

CONSUMO DE CAFEÍNA EN EL EMBARAZO EN NUESTRO MEDIO Y RIESGO PARA EL DESARROLLO EMBRIONARIO/FETAL

Elvira Rodríguez-Pinilla^{1,2}, M^a Montserrat Real Ferrero¹, Consuelo Mejías^{1,2}, M^a Regla García-Benítez¹, Paloma Fernández¹, Grupo Periférico del ECEMC y M^a Luisa Martínez-Frías^{1,2,3}

¹ Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC). Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

² Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER).

³ Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

Summary

Title: Maternal Caffeine intake during pregnancy in Spain and risk to embryo/fetal development.

Caffeine is the most used psychoactive substance in the world. The objectives of this work are to study the consumption of caffeine during gestation in our country and its impact on weight, height and head circumference of newborns and analyze the risk for congenital malformations in the exposed newborns during the first trimester of pregnancy. We used the data of the ECEMC (Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations) from 1987 to 2008. In our country 56.18% of pregnant women consume beverages containing caffeine. During the analyzed period, coffee consumption decreased, while caffeinated soft drink and tea consumption increased. We observed no consistent association between caffeine intake and foetal growth, once we stratified by smoking, except a very small, but significant, decreasing on height. In the case-control study, we selected 15 entities of congenital defects to be analyzed. We did not observe any significant teratogenic effect. In conclusion, in spite of the lack of correlation between caffeine and congenital malformations found in our study, due to the other pharmacological effects of caffeine (increased heart rate, insomnia, and so on) coupled with the uncertainty of the effects in high doses, we must emphasize that our recommendation is that women restrict as much as possible the intake of caffeine, or keep it below 200 mg / day (this is around two normal cup of coffee) during the time women attempt to become pregnant and during pregnancy.

Introducción

La cafeína es la sustancia psicoactiva más consumida en el mundo en diferentes productos (café, té, cacao, nuez de cola y mate entre otros). Perteneció a la familia de las metilxantinas e inhibe la fosfodiesterasa, responsable de la desactivación del adenosin monofosfato cíclico (AMPc). Su efecto conlleva un aumento del AMPc intracelular, liberación de noradrenalina, vasoconstricción y aumento de la glucogenólisis y de la lipólisis. Dosis diarias de un gramo o más de cafeína pueden ocasionar contracciones musculares involuntarias, arritmias y agitación psicomotriz. El principal responsable del metabolismo de la cafeína es la enzima polimórfica del citocromo P450 (CYP1A2)¹. Dependiendo del genotipo de la enzima CYP1A2, existen en la población metabolizadores rápidos y lentos¹⁻⁵. Además de esta susceptibilidad genética, hay que tener en cuenta que la mujer embarazada metaboliza la cafeína más lentamente que la no embarazada⁶ y que el feto,

debido a la inmadurez de su sistema metabólico, también la metaboliza lentamente. Estos hechos, junto con las evidencias del paso transplacentario⁶ de esta sustancia, hace que se asuma que el consumo materno de bebidas con cafeína conlleva exposición fetal y la posibilidad de efectos adversos materno/fetales. Entre éstos, los más frecuentemente observados en las embarazadas expuestas a dosis elevadas, han sido dificultad para concebir⁷⁻⁹, así como un incremento del riesgo para: aborto espontáneo¹⁰⁻¹⁸, crecimiento intrauterino retardado o bajo peso al nacimiento^{10,19-26}, parto prematuro¹⁰, muerte fetal^{3,18,27}. También se ha descrito un síndrome de abstinencia neonatal^{28,29}.

Los trabajos publicados respecto a la posible relación entre consumo de cafeína durante el primer trimestre de la gestación y defectos congénitos (DC) en el recién nacido, no han mostrado datos concluyentes. Desde los años 70 del siglo pasado, se han venido publicando trabajos en los que el consumo de cafeína se ha relacionado con distintas malformaciones

congénitas (anencefalia, defectos del tubo neural, fisuras orales)³⁰⁻³³. Sin embargo, en otros trabajos epidemiológicos no se observó relación entre la cafeína ingerida por las madres y defectos congénitos en sus hijos³⁴⁻³⁷. Recientemente, en junio del 2010, se ha publicado una amplia revisión de la literatura sobre el consumo de cafeína durante el embarazo⁴⁶, en la que se discute que debido a la gran cantidad de problemas metodológicos de los trabajos realizados hasta el momento, no hay pruebas epidemiológicas suficientes para concluir una relación entre el consumo de cafeína y efectos reproductivos y/o perinatales adversos³⁸⁻⁴⁶. La mayoría de los autores concluyen que son necesarios nuevos estudios en los que se consideren todos los posibles factores de confusión.

Los objetivos de este trabajo han sido analizar el consumo de cafeína durante la gestación en nuestro país, su evolución en el tiempo, las características sociodemográficas de las mujeres embarazadas consumidoras de bebidas con cafeína, estudiar el efecto de la cafeína sobre la somatometría fetal y analizar el potencial riesgo de esta exposición para DC en el recién nacido, controlando múltiples factores de confusión.

