

Efectos del cambio a café filtrado sobre los niveles séricos de colesterol

Jesús Gil Roales-Nieto*

Universidad de Almería, España

Emilio Moreno San Pedro

Universidad de Huelva, España

Ana Gil Luciano

Consejería de Sanidad, Comunidad Autónoma de Madrid, España

José Luis Blanco Coronado

Hospital Vithas Virgen del Mar, España

ABSTRACT

A Reversal Study on the Effects of Change to Filtered Coffee on Serum Cholesterol Levels. Unfiltered coffee consumption has been associated to the increase in serum cholesterol levels. The aim of this population study was to verify if the change in the type of coffee consumed from unfiltered to filtered produces effects on the serum cholesterol levels of the participants. The sample was formed of 30 volunteers (9 men) with no health problems (age range= 18-47; average= 28.2; SD= 8.8). The study was structured according to an A-B-A reversible design with simultaneous replications between subjects. During the Baseline and Reversion phases (A), participants consumed unfiltered coffee in their usual way, while in the Intervention Phase (B) they consumed only filtered coffee. Participants were divided into two subgroups according to their serum level of cholesterol LDL at Baseline Phase (resulting in a subgroup formed by 16 participants with LDL <115 mg/dL, and a subgroup formed by 14 participants with LDL \geq 115 mg/dL). Results indicated that 90% of participants showed decrease in their serum cholesterol LDL level at the end of the Intervention Phase contingent to coffee change with an increase in their serum cholesterol LDL level at the end of the Reversion Phase when they returned to consuming unfiltered coffee. Also a change in serum cholesterol HDL level was shown by 93% of participants, with an increase in serum cholesterol HDL level contingent on the change to filtered coffee and a decrease when they return to consume unfiltered coffee. The implications of these findings and the limitations of the study are discussed.

Key words: coffee consume, filtered coffee, cafestol, kahweol, hypercholesterolemic effect.

How to cite this paper: Roales-Nieto JG, Moreno San Pedro E, Gil Luciano A y Blanco Coronado JL (2019). Efecto del cambio a café filtrado sobre los niveles séricos de colesterol [A Reversal Study on the Effects of Change to Filtered Coffee on Serum Cholesterol Levels]. *International Journal of Psychology & Psychological Therapy*, 19, 3, 291-310.

Novedad y relevancia

¿Qué se sabe sobre el tema?

- El café es la bebida de mayor consumo en el mundo, por lo que resultan de interés sus posibles efectos sobre la salud, tanto positivos como negativos.
- Numerosos estudios han informado del efecto hipercolesterolémico del consumo de café no filtrado.
- Estudios experimentales han establecido que el efecto hipercolesterolémico del consumo de café no filtrado es debido a la ingestión de los diterpenos cafestol y kahweol que, sin embargo, son retenidos por los filtros de papel.

¿Qué añade este artículo?

- El cambio desde el consumo de café no filtrado a filtrado, se asocia a un descenso en los niveles séricos de colesterol LDL y un incremento en los niveles séricos de colesterol HDL.
- La reversión al consumo de café no filtrado produce un incremento en los niveles séricos de colesterol LDL y una disminución de los niveles séricos de HDL que retornan, en ambos casos, a niveles similares a los basales del estudio.

* Correspondencia: Jesús Gil Roales-Nieto, Email: jgil@ual.es o Emilio Moreno San Pedro, Email: emilio.moreno@dpsi.uhu.es. **Agradecimientos:** los autores agradecen a la *Compañía Internacional de Café* (COFESA) la ayuda que hizo posible la realización de este estudio.

Los factores de riesgo relacionados con el comportamiento son un importante tópico de investigación en Psicología de la Salud (p.ej., Gil Roales-Nieto, 2004). Hay numerosos factores de riesgos relacionados con la alimentación, entre los que se encuentran el consumo de bebidas con efectos sobre el comportamiento. El consumo de bebidas con efectos estimulantes es un tipo de comportamiento alimentario generalizado, y entre las bebidas de mayor consumo están las que aportan cafeína, especialmente los preparados de café. La bebida resultante de la preparación del café es una compleja mezcla que contiene más de un millar de diferentes componentes que incluye hidratos de carbono, lípidos, compuestos nitrogenados, vitaminas, minerales, alcaloides y fenoles (p.ej., Higdon y Frei, 2006; Spiller, 1998). En tanto el café es la bebida de mayor consumo en el mundo, resulta de interés el estudio de sus posibles efectos sobre la salud, tanto positivos como negativos (p.ej., Gökçen y Şanlıer, 2019; Ranheim y Halvorsen, 2005; Roales-Nieto, Moreno San Pedro, Gil Luciano y Blanco, 2004).

Desde que se relacionó por primera vez el consumo de café con una elevación de los niveles de colesterol sérico (Little, Shanoff, Csima y Yano, 1966; Thelle, Arnesen y Førde, 1983), se ha analizado extensa e intensamente dicha relación. Pronto se comprobó que la variable que explica este efecto hipercolesterolémico del café no es tanto el contenido de cafeína, sino la presencia en la bebida consumida de dos alcoholes diterpénicos exclusivos del café, conocidos como *cafestol* y *kahweol* (Aro, Kostianen, Huttunen, Seppala y Vapaatalo, 1985; Bak y Grobbee, 1991; Beynen, Weusten-van der Wouw, de Roos y Kata, 1996; Gross, Jaccaud y Huggett, 1997; Heckers, Göbel y Kleppel, 1994; Mensink, Lebbink, Lobbezoo, Wouw, Zock y Katan, 1995; Paoletti, Corsini, Tremoli, Fumagalli y Catapano, 1989; Sanders y Sandaradura, 1992; Urgert y Katan, 1997; van Dam, 2008). El cafestol ha sido reconocido como uno de los más potentes elevadores de los niveles de colesterol en la dieta humana, pues ha llegado a establecerse (Ricketts, 2007) que la ingesta durante cuatro semanas de 10 mg de cafestol puede aumentar los niveles séricos de colesterol sobre un 8-10%.

Numerosos estudios epidemiológicos de revisión y estudios controlados aleatorios han mostrado consistentemente un relación entre consumo de café y aumento en el riesgo cardiovascular (p.ej., Azevedo y Barros, 2000; Agudelo *et alii*, 2016; Grioni *et alii*, 2015; Happonen, Voutilainen y Salonen, 2004; Klatsky, Friedman y Armstrong, 1990; LaCroix, Mead, Liang, Bedell y Pearson, 1986; Loomba, Aggarwal y Arora, 2016; Majer *et alii*, 2005; Nilsson, Wennberg, Lindahl, Eliasson, Jansson y Van Guelpen, 2010; Nordestgaard y Nordestgaard, 2016; Penson, Serban, Ursoniu, Banach y LBM, 2017; Rodrigues y Klein, 2006; Ruiz, Armadans, Vaqué, Rosselló, Jaume y Chacón, 1995; Sofi, Conti, Gori, Eliana Luisi, Casini, Abbate y Gensini, 2007; Stensvold, Tverdal y Jacobsen, 1996; Wu, Ho, Zhou, Ling, Chen, Wang y Cheng, 2009; Thelle y Strandhagen, 2005; Tverdal, Stensvold, Solvoll, Foss, Lund-Larsen y Bjartve, 1990). Específicamente, Panagiotakos, Pitsavos, Chrysohoou, Kokkinos, Toutouzas y Stefanadis (2003) evaluaron la asociación entre consumo de café y riesgo de síndrome coronario agudo, en una muestra aleatoria de 848 pacientes con enfermedad coronaria y 1078 controles sin trastornos cardiovasculares, encontrando una asociación en forma de J entre consumo de café y riesgo de desarrollar síndrome coronario agudo, con odds ratios de 0,69 (95% CI, 0,50-0,86), 1,56 (95% CI, 1,10-2,34) y 3,10 (95% CI, 1,82-5,26), respectivamente, comparando consumo moderado (<300 mL/día), alto (300-600 mL/día) y muy alto (>600mL/día), con no consumo, después de controlar todas las variables alternativas.

Sin embargo, otros estudios han informado no encontrar relación entre consumo de café y riesgo cardiovascular (p.ej., Kleemola, Jousilahti, Pietinen, Vartiainen y

Tuomilehto, 2000; López *et alii*, 2006; Meguro, Hasumura y Hase, 2013; Mostofsky, Rice, Levitan y Mittleman, 2012; O'Keefe, Bhatti, Patil, DiNicolantonio, Lucan y Lavie, 2013; Riksen, Rongen y Smits, 2009; Rosner, Akesson, Stampfer y Wolk, 2007; Sesso, Gaziano, Buring, Hennekens, 1999; van Woudenberg *et alii*, 2008). E incluso en los últimos años parece haberse centrado la atención en estudios que muestren los posibles efectos beneficiosos para la salud del consumo moderado de café (p.ej., López García, Rodríguez Artalejo, Rexrode, Logroscino, Hu y van Dam, 2009; Machado Miranda, Steluti, Fisberg y Marchioni, 2017). De forma que los posibles beneficios y/o riesgos del consumo de café para el sistema cardiovascular permanecen en controversia.

Continúa la búsqueda de los mecanismos básicos que expliquen el aumento del riesgo asociado a las diferentes formas de consumo de café, que tienen como consecuencia ingestas diferenciales en alcoholes diterpénicos, habiéndose investigado múltiples vías de acción y propuesto una variedad de hipótesis explicativas (p.ej., de Roos, Caslake, Stalenhoef *et alii*, 2001; de Roos y Katan, 1999; Halvorsen, Ranheim, Nenseter, Huggett y Drevon, 1998; Hofman, Weggemans, Zock, Schouten, Katan y Princen, 2004; Post, de Roos, Vermeulen *et alii*, 2000; Ranheim y Halvorsen, 2005; Ricketts, Boekschoten, Kreeft *et alii*, 2007; Rustan, Halvorsen, Huggett, Ranheim y Drevon, 1997; Strandhagen, Zetterberg, Aires *et alii*, 2004; Urgert, Essed, van der Weg, Kosmeijer-Schuil y Katan, 1997; Urgert, Kosmeijer-Schuil y Katan, 1996; van Tol, Urgert, de Jong-Caesar *et alii*, 1997).

