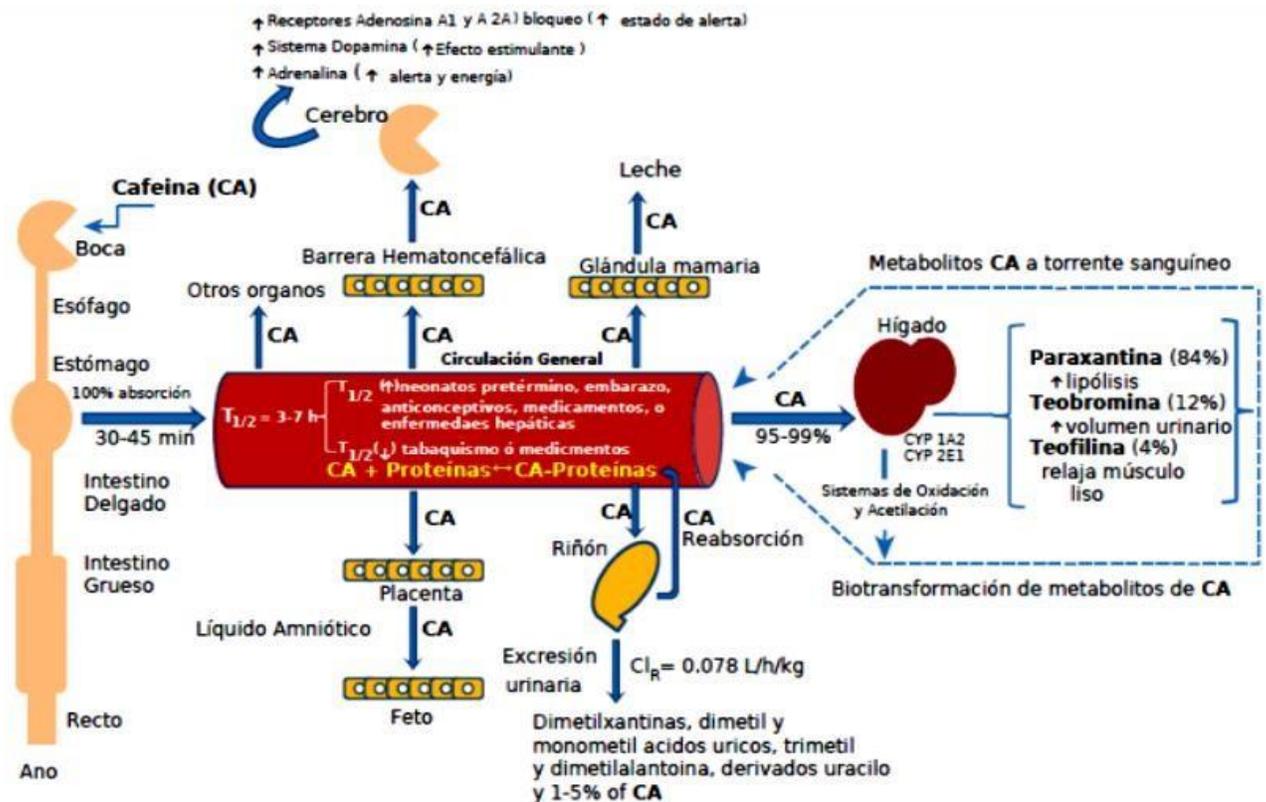


Figura 1 Farmacocinética de la cafeína (Tomado y modificado de González et al., 2014).

Adicionalmente en relación al efecto metabolizar del CYP1A2 se ha encontrado que, en los hombres comparados con las mujeres, existe un aclaramiento más rápido. A pesar de que existen algunas evidencias pero *in vitro* que los estrógenos tienen la capacidad de disminuir algunas de las isoformas del CYP en el hígado, los datos *in vivo* indican que los anticonceptivos orales podrían aumentar o disminuir las concentraciones de los fármacos administrados en forma concomitante. (25)

Esta enzima CYP como se mencionó anteriormente, hay muchos factores que la modifican como se aprecia en la figura N°2

**Figura Nº2: Factores moduladores de la actividad del CYP450**



Tomado de Gallego A., *et al*, Aspectos fundamentales del citocromo P450

Esta enzima CYP1A2 tiene la propiedad de ser inducible, es decir, que algunos alimentos o actividades pueden modificar su función, entre los inductores tenemos al tabaco, el ejercicio físico, la ingestión de carnes a la brasa, de ciertos vegetales como el brócoli o numerosos contaminantes ambientales. Hay una gran variabilidad entre personas de la actividad de la enzima CYP1A2 tanto *in vivo* como *in vitro*. Ello es de suma importancia ya que tiene importancia clínica en relación a la respuesta de cada persona sobre los fármacos que son metabolizados por la enzima ya mencionada, por ejemplo la teofilina, imipramina o cafeína. (26)

La monitorización de los niveles plasmáticos de los fármacos que metaboliza esta enzima junto a la realización de un test de cafeína para determinar la actividad enzimática 1A2 pueden ser herramientas muy útiles a la hora de evitar efectos adversos o fallos terapéuticos en pacientes esquizofrénicos tratados con olanzapina. (27)

Tener la capacidad de poder detectar la forma de metabolizar la cafeína en base a la influencia de la etapa de la vida de edad fértil, podría contribuir en prevenir fallos terapéuticos en la población, y así disminuir el potencial riesgo de efectos adversos de fármacos que se metabolizan en la vía de la cafeína y, asimismo, optimizaría la eficacia de la terapéutica.

Actualmente los profesionales de la salud, al momento de medicar a los pacientes no toman en cuenta la variabilidad que existe entre personas relacionadas tanto al sexo, edad, peso como factores biológicos, genéticos, farmacológicos, etc. que son el principal motivo de fallos terapéuticos en pacientes.

En el Perú no se han realizado estudios en los cuales evalúen la relación de las hormonas según la edad de las mujeres y su efecto en las enzimas del metabolismo de ciertos fármacos. Los pocos estudios que hay han sido realizados en otros países o tienen actualizaciones de hace 10 años aproximadamente.

El objetivo principal fue determinar la influencia de la edad sobre la concentración urinaria de la cafeína en mujeres sanas de la Facultad de Medicina de la Universidad San Martín de Porres el año 2018-2019

Entre los objetivos específico se tenía que determinar las variaciones de la concentración de cafeína en orina, según lo sub grupos comprendidos en la edad de mujeres sanas-, comparar las variaciones de la concentración de cafeína en orina, según lo sub grupos comprendidos en la edad de mujeres sanas y establecer el nivel de metabolismo en base a la concentración de cafeína en orina, según los sub grupos comprendidos en la edad de mujeres sanas.

## II.- METODOLOGÍA:

### 2.a.- Recolección de Datos

Este estudio es de tipo piloto cuasi experimental y estandarización de método, de corte prospectivo debido a que los resultados se recolectaron según la ocurrencia de los hechos.

#### -Población:

La población de estudio fueron mujeres voluntarias sanas de la Facultad de Medicina Humana entre el año 2018-2019. Cabe resaltar que fue un muestreo no probabilístico por conveniencia y controlados. Se obtuvo una muestra de 22 voluntarias aptas (en la figura N°2 se explica el proceso)

#### -Criterios de inclusión:

- ✓ Mujeres de 18 a 40 años
- ✓ Mujeres sanas
- ✓ Mujeres voluntarias

#### -Criterios de exclusión:

- ✓ Mujeres que no les guste el café
- ✓ Mujeres que estén embarazadas
- ✓ Mujeres usuarias de anticonceptivos hormonales
- ✓ Mujeres con obesidad
- ✓ Mujeres con alguna patología

Cabe resaltar que se hizo un piloto experimental con 6 personas antes de la recolección de la muestra, así se capacitó a la persona que procesaba las muestras; se estandarizó todo el proceso

El proyecto tuvo 2 fases las cuales se dividieron en 5 momentos. Se observa en la figura 2

#### **-Fase 1:**

**-Momento 1:** Se hizo una invitación a los voluntarios mediante afiches, la web de la USMP-FMH al Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de San Martín de Porres, La Molina, Lima, Perú donde se realizó el estudio. En el anexo 9 se puede apreciar el afiche con el que se captó a las voluntarias y el Google form que se usó para obtener los datos y así poder contactarlas. Fueron captadas 120 voluntarias.