Material

Para este estudio hemos analizado los datos del ECEMC comprendidos entre enero de 1987 y diciembre de 2008, porque fue en el año 1987 cuando se introdujeron, en los protocolos de recogida de la información del ECEMC, cuatro preguntas específicas sobre la exposición a cafeína durante la gestación. En primer lugar, una pregunta general a la madre sobre si se ha consumido o no, bebidas con cafeína durante el embarazo. Posteriormente, y en las madres que responden afirmativamente, se pregunta el tipo de bebida (café, té, refrescos de cola), la cantidad ingerida y el momento (o momentos) del embarazo en el que tuvo lugar el consumo.

Durante este periodo, el ECEMC controló un total de 2.012.035 recién nacidos vivos consecutivos. De ellos, 27.364 fueron identificados como casos y 25.902 seleccionados como controles. Para este trabajo se excluyeron del análisis 907 casos (3,3 %) y 335 controles (1,3%) con los datos de consumo de cafeína no especificado en sus historias. Se han realizado tres tipos de análisis: a) Consumo durante la gestación, b) Repercusión sobre el peso, talla y PC de los recién nacidos sin defectos congénitos (controles) expuestos, y c) Cuantificación del riesgo para los

siguientes grupos de defectos congénitos: cualquier tipo de DC, defectos del sistema nervioso central (SNC), defectos del cierre del tubo neural (DNTN) y, en concreto espina bífida, fisuras orales (y labio leporino y paladar hendido independientemente), defectos de boca, oreja, cara y cuello, defectos oculares, defectos del aparato respiratorio, defectos cardiovasculares, defectos gastrointestinales, defectos genitourinarios, defectos osteomusculares, defectos de extremidades y, por último, defectos de piel, pelo y uñas. Un aspecto a considerar es que los datos sobre el consumo de cafeína se pueden considerar mínimos, ya que es posible que las madres hayan podido ingerir otras bebidas y productos conteniendo cafeína que ellas desconocen.

Métodos

Para analizar las variables discretas se han aplicado técnicas estadísticas inferenciales. Para medir diferencias entre los valores en cada uno de los estratos estudiados, se ha utilizado una ji-cuadrado de homogeneidad con k-1 grados de libertad (en la que k es el número de clases en que se divide la variable por la que se distribuye). Para medir gradientes de incremento o descenso a medida que aumenta el valor de la variable por la cual se distribuye se ha utilizado el test de tendencia lineal (ji-cuadrado con 1 grado de libertad). Para efectuar la comparación entre los valores de variables continuas, se ha utilizado la distribución "t de Student". Cuando para una variable existen varios estratos, se comparan las medias de los diferentes subgrupos realizando un análisis de varianza (test ANOVA).

Para el estudio caso-control, se ha estimado el odds ratio (OR) con intervalos de confianza al 95% y el test exacto de Fisher cuando alguno de los esperados era menor de cinco. Para el análisis estratificado se ha utilizado el test de Mantel-Haenszel (M-H). Con objeto de controlar el potencial efecto de confusión de determinados factores se ha realizado un análisis de regresión logística condicionada [Stata/SE 8.0 Program] por las variables del diseño (año y Comunidad Autónoma de nacimiento). Los factores de confusión incluidos en el modelo han sido: edad materna, procedencia materna (española/extranjera), profesión materna (sus labores/trabaja fuera de casa), enfermedades maternas crónicas, ingesta de bebidas alcohólicas, consumo de tabaco, exposición a vitaminas y/o minerales y/o Ácido Fólico, infecciones y/o otras enfermedades agudas y tratamiento con antibióticos

y/o con fármacos para el Sistema Respiratorio, todo ello durante el primer trimestre del embarazo.

Resultados

1. Consumo global. Evolución anual y distribución por CC.AA.

La proporción global de embarazadas expuestas a cafeína en cualquier momento del embarazo en nuestros datos es del 56,18%. No obstante, el consumo de las diferentes bebidas con cafeína no ha permanecido estable a lo largo de los años analizados (Gráfica 1). Así, mientras que el consumo de café viene disminuyendo de manera constante desde principios de los años 90 ($p < 0,000001$), el de refrescos de cola, y en menor medida también el del té, se van incrementado significativamente ($p < 0,000001$ respectivamente).

La distribución del consumo de cafeína no es homogénea por CCAA (Gráfica 2). En las comunidades de Andalucía, Asturias, Baleares, Canarias, Cataluña, Comunidad Valenciana, Extremadura, La Rioja, Madrid, Navarra y el País Vasco, el consumo está por encima de la media, mientras que en Aragón, Cantabria, Castilla La Mancha, Castilla León, Galicia y Murcia se encuentra por debajo de la media, siendo las diferencias entre ellas estadísticamente muy significativas ($\chi^2_{17} = 1.346,42$; $p < 0,0000001$).

2. Estudio de variables asociadas.

Los resultados muestran (Tabla 1), que las consumidoras de cafeína presentan porcentajes significativamente más altos en ingestión de alcohol, tabaco, infecciones durante el embarazo, tratamientos con antibióticos, exposición a otros fármacos para el aparato respiratorio, presencia de enfermedades crónicas y procedencia extranjera que las no consumidoras. Respecto a la actividad profesional, en esta misma tabla se observa un significativo menor porcentaje de amas de casa (profesión sus labores) entre las consumidoras de bebidas con cafeína (44,84%) que entre las no consumidoras (47,98%). Por consiguiente, todos estos factores han de controlarse en los análisis de riesgo para DC, porque no hacerlo confundiría los resultados que se obtengan.