El estudio de Urgert, van der Weg, Kosmeijer-Schuil, van de Bovenkamp, Hovenier, y Katan (1995) mostró la relación entre el modo de preparación del café y el contenido en cafestol y kahweol de la bebida resultante, y numerosos estudios han encontrado que el consumo de café no filtrado produce una elevación de las concentraciones de colesterol sérico, mientras que el consumo de café filtrado no parece producir elevaciones de colesterol significativas (p.ej., Ahola, Jauhiainen y Aro, 1991; Arnesen, Førde y Thelle, 1984; Aro, Teirilä y Gref, 1990; Aro, Tuomilehto, Kostainen, Uusitalo y Pietinen, 1987; Bak y Grobbee, 1989; Cai, Ma, Zhang, Liu y Wang, 2012; Carson, Caggiula, Meilahn, Matthews y Kuller, 1994; Førde, Knutsen, Arnesen y Thelle, 1985; Fried, Levine, Kwiterovich *et alii*, 1992; Grundy, 1995; Lindahl, Johansson, Huhtasaari, Hallmans y Asplund, 1991; Onuegbu y Agbedana, 2001; Rosmarin, Applegate y Somes, 1990; van Dusseldorp, Katan, van Vliet, Demacker y Stalenhoef, 1991; Zock, Katan, Merkus, van Dusseldorp y Harryvan, 1990).

Este efecto hipercolesterolémico del consumo de café no filtrado ha sido claramente vinculado a la acción de los alcoholes diterpénicos cafestol y kahweol, constituyentes naturales presentes en los granos del café, que se liberan durante la preparación de la bebida. Mientras que los filtros de metal no retienen estos diterpenos, sí lo hacen los filtros de papel (Bae, Park, Im y Song, 2014; Ratnayake, Hollywood, O'Grady y Stavric, 1993). En un estudio de revisión Jee, He, Appel, Whelton, Suh y Klag (2001) informaron haber encontrado una relación ($p < .01$) dosis-respuesta entre consumo de café y Colesterol Total (cT) y Colesterol LDL (cLDL). De forma que el incremento en los niveles séricos de lípidos fue mayor en los participantes con hiperlipidemia y en estudios sobre consumo de café con caféina y café hervido, mientras que los estudios que usaron café filtrado mostraban muy poco incremento en los niveles séricos de colesterol. En otro estudio de revisión, Bonita, Mandarano, Shuta y Vinson (2007), después de analizar los estudios en animales y humanos centrados en el riesgo cardiovascular asociado al consumo de café, concluyeron que sólo el consumo de "más de 6/7 tazas por día de café hervido no filtrado es perjudicial para el corazón como resultado del

aumento relacionado con la dosis de los niveles de colesterol total y colesterol LDL, debido a los diterpenos” (p. 196).

Sin embargo, a pesar de que numerosos estudios han mostrado que el café filtrado no incrementa los niveles séricos de colesterol (i.e., Ahola *et alii*, 1991; Aro *et alii*, 1987; Bak y Grobbee, 1989; Førde *et alii*, 1985; Lindahl *et alii*, 1991; Montero, Talón y Sánchez, 1999; Ratnayake *et alii*, 1993; Rosmarin *et alii*, 1990; van Dusseldorp *et alii*, 1991), otros han encontrado resultados contradictorios, informando que el consumo de café filtrado resulta en incrementos en los niveles plasmáticos de colesterol más bajos pero significativos (i.e., Christensen, Mosdøl, Retterstol, Landaas y Thelle, 2001; Corrêa, Rogero, Mioto, Tarasoutchi, Tuda, César y Torres, 2013; Fried *et alii*, 1992; Karabudak, Türközü y Köksal, 2015; Strandhagen y Thelle, 2003; Wei, Macera, Hornung y Blair, 1995). Así pues, permanece abierta la controversia acerca de si el café filtrado es realmente una forma de consumo más saludable que los cafés no filtrados. Se han argumentado ciertas razones para intentar explicar estos controvertidos resultados, especialmente las importantes limitaciones de algunos de los estudios, como por ejemplo, el pequeño número de participantes, la ausencia de datos de adherencia a los protocolos, el control de variables, etcétera (i.e., Fried *et alii*, 1992).

Otros estudios se han centrado en analizar el impacto de la abstención de café sobre los niveles de colesterol sérico. Por ejemplo, Førde *et alii* (1985) encontraron que las concentraciones de colesterol cayeron significativamente en los 33 participantes hipercolesterolémicos que participaron en su estudio y se abstuviere de consumir café durante 10 semanas, incrementándose cuando una parte de ellos reinició el consumo de café no filtrado, pero se mantuvieron en los participantes que reiniciaron el consumo de café filtrado. También ciertas características propias al modo de preparación del café filtrado pueden afectar los resultados (por ejemplo, la dosis de café puede variar mucho, la calidad del papel del filtro también puede variar, el tipo de café empleado, etc.). El estudio que se presenta persigue comprobar si el cambio en el tipo de café consumido, desde no filtrado a filtrado afecta los niveles de colesterol sérico, empleando una forma de preparación de café filtrado que permite controlar la dosis, el tipo de café y la calidad del filtro, cuya eficacia en la retención de los diterpenos cafestol y kahweol ha sido experimentalmente probada (Ruiz del Castillo, Herráiz y Blanch, 1999) habiéndose encontrado que la bolsa de papel que se utilizó en este estudio retiene hasta el 87% de cafestol y el 94% de kahweol.

Así pues, el propósito principal del estudio es comprobar si el cambio de consumo del café habitual desde expreso a filtrado, reduce los factores de riesgo cardiovasculares disminuyendo los niveles séricos de lípidos. El control de la dosis de café y de la presencia de diterpenos en la bebida consumida se garantiza al disponer una forma de preparación del café que experimentalmente ha demostrado la ausencia de diterpenos (Ruiz del Castillo *et alii*, 1999). Se trataría de comprobar los efectos del cambio del tipo de café consumido sobre los niveles séricos de lípidos, controlando en lo posible la incidencia de otros cambios en variables asociadas al riesgo cardiovascular (por ejemplo, cambios en la alimentación, consumo de alcohol y/o tabaco, patrones de actividad física y estrés).

MÉTODO

Participantes

Se seleccionó una muestra de participantes entre los voluntarios que acudieron al anuncio público sobre un estudio acerca de los efectos del consumo de café. Para poder participar en el estudio había que cumplir como requisitos de inclusión: (a) consumir diariamente tres o más tazas de café no filtrado en cualquiera de sus formas; (b) comprometerse a mantener durante todo el estudio un consumo diario de café constante en número de tazas/día, y no introducir cambios importantes en la dieta habitual; (c) ausencia de diagnóstico previo de hiperlipidemia, trastornos gastrointestinales, renales, hepáticos, obesidad mórbida, diabetes o pancreatitis; (d) no estar tomando fármacos que pudieran afectar a los niveles séricos de colesterol; (e) aceptar realizar pruebas periódicas de los niveles séricos de colesterol total (cT), colesterol HDL (cHDL), colesterol LDL (cLDL) y triglicéridos.

Fueron preseleccionados 52 participantes. Se excluyó de la muestra final a una parte de los preseleccionados por diversos motivos (por ejemplo, no presentarse a la primera entrevista, no aceptar todas las condiciones del estudio, no completar todas las fases del estudio, marearse en la primera medición bioquímica, cancelar la participación por un viaje imprevisto, y obtener en la primera medición un nivel sérico de triglicéridos muy elevado -media de dos pruebas consecutivas, criterio de Miyake, Kono, Nishiwaki *et alii* (1999)). La muestra final estuvo formada por 30 participantes (9 hombres), rango de edad= 18-47 y promedio de 28,27 años ($DT= 8,8$). Todos los participantes firmaron un protocolo de aceptación informada.

Medidas

Actividad física. En la entrevista inicial se preguntó a los participantes acerca de su *patrón usual de actividad física* (definida como cualquier tipo de ejercicio físico no ocupacional realizado al menos una vez por semana) durante los últimos tres meses, de acuerdo a los niveles de actividad física escalados por Panagiotakos, Pitsavos, Chrysohoou, Kokkinos, Toutouzias y Stefanadis (2003) en términos cualitativos como *Ligero* (pasear, bicicleta estática o similar, estiramiento ligero...), *Moderado* (caminar rápido, bicicleta en trayectos ligeros, nadar con moderado esfuerzo...), *Vigoroso* (e.g., caminar rápidamente distancias largas, running, ciclismo en carretera o campo, natación intensa...), y *Físicamente Inactivo* (ningún ejercicio físico no ocupacional).

Fumar. El *status* de fumador se evaluó estableciendo si el participante era *fumador actual*, *exfumador* (participantes que habían dejado de fumar hace más de 1 año), o *no fumador*.

Cuestionario sobre Consumo de Café (CCC). Evaluó el consumo habitual de café de los participantes. Explora el método de elaboración del café (expreso, hervido, cafetera individual, etc.), el tamaño de la taza, tipo específico de café, número diario de tazas, contexto (i.e., bar, restaurante, hogar, máquina de café, etcétera).

Cuestionario de Hábitos Alimenticios (CHA). Los hábitos de alimentación fueron medidos por medio de un cuestionario que recogía información sobre la dieta habitual.

Nivel de Estrés diario. Medido a través de la versión española del CED-44 (Santed, Sandín y Chorot, 1991), que consta de 44 ítems que hacen referencia a diversas situaciones o sucesos de la vida diaria a los que el participante puntúa en una escala desde nada negativos (1) hasta muy negativos (5).

Niveles séricos de lípidos. En el Laboratorio de Psicología de la Salud de la Universidad de Almería, se tomaron muestras de sangre capilar para medir (mediante un Sistema Reflotron®, Roche Diagnostic) los niveles séricos de cT mg/dL, cHDL y triglicéridos en mg/dL; los niveles séricos de cLDL en mg/dL, se calcularon de acuerdo a la *ecuación Friedewald* ($cLDL = CT - HDL - (Trig/5)$) (Friedewald, Levy y Fredrickson, 1972).

Sin embargo, en los resultados sólo se utilizarán las medidas de cLDL y cHDL por su mayor relevancia como indicadores de riesgo (Piepoli, 2016).