**-Momento 2::** Donde cada voluntaria fue citada para firmar el consentimiento informado previa explicación y resolución de cualquier duda que tuviese, pasaron por una evaluación médica que fue realizada por un médico que pertenece al centro de investigación de Medicina Tradicional y Farmacología para así descartar clínicamente alguna patología que pudo tener, todo esto se realizó en el tópicó de la Facultad de Medicina de la Universidad San Martín de Porres.

Las pacientes que se les detectó alguna patología o con factores predisponentes para poder desarrollarlas, se le derivó a un especialista para así poder abordarlas oportunamente. En total hubo 66 voluntarias las cuales fueron evaluadas, de esas, 44 fueron excluidas por no cumplir los criterios de inclusión. Las que fueron elegidas fueron 22 que estaban aptas para pasar a la siguiente fase.

Figura N°2: Fases del estudio

## FASE 1:

**Momento 1  
(Convocatoria)**

Voluntarias  
captadas mediante  
campaña de  
publicidad (n=120)

**Momento 2  
(Selección)**

Voluntarias  
evaluadas  
para  
selección  
(n=66)

-Todas  
firmaron  
consentimient  
o informado-

Se realizó examen  
médico

## FASE 2:

**Momento 3  
(Preparación)**

Excluidas = 44  
Por no cumplir  
con los  
criterios de  
inclusión

Voluntarias  
elegidas n=22

Se procedió a la  
preparación

**Momento 4  
(Recolección)**

Se recolectó las  
muestras

**Momento 5  
(Analítica)**

Grupo 1: 18-  
20 años  
(n=7)

Grupo 2=  
21-25 años  
(n=7)

Grupo 3=  
26- 38  
años (n=8)

## **-Fase 2:**

- Momento 3: Si la paciente luego de haber pasado la primera fase cumplía con los criterios de inclusión, se le consideró apta, por lo tanto, siguió una preparación y restricción en cuanto algunos alimentos durante 4 días para así evitar cualquier tipo de influencia sobre el CYP1A2, la enzima que metaboliza la cafeína y que puede ser inducida o inhibida por alguno de los siguientes alimentos:

- Café y/o combinaciones como por ejemplo café con leche.
- Infusiones de Té verde, de Té rojo, de Té negro, de cáscara o cualquier otra parte del cacao.
- Chocolates y/o combinaciones como chocolate con leche.
- Golosinas que contengan chocolate o cacao o café.
- Pasteles o postres que contengan café, chocolate o cacao.
- Bebidas energéticas a base de café como Red Bull u otros.
- Bebidas gaseosas como la Coca cola, Guaraná u otros.
- Frutas como la guaraná, mora, higo, limón y naranja.
- Plantas medicinales o hierbas medicinales.
- Carnes rojas, ejemplo bistec, cordero, parrilla, etc.
- Bebidas alcohólica, ejemplo: cerveza, pisco, ron, etc.
- Tabaco, ejemplo: cigarrillos de cualquier naturaleza.
- Medicamentos, ejemplo: Ketoconazol, ibuprofeno, loratadina, etc.

El instrumento el cual se usó para la recolección se encuentra en el anexo 02.

Para la obtención de datos se pidió que las voluntarias se acerquen al Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología (CIMTFAR) de la Facultad de Medicina de la Universidad de San Martín de Porres. Para lo cual, estas voluntarias debieron de cumplir los cuidados ya explicados anteriormente y se verificó antes de que empiece la prueba. El instrumento que se utilizó fue una ficha de recolección de datos elaborada por la responsable del estudio que responde a los objetivos e incluye todas las variables consideradas en el cuadro de operacionalización de variables.

**-Momento 4::** Posterior a cumplir la preparación, la paciente se acercó el día seleccionado de acuerdo con su disponibilidad al Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología (CIMTFAR) en ayunas, mínimo 8 horas a las 8:00 a.m. Ese día se le dio para tomar 2g de café Altomayo en 200ml de agua que equivale a 63mg de cafeína.

El esquema de participación y recolección de orina fue el siguiente:

N°	HORA	ACTIVIDAD
0	8:00 a.m.	Colecta de orina sin toma de café
1	8:10- 8:15 a.m.	Toma de café
2	9:15 a.m.	Colecta de muestra de orina
3	11:15 a.m.	Colecta de muestra de orina
4	1:15 p.m.	Colecta de muestra de orina
5	3.15 p.m.	Colecta de muestra de orina

A continuación, se describe como fue el proceso para la medición de la cafeína en orina:

- 1.- Recolectar la orina en un frasco estéril de 500 ml.
- 2.- Vaciar la orina en una probeta de 100ml
- 3.- Medir y anotar en la hoja de informe
- 4.- Usando el soporte universal con la pinza de mango y el embudo de vidrio más papel filtro, se filtró la orina para separar cualquier impureza insoluble, y el contenido cayó en un beacker de 100ml.
- 5.- Con una jeringa de 5 cc en la cual se colocó un acrodis de 0.45µm, succionar el contenido ya filtrado anteriormente y se depositar 4ml en un vial tapándolo herméticamente con parafilm. (repetir eso con cada muestra de orina recolectada)
- 6.- Guardar en la refrigeradora (repetir con cada una de las muestras)
- 7.- Luego de recolectar todas las muestras, sacar los viales para que puedan temperarse al ambiente

8.- Medir 2 ml de orina del vial que se guardó en la refrigeradora con la ayuda de una micropipeta de rango 100 – 1000  $\mu$ l (repetir con cada muestra) y esa medida depositarlo en un tubo de vidrio de tapa rosca de 10x15.

9.- Adicionar: 1.5 g de NaCl (agitar suavemente), 0.5 ml de NaOH 0.1N y 10 ml de cloroformo.

10.- Se mezcló por inversión por 5 minutos.

11.- Luego los tubos ya con la mezcla se llevaron al Vortex por 15 minutos. Poner el tubo en forma horizontal.

12.- Centrifugar a 8000 rpm x 5 minutos o 3500 rpm x 15 minutos

13.- Posterior a la centrifugación, la muestra se quedó en dos fases, de la cual se extrajo 8 ml de la fase de cloroformo, que se queda en la parte inferior del tubo con mucho cuidado, depositando todo lo extraído en otro tubo de vidrio de tapa rosca de 10x15.

14.- Tomar el segundo de vidrio, en la cual se halla los 8 ml de la fase de cloroformo, y agregar 4ml de ácido clorhídrico (HCl 5N).

15.- Agitar el tubo en el vortex por 5 minutos en forma horizontal.

16.- Luego centrifugar a 8000 rpm x 5 minutos o 3500 rpm x 15 minutos.

17.- Aspirar con una jeringa de 5 cc el sobrenadante acuoso y separarlo en un vial con mucho cuidado dejando la otra fase en el tubo y luego descartar.

18.- Proceder a encender el equipo espectrofotómetro 10 minutos antes de leer. Cabe resaltar que para poder leer las concentraciones de café en el espectrofotómetro es necesario contar con cubetas de cuarzo ya que con ellas se pueden medir rangos de menos de 300 nm

19.- Calibrar el equipo, colocando la muestra 0 (la muestra de orina antes de tomar café) en las celdillas con absorbancia 0.

15) En la primera celdilla a partir de la parte de adelante del equipo se colocó la muestra 0 y en la segunda celdilla se colocó las otras muestras.

16) Proceder a leer 8 veces cada muestra en el espectrofotómetro UV visible 2550 a una longitud de onda 273 con un rango de 273 a 190 nm y anotar todos los datos, en el documento. A continuación, se muestra la tabla con los resultados de las absorbancias. En el anexo 3 se observa los resultados de las lecturas de cada muestra

**-Momento 5:** Fue la fase analítica donde se codificó a las pacientes con las letras APT= apta y se les agruparon según grupos de edades Para luego proceder con el análisis respectivo.

- ✓ Grupo 1: 18-20 años
- ✓ Grupo 2: 21-25 años
- ✓ Grupo 3: 26 a 38 años

### **2.b.- Procesamiento y análisis de datos:**

Luego de recolectar los datos obtenidos de la ficha de recolección se tabuló y ordenó en Microsoft Excel. La base de datos revisada se analizó utilizando el paquete estadístico GraphPad Prism 5 e IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.

Se analizó si los datos se encontraban en distribución normal luego se procedió a construir tablas de medianas y rangos intercuartiles. Se usó correlación de Spearman para calcular la relación que existe entre las variables ya descritas. A su vez se utilizó el estadístico prueba de Friedman para ver si existe relación entre los grupos etarios y las diferentes muestras post ingesta de café. A su vez, se agruparon a las pacientes usando cuartiles para poder clasificarlas según tipo de metabolizador, esto se expresó mediante histogramas.