Respecto a la edad materna existe una tendencia a la disminución del consumo de cafeína conforme aumenta la edad de la embarazada ($p < 0,000001$)

(Gráfica 3), que pasa del 60,55% en las embarazadas muy jóvenes (<de 20 años) a un 39,13% en las más añosas (de 45 años o más).

3. Somatometría de los RN expuestos.

Dada la reconocida acción deletérea del consumo de tabaco durante la gestación y el peso del RN, se ha realizado el análisis de la repercusión de la cafeína sobre el crecimiento fetal, estratificando por tabaco (Tabla 2). Tal y como se observa en esta tabla, entre las embarazadas NO fumadoras el único valor que alcanza una significación estadística atribuible a la cafeína es su repercusión negativa sobre la talla del RN. No obstante, debido a la fuerza del tamaño de la muestra, aunque la disminución de la talla es muy pequeña (0,1 cm), y por tanto no tiene relevancia clínica, los resultados son estadísticamente significativos. Lo mismo ocurre en las mujeres embarazadas fumadoras, si bien en ellas el efecto de la cafeína sobre la talla es algo mayor (0,19 cm menos de media). No obstante, no se ha analizado el efecto controlando el consumo de bebidas alcohólicas y los otros posibles factores de confusión para la somatometría fetal.

4. Riesgo para defectos congénitos.

En la Tabla 3 se muestran los valores del riesgo para DC en general y para los 15 grupos de DC (según el sistema afectado), en los hijos de mujeres expuestas a cafeína durante el primer trimestre de la gestación. En la amplia muestra analizada, la exposición a cafeína durante el primer trimestre de la gestación no conlleva un incremento significativo del riesgo global para malformaciones congénitas cuando se obtiene el OR ajustado tras controlar los potenciales factores de confusión ($OR_{Ajustado} = 1,03$; LC95%: 0,98-1,08; $p = 0,3$).

De las 12 entidades de DC analizadas, sólo se observa un pequeño incremento del riesgo ($OR_{Ajustado} = 1,16$) y estadísticamente significativo ($p = 0,02$) para los defectos de "piel, pelo y uñas", así como un efecto protector para la aparición de defectos oculares ($OR = 0,83$; $p = 0,003$). Para el resto, incluyendo las dos entidades que previamente se habían relacionado por otros autores con esta exposición (defectos del cierre del tubo neural y fisuras orales), una vez controlados los potenciales factores de confusión no se observa incremento alguno del riesgo para la exposición prenatal a cafeína.

TABLA 1

COMPARACIÓN DE DETERMINADAS VARIABLES ENTRE LAS MUJERES EXPUESTAS Y NO EXPUESTAS A CAFEÍNA DURANTE LA GESTACIÓN

| VARIABLES | CAFEÍNA SI (TOTAL: 14.364) | | CAFEÍNA NO (TOTAL: 11.203) | | VALOR DE P |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------|---------|-------------------------------|---------|-------------|
| | Nº | (%) | Nº | (%) | |
| CONSUMO DE ALCOHOL | 2.113 | (14,78) | 704 | (6,29) | < 0,0000001 |
| CONSUMO DE TABACO | 4.961 | (34,62) | 2.255 | (20,14) | < 0,0000001 |
| PRESENCIA DE INFECCIONES | 6.041 | (42,79) | 3.639 | (33,20) | < 0,0000001 |
| EXPOSICIÓN A ANTIBIÓTICOS | 2.984 | (21,31) | 1.992 | (18,25) | < 0,0000001 |
| EXPOSICIÓN A OTROS FÁRMACOS PARA EL SISTEMA RESPIRATORIO | 2.372 | (17,91) | 1.560 | (15,39) | < 0,0000001 |
| ENFERMEDADES CRÓNICAS | 1.961 | (13,79) | 1.319 | (11,95) | 0,00002 |
| PROCEDENCIA EXTRANJERA | 1.033 | (7,22) | 653 | (5,87) | 0,00002 |
| PROFESIÓN SUS LABORES | 6.340 | (44,84) | 5.263 | (47,98) | 0,0000007 |

TABLA 2

REPERCUSIÓN DEL CONSUMO DE CAFEÍNA SOBRE EL PESO, TALLA Y PC DEL RECIÉN NACIDO ESTRATIFICANDO POR CONSUMO DE TABACO DURANTE LA GESTACIÓN.