Para controlar posibles fuentes de variación de los niveles de colesterol, se pidió a los participantes que informasen detalladamente sobre los cambios en sus rutinas diarias que pudieran afectar los resultados del estudio, y que incluían cambios en la alimentación, en el consumo de café, en actividad física, así como la ocurrencia de eventos estresantes o enfermedades. La evaluación de los posibles cambios se realizó mediante una entrevista protocolizada en la que se preguntaba a los participantes sobre los cambios o novedades habidos en cada una de estas facetas, que se llevó a cabo en cada una de las sesiones que conformaron el inicio de las diferentes fases del procedimiento. Se observaron, en todo momento, las normas de seguridad preceptivas para estudios que requieran el empleo de fluidos orgánicos, y de destrucción de materiales potencialmente contaminantes o infecciosos, y el estudio fue informado positivamente por el comité de ética correspondiente.

Diseño y Procedimiento

El estudio se estructuró en un diseño A-B-A reversible de replicación simultánea entre sujetos (Barlow y Hersen, 1984; Sidman, 1960), que elimina la fuente de variabilidad que supone el propio sujeto y refuerza las garantías contra las amenazas a la validez interna. El diseño implica la aplicación y posterior retirada de la variable independiente (en este caso, el tipo de café consumido) y permite establecer que las variaciones en las medidas se deben a la aplicación de la variable independiente y no a otras variables extrañas que pudieran estar influyendo. Además, utilizar réplicas del diseño con más de un sujeto aumenta el poder de generalización de los resultados, favoreciendo la validez externa del estudio. Igualmente, de acuerdo a los criterios de la guía europea de prevención en salud cardiovascular en la práctica clínica (Piepoli, 2016) que consideran como nivel deseable de cLDL en personas de bajo riesgo un nivel sérico inferior a 115 mg/dL, se dividió a los participantes, a efectos de análisis de los resultados, en dos subgrupos en función de sus niveles de cLDL a nivel basal, un subgrupo formado por los participantes que mostraron niveles séricos de cLDL considerados normales, y un subgrupo formado por los participantes que mostraron niveles séricos de cLDL superiores al límite normal. A su vez, a fin de valorar el impacto de la intervención sobre los niveles de cHDL, se consideraron niveles aceptables aquellos por encima de 40 mg/dL en hombres y 45 mg/dL en mujeres (Piepoli, 2016).

El procedimiento contuvo, para todos los participantes, las siguientes fases (ver resumen en tabla 1):

Fase de Entrevista y Evaluación Inicial (Fase EEI). En la sesión inicial se entregó el protocolo de información y aceptación de participar en el estudio, que implicaba el compromiso de cumplir las condiciones del estudio. Cada participante cumplimentó los cuestionarios y se tomaron muestras de sangre para las medidas bioquímicas. El consumo usual de café se evaluó mediante el cuestionario CCC; el nivel de estrés diario se evaluó mediante el cuestionario CED-44; los hábitos de alimentación se evaluaron mediante el cuestionario CHA; el nivel de actividad física se obtuvo mediante un cuestionario que evaluaba las distintas opciones del sistema de clasificación de Panagiotakos *et alii* (2003), y se calculó el índice de masa corporal (IMC) de cada participante. Finalmente, se indicó a los participantes que mantuvieran sin cambios sus hábitos de alimentación, ejercicio físico y consumo de alcohol, tabaco y café, informando al investigador de los cambios que pudieran haber sobrevenido.

Fase de Línea Base (Fase LB). Constaba de tres sesiones con períodos intersesión de cuatro semanas. En la sesión inicial de esta Fase, se recordó a los sujetos que mantuvieran sus hábitos cotidianos de alimentación, ejercicio físico y consumo de alcohol, tabaco y café, y que informasen detalladamente de los cambios que pudieran haber tenido lugar desde la última sesión, así como el número promedio de cafés tomados diariamente. En cada sesión, tras solicitar información sobre cualquier incidencia o cambio en las rutinas de vida desde la sesión anterior, se tomaron muestras de sangre capilar.

Fase de Intervención (Fase I). Completadas las sesiones de la fase anterior, en la primera sesión de esta fase se instruyó la manera de preparar el café filtrado utilizado en el estudio para conseguir el mejor resultado en aroma y sabor, y proporcionándose una breve instrucción escrita del método. Igualmente, se enfatizó la conveniencia de que no hubiera cambios en sus hábitos cotidianos y la necesidad de informar detalladamente de los cambios que pudieran acontecer. Se proporcionó a los participantes las siguientes instrucciones:

“Ha finalizado la primera parte del estudio y comenzamos una nueva fase. Ha llegado el momento de cambiar el tipo de café que usted consume por el que le vamos a entregar ahora. Recuerde que, a partir de este instante y hasta nuevo aviso, no debe tomar otro café que no sea éste. Esto es muy importante. Si no le gusta o simplemente prefiere seguir con su café habitual, díganoslo y, sin ningún problema, terminará su participación en el estudio. Si se compromete a seguir, debe ser bajo la estricta condición de tomar *este café y sólo este café*. También es muy importante que lo consuma de la misma forma que tomaba café habitualmente (solo o con leche, con o sin azúcar, etc.). Igualmente, siga tomando este café en los momentos y cantidades que consumía su café diariamente. Debe procurar seguir con sus rutinas cotidianas, dieta y actividades acostumbradas. En resumen, lo único que debe cambiar es el tipo de café que consume.”

A continuación se facilitaba a los participantes los sobres de café que habrían de consumir hasta la próxima sesión, de acuerdo a la tasa diaria mostrada en línea base por cada participante, informándoles que podían solicitar más sobres si agotaban los asignados antes de la próxima cita. El café que los participantes consumieron durante esta fase (*Cafefusión*) se les entregó en sobres individuales preparados por la empresa *Compañía Internacional de Café SA* (que contenían una bolsita de papel semejante en su aspecto a las utilizadas para infusiones). La bolsita contenía 6,5 gramos de café molido natural tipo *arábica*. La caja y los sobres llevaban impresas instrucciones para la preparación de la bebida, instrucciones que se repasaban con los participantes para garantizar una correcta preparación. Se advirtió a cada participante que debía informar al investigador si, en alguna ocasión, tomaban cualquier otro tipo de café distinto al facilitado. La fase tuvo tres sesiones con período intersesiones de cuatro semanas. En cada sesión se solicitó información sobre cualquier incidencia o cambio en las rutinas de vida que hubiera acontecido desde la sesión anterior, y se tomaron muestras de sangre para las medidas bioquímicas. En la tercera sesión, tras la obtención de la muestra de sangre, se indicó a los participantes que no se les proporcionarían más bolsas de café, y que debían volver a consumir su café habitual manteniendo sus hábitos cotidianos.

Fase de Reversión (Fase R). La fase tuvo tres sesiones con período intersesiones de cuatro semanas. En cada sesión se solicitó información sobre cualquier incidencia o cambio en las rutinas de vida que hubiera acontecido desde la sesión anterior, y se tomaron muestras de sangre para las medidas bioquímicas. En la primera sesión de esta fase, se proporcionó a los participantes la siguiente instrucción:

“Ha finalizado usted la segunda fase del estudio y comienza una nueva fase. Ha llegado el momento de volver a consumir el tipo de café que usted habitualmente consumía en la forma en la que lo hacía. Debe procurar seguir con sus rutinas cotidianas, dieta y actividades acostumbradas.”

En la tercera sesión, tras la obtención de la muestra de sangre, se indicó a los participantes que había finalizado el estudio, respondiendo a todas sus preguntas sobre el mismo, y agradeciéndoles su participación.

Tabla 1. Fases del diseño A-B-A.

Fases	CONDICIONES Acciones e instrucciones	Medidas
Entrevista y Evaluación Inicial (EEI)	Evaluación inicial Instrucciones	CCC CED-44 CHA IMC
Línea base (LB) 12 semanas	Consumo usual de café no filtrado Instrucciones	Muestra 1 Muestra 2 Muestra 3
Intervención (I) 12 semanas	Consumo de café filtrado Instrucciones	Muestra 4 Muestra 5 Muestra 6
Reversión (R) 12 semanas	Regreso al consumo usual de café no filtrado Instrucciones	Muestra 7 Muestra 8 Muestra 9

Nota: Muestra= muestras de sangre para determinación de los niveles séricos de lípidos.

Análisis de datos

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables, expresando las variables cualitativas en porcentaje y número absoluto y las variables cuantitativas en medias y desviaciones típicas (DT), mediana y rango intercuartílico. Se llevó a cabo el test de normalidad Shapiro-Wilk, para determinar si las variables dependientes, los niveles de cLDL y cHDL, presentaban una distribución normal, con el objetivo de determinar las pruebas a utilizar en las comparaciones de medias; decidiéndose llevar a cabo la prueba de Friedman no paramétrica para comparación de medidas repetidas (k muestras). Para la comparación por pares de medias se llevó a cabo la prueba de Wilcoxon, aplicando la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples ($p = .05/2$, que corresponde a una $p = .025$). Estos análisis se realizaron tanto para la muestra total como por subgrupos según los distintos factores (sexo, nivel de estrés, nivel de actividad física y consumo de tabaco) así como los subgrupos de cLDL dentro de la normalidad clínica y de cLDL superior a la normalidad, y en igual manera para los subgrupos de cHDL.

RESULTADOS

En la tabla 2 se muestra el resumen de datos sociodemográficos de los participantes y los resultados grupales de la Evaluación Inicial. Ningún participante informó cambios de importancia en sus hábitos de alimentación y patrón de actividad o niveles de estrés que pudieran haber afectado a sus niveles séricos de colesterol, a lo largo de todo el estudio. Igualmente, los análisis indicaron la falta de diferencias significativas en función de las variables sociodemográficas en los efectos del cambio de modo de preparación del café sobre los niveles lipídicos.