## **2.c.- Aspectos éticos:**

Este trabajo de investigación fue aprobado por el comité de ética de la universidad San Martín de Porres bajo el oficio N° 678-2019 asimismo el consentimiento informado.

Siguiendo las normas de las buenas prácticas clínicas se procedió a lo siguiente:

- 1) Se invitó a las voluntarias al consultorio
- 2) Se le brindó el consentimiento informado y se le dio un tiempo para que puedan leerlo detenidamente.
- 3) Se procedió a absolver toda duda o curiosidad que la voluntaria podía tener.
- 4) A su vez se explicó todos los riesgos, beneficios, se reafirmó la confidencialidad del estudio, asimismo la importancia de la rúbrica de la voluntaria.
- 5) Luego se realizó los siguientes pasos ya mencionados anteriormente

## **III.- RESULTADOS**

La base de datos fue codificada para así mantener el anonimato la identidad de cada voluntaria.

Se realizó la prueba de Shapiro-Wilk para determinar si se los datos se encontraban en normalidad; en todos los casos el  $p$  valor fue  $<$ de 0.05, concluyendo que todos los datos no estaban con distribución normal.

Las voluntarias fueron distribuidas en 3 grupos ya mencionados anteriormente donde los datos clínicos de las voluntarias se pueden apreciar en el anexo 4.

Se realizaron 8 mediciones de absorbancias por cada muestra obtenida de cada voluntaria (las mediciones obtenidas se aprecian en el anexo 5) y posterior a ello se calculó el promedio de cada medición de absorbancia según las horas post ingesta de café de cada voluntaria.

Las concentraciones de cafeína representadas como absorbancias en orina se agruparon según edad y horas post ingesta de café como se observa en la tabla

Nº1 donde se aprecia las medianas y rango intercuartiles según lo indicado anteriormente (ver gráfico Nº1)

**TABLA Nº1: Concentración de cafeína urinarias según horas post ingesta de café y grupos etareos**

GRUPO ETAREO	CONCENTRACIÓN DE CAFEÍNA	1 HORA	3 HORAS**	5 HORAS	7 HORAS
		Mediana [RIQ]	Mediana [RIQ]	Mediana [RIQ]	Mediana [RIQ]
G1	En orina*	0.260 [0.236-0.296]	0.285 [0.237-0.291]	0.303 [0.282-0.308]	0.282 [0.229-0.300]
G2	En orina*	0.293 [0.229-0.386]	0.323 [0.264-0.463]	0.322 [0.257-0.360]	0.285 [0.267-0.405]
G3	En orina*	0.218 [0.192-0.258]	0.235 [0.203-0.257]	0.255 [0.223-0.320]	0.267 [0.258-0.312]

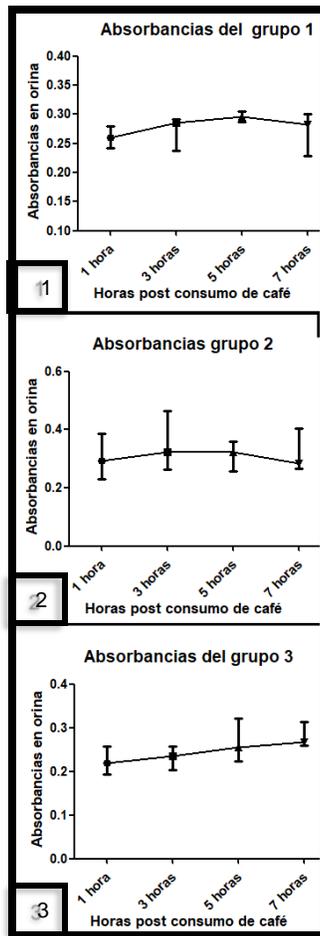
RIQ= Rango inter cuartil

\* Representado como absorbancias en orina

\*\* Correlación de Spearman entre edad y 3h en orina ( $p=0.043$ ,  $r=-0.434$ , I.C= -0.7 301 a -0.002923)

En relación con la edad y las concentraciones de cafeína en orina (absorbancias) según horas post ingesta de café, se aplicó la correlación de Spearman y donde se encontró significancia estadística específicamente a las 3 horas post ingesta con un  $p= 0.043$  tanto en orina

**Gráfico N°1: Concentración de cafeína en orina según grupos etareos**



1: Medianas y rangos intercuartiles del grupo 1: 18 a 20 años en orina (absorbancias)

2: Medianas y rangos intercuartiles del grupo 2: 21-25 años en orina (absorbancias)

3: Medianas y rangos intercuartiles del grupo 3: 26-38 años en orina (absorbancias)

Con el fin poder demostrar diferencias en cada grupo de edad según las horas post ingesta de café, se aplicó la prueba de Friedman por cada grupo de edad obteniéndose diferencia estadística entre las horas de post ingesta de café en el grupo 3 con un  $p$  valor de 0.001 en orina. (ver tabla N°2)

Tabla N°2: Prueba de Friedman según intergrupo e intragrupos

Prueba de Friedman	
	P valor
Intergrupos	0.00*
Intragrupos	
G1	0.680
G2	0.168
G3	0.001*

\* $p < 0.05$ : se encuentra significancia estadística

Por otro lado, para poder clasificar a las voluntarias en tipo de metabolizadoras, se tomó como referencia las concentraciones plasmáticas de cafeína obtenidas a partir de las concentraciones de orina, debido a que las muestras en orina son cantidades mínimas y las muestras plasmáticas son inversamente proporcional a éstas. Para la conversión se usó la siguiente fórmula en Excel:

$$y = 0.0317x - 0.0068$$

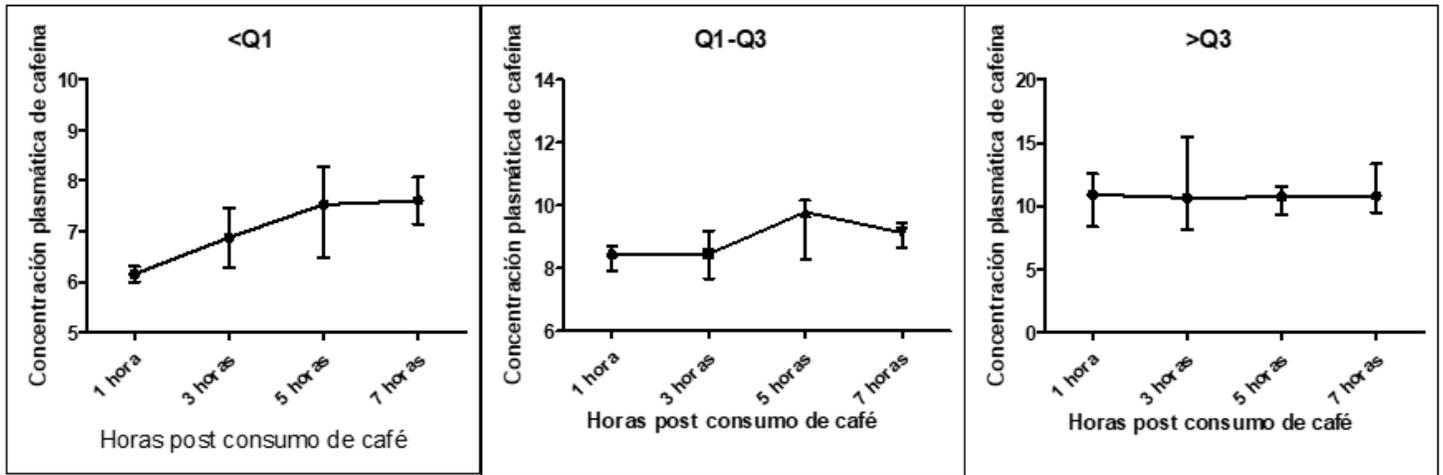
$$R^2 = 0.9995$$

Que correlaciona las concentraciones urinarias con las plasmáticas para este fin. según las concentraciones de cafeína en plasma y las variaciones que tenían durante las horas transcurridas post ingesta de café y relacionándolo según la farmacocinética de la cafeína por lo tanto se las dividió usando el apoyo estadístico de los cuartiles para así poder tener una mejor visión al respecto (Q1=percentil 25, Q2=percentil 50 y Q3=percentil 75) y cada uno de ellos representaba un tipo de metabolizador (rápido, intermedio y lento) como se observa en la tabla N°5, y se calculó los puntos de corte que determinarían su clasificación respectivamente.

**Tabla Nº 3: Clasificación de metabolizadoras según cuartiles**

En el gráfico N°2, se observan la variación de concentraciones de cafeína con el transcurso de las horas post ingesta de café según el tipo de metabolizadora utilizando los cuartiles y puntos de corte descritos anteriormente.