| | FUMADORAS | | | NO FUMADORAS | | |
|---------------------------|----------------|----------|--------|----------------|----------|--------|
| | Nº | MEDIA | DS | Nº | MEDIA | DS |
| PESO | | | | | | |
| CAFEÍNA SI | 4.950 | 3.167,53 | 481,25 | 9.341 | 3.305,44 | 477,31 |
| CAFEÍNA NO | 2.249 | 3.178,65 | 471,70 | 8.927 | 3.294,57 | 481,77 |
| VALOR DE p | t=0,91 ; p=NS | | | t=1,53; p=NS | | |
| TALLA | | | | | | |
| CAFEÍNA SI | 3.330 | 49,17 | 2,33 | 6.577 | 49,73 | 2,23 |
| CAFEÍNA NO | 1.611 | 49,36 | 2,21 | 6.145 | 49,83 | 2,22 |
| VALOR DE p | t=2,73; p<0,01 | | | t=2,53; p<0,02 | | |
| PERÍMETRO CEFÁLICO | | | | | | |
| CAFEÍNA SI | 3.309 | 33,98 | 1,60 | 6.535 | 34,29 | 1,53 |
| CAFEÍNA NO | 1.604 | 34,02 | 1,50 | 6.184 | 34,29 | 1,49 |
| VALOR DE p | t=0,84; p=NS | | | t=0,00; p=NS | | |

NS: NO SIGNIFICATIVO

Discusión

Desde principios de los años ochenta del pasado siglo, se han publicado múltiples revisiones sobre los potenciales efectos adversos del consumo de cafeína durante el embarazo sobre el desarrollo embrionario/fetal¹⁰⁻²⁷. En todos ellos, se acepta que la cafeína es la sustancia psicoactiva más consumida en el mundo y, por tanto, de ahí la preocupación por sus posibles efectos durante la gestación. Este alto consumo, ha

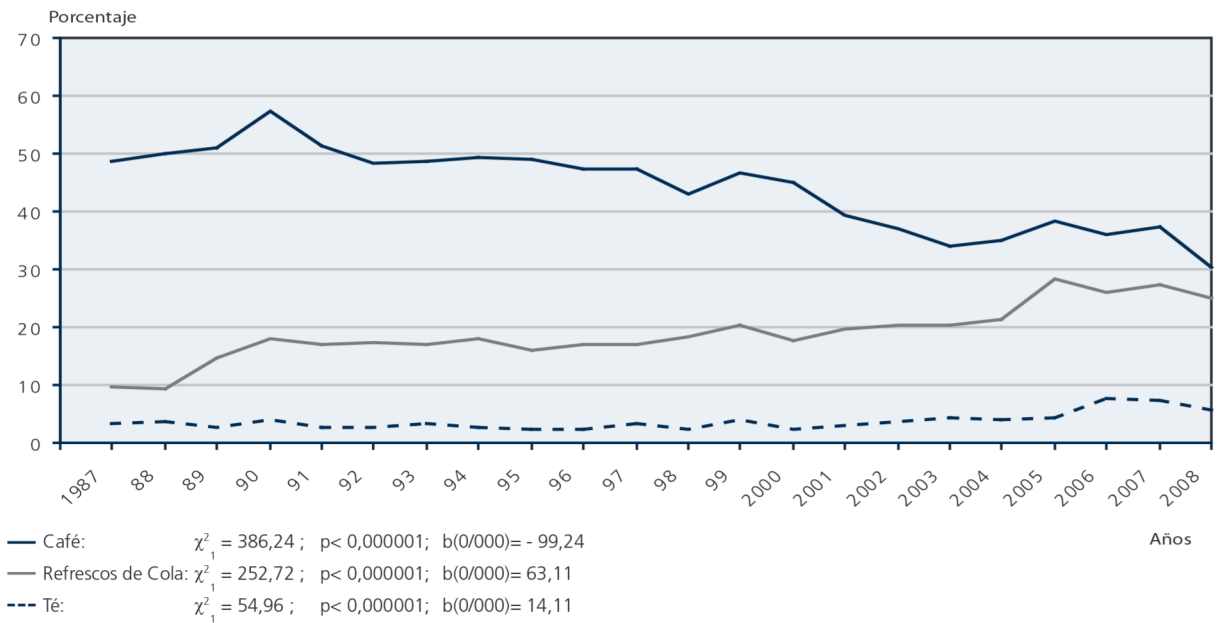
quedado reflejado en nuestros resultados, en los que hemos comprobado que alrededor del 60% de las embarazadas consumen algún tipo de bebida con cafeína. En nuestro país la forma de consumo más frecuente sigue siendo el café, a pesar de haber disminuido su consumo a los largo de los años analizados, pasando de un promedio del 50% de las embarazadas hasta el año 1997, hasta llegar a una reducción del 30% de expuestas en 2008. A pesar de ello, como las consumidoras de los otros tipos de bebidas con cafeína (refrescos de cola y el té), han