En la tabla 3 se muestran los resultados de los participantes en cHDL y cLDL (mg/dL) en las tres fases del estudio, tomando como referencia la última medida de cada fase que tuvo lugar en las muestras 3, 6 y 9 (ver tabla 1). Se observa que 27 de los 30 participantes (90%) mostraron descensos en sus niveles séricos de cLDL al final de la fase de Intervención. Niveles que en todos los casos se incrementaron cuando volvieron a consumir café no filtrado en la fase de Reversión. También se observaron cambios en sentido contrario en los niveles séricos de cHDL en 28 de los 30 participantes (93%), que mostraron un incremento en el nivel sérico de HDL en la fase de Intervención y un descenso cuando volvieron a consumir su café habitual no filtrado en la fase de Reversión. La tabla 3 también muestra los porcentajes de cambio en los niveles de cHDL y cLDL (+ = aumento; - = disminución) entre todas las fases y todos los participantes.

Tabla 2. Datos sociodemográficos de la muestra final de participantes y de Evaluación Inicial (N= 30).

Sexo	Mujeres	70%
	Hombres	30%
Edad	Rango	18-47
	Media (DT)	28,27 (8,8)
	Mediana	25
	Rango intercuartílico	21-34,25
Consumo diario de café	3 tazas	60%
	4-5 tazas	34%
	6-7 tazas	6%
Años consumiendo café	Media (DT)	10,23 (6,58)
	Mediana	7,5
	Rango intercuartílico	5-15
Índice Masa Corporal	Media (DT)	26,02 (2,77)
	Mediana	26,29
	Rango intercuartílico	23,23-28,24
Fumar	No fumadores	43,3%
	Fumadores	56,7%
Nivel informado de actividad física	Vigoroso	6,7%
	Moderado	30%
	Ligero	40%
	Inactivo	23,3%
Nivel informado de estrés	Alto	0
	Moderado	53,3%
	Bajo	46,7%

Tabla 3. Resultados para todos los participantes en cLDL y cHDL séricos (mg/dL) en las tres fases del estudio (última medida en cada fase en las muestras 3, 6 y 9), y porcentajes de cambio en los niveles de cLDL y cHDL interfases.

Código	cLDL					cHDL				
	LB mg/dL	I mg/dL	cambio LB-I	R mg/dL	cambio I-R	LB	I	cambio LB-I	R	cambio I-R
P2	107	93	-13%	105	+12,9%	42	50	+19%	42	-16%
P3	106	89	-16%	94	+5,5%	47	53	+12,7%	46	-13,2%
P4	79	65	-17,7%	77	+18,4%	43	59	+37,2%	53	-10%
P7	94	74	-21,3%	88	+18,9%	37	59	+59,4%	54	-8,4%
P8	138	76	-44,9%	113	+48,7%	58	70	+20,6%	54	-22,8%
P9	116	108	-6%	116	+7,4%	45	50	+11,1%	45	-10%
P10	138	131	-5%	143	+9,1%	46	50	+8,7%	47	-6%
P13	103	86	-16,5%	126	+46,5%	64	74	+15,6%	70	-5,4%
P14	179	160	-10,6%	194	+21,2%	50	59	+18%	54	-8,5%
P15	82	62	-24,3%	93	+50%	80	96	+20%	84	-12,5%
P16	85	85	0	99	+16,4%	48	57	+18,7%	51	-10,5%
P17	114	89	-21,9%	113	+26,9%	43	59	+37,2%	68	+15,2%
P18	154	158	+2,6%	155	-1,9%	21	24	+14,2%	24	0
P22	110	92	-16,3%	115	+25%	42	53	+26,2%	42	-20,7%
P24	166	151	-9%	179	+18,5%	49	56	+14,2%	44	-21,4%
P27	115	123	+6,9%	138	+12,2%	44	49	+11,3%	41	-16,3%
P30	189	167	-11,6%	199	+19,1%	50	52	+4%	37	-28,8%
P34	92	70	-23,9%	89	+27,1%	50	63	+26%	52	-17,4%
P35	85	72	-15,3%	85	+18%	69	74	+7,2%	67	-9,4%
P38	98	78	-20,4%	92	+17,9%	68	76	+11,7%	69	-9,2%
P39	181	166	-8,3%	191	+15%	39	41	+5,1%	38	-7,3%
P40	130	126	-3%	134	+6,3%	57	59	+4%	54	-8,5%
P41	92	81	-11,9%	94	+16%	54	61	+12,9%	52	-14,7%
P44	109	73	-33%	91	+24,6%	48	74	+54,1%	52	-29,7%
P45	158	149	-5,7%	159	+6,7%	36	38	+5,5%	35	-7,9%
P47	103	88	-14,5%	129	+46,6%	72	79	+9,7%	72	-8,8%
P48	143	121	-15,3%	138	+14%	30	45	+50%	37	-17,7%
P49	152	131	-13,8%	144	+9,9%	35	50	+42,8%	47	-6%
P50	130	116	-10,7%	132	+13,8%	32	37	+15,6%	34	-8,1%
P51	113	101	-10,6%	112	+10,9%	33	37	+12,1%	32	-13,5%

Notas: LB= Fase de Línea Base; cHDL= colesterol HDL; cLDL= colesterol LDL; I= Fase de Intervención; R= Fase de Reversion; += % de incremento interfases; -= % de disminución interfases.

El análisis de estos resultados indicó que, excepto los datos de cLDL I-R, el resto no seguía una distribución normal, por lo que se utilizaron pruebas no paramétricas para la comparación de medias. En la tabla 4 se muestran los descriptivos de media,

Tabla 4. Descriptivos y comparaciones de medidas para la muestra total en las tres fases del estudio.

	Media	DT	Mediana	Rango intercuartílico	p	
cLDL LB	122,03	31,37	113,50	97-145,25	.001	
cLDL I	105,93	33,12	92,50	77,5-131	LB-I	.001
cLDL R	124,57	34,34	115,50	93,75-143,25		I-R
cHDL LB	47,77	13,29	47	38,5-54,75	.001	
cHDL I	56,80	14,91	57	49,75-64,75	LB-I	.001
cHDL R	49,90	13,60	49	40,25-54		I-R

Notas: cHDL= colesterol HDL; cLDL= colesterol LDL; DT= desviación típica I= Fase de Intervención; LB= Fase de Línea Base; R= Fase de Reversión. Los descriptivos se expresan en mg/dL.

desviación típica, mediana y rango intercuartílico. Las comparaciones de medidas en la muestra total indicaron diferencias significativas en las medidas grupales de cLDL entre las fases LB e I ($p < .001$) y las fases de I y R ($p < .001$), e igualmente diferencias significativas en las medidas grupales de cHDL entre las fases LB e I ($p < .001$) y las fases de I y R ($p < .001$), así como en las comparaciones globales de las tres medidas en ambos indicadores (cLDL y cHDL).

La figura 1 muestra la gráfica de las variaciones promedio en cLDL para todos los participantes a lo largo del estudio. Se observan cambios importantes en el promedio en cLDL entre las fases del estudio, que en LB fue de 122,03 mg/dL ($DT= 31,37$), en la fase de Intervención descendió a 105,93 mg/dL ($DT= 33,12$), y en la fase de reversión se incrementó hasta 124,57 mg/dL ($DT= 34,34$). Las diferencias encontradas en las comparaciones resultaron significativas, tanto al comparar las tres medidas en global LB-I-R ($p < .001$), como al hacerlo por pares ($p < .001$).

cLDL

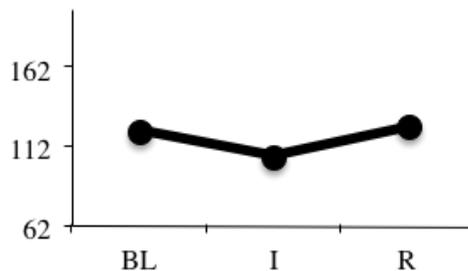


Figura 1. Cambios en el nivel promedio de cLDL entre las fases del estudio ($p < .001$).

Para determinar si el impacto de la intervención mostraba un efecto asociado o independiente a los niveles previos de cLDL, los resultados se analizaron en base a la distinción entre participantes con niveles de cLDL dentro de la normalidad o elevados, agrupándolos en un subgrupo de *nivel normal de cLDL* (< 115 mg/dL en LB) con 16 participantes (53,3% del total de la muestra); y otro de *nivel alto de cLDL* (≥ 115 mg/dL), con 14 participantes. La tabla 5 muestra los promedios de cLDL para cada de subgrupo y los cambios promedio interfases. Las diferencias encontradas en las comparaciones de ambos subgrupos resultaron significativas, tanto al comparar las tres medidas en global LB-I-R ($p < .001$), como al hacerlo por pares (ver tabla 5).

Tabla 5. Niveles promedio y porcentajes promedio de cambio de cLDL interfase, para los subgrupos de nivel normal y alto en cLDL.

Subgrupos		LB	I	R	
Promedios	Normal	cLDL <115 mg/dL	97,6	80,2	99,1
subgrupales (mg/dL)	Alto	cLDL ≥115 mg/dL	147,5	131,9	150,1
			LB-I	I-R	
Cambio promedio	Normal	cLDL <115 mg/dL	-17,8% (p= .001)	+23,5% (p <.001)	
subgrupales	Alto	cLDL ≥115 mg/dL	-10,6% (p= .003)	+13,8% (p= .001)	

Notas: cLDL= colesterol LDL; LB-I= Línea Base-Intervención; I-R= Intervención-Reversión. Los descriptivos se expresan en mg/dL.

El subgrupo de *cLDL normal* mostró un descenso en el nivel promedio de cLDL entre las fases de LB e I desde 97,6 mg/dL hasta 80,2 mg/dL (descenso del 17,8%), mientras el subgrupo de *cLDL alto* mostró descenso en el nivel promedio de cLDL desde 147,5 mg/dL hasta 131,9 mg/dL (descenso del 10,6%). Los resultados también indicaron la ocurrencia del efecto contrario en ambos subgrupos entre las fases de Intervención y Reversión, pues el subgrupo de *cLDL normal* mostró un incremento en el nivel promedio de cLDL desde 80,2 hasta 99,1 (lo que supone un incremento del 23,5%), mientras que el subgrupo de *cLDL alto* también mostró un aumento en el nivel promedio de cLDL desde 131,9 mg/dL a 150,1 mg/dL (incremento del 13,8%) tras la vuelta a consumo de café no filtrado.