**Gráfico N°2: Tipo de metabolizadoras según cuartiles**



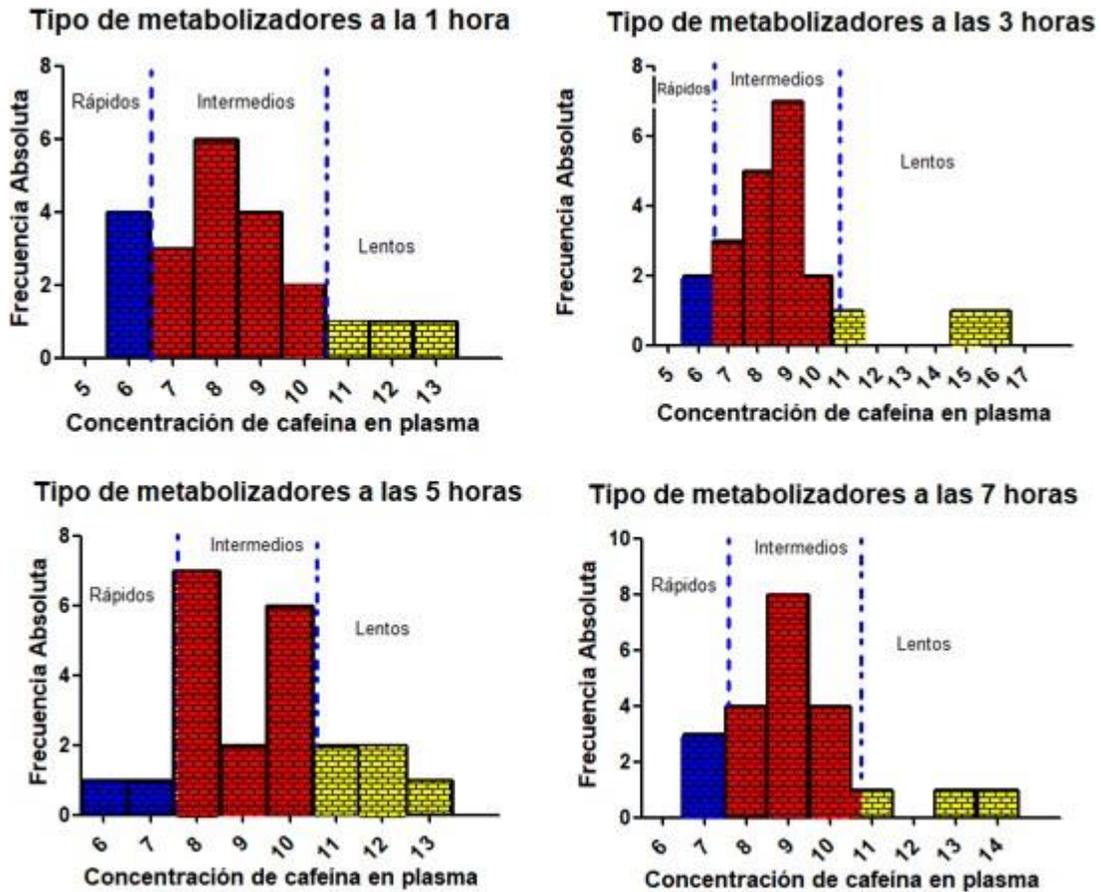
<Q1: Metabolizadoras rápidas

Q1-Q3: Metabolizadoras intermedias

>Q3: Metabolizadoras lentas

Utilizando los valores de referencia ya mencionados anteriormente para delimitar los tipos de metabolizadores, en el gráfico N°3 se puede observar la distribución de metabolizadores según cada hora post ingesta de café de las voluntarias donde se puede observar que el predominio de metabolizadores son las de tipo intermedio, siguiendo las rápidas y por último las lentas.

Gráfico N°3: Histogramas de tipos de metabolizadores según horas post ingesta de café



Luego de obtener el tipo de metabolizador que correspondía a cada una de nuestras voluntarias, las agrupamos según los grupos de edad ya establecidos anteriormente y esto se observa en la tabla N°6 con las frecuencias absolutas correspondientes a cada grupo

Tabla N°3: Tipos de metabolizadores según grupo de edades

GRUPOS	TIPOS DE METABOLIZADORES (n)		
	Rápido	Intermedia	Lento
1: 18-20 años	1	5	1
2: 21-25 años	2	1	4
3: 26-38 años	3	5	0

#### IV.- DISCUSIÓN:

El objetivo de este trabajo fue demostrar si la edad influye en las concentraciones de cafeína urinaria en mujeres. En un estudio realizado en Australia (28) hubo una disminución de tasa metabólica según edad y género contrastando con otro estudio que se realizó en Costa Rica (29) en una población universitaria donde no se encontró diferencias estadísticas según sexo ni edad debido a que la población era muy homogénea y las edades de dicha población eran todas similares; debido a estos estudios, se decidió tomar una población de un solo sexo (femenino) y comparar según grupos etarios.

Al realizar el test de correlación de spearman como se observa en la tabla N°1 se halló la significancia estadística ya descrita anteriormente entre la edad y las 3 horas post ingesta de café lo cual nos indicaría que la edad sí tiene influencia sobre la concentración de cafeína en orina (medido indirectamente por las absorbancias) y que esta influencia se da específicamente a las 3 horas luego de la toma de café, esto se podría ser debido al metabolismo propio de la cafeína en el cuerpo. (30)

La enzima CYP1A2 que es la encargada de metabolizar la cafeína es inducida y saturada en relación a la frecuencia de cafeína que se consume. Este fenómeno también puede observarse con el consumo de otros productos como: chocolates, gaseosas, bebidas energizantes, el alcohol y el cigarro (31) Sin embargo en otro estudio (32) se determinó que también pueden influir otros factores como: el genotipo de CYP1A2, sexo, edad y el hábito de fumar influyen de manera inversamente proporcional a la ingesta de café.

Considerando esto, en la tabla N°2 se describió las medianas y rangos intercuartiles según grupo etario y concentraciones de cafeína en orina (absorbancias) post ingesta de café y en relación a las horas transcurridas y entre grupos de edades se vio que las voluntarias del grupo 2 son las que obtuvieron mayor concentración de cafeína en orina en los diferentes puntos de corte; observándose conforme pasan las horas esta concentración varía; asimismo en el gráfico N°1 se puede observar el mismo patrón esto se comporta de manera similar a otro estudio donde dosaron la cafeína en la saliva en voluntarios jóvenes con edad media de 24 años tras la

toma de 100 mg de cafeína (33) y las curvas de metabolismo que se genera es muy similar a las curvas representadas en el gráfico N°1 específicamente en el grupo 2.

Por otro lado, para poder determinar las diferencias que hubo intragrupo en las horas post ingesta de café se realizó el test de Friedman como se ve en la tabla N°2 donde se evidenció diferencias estadísticas en el grupo 3 y no en los demás grupos, esto se contrasta con un estudio realizado en Estados Unidos donde se administraron 200 mg de cafeína y se tomaron 8 puntos de colectas midiendo la cafeína en la saliva en las siguientes 6 horas post consumo de cafeína (34) aquí sí se observó diferencias significativas entre los puntos de colecta, esto pudo deberse a que la cantidad de voluntarias por cada grupo del presente estudio que fueron pocas y porque comparado con el estudio mencionado, aquí solo se obtuvo 4 puntos de colecta post ingesta de café, en este caso en orina ser más colectas de orina en diferentes horas, sin embargo tomar las 8 colectas en orina no fue viable en este estudio. Analizando al grupo 3 se observa variación, que puede deberse a la presencia de voluntarias de mayor edad, por lo tanto, habría más variaciones y diferencias en cuanto a ellas y los puntos de colecta.

Comparando los grupos etarios ya formados y la concentración de cafeína urinaria, se encontró diferencias significativas entre los grupos 2 y 3 (ver tabla N°2), esto podría deberse a muchos factores: como la frecuencia del consumo de café, a nivel hormonal ya que son dos grupos etarios diferentes, consumo frecuente de otros productos que contengan cafeína que hayan saturado más a la enzima CYP1A2, etc. En un par de estudios (27,35) se menciona que hay muchos factores (edad, sexo, masa corporal, patologías que padecen, predisposición genética, hábitos) que afectan el metabolismo de una persona y que son poco conocidos y estudiados en la práctica clínica; esto tiene gran relevancia ya que, si en este estudio se encontró diferencia entre grupos edades, cuánto más se podrá ver en la atención a los pacientes y estos factores no siempre son tomados en cuenta al momento de recetar. Esto se puede traducir no solamente en cuanto al metabolismo de la cafeína, sino que este CYP1A2 es importante en el metabolismo de otros fármacos

usados comúnmente como Acetaminofén, Estradiol, Warfarina, etc. (36) y si esta enzima es modificada por la edad según los resultados ya descritos, es indispensable valorar esto al momento de prescribir alguno de estos medicamentos y hacer una medicina individualizada y no solamente con rangos estandarizados de dosis de medicamentos.