TABLA 3

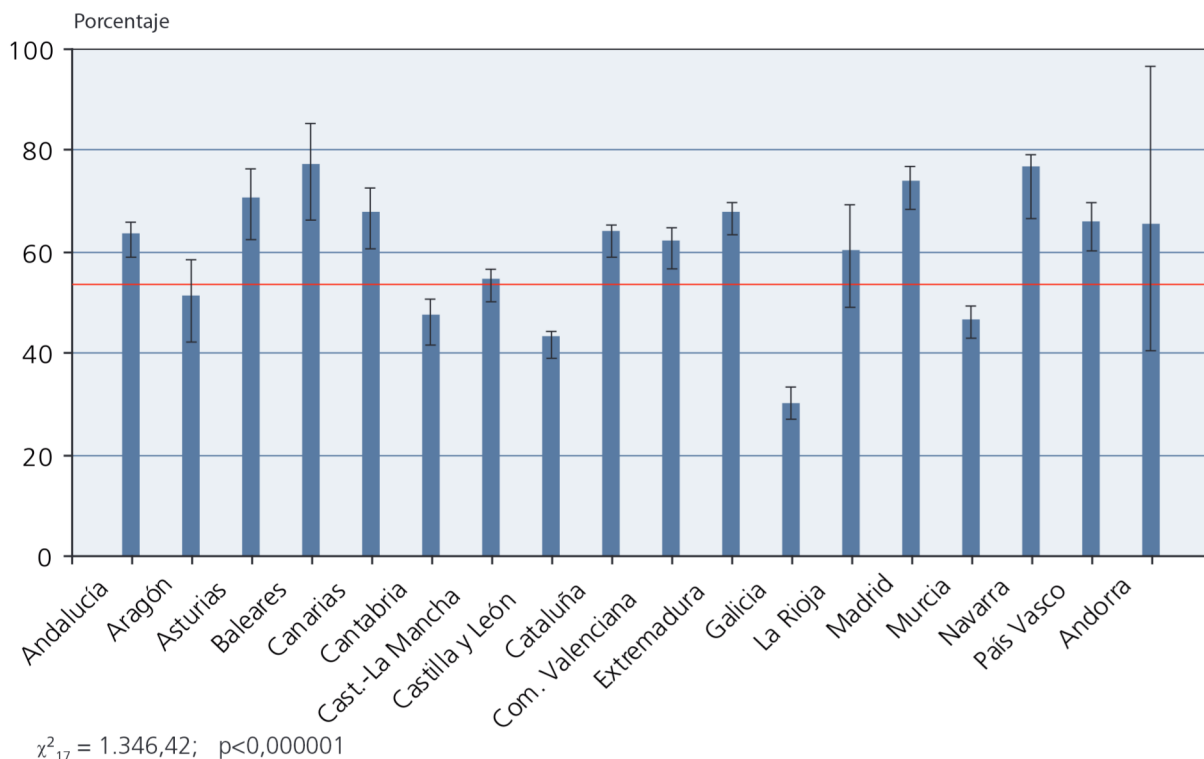
RIESGO PARA DEFECTOS CONGÉNITOS AGRUPADOS POR SISTEMAS DE DEFECTOS EN RN DE MUJERES EXPUESTAS A CAFÉINA DURANTE EL PRIMER TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN. (RIESGO CRUDO Y AJUSTADO) 1987-2008

| | EXPUESTOS | NO EXPUESTOS | OR | (LC 95%) | P | OR _{AJUST} | (LC 95%) | P |
|-------------------------------------|-----------|--------------|------|-------------|---------|---------------------------|-------------|-------|
| CONTROLES | 12.087 | 11.629 | | | | (POBLACIÓN DE REFERENCIA) | | |
| CUALQUIER DC | 12.672 | 11.803 | 1,03 | (1,00-1,07) | 0,08 | 1,03 | (0,98-1,08) | 0,30 |
| SNC | 832 | 837 | 0,96 | (0,86-1,06) | 0,38 | 0,96 | (0,82-1,11) | 0,55 |
| DEFECTOS DEL CIERRE DEL TUBO NEURAL | 239 | 256 | 0,90 | (0,75-1,08) | 0,24 | 0,88 | (0,65-1,21) | 0,43 |
| ESPIÑA BÍFIDA | 178 | 193 | 0,89 | (0,72-1,10) | 0,25 | 0,88 | (0,65-1,21) | 0,43 |
| FISURAS ORALES | 817 | 834 | 0,94 | (0,85-1,04) | 0,24 | 1,00 | (0,87-1,16) | 0,95 |
| LABIO LEPORINO | 439 | 446 | 0,95 | (0,83-1,09) | 0,43 | 1,05 | (0,91-1,34) | 0,31 |
| PALADAR HENDIDO | 524 | 526 | 0,96 | (0,85-1,09) | 0,50 | 0,92 | (0,77-1,10) | 0,38 |
| BOCA, OREJA, CARA, CUELLO | 3.702 | 3.519 | 1,01 | (0,96-1,07) | 0,65 | 1,00 | (0,93-1,08) | 0,91 |
| OCULARES | 1.146 | 1.280 | 0,86 | (0,80-0,90) | 0,0005 | 0,83 | (0,73-0,94) | 0,003 |
| APARATO RESPIRATORIO | 190 | 205 | 0,89 | (0,73-1,09) | 0,26 | 0,77 | (0,57-1,05) | 0,10 |
| CARDIOVASCULARES | 1.463 | 1.354 | 1,04 | (0,96-1,12) | 0,33 | 0,99 | (0,89-1,11) | 0,87 |
| GASTROINTESTINALES | 552 | 635 | 0,84 | (0,74-0,94) | 0,003 | 0,85 | (0,72-1,00) | 0,06 |
| GENITOURINARIOS | 2.570 | 2.503 | 0,99 | (0,93-1,05) | 0,69 | 1,01 | (0,93-1,11) | 0,74 |
| OSTEOMUSCULARES | 1.815 | 1.893 | 0,92 | (0,86-0,99) | 0,02 | 0,96 | (0,84-1,02) | 0,13 |
| EXTREMIDADES | 4.881 | 4.556 | 1,03 | (0,98-1,08) | 0,21 | 1,00 | (0,94-1,08) | 0,78 |
| PIEL, PELO Y UÑAS | 1.316 | 989 | 1,28 | (1,17-1,40) | 0,00001 | 1,16 | (1,03-1,32) | 0,02 |

GRÁFICA 1
EVOLUCIÓN TEMPORAL DEL CONSUMO DE CAFÉ, TÉ Y COLA DURANTE LA GESTACIÓN EN ESPAÑA.