Por otro lado, teniendo en cuenta el papel del cHDL, considerado un factor de protección de los trastornos cardiovasculares, la figura 2 muestra las variaciones promedio en cHDL para todos los participantes a lo largo del estudio. Fueron notorios los cambios entre las fases del estudio en el promedio de cHDL para todo el grupo de participantes, que en LB fue de 47,77 mg/dL ($DT= 13,29$), incrementándose en la fase de Intervención hasta 56,80 mg/dL ($DT= 14,91$), para reducirse hasta 49,90 mg/dL ($DT= 13,60$) en la fase de Reversión. Las diferencias encontradas en las comparaciones resultaron significativas, tanto al comparar las tres medidas en global LB-I-R ($p <.001$), como al hacerlo por pares ($p <.001$).

Igualmente, para determinar si el impacto de la intervención mostraba un efecto asociado o independiente a los niveles previos de cHDL, los resultados se analizaron en base a la distinción entre participantes con niveles de cHDL dentro de la normalidad o reducidos, agrupando a los participantes en un subgrupo de *nivel de cHDL normal* con 18 participantes (60% del total de la muestra) que cumplieran esa condición; y otro de *nivel de cHDL bajo* con 12 participantes. En la tabla 6 se indican los promedios

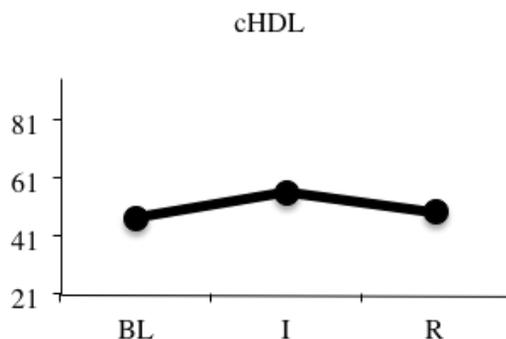


Figura 2. Cambios en el nivel promedio de cHDL entre las fases del estudio ($p <.001$).

de cHDL de cada uno de los subgrupos y los cambios promedio que se produjeron interfases. Las diferencias encontradas en las comparaciones de ambos subgrupos fueron significativas, tanto a nivel general al comparar las tres medidas en global LB-I-R ($p < .001$), como al comparar por pares ($p < .001$).

Tabla 6. Niveles promedio y porcentajes promedio de cambio interfase, para los subgrupos de nivel normal y bajo en cHDL.

Subgrupos		LB	I	R	
Promedios subgrupales (mg/dL)	Normal	cHDL ≥ 40 mg/dL hombres	51,9	61,1	52,5
		cHDL ≥ 45 mg/dL mujeres			
	Bajo	cHDL < 40 mg/dL hombres	36,1	44,1	40,5
		cHDL < 45 mg/dL mujeres			
		LB-I	I-R		
Cambios promedio subgrupales	Normal	cHDL ≥ 40 mg/dL hombres	+17,8% ($p < .001$)	-14,1% ($p < .001$)	
		cHDL ≥ 45 mg/dL mujeres			
	Bajo	cHDL < 40 mg/dL hombres	+22,18% ($p < .001$)	-8,14% ($p < .001$)	
		cHDL < 45 mg/dL mujeres			

Notas: cHDL= colesterol HDL; LB-I= Línea Base-Intervención; I-R= Intervención-Reversión.

El subgrupo de *nivel normal en cHDL* mostró un aumento en el nivel promedio de cHDL entre las fases de LB e I desde 51,9 mg/dL hasta 61,1 mg/dL (que supone un aumento del 17, 8%; $p < .001$); mientras que el subgrupo de nivel bajo en cHDL también mostró un aumento en el nivel promedio de cHDL desde 36,1 mg/dL hasta 44,1 mg/dL (aumento del 22,18%; $p < .001$). Igualmente, los resultados indicaron la ocurrencia del efecto contrario en ambos subgrupos entre las fases de Intervención y Reversión, puesto que el subgrupo de *nivel normal en cHDL* mostró un descenso en el nivel promedio de cHDL desde 61,1 mg/dL hasta 52,5 mg/dL (que supone un descenso del 14,1%; $p < .001$), mientras que el subgrupo de *nivel bajo en cHDL* también mostró un descenso en el nivel promedio de cHDL desde 44,1 mg/dL a 40,5 mg/dL (descenso del 8,14%; $p < .001$).

Por último, para analizar con mayor detalle los efectos de la intervención a nivel individual, se estableció un criterio de selección de los participantes que hubieran mostrado un *perfil de cambio saludable reversible* (descenso del nivel de cLDL combinado con el aumento del nivel de cHDL tras la Intervención, con posterior elevación del nivel de cLDL y descenso del nivel de cHDL tras la Reversión) que podría indicar el posible efecto beneficioso del cambio en el tipo de café. Los resultados indicaron que 26 participantes sobre el total de 30 (87%) mostraron este *perfil de cambio saludable reversible* ajustado a las fases del estudio, con descenso promedio en cLDL del 15,33% (rango -3% a -44,9%) entre las fases LB-I, y posterior aumento promedio del 20,31% (rango 5,5% a 50%) entre las fases I-R; a la vez que aumento promedio en cHDL del 20,13% (rango 4% a 59,4%) entre las fases LB-I, y descenso promedio del 13,5% (rango -5,4%-29,7%) entre las fases I-R.

DISCUSIÓN

La mayoría de los estudios realizados sobre los efectos del tipo de café consumido sobre los niveles de colesterol sérico, han sido epidemiológicos (p.ej., Aro, Pietinen, Uusitalo y Tuomilehto, 1989; Aro *et alii*, 1987; Pietinen, Aro, Tuomilehto, Uusitalo y Korhonen, 1990; Pietinen, Geboers y Kesteloot, 1988; Pietinen, Vartiainen, Seppanen, Aro y Puska, 1996; Thelle *et alii*, 1983; Thelle, Heyden y Fodor, 1987; Tuomilehto Tanskanen, Pietinen *et alii*, 1987). Nuestro estudio supone un acercamiento novedoso al

análisis de las relaciones entre consumo de café y niveles de colesterol al emplear un diseño reversible que permite atender tanto a los datos aportados por cada participante como al conjunto de ellos, mejorando el control de la validez interna y externa.

Los resultados más reveladores del estudio indican que la gran mayoría de los participantes lograron cambios favorables en sus niveles de lípidos séricos de manera contingente a la introducción de la nueva forma de preparación del café en la fase de Intervención, puesto que el 90% de los participantes mostró descenso de sus niveles de cLDL, y el 93% un incremento de sus niveles de cHDL. Puede concluirse que el cambio en el tipo de café consumido supuso mejoras apreciables en los patrones lipídicos de la gran mayoría de los participantes. Este efecto positivo del cambio a café filtrado se evidencia más claramente por efecto del diseño empleado, ya que los niveles séricos volvieron a valores similares a los mostrados en línea base, como consecuencia de la reversión al consumo del tipo de café no filtrado que cada participante consumía en origen. Lo que indica que la vuelta al consumo de café no filtrado repuso los niveles basales de lípidos mostrados por los participantes de este estudio en la primera evaluación.

Considerando los cambios en niveles séricos de colesterol asociados al cambio a café filtrado, resulta interesante estimar, aunque sólo sea de manera aproximada, los posibles beneficios que podrían suponer cambios en los niveles séricos de lípidos como los obtenidos por los participantes en este estudio. Con el cambio a café filtrado, los niveles promedio de cLDL experimentaron un rango de descensos mínimo del 3% y máximo del 44,9% considerando la muestra completa, con una media grupal del 13,7%, y con 20 participantes mostrando descensos superiores al 10%. Igualmente, los cambios en los niveles de cHDL asociados al cambio a café filtrado pueden considerarse de importancia para la salud, pues se incrementaron un mínimo del 4% y un máximo de 59,4%, con un promedio del 20,2%, y con 24 participantes mostrando aumentos superiores al 10%.

Estudios epidemiológicos prospectivos han señalado que por cada aumento de 5,8 mg/dL en las cifras de cLDL el riesgo de enfermedad coronaria se incrementa un 9% (p.ej., Lipid Metabolism-Atherogenesis Branch, 1984a, 1984b). Y de acuerdo al metanálisis publicado por Gordon *et alii* (1989), un incremento de 1 mg/dL en cHLC se asoció con reducciones significativas en las tasas de mortalidad por enfermedad cardiovascular del 3,7% en hombre y 4,7% en mujeres. Aplicado a los resultados de este estudio, con el cambio a café filtrado el riesgo relativo de padecer enfermedad coronaria se habría visto reducido (atendiendo a los cambios en los niveles de cLDL) en un mínimo del 1,66%, un máximo del 37,26% y un promedio del 14,77%. Si atendemos a que la gran mayoría de los participantes mostraron tanto descensos en sus niveles de cLDL (factor de riesgo cardiovascular) como aumentos en los niveles de cHDL (factor de protección cardiovascular), las posibles reducciones en el riesgo relativo de padecer enfermedad cardiocoronaria para la muestra de este estudio podrían considerarse importantes.

Por lo tanto, se hace posible concluir que nuestro estudio confirma que el consumo de café filtrado se asocia con una mejora en los niveles séricos de cLDL o cHDL. De hecho, sólo dos participantes mostraron incrementos menores de sus niveles de cLDL como consecuencia del cambio a café filtrado. Que en un caso fue insignificante (un incremento en cLDL de 4 md/dL después de la Fase I, 2,6%), y en el otro se registró un aumento del nivel de cLDL tanto al final de la fase de Intervención (+6.9%) como en la fase de Reversión (+12.2%), lo que eliminaría la posibilidad de que se deba a un efecto expresamente asociado al consumo de café filtrado. El estudio no permitió profundizar en las posibles razones de este hecho, pero se trata de un fenómeno aislado que sucedió en un solo participante.

En definitiva, como resultados más destacables de este estudio cabría señalar, (1) descensos apreciables en los niveles de cLDL contingentes al cambio de café consumido desde no filtrado a filtrado; (2) aumentos importantes en los niveles de cHDL contingentes al cambio en el tipo de café consumido; y (3) los efectos contrarios tanto para cLDL como cHDL como consecuencia de la retirada del café filtrado y la reversión a las condiciones de línea base. Es sabido que la forma de actuación de los diterpenos consiste, básicamente, en la elevación del cLDL y descenso del cHDL (p. ej., Bae *et alii*, 2014; Bonita *et alii*, 2007; Jee *et alii*, 2001; Ratnayake *et alii*, 1993), de ahí que los datos obtenidos en este estudio pueden entenderse como una inversión del efecto causado por cafestol y kahweol contingente al cambio en el tipo de preparación del café consumido.