Finalmente, uno de todos los factores mencionados anteriormente es el tipo de metabolizador o alguna variante genética que pueda tener individualmente cada persona, en el gráfico N°3 y la tabla N°3 se describe los tipos de metabolizadores encontrados en las voluntarias del estudio basándose en los cuartiles, se observa que las voluntarias que fueron metabolizadoras lentas son las que tuvieron la concentración más alta de cafeína en plasma en las primeras horas, caso contrario de las metabolizadoras rápidas que fueron poco a poco incrementando la concentración plasmática conforme transcurrían las horas y esto tiene correlación con un estudio( 31) donde describen que existen estos tipos de metabolizadores de la cafeína (metabolizador lento y rápido) y tiene que ver directamente con el CYP1A2; esto nos hace ver que en un grupo pequeño de muestra como el de este trabajo (n=22) existen variaciones en cuanto a los tipos de metabolizadores y este es un factor que no se tomó en cuenta al momento de seleccionar a las voluntarias, este tipo de variaciones genéticas se describen a su vez en varios estudios (27, 37) donde se muestran las variantes alélicas que puede presentar el CYP1A2 (enzima encargada de metabolizar la cafeína y otro tipo de fármacos) y esto influye en la concentración de la droga y como se va a ir metabolizando según el paso de las horas, independientemente de la edad y del sexo. Esto llama a otras futuras investigaciones el poder relacionar la farmacogenética a la práctica clínica, así poder lograr en un futuro no muy lejano, una medicina mucho más personalizada.

## **V.- CONCLUSIONES**

- Se observó que hay diferencia estadística entre la edad y las concentraciones urinarias medidas como absorbancias en orina sobre todo a las 3 horas, sin embargo, faltaría más voluntarios para determinar una correlación.
- Intragrupo, se encontró diferencias estadísticas dentro del grupo 3 en los puntos de colecta post ingesta de café
- Se encontró diferencias significativas entre los grupos de edades ya establecidos

## **VI.- RECOMENDACIONES:**

- Hacer otros estudios con una mayor cantidad de voluntarias y en otra población para así tratar de hallar otros factores de variabilidad en el metabolismo tanto del CYP1A2 como de otras enzimas y hasta del mismo metabolismo.
- Si bien es cierto hay estudios en otros países que refieren que no se haya ninguna diferencia significativa entre sexo, se podría contemplar la idea de hacerlo en el Perú ya que nuestra población tiene características diferentes a de los estudios mencionados.
- Poder hacer estudios sobre la variación del metabolismo de estas enzimas ya mencionada en relación a la altitud (msnm) en la que se encuentre la población estudiada.

## VII.- BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Botelho de Hollanda Vasconcellos Frederico, Estevam Fernandes Carolina. CAFÉ E CAFEÍNA: MELHORA NO DESEMPENHO DE DESPORTISTAS DE CICLISMO RECREACIONAL. 2018 [citado 12 de julio de 2021];5(2). Disponible en: <http://www.revista.universo.edu.br/index.php?journal=1UNICARECIFE2&page=article&op=viewFile&path%5B%5D=7450&path%5B%5D=3756>
- 2.- Tropiano LM da CC, Azevedo A, Fernandes M, Salerno GRF, Vianna DL, Santos JCM dos. La relacion entre la incidência del apnea en recién nacidos y el consumo de cafeína por la madre en el embarazo. Cadernos de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento. junio de 2016;16(1):8-16.
- 3.- Rob M. van Dam; Frank B. Hu. Coffee, Caffeine, and Health. 383:369-78; 2020
- 4.- Valenzuela B A. EL CAFÉ Y SUS EFECTOS EN LA SALUD CARDIOVASCULAR Y EN LA SALUD MATERNA. Revista chilena de nutrición. diciembre de 2010;37(4):514-23
- 5.- Vitaglione P, Morisco F, Mazzone G, Amoruso DC, Ribecco MT, Romano A, et al. Coffee reduces liver damage in a rat model of steatohepatitis: The underlying mechanisms and the role of polyphenols and melanoidins. Hepatology. 2010;52(5):1652-61
- 6.- Puerta G. COMPOSICIÓN QUÍMICA DE UNA TAZA DE CAFÉ [Internet]. 2011 [citado 4 de diciembre de 2020]. Disponible en: <https://www.cenicafe.org/es/publications/avt04142.pdf>
- 7.- Loftfield E.; Cornelis M.; Caporaso N. et al. Association of Coffee Drinking With Mortality by Genetic Variation in Caffeine Metabolism: Findings From the UK Biobank | Lifestyle Behaviors | JAMA Internal Medicine | JAMA Network [Internet]. 2018 [citado 16 de noviembre de 2020]. Disponible en: [V https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2686145](https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2686145)

- 8.- ¿Qué es el metabolismo y cómo funciona? [Internet]. Vida y Salud. 2017 [citado el 6 de abril de 2017]. Disponible en: <http://www.vidaysalud.com/diario/dieta-y-nutricion/que-es-el-metabolismo-y-como-funciona/>
- 9.- Meibohm B, Beierle I, Derendorf H. How Important Are Gender Differences in Pharmacokinetics? Clin Pharmacokinet. el 1 de abril de 2002;41(5):329–42.
- 10.- Harris RZ, Benet LZ, Schwartz JB. Gender Effects in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Drugs. el 1 de agosto de 1995;50(2):222–39.
- 11.- McLean C, Graham TE. Effects of exercise and thermal stress on caffeine pharmacokinetics in men and eumenorrheic women. J Appl Physiol. el 1 de octubre de 2002;93(4):1471–8.
- 12.- Blanchard J, Sawers SJA. Comparative pharmacokinetics of caffeine in young and elderly men. J Pharmacokinet Biopharm. el 1 de abril de 1983;11(2):109–26.
- 13.- monmargo D. Cómo cambia el metabolismo según tu edad [Internet]. habitolicious. 2015 [citado el 24 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://habitolicious.com/2015/11/25/como-cambia-el-metabolismo-segun-tu-edad/>
- 14.- Biopsicología E equipo de. 7.1. Estrógenos [Internet]. Biopsicología. [citado el 24 de octubre de 2019]. Disponible en: <http://www.biopsicologia.net/nivel-3-participaci%C3%B3n-pl%C3%A1stica-y-funcional/7.1.-estr%C3%B3genos>
- 15.- monmargo D. Cómo cambia el metabolismo según tu edad [Internet]. habitolicious. 2015 [citado 24 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://habitolicious.com/2015/11/25/como-cambia-el-metabolismo-segun-tu-edad/>
- 16.- Kamimori GH, Joubert A, Otterstetter R, Santaromana M, Eddington ND. The effect of the menstrual cycle on the pharmacokinetics of caffeine in normal, healthy eumenorrheic females. Eur J Clin Pharmacol. el 1 de agosto de 1999;55(6):445–9.
- 17- 05impor [Internet]. [citado 24 de octubre de 2019]. Disponible en: <http://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/556/05impor.html>