GRÁFICA 2
DISTRIBUCIÓN POR CCAA DEL CONSUMO DE CAFEÍNA DURANTE LA GESTACIÓN.



aumentado a lo largo de los años, actualmente el consumo global se mantiene en el 60% de las mujeres embarazadas de nuestro país. De hecho, los refrescos de cola han pasado de ser consumidos por el 10% de las embarazadas en los primeros años analizados, al 25% en el año 2008; mientras que el té ha variado de un 3% en los primeros años a un 5% en 2008.

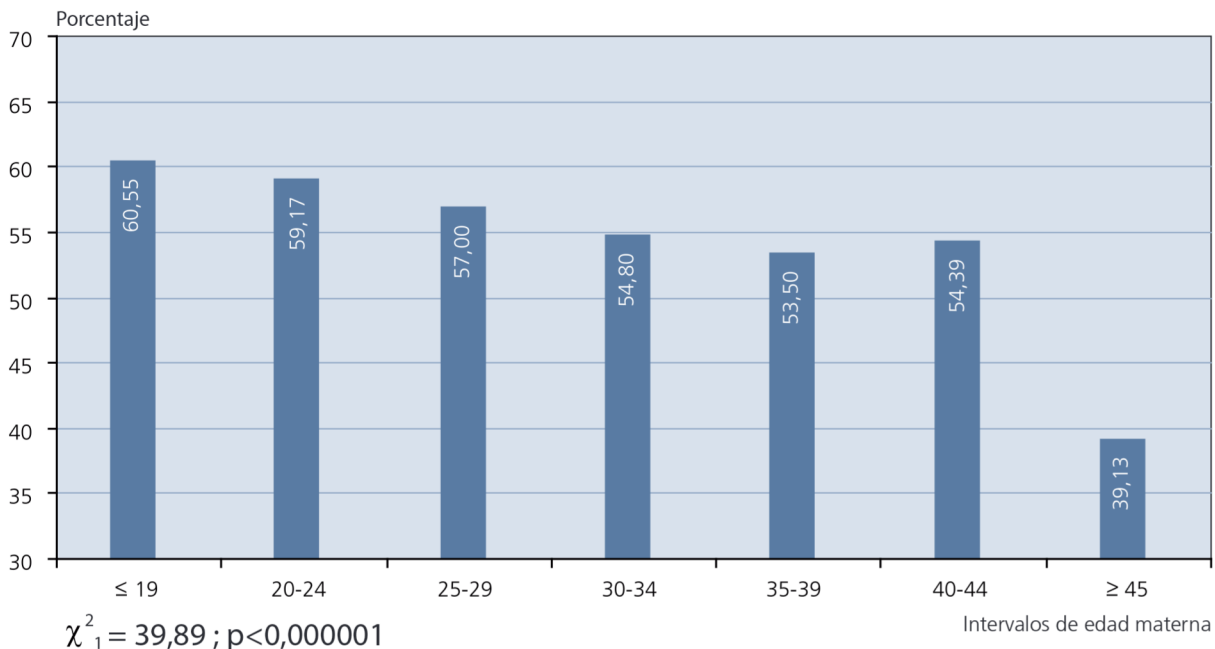
Es evidente, que el consumo de cafeína está íntimamente relacionado, o depende, de múltiples variables tanto sociales, como personales, profesionales o laborales. En este trabajo se ha detectado una importante relación entre la exposición a cafeína y el alcohol, el tabaco, las infecciones, la toma de antibióticos y de otros fármacos para enfermedades respiratorias, etc., todos ellos, y más si se dan de manera conjunta, son factores de riesgo para el buen desarrollo embrionario/fetal. Esta fuerte relación entre la cafeína y todos esos factores implica que si no están correctamente controlados en el análisis de los estudios epidemiológicos, los resultados difícilmente

podrán ser correctamente interpretados y no se podrá conocer si la cafeína por sí misma, conlleva o no un riesgo para los diferentes tipos de efectos que puede tener (aborto espontáneo, retraso del crecimiento intrauterino o malformaciones congénitas). A estas mismas conclusiones llegan los autores de una amplísima revisión llevada a cabo en el año 2002⁴⁷, en la que claramente refieren que los estudios donde se observan problemas reproductivos de la cafeína, suelen ser de menor "calidad" que aquellos en los que no se observan. Esto es lógico, ya que para concluir si la cafeína incrementa el riesgo para cualquiera de los efectos adversos descritos, es necesario disponer de muestras grandes y analizarlas con metodologías complejas que permitan controlar potenciales factores de confusión.