Con ser importantes, los resultados de este estudio deben tomarse en su justa dimensión, sin olvidar que, en una sociedad hiperinformada y proclive a titulares inexactos sobre la salud y los hábitos de vida, conviene ser muy precavidos y valorar siempre los resultados de cualquier estudio sobre hábitos de salud a la luz de lo que permitan las limitaciones metodológicas de cada uno de ellos. En el presente estudio, un resultado deducible puede ser la confirmación, en línea con muchos otros estudios previos, de que el consumo de café no filtrado produce un aumento en los niveles séricos de cLDL, pero no parece demostrado que dicho nivel sea un aspecto que, por sí solo, deba ser señalado como inequívoco riesgo para la salud en todos los casos. Los participantes de este estudio con niveles de cLDL considerados médicamente como normales, muestran una reducción de sus niveles de cLDL cuando cambian al consumo de café filtrado e incrementan dichos niveles séricos cuando tras la fase de reversión vuelven a consumir su café no filtrado habitual. Pero nunca abandonan los límites considerados normales médicamente. Por lo tanto, los resultados de este estudio confirman la necesidad de estudiar con mayor detalle el efecto hipercolesterolémico del consumo de café filtrado, enfocando la atención hacia personas cuyos niveles séricos de lípidos puedan ser calificado como de riesgo para su salud, en tanto podrían ser lo más beneficiados con cualquier cambio en sus hábitos que llevara a una reducción de tal riesgo.

Tal como señalamos en la introducción, numerosos estudios no han encontrado relación entre consumo de café y riesgo cardiovascular (p.ej., Kleemola *et alii*, 2000; López *et alii*, 2006; Meguro *et alii*, 2013; Mostofsky *et alii*, 2012; O'Keefe *et alii*, 2013; Rixsen *et alii*, 2009; Rosner *et alii*, 2007; Sesso *et alii*, 1999; van Woudenberg *et alii*, 2008), y otros han llamado la atención en los posibles efectos beneficiosos para la salud de un consumo moderado de café (p.ej., López García *et alii*, 2009; Machado Miranda *et alii*, 2017). Los posibles beneficios y/o riesgos del consumo de café para el sistema cardiovascular permanecen en controversia y están lejos de ser claramente refrendados por los datos.

Los estudios hechos en condiciones mínimamente invasivas, como el que aquí se presenta, no permiten descartar totalmente los posibles efectos de otras variables que hayan podido actuar sobre los niveles séricos de cLDL y cHDL, al tratarse de estudios mínimamente invasivos y que pretenden no alterar las condiciones de vida habituales de los participantes, excepto en lo relativo a la forma de preparación del café que consumen. El control de los posibles cambios en la rutina de vida de los participantes se llevó a cabo mediante autoinformes. Sin embargo, los resultados similares mostrados por un elevado porcentaje de los participantes, que pueden considerarse repeticiones, hacen difícil sospechar que hayan podido producirse sesgos similares en los informes de forma generalizada. Igualmente, la estabilidad de las medidas a lo largo del tiempo

favorece la evidencia de que no se hayan producido sesgos en los informes que pudieran confundir los resultados, sin olvidar que un diseño reversible es una potente garantía de control del efecto de la variable independiente introducida en el estudio. Por otro lado, los resultados no han diferido cuando se analizaron divididos los participantes en subgrupos en función de sus niveles colesterolémicos ni otras variables.

Además, sólo ciertos cambios podrían afectar sensiblemente a los niveles séricos de lípidos. Uno de los más importantes son los cambios en la dieta con un incremento en el tipo de alimentos que alterase los niveles séricos de colesterol. Pero el hecho de que los cambios en colesterol sérico se ajusten a los cambios en el consumo de café en la gran mayoría de participantes, parece minimizar esta posibilidad.

Por último, una de las amenazas a la validez interna más potentes en los estudios sobre consumo de café en condiciones naturales, tiene que ver con la fuente de variabilidad que supone las diferencias en las formas de consumo y en las cantidades reales de café consumidas. En España existen muy variadas formas de consumir el café que hacen difícil precisar el consumo. Una manera de controlar esta variabilidad es hacer de cada sujeto su propio control y colocar el énfasis sobre el control de los efectos de la variable independiente en la reversibilidad del procedimiento, tal como se ha hecho en el presente estudio. Desde un punto de vista metodológico, el hecho de que los cambios se produjeran de forma contingente al cambio en el tipo de café suponen, de por sí, una comprobación de que los efectos puedan deberse al cambio en la variable independiente. La claridad de estos resultados potencia la necesidad de replicar y analizar con más detalle y en estudios controlados, los efectos de la forma de preparación del café consumido sobre los niveles séricos de colesterol.

REFERENCIAS

- Agudelo Ochoa GM, Pulgarín Zapata IC, Velásquez Rodríguez CM, Duque Ramírez M, Naranjo Cano M, Quintero Ortiz, Lara Guzmán OJ y Muñoz Durango K (2016). Coffee Consumption Increases the Antioxidant Capacity of Plasma and Has no Effect on the Lipid Profile or Vascular Function in Healthy Adults in a Randomized Controlled Trial. *The Journal of Nutrition*, 146, 524-531.
- Ahola I, Jauhiainen M y Aro A (1991). The hypercholesterolaemic factor in boiled coffee is retained by a paper filter. *Journal of Internal Medicine*, 230, 293-297. Doi: 10.1111/j.1365-2796.1991.tb00447.x
- Arnesen E, Førde OH y Thelle DS (1984). Coffee and serum cholesterol. *British Medical Journal*, 288, 1960.
- Aro A, Kostiaainen E, Huttunen JK, Seppala E y Vapaatalo H (1985). Effects of coffee and tea on lipoproteins and prostanoids. *Atherosclerosis*, 57, 123-128.
- Aro A, Pietinen P, Uusitalo U y Tuomilehto J (1989). Coffee and tea consumption, dietary fat intake and serum cholesterol concentration of Finnish men and women. *Journal of Internal Medicine*, 226, 127-132. Doi: 10.1111/j.1365-2796.1989.tb01367.x
- Aro A, Teirilä J y Gref CG (1990). Dose-dependent effect on serum cholesterol and apoprotein B concentrations by consumption of boiled, non-filtered coffee. *Atherosclerosis*, 83, 257-261. Doi: 10.1016/0021-9150(90)90171-E
- Aro A, Tuomilehto J, Kostiaainen E, Uusitalo U y Pietinen P (1987). Boiled coffee increases serum low density lipoprotein concentration. *Metabolism*, 36, 1027-1030. Doi: 10.1016/0026-0495(87)90021-7
- Azevedo A y Barros H (2000). Coffee and myocardial infarction: heterogeneity of an association in Portuguese men. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation*, 13:268-273. Doi: 10.1097/01.hjr.0000214604.53372.2b
- Bae JH, Park JH, Im SS y Song DK (2014). Coffee and Health. *Integrative Medicine Research*, 3, 189-191. Doi: 10.1016/j.imr.2014.08.002
- Bak AA y Grobbee DE (1989). The effect on serum cholesterol levels of coffee brewed by filtering or boiling. *New*

- England Journal of Medicine*, 321, 1432-1437. Doi: 10.1056/NEJM198911233212103
- Bak AA y Grobbee DE (1991). Caffeine, blood pressure, and serum lipids. *American Journal of Clinical Nutrition*, 53, 971-975.
- Barlow DH y Hersen M (1984). *Single Case Experimental Design*, New York: Pergamon Press.
- Beynen AC, Weusten-Van Der Wouw, De Roos B y Katan MB (1996). Boiled coffee fails to raise serum cholesterol in hamsters and rats. *British Journal of Nutrition*, 76, 755-764. Doi: 10.1079/BJN19960081
- Bonita JS, Mandarano M, Shuta D y Vinson J (2007). Coffee and cardiovascular disease: *In vitro*, cellular, animal, and human studies. *Pharmacological Research*, 55, 187-198. Doi: 10.1016/j.phrs.2007.01.006
- Cai L, Ma D, Zhang Y, Liu Z y Wang P (2012). The effect of coffee consumption on serum lipids: A meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Clinical Nutrition*, 66, 872-877.
- Carson CA, Caggiula AW, Meilahn EN, Matthews KA y Kuller LH (1994). Coffee consumption: relationship to blood lipids in middle-aged women. *International Journal of Epidemiology*, 23, 523-527. Doi: 10.1093/ije/23.3.523
- Christensen B, Mosdøl A, Retterstol L, Landaas S y Thelle DS (2001). Abstention from filtered coffee reduces the concentrations of plasma homocysteine and serum cholesterol -A randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 74, 302-307.
- Corrêa TAF, Rogero MM, Mioto BM, Tarasoutchi D, Tuda VL, César LAM y Torres EA (2013). Paper-filtered coffee increases cholesterol and inflammation biomarkers independent of roasting degree: A clinical trial. *Nutrition*, 29, 977-981.
- de Roos B, Caslake MJ, Stalenhoef AF, Bedford D, Demacker PN, Katan MB y Packard CJ (2001). The coffee diterpene cafestol increases plasma triacylglycerol by increasing the production rate of large VLDL apolipoprotein B in healthy normolipidemic subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*, 73, 45-52.
- de Roos B y Katan MB (1999). Possible mechanisms underlying the cholesterol-raising effect of the coffee diterpene cafestol. *Current Opinion in Lipidology*, 10, 41-46.
- Førde OH, Knutsen SF, Arnesen E y Thelle DS (1985). The Tromsø heart study: coffee consumption and serum lipid concentrations in men with hypercholesterolaemia: a randomised intervention study. *British Medical Journal*, 290, 893-895. Doi: 10.1136/bmj.290.6472.893
- Fried RE, Levine DM, Kwiterovich PO, Diamond EL, Wilder LB, Moy TF y Pearson TA (1992). The effect of filtered-coffee consumption on plasma lipid levels: Results of a randomized clinical trial. *Journal of American Medical Association*, 267, 811-815. Doi: 10.1001/jama.1992.03480060057030
- Friedewald WT, Levy RI y Fredrickson DS (1972). Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clinical Chemistry*, 18, 499-502.
- Gökçen BB y Şanlıer N (2019). Coffee consumption and disease correlations. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59, 336-348.
- Grióni S, Agnoli C, Sieri S, Pala V, Ricceri F, Masala G, Saieva C, Panico S, Mattiello A, Chiodini P, Tumino R, Frasca G, Iacoviello L, de Curtis A, Vineis P y Krogh V (2015). Espresso Coffee Consumption and Risk of Coronary Heart Disease in a Large Italian Cohort. *PLoS ONE* 10, e0126550. Doi:10.1371/journal.pone.0126550
- Gross G, Jaccard E y Huggett AC (1997). Analysis of the content of the diterpenes cafestol and kahweol in coffee brews. *Food and Chemical Toxicology*, 35, 547-554. Doi: 10.1016/S0278-6915(96)00123-8
- Grundy SM (1995). Cholesterol-raising effects of coffee: clues to regulation of cholesterol metabolism. *Journal of Internal Medicine*, 238, 475-477. Doi: 10.1111/j.1365-2796.1995.tb01228.x
- Halvorsen B, Ranheim T, Nenseter MS, Huggett AC y Drevon CA (1998). Effect of a coffee lipid (cafestol) on cholesterol metabolism in human skin fibroblasts. *Journal of Lipid Research*, 39, 901-912.
- Happonen P, Voutilainen S y Salonen JT (2004). Coffee Drinking Is Dose-Dependently Related to the Risk of Acute Coronary Events in Middle-Aged Men. *Journal of Nutrition*, 134, 2381-2386.
- Heckers H, Göbel U y Kleppel U (1994). End of the coffee mystery: Diterpene alcohols raise serum low-density lipoprotein cholesterol and triglyceride levels. *Journal of Internal Medicine*, 235, 191-193.
- Higdon JV y Frei B (2006). Coffee and health: A review of recent human research. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 46, 101-123. Doi: 10.1080/10408390500400009
- Hofman MK, Weggemans RM, Zock PL, Schouten EG, Katan MB y Princen HMG (2004). CYP7A1 A-278C Polymorphism Affects the Response of Plasma Lipids after Dietary Cholesterol or Cafestol Interventions in Humans. *Journal of Nutrition*, 134, 2200-2204.
- Jee SH, He J, Appel LJ, Whelton PK, Suh II y Klag MJ (2001). Coffee Consumption and Serum Lipids: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Clinical Trials. *American Journal of Epidemiology* 153, 353-362. Doi: 10.1093/