- 18.- Boletín de Farmacovigilancia [Internet]. [citado el 24 de octubre de 2019]. Disponible en: [https://www.invima.gov.co/images/stories/boletines/BOLETIN\\_11.pdf](https://www.invima.gov.co/images/stories/boletines/BOLETIN_11.pdf)
- 19.- Falla eficacia [Internet]. [citado 24 de octubre de 2019]. Disponible en: <http://aafhospitalaria.org.ar/red/pdf/Faltaeficacia.pdf>
- 20.- Tesis Doctoral [Internet]. [citado el 25 de octubre de 2019]. Disponible en: [http://dehesa.unex.es/bitstream/handle/10662/3388/TDUEX\\_2015\\_Gonzalez\\_Naranjo.pdf?sequence=1](http://dehesa.unex.es/bitstream/handle/10662/3388/TDUEX_2015_Gonzalez_Naranjo.pdf?sequence=1)
- 21.- Farmacogenómica [Internet]. [citado el 25 de octubre de 2019]. Disponible en: <http://www.segenetica.es/4-g-humana/DGrinberg.pdf>
- 22.- Gleiter CH, Gundert-Remy U. Gender differences in pharmacokinetics. Eur J Drug Metab Pharmacokinet. el 1 de junio de 1996;21(2):123–8.
- 23.- Newton R, Broughton LJ, Lind MJ, Morrison PJ, Rogers HJ, Bradbrook ID. Plasma and salivary pharmacokinetics of caffeine in man. Eur J Clin Pharmacol. el 1 de enero de 1981;21(1):45–52.
- 24.- Farmacología del Cafeína [Internet]. News-Medical.net. 2010 [citado el 27 de octubre de 2019]. Disponible en: [http://www.news-medical.net/health/Caffeine-Pharmacology-\(Spanish\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Caffeine-Pharmacology-(Spanish).aspx)
- 25.- Influencia del sexo sobre la farmacocinética [Internet]. [citado el 27 de octubre de 2019]. Disponible en: <http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/farma159web.htm>
- 26.- La importancia del Citocromo P450 - AnestesiaR [Internet]. [citado el 27 de octubre de 2019]. Disponible en: <http://anestesiario.org/2009/la-importancia-del-citocromo-p450/>
- 27.- Arribas Arbiol E, Gallego Fernández A. Aspectos fundamentales del Citocromo P450. Paracuellos del Jarama, Madrid: ADEMÁS; 2011

28.- Polasek TM, Patel F, Jensen BP, Sorich MJ, Wiese MD, Doogue MP. Predicted metabolic drug clearance with increasing adult age. *Br J Clin Pharmacol.* abril de 2013;75(4):1019–28.

29.- Ronald González Argüello, El citocromo 1A2 (CYP 1A2) en una población universitaria de Costa Rica, *Rev Costarric Cienc Med* 2002; 23: 25-31

30.- ROS AA. CONTRIBUCIÓN DE LA FARMACOCINÉTICA DE LA CAFEÍNA AL ESTUDIO DE LA FUNCIÓN HEPÁTICA EN LA CIRROSIS. :214

31.- Langer DJW. Genetics, metabolism and individual responses to caffeine. 2018;13.

32.- Rodenburg E, Eijgelsheim M, Geleijnse J, Amin N, van Duijn C, Visser L, et al. CYP1A2 and coffee intake and the modifying effect of sex, age, and smoking. *American Journal Of Clinical Nutrition* [serial on the Internet]. (2012, July), [citado en 5 de noviembre de 2019]; 96(1): 182-187. Available from: Biological & Agricultural Index Plus (H.W. Wilson).

33.- Schievano E, Finotello C, Navarini L, Mammi S. Quantification of caffeine in human saliva by Nuclear Magnetic Resonance as an alternative method for cytochrome CYP1A2 phenotyping. *Talanta* [serial on the Internet]. (2015, Aug), [citado el 5 de noviembre de 2019]; 14036-41. Available from: Academic Search Complete

34.- Millard JT, Passang T, Ye J, Kline GM, Beachy TM, Hepburn VL, et al. Genotype and Phenotype of Caffeine Metabolism: A Biochemistry Laboratory Experiment. *J Chem Educ.* 9 de octubre de 2018;95(10):1856-60.

35.- Schwartz JB, Influencia del sexo sobre la farmacocinética, *Clinical Pharmacokinetic* 42(2):107-121, 2003

36.- FARMACOGENÉTICA Y VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL EN LA RESPUESTA A LOS M [Internet]. [citado 6 de noviembre de 2019]. Disponible en: <http://www.academiadefarmaciadearagon.es/docs/documentos/documento21.pdf>

37.- Nehlig A. Interindividual Differences in Caffeine Metabolism and Factors Driving Caffeine Consumption. Alexander SPH, editor. Pharmacol Rev. abril de 2018;70(2):384-411.

VIII.- ANEXOS

**Anexo 1: Hoja de historia clínica de cada voluntaria**

EXAMEN FÍSICO				
Por favor, especifique: Normal, anormal o No Examinado:				
Examen Físico	Normal	Anormal	No examinado	Descripción
Apariencia General				
Piel				
Ojos				
Cuello (incluye tiroides)				
Nariz				
Oídos				
Garganta				
Linfonodos				
Respiratorio				
Cardiovascular				
Gastrointestinal				
Genitourinario				
Locomotor				
Neurológico				

SIGNOS VITALES									
FECHA	_ / _ / _			Hora ___h___min					
Presión Arterial	<table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>				x	<table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </table>			
Frecuencia Cardíaca	<table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>				lpm	<table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </table>			Mov/min
Temperatura	<table border="1"> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>				°C				

<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	Kg	<b>Altura</b> a	:	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	,	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	m
<b>Peso:</b>							
<b>IMC</b>		<b>Perímetro cintura</b>	<b>Perímetro Cadera</b>	<b>Índice C.C.</b>			

## Anexo 2: Hoja de recolección de orina

Código:

Fecha:

¿Toma café?

Frecuencia

Hora de toma de café:

MUESTR A	HOR A	CANTIDA D	APARIENCI A	ABSORBANCIA ( $\lambda=273$ nm, vol.= 2ml )									
				1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	Promedio	
0													
1													
2													
3													
4													

## **Anexo 3 Consentimiento informado**

Influencia de la edad sobre la concentración urinaria de la cafeína en mujeres sanas de la facultad de medicina de la universidad San Martín de Porres el año 2018-2019

Estimada señora o señorita, como usted seguramente conoce, la persona cada vez que ingiere un medicamento, o un alimento, o cuando inhalamos un gas, etc., estos son metabolizados en nuestro cuerpo (degradados, transformados, activados, o inactivados).

Al proceso antes descrito se le denomina metabolización, y por lo tanto, cada persona tendrá un metabolismo específico, el cual es posible de medirse por medio de la detección de algún metabolito (partícula o elemento), que puede estar presente en la orina, en la sangre, o en algún otro líquido de nuestro cuerpo.

Se ha demostrado en investigaciones, que el metabolismo de las personas varía según la procedencia geográfica, asimismo, es útil saber qué tipo de metabolismo presenta la persona, pues en base al mismo, es posible, por ejemplo, regular la dosis de un medicamento, o prevenir la exposición a diversos alimentos.

En el Perú, no contamos con ningún centro de detección del perfil de metabolismo para las personas, por lo tanto, es importante que se inicie esta labor en el Perú. Si a esto añadimos que la presente investigación será la primera de su clase en el país, no solamente estaríamos frente a una investigación de simple generación de conocimiento, sino que será de utilidad para que sobre la base de ella surjan varias hipótesis de investigación que lleven a otros trabajos más que permitan estar listos para un futuro no muy lejano en el que los medicamentos se formulen a medida de cada individuo según su particularidad metabólica.

### **¿Cuál es el objetivo de la investigación?**

Determinar la influencia de la edad sobre la concentración urinaria de la cafeína en mujeres sanas

### **¿Quiénes pueden participar de esta investigación?**

Participaran en el estudio, voluntarias de la Facultad de Medicina Humana de la USMP.

### **¿Quiénes no pueden participar de esta investigación?**

No participan personas que no han firmado su consentimiento para esta prueba y no existe ninguna obligación para participar en el mismo.

### **¿En qué consiste su participación?**

Si desea colaborar, para entrar al estudio deberá firmarnos el presente documento, deberemos coleccionar su orina y nuestros expertos la estudiarán con aparatos especiales, para así conocer el perfil de metabolización.

### **¿Cuánto tiempo UD. participará de esta investigación?**

Es una sola entrevista. Posteriormente UD. sabrá su resultado si así lo desea, el cual no va a ser de inmediato, por su proceso laborioso, este examen de laboratorio se realizará en el Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad San Martín de Porres.

### **¿Qué beneficios recibiré de esta investigación?**

Conocer las características de metabolización de su población y contribuir al conocimiento de la medicina nacional y mundial. A su vez podrá conocer usted los resultados de sus exámenes y saber que tipo de metabolizador es usted

### **¿Qué desventajas puedo obtener de esta investigación?**

Solamente el tiempo empleado en coleccionar la muestra de orina.

### **¿Qué pasa si no deseo participar?**

No sucede absolutamente nada, no le genera ningún prejuicio, debido que la participación en el estudio es VOLUNTARIA.

### **¿Aparecerá mis datos personales y demás respuestas proporcionadas en la entrevista?**

No, solo aparecerán en la ficha que se llenará y junto con los resultados del perfil de metabolización, serán estrictamente confidenciales. Lo que se publique al finalizar esta investigación, será el total de todos los voluntarios a los que se les guardará su identidad, salvo que la persona que ha entrado en la investigación lo solicite.