En este estudio, y aunque se ha controlado sólo el consumo del tabaco cuando se analiza la somatometría fetal, no observamos ninguna repercusión negativa ni en el peso ni en el perímetro cefálico del recién nacido,

GRÁFICA 3

DISTRIBUCIÓN POR INTERVALOS DE EDAD MATERNA DEL CONSUMO DE CAFÉINA DURANTE LA GESTACIÓN.



al igual que otros autores con análisis similares⁴⁸. El efecto observado sobre la talla, puede ser debido a otros múltiples factores de confusión (como el alcohol, etc) que no se han tenido en cuenta en este estudio, si bien hay autores que ya han descrito previamente que el efecto de la cafeína sobre el crecimiento fetal es a expensas fundamentalmente del crecimiento del esqueleto²⁶, hecho que concuerda plenamente con nuestros resultados.

En lo que respecta a los defectos congénitos, tras el análisis de regresión logística condicionada y en el que se han controlado el efecto de una gran cantidad de factores de confusión, los resultados son concordantes con las consideraciones y conclusiones publicadas en los últimos trabajos. Estos indican que la cafeína no parece implicar un incremento significativo del riesgo para DC en el recién nacido³⁴⁻³⁷. Por otra parte, como se indica en la tabla 3, se han obtenido dos resultados significativos, una relación positiva con "anomalías de piel, pelo y uñas" y una relación de protección con "anomalías oculares". En lo que se refiere a la primera, hay que destacar que el valor del riesgo es muy pequeño (OR=1,16) y para un grupo de defectos altamente heterogéneos, por lo que el resultado puede ser considerado, al menos de momento, sin relevancia

clínica. Respecto al efecto protector para anomalías de ojos (que también es pequeño), previamente no descrito, se puede interpretar de dos formas: una, por azar dado el elevado número de análisis que se han realizado y, otra, por un hipotético incremento de abortos entre las consumidoras de café junto con otros factores teratogénicos (como el alcohol) de los embriones con DC detectables ecográficamente entre los que se incluyen defectos oculares. Este efecto "protector" para determinados DC ha sido previamente observado en mujeres fumadoras, e interpretado en este sentido^{49,50}.

Como conclusión, y a pesar de que en los resultados de este trabajo no se observa una relación de la cafeína ni con DC ni con el peso del RN, es importante hacer llegar a la población general, la información de que la cafeína, por ser una sustancia psicoactiva con múltiples efectos farmacológicos (alteración de la frecuencia cardíaca, de la tensión arterial, del sueño, etc.) que atraviesa la placenta y llega al compartimento fetal, debe ser consumida durante la gestación con moderación. De hecho, por estos motivos y a pesar de que sigamos investigando y haciendo nuevos estudios intentando identificar las dosis de cafeína a partir de las cuales podría haber daño fetal, nuestra

recomendación, que coincide con la gran mayoría de los autores, es que la mujer restrinja al máximo posible la ingestión de cafeína, o la mantenga inferior a 200mg/día⁴⁵, durante el embarazo y a ser posible en la época que se planifica éste.