- aje/153.4.353
- Karabudak E, Türközü D y Köksal E (2015) Association between coffee consumption and serum lipid profile. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 9, 1841-1846. Doi: 10.3892/etm.2015.2342
- Klatsky AL, Friedman GD y Armstrong MA (1990). Coffee use prior to myocardial infarction restudied: heavier intake may increase the risk. *American Journal of Epidemiology*, 132, 479-488. Doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a115684
- Kleemola P, Jousilahti P, Pietinen P, Vartiainen E y Tuomilehto J (2000). Coffee Consumption and the Risk of Coronary Heart Disease and Death. *Archives of Internal Medicine*, 2000, 160, 3393-3400. Doi: 10.1001/archinte.160.22.3393
- LaCroix AZ, Mead LA, Liang KY, Thomas CB y Pearson TA (1986). Coffee consumption and the incidence of coronary heart disease. *New England Journal of Medicine*, 315, 977-982. Doi: 10.1056/NEJM198610163151601
- Lindahl B, Johansson I, Huhtasaari F, Hallmans G y Asplund K (1991). Coffee drinking and blood cholesterol -effects of brewing method, food intake and life style. *Journal of Internal Medicine*, 230, 299-305. Doi: 10.1111/j.1365-2796.1991.tb00448.x
- Lipid Metabolism-Atherogenesis Branch (1984a). The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results 1. Reduction in Incidence of Coronary Heart Disease. *Journal of the American Medical Association*, 251, 351-364. Doi:10.1001/jama.1984.03340270029025
- Lipid Metabolism-Atherogenesis Branch (1984b). The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. 2. The Relationship of Reduction in Incidence of Coronary Heart-Disease to Cholesterol Lowering. *Journal of the American Medical Association*, 251, 365-374. Doi: 10.1001/jama.1984.03340270043026
- Little JA, Shanoff HM, Csima A y Yano R (1966). Coffee and serum-lipids in coronary heart-disease. *Lancet*, 1, 732-734.
- Loomba RS, Aggarwal S y Arora RR (2016). The Effect of Coffee and Quantity of Consumption on Specific Cardiovascular and All-Cause Mortality: Coffee Consumption Does Not Affect Mortality. *American Journal of Therapeutics* 23, 232-237. Doi: 10.1097/MJT.0000000000000099
- López García E, van Dam RM, Willett WC, Rimm EB, Manson JE, Stamfer MJ, Rexrode KM y Hu FB y (2006). Coffee consumption and coronary heart disease in men and women: a prospective cohort study. *Circulation* 119, 2045-2053. Doi: 10.1161/circulationaha.105.598664
- López García E, Rodríguez Artalejo F, Rexrode KM, Logroscino G, Hu FB y van Dam RM (2009). Coffee consumption and coronary heart disease in men and women: a prospective cohort study. *Circulation* 119, 1116-1123. Doi: 10.1161/circulationaha.108.826164
- Machado Miranda A, Steluti J, Fisberg RM y Marchioni DM. (2017). Association between coffee consumption and its polyphenols with cardiovascular risk factors: A population-based study. *Nutrients*, 9, 276. Doi: 10.3390/nu9030276
- Majer BJ, Hofer E, Cavin C, Lhoste E, Uhl M, Glatt HR, Meinl W, Knasmüller S (2005). Coffee diterpenes prevent the genotoxic effects of 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) and N-nitrosodimethylamine in a human derived liver cell line (HepG2). *Food and Chemical Toxicology* 43, 433-441. Doi: 10.1016/j.fct.2004.11.009
- Meguro S, Hasumura H y Hase T (2013). Coffee polyphenols exert hypocholesterolemic effects in zebrafish fed a high-cholesterol diet. *Nutrition y Metabolism*, 10, 61. Descargado de <https://nutritionandmetabolism.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1743-7075-10-61>
- Mensink RP, Lebbink WJ, Lobbezoo IE, Wouw MPWV, Zock PL y Katan MB (1995). Diterpene composition of oils from Arabica and Robusta coffee beans and their effects on serum lipids in man. *Journal of Internal Medicine*, 237, 543-550. Doi: 10.1111/j.1365-2796.1995.tb00883.x
- Miyake Y, Kono S, Nishiwaki M, Hamada H, Nishikawa H, Koga H y Ogawa S (1999). Relationship of coffee consumption with serum lipids and lipoproteins in Japanese men. *Annals of Epidemiology*, 9, 121-126. Doi: 10.1016/S1047-2797(98)00051-9
- Montero MG, Talón MA y Sánchez FJ (1999). Consumo de café y colesterol sérico. *Grasas y Aceites*, 50, 141-152.
- Mostofsky E, Rice MS, Levitan EB y Mittleman MA (2012). Habitual Coffee Consumption and Risk of Heart Failure. A Dose-Response Meta-Analysis. *Circulation: Heart Failure*, 5, 401-405. Doi: 10.1161/circheartfailure.112.967299
- Nilsson LM, Wennberg M, Lindahl B, Eliasson M, Jansson JH y Van Guelpen B (2010). Consumption of filtered and boiled coffee and the risk of first acute myocardial infarction; a nested case/referent study. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 20, 527-535. Doi: 10.1016/j.numecd.2009.05.004
- Nordestgaard AT y Nordestgaard BG (2016). Coffee intake, cardiovascular disease and all-cause mortality: Observational