### **¿Realizaré algún tipo de pago por los exámenes?**

No, UD. no pagará por los exámenes realizados, aunque es costoso, es asumido por la Universidad de San Martín de Porres.

### **¿Recibiré dinero por someterme a este estudio?**

No recibirá dinero alguno por ingresar a este estudio.

## **¿A quién puedo recurrir para preguntar acerca de una duda o para quejarme?**

Podrá recurrir al Doctor(s) que participan de la investigación en el Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología de la Facultad de Medicina Humana de la USMP.

· Dr. Alberto Salazar Granara

Telf: 365-2300 anx: 151

e-mail: asalazarg@usmp.pe

Presidente del comité de Ética: Dr. Amador Vargas Guerra

Teléfono: 999-098514 / 365-2300, Anexo 160

Dirección: Av. Alameda del Corregidor 1531, Urbanización Los Sirius III Etapa- La Molina, Lima

e-mail: etica\_fmh@usmp.pe

· Alum. Escarlet Cerón Uribe

Telf: 933840589 e-mail: escarlet\_95\_12@hotmail.com

Participación voluntaria:

Su participación en el estudio será totalmente voluntaria y si UD. no decide participar no se verá afectada (o) en ningún aspecto de su atención, teniendo los mismos derechos que el resto de su comunidad. La única diferencia es que no se le realizará la entrevista y no se le tomará la muestra para los análisis que tiene que ver estrictamente con este estudio.

## **¿Es posible que mi orina obtenida de esta prueba pueda ser utilizada para otros análisis relacionados a la salud humana?**

Su muestra será archivada en un lugar seguro dentro del Centro de Investigación de Medicina Tradicional y Farmacología de la Facultad de Medicina de la USMP, en condiciones de total confidencialidad y sólo se utilizará para los fines de esta investigación, contribuyendo al progreso de la ciencia. De ninguna manera será manipulada para otros fines.

## **¿Estaré expuesto (a) a algún tipo de riesgo o eventualidad?**

Las eventualidades son muy raras en el caso de la cafeína, por eso se sugiere que si tiene algún tipo de problema cardiovascular, optar por no participar en el

estudio. De ser así los posibles efectos adversos que se tendría serían: Cuando se administra en dosis terapéuticas, la cafeína puede ocasionar temblores, taquicardia sinusal y una mayor concentración mental. Otras reacciones adversas incluyen diarrea, excitación, irritabilidad, insomnio, tics musculares y palpitations. Se han comunicado casos de hipoglucemia y de hiperglucemia después de dosis moderadas de cafeína. Con dosis más altas, se han descrito casos de náuseas y vómitos bastante intensos acompañados de ansiedad. Cuando las concentraciones plasmáticas de cafeína son > 50 mg/ml se producen síntomas de toxicidad, caracterizados por una intensificación de las anteriores reacciones adversas, acompañadas de arritmias cardíacas, convulsiones y delirios. La cafeína es un diurético moderado que puede producir poliuria. Se han comunicado casos de un aumento del aclaramiento de creatinina, hipercalciuria y un exceso de la eliminación urinaria de sodio.

Todos los procedimientos que se realicen en el laboratorio y las recolecciones de las muestras serán realizados bajo las normas de bioseguridad y por personas entrenadas en el campo y médicos que se encargarán de la supervisión en todo momento, por lo cual, no habría consecuencias por algún procedimiento practicado.

#### DECLARACIÓN DEL PACIENTE:

"Yo he leído y entendido la información escrita en estas hojas. También he tenido la oportunidad de hacer algunas preguntas y resolver algunas dudas. Por esto acepto voluntariamente a participar en esta investigación".

#### NOMBRE DE LA PERSONA:

Firma.....:.....DNI.....Impresión Digital.....

Lima.....de.....del.....

#### NOMBRE DEL INVESTIGADOR: ESCARLET INÉS CERÓN URIBE

Firma.....:.....DNI: 7533863

Impresión Digital.....

Lima.....de.....del.....

## Anexo 4: Datos clínicos de las voluntarias seleccionadas para el estudio

Se evidenció que la edad promedio de las voluntarias fue de 24,86 años con una edad mínima de 18 años y una máxima de 38 años; a su vez, en relación al índice de masa corporal (IMC) la media fue de 23,13 pudiendo observar que la mayoría de las pacientes se encontraban en un valor normal

	Edad (años)	Índice de masa corporal (Kg/m <sup>2</sup> )
Media	24.86	23.1368
Desv. Est.*	5.939	2.13333
Mínimo	18	19.18
Máximo	38	28.76

\*Desviación estándar

## Anexo 5: Resultados de las absorbancias según cada muestra

PACIENTE	MUESTRA	HORA	CANTIDAD (ml)	ABSORBANCIAS								PROMEDIO
				1°	2°	3°	4°	5°	6°	7°	8°	
Ap001	1	11:45	62	0,228	0,291	0,255	0,259	0,275	0,265	0,266	0,266	0,2631
	2	1:45	64	0,267	0,277	0,262	0,277	0,267	0,328	0,341	0,250	0,2836
	3	3:45	71	0,406	0,348	0,379	0,405	0,412	0,434	0,412	0,400	0,4024
	4	5:45	62	0,338	0,333	0,273	0,261	0,266	0,284	0,265	0,262	0,2853
Ap002	1	9:38	49	0,294	0,376	0,296	0,330	0,300	0,337	0,329	0,275	0,3171
	2	11:40	53	0,321*	0,333	0,322	0,318	0,355	0,291	0,347	0,348	0,3306
	3	1:40	60	0,351	0,261	0,245	0,246	0,247	0,252	0,245	0,235	0,2603
	4	3:40	15	0,261	0,253	0,266	0,270	0,265	0,271	0,274	0,279	0,2674
Ap003	1	9:12	110	0,324	0,338	0,327	0,322	0,346	0,361	0,343	0,346	0,3384
	2	11:15	105	0,285	0,293	0,292	0,299	0,296	0,286	0,287	0,289	0,2909
	3	1:20	70	0,307	0,318	0,319	0,320	0,307	0,320	0,321	0,313	0,3156
	4	3:55	105	0,300	0,321	0,312	0,323	0,304	0,324	0,337	0,328	0,3186
Ap004	1	9:15	37	0,238	0,242	0,279	0,240	0,266	0,275	0,270	0,300	0,2638
	2	11:15	42	0,282	0,294	0,302	0,308	0,310	0,311	0,304	0,305	0,3020
	3	1:30	55	0,322	0,330	0,282	0,294	0,287	0,313	0,297	0,299	0,3030
	4	3:30	47	0,286	0,292	0,283	0,279	0,274	0,290	0,279	0,283	0,2823
Ap005	1	9:15	89	0,215	0,211	0,224	0,224	0,232	0,236	0,245	0,243	0,2288
	2	11:20	84	0,253	0,261	0,267	0,279	0,263	0,264	0,261	0,264	0,2640
	3	1:20	92	0,244	0,254	0,244	0,248	0,253	0,250	0,257	0,253	0,2504
	4	3:30	65	0,261	0,269	0,270	0,268	0,278	0,285	0,286	0,283	0,2750
Ap006	1	11:10	20	0,280	0,288	0,296	0,300	0,293	0,303	0,282	0,300	0,2928
	2	1:15	35	0,322	0,333	0,321	0,308	0,316	0,325	0,318	0,337	0,3225
	3	3:20	60	0,315	0,326	0,335	0,313	0,328	0,319	0,318	0,318	0,3215
	4	5:20	45	0,290	0,299	0,301	0,287	0,288	0,301	0,300	0,306	0,2965
Ap007	1	9:45	51	0,245	0,250	0,260	0,253	0,253	0,253	0,252	0,254	0,2525
	2	11:45	53	0,242	0,230	0,227	0,241	0,235	0,235	0,231	0,239	0,2350
	3	2:00	20	0,258	0,255	0,248	0,252	0,255	0,258	0,260	0,245	0,2539
	4	3:45	65	0,255	0,255	0,259	0,270	0,274	0,260	0,265	0,268	0,2633
Ap008	1	9:30	65	0,237	0,249	0,234	0,230	0,238	0,235	0,235	0,234	0,2365
	2	11:30	39	0,245	0,249	0,252	0,247	0,245	0,243	0,244	0,245	0,2463
	3	2:00	40	0,252	0,251	0,263	0,249	0,256	0,249	0,250	0,256	0,2533
	4	4:00	43	0,327	0,322	0,315	0,318	0,329	0,320	0,315	0,324	0,3221
Ap009	1	10:55	67	0,233	0,224	0,265	0,267	0,251	0,258	0,258	0,250	0,2508
	2	12:55	120	0,292	0,274	0,292	0,290	0,279	0,278	0,280	0,288	0,2841
	3	2:55	130	0,312	0,298	0,305	0,315	0,306	0,311	0,308	0,310	0,3081
	4	5:00	105	0,306	0,310	0,290	0,272	0,288	0,282	0,290	0,272	0,2888
Ap010	1	11:00	82	0,264	0,258	0,252	0,263	0,272	0,256	0,261	0,254	0,2600