- and Mendelian randomization analyses in 95000-223000 individuals. *International Journal of Epidemiology*, 45, 1938-1952. Doi: 10.1093/ije/dyw325
- O'Keefe JH, Bhatti SK, Patil HR, DiNicolantonio JJ, Lucan SCL y Lavie CJ (2013). Effects of Habitual Coffee Consumption on Cardiometabolic Disease, Cardiovascular Health, and All-Cause Mortality. *Journal of the American College of Cardiology*, 62, 1043-1051. Doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.035
- Onuegbu AJ y Agbedana EO (2001). The effects of coffee consumption on serum lipids and lipoprotein in healthy individuals. *African Journal of Medicine and Medical Sciences*, 30, 43-45.
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysohoou C, Kokkinos P, Toutouzias P y Stefanadis C (2003). The J-shaped effect of coffee consumption on the risk of developing acute coronary syndromes: the CARDIO2000 case-control study. *The Journal of Nutrition*, 133, 3228-3232.
- Paoletti R, Corsini A, Tremoli E, Fumagalli R y Catapano AL (1989). Effects of coffee on plasma lipids, lipoproteins and apolipoproteins. *Pharmacological Research*, 21, 27-38.
- Penson P, Serban MC, Ursoniu S, Banach M y Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration Group (2017). Does coffee consumption alter plasma lipoprotein(A) concentrations? A systematic review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. Retrieved from <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10408398.2016.1272045>
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano CL, Cooney MT, Corrà J, Cosyns B, Deaton C, Graham I, Hall MS, Hobbs FDR, Løchen ML, Löllgen H, Marques Vidal P, Perk J, Prescott E, Redon J, Richter DJ, Sattar N, Smulders Y, Tiberi M, van der Worp HB, van Dis I, Verschuren WMN, Binno S y ESC Scientific Document Group (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Heart Journal*, 37, 2315-2381. Doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
- Pietinen P, Aro A, Tuomilehto J, Uusitalo U y Korhonen H (1990). Consumption of boiled coffee is correlated with serum cholesterol in Finland. *International Journal of Epidemiology*, 19, 586-590. Doi: 10.1093/ije/19.3.586
- Pietinen P, Geboers J y Kesteloot H (1988). Coffee consumption and serum cholesterol: An epidemiological study in Belgium. *International Journal of Epidemiology*, 17, 98-104. Doi: 10.1093/ije/17.1.98
- Pietinen P, Vartiainen E, Seppänen R, Aro A y Puska P (1996). Changes in Diet in Finland from 1972 to 1992: Impact on Coronary Heart Disease Risk. *Preventive Medicine*, 25, 243-250.
- Post SM, de Roos B, Vermeulen M, Afman L, Jong MC, Dahlmans VEH, Havekes LM, Stellaard F, Katan MB y Princen HMG (2000). Cafestol increases serum cholesterol levels in apolipoprotein E* 3-Leiden transgenic mice by suppression of bile acid synthesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 20, 1551-1556. Doi: 10.1161/01.ATV.20.6.1551
- Ranheim T y Halvorsen B (2005). Coffee consumption and human health -beneficial or detrimental?- Mechanisms for effects of coffee consumption on different risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Molecular Nutrition y Food Research*, 49, 274-284. Doi: 10.1002/mnfr.200400109
- Ratnayake WMN, Hollywood R, O'Grady E y Stavric B (1993). Lipid content and composition of coffee brews prepared by different methods. *Food and Chemical Toxicology*, 31, 263-269. Doi: 10.1016/0278-6915(93)90076-B
- Ricketts ML (2007) Does coffee raise cholesterol? *Future Lipidology*, 2, 373-377.
- Ricketts ML, Boekschoten MV, Kreeft AJ, Hooiveld GJEJ, Moen CJA, Müller M, Frants RR, Kasanmoentalib S, Post SM, Princen HMG, Porter JG, Katan MB, Hofker MH y Moore DD (2007). The Cholesterol-Raising Factor from Coffee Beans, Cafestol, as an Agonist Ligand for the Farnesoid and Pregnane X Receptors. *Molecular Endocrinology*, 21, 1603-1616. Doi: 10.1210/me.2007-0133
- Rixsen NP, Rongen GA y Smits P (2009). Acute and long-term cardiovascular effects of coffee: Implications for coronary heart disease. *Pharmacology y Therapeutics* 121, 185-191. Doi: 10.1016/j.pharmthera.2008.10.006
- Roales-Nieto JG, San Pedro EM, Luciano AG y Coronado JLB (2004). Efectos del consumo de café para la salud cardiovascular, la diabetes y el desarrollo de cáncer. *Psicothema*, 16, 531-547.
- Rodrigues IM y Klein LC (2006). Boiled or Filtered Coffee? Effects of Coffee and Caffeine on Cholesterol, Fibrinogen and C-Reactive Protein. *Toxicological Reviews*, 25, 55-69. Doi: 10.2165/00139709-200625010-00004
- Rosmarin PC, Applegate WB y Somes GW (1990). Coffee consumption and serum lipids: A randomized, crossover clinical trial. *The American Journal of Medicine*, 88, 349-356. Doi: 10.1016/0002-9343(90)90488-Y
- Rosner SA, Akesson A, Stampfer MJ y Wolk A (2007). Coffee consumption and risk of myocardial infarction among older Swedish women. *American Journal of Epidemiology*, 165, 288-293. Doi: 10.1093/aje/kwk013
- Ruiz del Castillo ML, Herráiz M y Blanch GP (1999). Rapid analysis of cholesterol-elevating compounds in coffee

- brews by off-line high-performance liquid chromatography/high-resolution gas chromatography. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *47*, 1525-1529. Doi: 10.1021/jf980934v
- Ruiz MA, Armadans L, Vaqué J, Rosselló J, Jaime JA y Chacón P (1995). Relación entre el café y el colesterol plasmático en una población laboral femenina. *Medicina Clínica*, *105*, 687-690.
- Rustan AC, Halvorsen B, Huggett AC, Ranheim T y Drevon CA (1997). Effect of coffee lipids (cafestol and kahweol) on regulation of cholesterol metabolism in HepG2 cells. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *17*, 2140-2149. Doi: 10.1161/01.ATV.17.10.2140
- Sanders TAB y Sandaradura S (1992). The cholesterol-raising effect of coffee in the Syrian hamster. *British Journal of Nutrition*, *68*, 431-434. Doi: 10.1079/BJN19920100
- Santed MA, Chorot P y Sandín B (1991). *Cuestionario de estrés diario*. Madrid: UNED.
- Sesso HD, Gaziano JM, Buring JE, Hennekens CH (1999). Coffee and tea intake and the risk of myocardial infarction. *American Journal of Epidemiology*, *149*, 162-167.
- Sidman, M (1960). *Tactics of Scientific Research*. New York: Basic Book Inc. Publishers
- Sofi F, Conti AA, Gori AM, Eliana Luisi ML, Casini A, Abbate R y Gensini GF (2007). Coffee consumption and risk of coronary heart disease: A meta-analysis. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, *17*, 209-223. Doi: 10.1016/j.numecd.2006.07.013
- Spiller MA (1998). The Chemical Components of Coffee. In GA Spiller (Ed.), *Caffeine* (pp. 97-161). Boca Raton, CA: CRC Press
- Stensvold I, Tverdal A y Jacobsen BK (1996). Cohort study of coffee intake and death from coronary heart disease over 12 years. *BMJ: British Medical Journal*, *312*, 544.
- Strandhagen E y Thelle, DS (2003). Filtered coffee raises serum cholesterol: Results from a controlled study. *European Journal of Clinical Nutrition*, *57*, 1164-1168. Doi: 10.1038/sj.ejcn.1601668
- Strandhagen E, Zetterberg H, Aires N, Palmér M, Rymo L, Kaj Blennow K y Thelle DS (2004). The apolipoprotein E polymorphism and the cholesterol-raising effect of coffee. *Lipids in Health and Disease*, *3*, 26. Retrieved from: <http://www.lipidworld.com/content/3/1/26>. Doi:10.1186/1476-511X-3-26
- Thelle DS, Arnesen E y Førde OH (1983). The Tromsø heart study: does coffee raise serum cholesterol?. *New England Journal of Medicine*, *308*, 1454-1457. Doi: 10.1056/NEJM198306163082405
- Thelle DS, Heyden S, Fodor JG (1987). Coffee and cholesterol in epidemiological and experimental studies. *Atherosclerosis*, *67*, 97-103. Doi: 10.1016/0021-9150(87)90270-X
- Thelle DS y Strandhagen E (2005). Coffee and disease: An overview with main emphasis on blood lipids and homocysteine. *Scandinavian Journal of Food y Nutrition*, *49*, 50-61. Doi: 10.1080/11026480510037138
- Tuomilehto J, Tanskanen A, Pietinen P, Aro A, Salonen JT, Happonen P, Nissinen A y Puska P (1987). Coffee consumption is correlated with serum cholesterol in middle-aged Finnish men and women. *Journal of Epidemiology and Community Health*, *41*, 237-242. Doi: 10.1136/jech.41.3.237
- Tverdal A, Stensvold I, Solvoll K, Foss OP, Lund-Larsen P y Bjartveit . (1990). Coffee consumption and death from coronary heart disease in middle aged Norwegian men and women. *British Medical Journal*, *300*, 566-569. Doi: 10.1136/bmj.300.6724.566
- Urgert R, Essed N, van der Weg G, Kosmeijer-Schuil TG y Katan MB (1997). Separate effects of the coffee diterpenes cafestol and kahweol on serum lipids and liver aminotransferases. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *65*, 519-524.
- Urgert R y Katan MB (1997). The cholesterol-raising factor from coffee beans. *Annual Review of Nutrition*, *17*, 305-324. Doi: 10.1146/annurev.nutr.17.1.305
- Urgert R, Kosmeijer-Schuil JG y Katan MB (1996). Intake levels, sites of action and excretion routes of the cholesterol-elevating diterpenes from coffee beans in humans. *Biochemical Society Transactions*, *24*, 800-806.
- Urgert R, van der Weg G, Kosmeijer-Schuil TG, van de Bovenkamp P, Hovenier R y Katan MB (1995). Levels of the cholesterol-elevating diterpenes cafestol and kahweol in various coffee brews. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *43*, 2167-2172.
- van Dam RM (2008). Coffee Consumption and Coronary Heart Disease: Paradoxical Effects on Biological Risk Factors versus Disease Incidence. *Clinical Chemistry*, *54*, 1418-1420. Doi: 10.1373/clinchem.2008.111542
- van Dusseldorp M, Katan MB, van Vliet T, Demacker PN y Stalenhoef AF (1991). Cholesterol-raising factor from boiled coffee does not pass a paper filter. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *11*, 586-593. Doi: 10.1161/01.ATV.11.3.586
- van Tol A, Urgert R, de Jong-Caesar R, van Gent T, Scheek LM, de Roos B y Katan MB (1997). The cholesterol-raising

- diterpenes from coffee beans increase serum lipid transfer protein activity levels in humans. *Atherosclerosis*, 132, 251-254. Doi: 10.1016/S0021-9150(97)00099-3
- van Woudenberg GJ, Vliegthart R, van Rooij FJ, Hofman A, Oudkerk M, Witteman JC y Geleijnse JM (2008). Coffee consumption and coronary calcification. The Rotterdam Coronary Calcification Study. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 28, 1018-1023. Doi: 10.1161/ATVBAHA.107.160457
- Wei M, Macera CA, Hornung CA y Blair SN (1995). The impact of changes in coffee consumption on serum cholesterol. *Journal of Clinical Epidemiology*, 48, 1189-1196. Doi: 10.1016/0895-4356(95)00023-W
- Wu JN, Ho SC, Zhou C, Ling WH, Chen WQ, Wang CL y Cheng YM (2009). Coffee consumption and risk of coronary heart diseases: A meta-analysis of 21 prospective cohort studies. *International Journal of Cardiology*, 137, 216-225. Doi: 10.1016/j.ijcard.2008.06.051
- Zock PL, Katan MB, Merkus MP, Van Dusseldorp M y Harryvan JL (1990). Effect of a lipid-rich fraction from boiled coffee on serum cholesterol. *The Lancet*, 335, 1235-1237. Doi: 10.1016/0140-6736(90)91302-Q

Recibido, 21 Diciembre, 2017
Aceptación final, 17 Junio, 2019