	2	1:00	120	0,270	0,253	0,261	0,259	0,260	0,260	0,259	0,263	0,2606
	3	3:00	54	0,281	0,295	0,283	0,282	0,281	0,292	0,275	0,285	0,2843
	4	5:30	75	0,263	0,266	0,265	0,261	0,273	0,276	0,274	0,287	0,2706
Ap011	1	11:00	18	0,171	0,187	0,194	0,188	0,192	0,180	0,180	0,184	0,1845
	2	1:00	52	0,179	0,179	0,181	0,180	0,181	0,179	0,197	0,181	0,1821
	3	3:00	83	0,196	0,180	0,183	0,187	0,197	0,193	0,203	0,207	0,1933
	4	5:00	88	0,187	0,208	0,206	0,218	0,208	0,218	0,213	0,213	0,2089
Ap012	1	10:47	102	0,264	0,256	0,264	0,253	0,258	0,266	0,261	0,260	0,2603
	2	12:47	30	0,307	0,284	0,273	0,280	0,278	0,280	0,291	0,283	0,2845
	3	2:47	71	0,300	0,303	0,300	0,307	0,301	0,317	0,305	0,292	0,3031
	4	4:47	59	0,304	0,304	0,298	0,292	0,304	0,302	0,298	0,294	0,2995
Ap013	1	9:15	54	0,204	0,206	0,198	0,190	0,197	0,193	0,198	0,192	0,1973
	2	11:15	62	0,213	0,218	0,206	0,212	0,205	0,217	0,219	0,207	0,2121
	3	1:15	62	0,324	0,348	0,322	0,329	0,333	0,332	0,335	0,339	0,3328
	4	3:15	50	0,334	0,313	0,335	0,338	0,338	0,344	0,338	0,342	0,3353
Ap014	1	10:38	44	0,176	0,194	0,182	0,178	0,175	0,166	0,172	0,173	0,1770
	2	12:30	60	0,186	0,187	0,185	0,187	0,204	0,202	0,206	0,202	0,1949
	3	2:40	48	0,250	0,240	0,230	0,241	0,245	0,276	0,241	0,267	0,2488
	4	4:50	55	0,190	0,228	0,189	0,202	0,216	0,214	0,215	0,211	0,2081
Ap015	1	11:40	40	0,232	0,237	0,226	0,224	0,236	0,233	0,240	0,257	0,2356
	2	1:05	27	0,280	0,281	0,286	0,286	0,289	0,291	0,303	0,289	0,2881
	3	2:50	44	0,272	0,293	0,272	0,273	0,284	0,292	0,293	0,276	0,2819
	4	4:50	45	0,233	0,232	0,225	0,226	0,227	0,234	0,227	0,224	0,2285
Ap016	1	9:30	37	0,232	0,299	0,310	0,296	0,300	0,303	0,305	0,323	0,2960
	2	11:30	86	0,229	0,230	0,233	0,240	0,232	0,260	0,235	0,239	0,2373
	3	1:30	90	0,294	0,318	0,312	0,312	0,305	0,321	0,296	0,308	0,3083
	4	3:30	70	0,242	0,233	0,240	0,240	0,245	0,241	0,256	0,272	0,2461
Ap017	1	10:03	65	0,221	0,190	0,219	0,231	0,214	0,210	0,245	0,255	0,2231
	2	12:03	59	0,286	0,197	0,224	0,214	0,215	0,218	0,218	0,205	0,2221
	3	2:03	44	0,254	0,263	0,247	0,278	0,253	0,245	0,277	0,242	0,2574
	4	4:05	69	0,256	0,280	0,274	0,245	0,248	0,250	0,248	0,254	0,2569
Ap018	1	9:30	42	0,243	0,276	0,253	0,283	0,293	0,263	0,293	0,276	0,2725
	2	11:30	71	0,231	0,239	0,238	0,22	0,238	0,250	0,219	0,245	0,2350
	3	1:30	50	0,325	0,336	0,297	0,322	0,322	0,384	0,384	0,31	0,3350
	4	3:30	60	0,31	0,285	0,284	0,266	0,312	0,280	0,294	0,248	0,2849
Ap019	1	9:20	95	0,164	0,196	0,198	0,215	0,182	0,205	0,172	0,192	0,1905
	2	11:20	92	0,195	0,186	0,208	0,194	0,207	0,209	0,199	0,203	0,2001
	3	1:20	55	0,300	0,249	0,226	0,248	0,261	0,246	0,256	0,268	0,2568
	4	3:20	17	0,265	0,260	0,254	0,251	0,280	0,248	0,278	0,249	0,2606
Ap020	1	9:50	29	0,204	0,191	0,200	0,204	0,194	0,191	0,215	0,201	0,2000
	2	11:50	30	0,255	0,261	0,266	0,266	0,272	0,271	0,269	0,271	0,2664
	3	1:50	28	0,204	0,236	0,215	0,212	0,210	0,211	0,213	0,211	0,2140
	4	3:50	28	0,246	0,252	0,263	0,260	0,255	0,264	0,269	0,257	0,2583

Ap021	1	10:53	85	0,329	0,414	0,415	0,461	0,457	0,356	0,362	0,360	0,3943
	2	12:53	28	0,405	0,498	0,488	0,525	0,495	0,538	0,517	0,564	0,5038
	3	14:53	70	0,362	0,358	0,366	0,372	0,345	0,375	0,330	0,370	0,3598
	4	16:53	49	0,410	0,432	0,386	0,396	0,406	0,413	0,401	0,397	0,4051
Ap022	1	11:05	100	0,352	0,329	0,452	0,404	0,385	0,390	0,386	0,389	0,3859
	2	1:05	90	0,462	0,492	0,459	0,466	0,452	0,487	0,457	0,432	0,4634
	3	3:05	80	0,365	0,340	0,335	0,382	0,354	0,371	0,373	0,337	0,3571
	4	5:05	95	0,445	0,452	0,437	0,430	0,412	0,424	0,380	0,435	0,4269

## Anexo 6: Carta de aprobación de Comité de Ética



La Molina, 24 de setiembre de 2019.

Oficio N° 678- 2019 – CIEI-FMH-USMP

Señorita  
**Escarlet Inés Cerón Uribe**  
Alumna  
Facultad de Medicina Humana de la USMP  
Presente. -

Ref.: Proyecto de Investigación Titulado: "Influencia de la edad sobre la concentración urinaria de la cafeína en mujeres sanas de la Facultad de Medicina de la Universidad San Martín de Porres el año 2018-2019"

De mi consideración:

Es grato expresarle mi cordial saludo y en atención a la carta recibida por, **Escarlet Inés Cerón Uribe**; alumna de pregrado de nuestra Facultad, quien solicita la revisión de la enmienda al proyecto titulado: "*Influencia de la edad sobre la concentración urinaria de la cafeína en mujeres sanas*", inicialmente aprobado el 30 de octubre de 2017 mediante el Oficio No. 959-CIEI-FMH.USMP.

Sobre el particular, informarle que, en cumplimiento de las buenas prácticas clínicas y la legislación peruana vigente en materia de investigación científica en el campo de la salud, el Comité de mi presidencia, en la sesión del **23 de setiembre evaluó y aprobó** el siguiente documento:

- Proyecto de Investigación Titulado: "Influencia de la edad sobre la concentración urinaria de la cafeína en mujeres sanas de la Facultad de Medicina de la Universidad San Martín de Porres el año 2018-2019"

Es cuanto informo a usted para su conocimiento y fines que corresponda.

Atentamente,

  
**Dr. Amador Vargas Guerra**  
Presidente  
Comité Institucional de Ética en Investigación  
de la Facultad de Medicina Humana de la  
Universidad San Martín de Porres

Facultad de Medicina Humana  
Alameda del Corregidor N° 1517 Urb. Sirius