Referencias

- Sata F, Yamada H, Suzuki K, Saijo Y, Kato EH, Morikawa M, Minakami H, Kishi R. Caffeine intake, CYP1A2 polymorphism and the risk of recurrent pregnancy loss. *Mol Hum Reprod*. 2005 May;11(5):357-60.
- Cornelis MC, El-Sohemy A, Kabagambe EK, Campos H. Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction. *JAMA* 2006; 295:1135-41.
- Bech BH, Autrup H, Nohr EA, Henriksen TB, Olsen J. Stillbirth and slow metabolizers of caffeine: comparison by genotypes. *Int J Epidemiol*. 2006; 35(4):948-53.
- Infante-Rivard C. Caffeine intake and small-for-gestational age birth: modifying effects of xenobiotic-metabolising genes and smoking. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2007 Jul;21(4):300-9.
- Gunes A, Ozbey G, Vural EH, Uluoglu C, Scordo MG, Zengil H, Dahl ML. Influence of genetic polymorphisms, smoking, gender and age on CYP1A2 activity in a Turkish population. *Pharmacogenomics*. 2009 May;10(5):769-78.
- Brazier JL, Ritter J, Berland M, Khenfer D, Faucon G. Pharmacokinetics of caffeine during and after pregnancy. *Dev Pharmacol Ther*. 1983;6(5):315-22.
- Stanton CK, Gray RH. Effects of caffeine consumption on delayed conception. *Am J Epidemiol*. 1995;142: 1322-29.
- Jensen TK, Henriksen TB, Hjollund NH, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A, Ernst E, Bonde JP, Skakkebaek NE, Olsen J. Caffeine intake and fecundability: a follow-up study among 430 Danish couples planning their first pregnancy. *Reprod Toxicol*. 1998;12(3):289-95.
- Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Bonde JP, Olsen J, Bech BH. Semen quality according to prenatal coffee and present caffeine exposure: two decades of follow-up of a pregnancy cohort. *Hum Reprod*. 2008; 23(12):2799-805.
- Furuhashi N, Sato S, Suzuki M, Hiruta M, Tanaka M, Takahashi T. Effects of caffeine ingestion during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1985;19(4):187-91.
- Srisuphan W, Brackem MB. Caffeine consumption during pregnancy and association with late spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol*. 1986 Jan;154(1):14-20.
- Fenster L, Eskenazi B, Windham GC, Swan SH. Caffeine consumption during pregnancy and spontaneous abortion. *Epidemiology*. 1991; 2(3):168-74.
- Dlugosz L, Belanger K, Hellenbrand K, Holford TR, Leaderer B, Bracken MB. Maternal caffeine consumption and spontaneous abortion: a prospective cohort study. *Epidemiology* 1996; 7(3):250-55.
- Cnattingius S, Signorello LB, Annerén G, Clausson B, Ekblom A, Ljunger E, Blot WJ, McLaughlin JK, Petersson G, Rane A, Granath F. Caffeine intake and the risk of first-trimester spontaneous abortion. *N Engl J Med*. 2000 Dec 21;343(25):1839-45.
- Wen W, Shu XO, Jacobs DR Jr, Brown JE. The associations of maternal caffeine consumption and nausea with spontaneous abortion. *Epidemiology* 2001 Jan; 12(1):38-42.
- Giannelli M, Doyle P, Roman E, Pelerin M, Hermon C. The effects of caffeine consumption and nausea on the risk of miscarriage. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2003 Oct;17(4):316-23.
- Weng X, Odouli R, Li DK. Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2008; 198(3):279.e1-8.
- Greenwood DC, Alwan N, Boylan S, Cade JE, Charvill J, Chipps KC, Cooke MS, Dolby VA, Hay AW, Kassam S, Kirk SF, Konje JC, Potdar N, Shires S, Simpson N, Taub N, Thomas JD, Walker J, White KL, Wild CP. Caffeine intake during pregnancy, late miscarriage and stillbirth. *Eur J Epidemiol* 2010 Apr;25(4):275-80.
- Fenster L, Eskenazi B, Windham GC, Swan SH. Caffeine consumption during pregnancy and fetal growth. *Am J Public Health*. 1991 Apr;81(4):458-61.
- Cook DG, Peacock JL, Feyerabend C, Carey IM, Jarvis MJ, Anderson HR, Bland JM. Relation of caffeine intake and blood caffeine concentrations during pregnancy to fetal growth: prospective population based study. *BMJ* 1996; 313(7069): 1358-62.
- Hinds TS, West WL, Knight EM, Harland BF. The effect of caffeine on pregnancy outcome variables. *Nutr Rev*. 1996; 54(7): 203-07.
- Vik T, Bakketeig LS, Trygg KU, Lund-Larsen K, Jacobsen G. High caffeine consumption in the third trimester of pregnancy: gender-specific effects on fetal growth. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003; 17(4):324-31.
- Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Hellenbrand K, Leaderer BP. Association of maternal caffeine consumption with decrements in fetal growth. *Am J Epidemiol*. 2003;157(5):456-66.
- Momoi N, Tinney JP, Liu LJ, Elshershari H, Hoffmann PJ, Ralphe JC, Keller BB, Tobita K. Modest maternal caffeine exposure affects developing embryonic cardiovascular function and growth. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;294(5):H2248-56.
- CARE Study Group. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: a large prospective observational study. *BMJ* 2008; 337:a2332.
- Bakker R, Steegers EA, Obradov A, Raat H, Hofman A, Jaddoe VW. Maternal caffeine intake from coffee and tea, fetal growth, and the risks of adverse birth outcomes: the Generation R Study. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91(6):1691-98.
- Wisborg K, Kesmodel U, Bech BH, Hedegaard M, Henriksen TB. Maternal consumption of coffee during pregnancy and stillbirth and infant death in first year of life; prospective study. *BMJ* 2003; 326(7386):420.
- Martin I, López-Vílchez MA, Mur A, García-Algar O, Rossi S, Marchei E, Pichini S. Neonatal withdrawal syndrome after chronic maternal drinking of mate. *Ther Drug Monit*. 2007;29(1):127-29.
- Montes Bentura D, La Orden Izquierdo E, Alvarez Fernández B, Garín Fernández N, Ortiz Movilla R, Muro Brussi M. Neonatal withdrawal syndrome due to excessive maternal caffeine intake. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70(3):300-1.
- Fedrick B. Anencephalus and maternal tea drinking: evidence for a possible association. *Proc R Soc Med* 1974; 67: 356-60.

31. Schmidt RJ, Romitti PA, Burns TL, Browne ML, Druschel CM, Olney RS; the National Birth Defects Prevention Study. Maternal caffeine consumption and risk of neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009 Aug 26.
32. Johansen AM, Wilcox AJ, Lie RT, Andersen LF, Drevon CA. Maternal consumption of coffee and caffeine-containing beverages and oral clefts: a population-based case-control study in Norway. *Am J Epidemiol.* 2009 May 15;169(10):1216-22.
33. Collier SA, Browne ML, Rasmussen SA, Honein MA; National Birth Defects Prevention Study. Maternal caffeine intake during pregnancy and orofacial clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009 Oct;85(10):842-9.
34. Linn S, Schoenbaum SC, Monson RR, Rosner B, Stubbefield PG, Ryan KJ. No association between coffee consumption and adverse outcomes of pregnancy. *N Eng J Med.* 1982;306(3):141-45.
35. Rosenberg L, Mitchell AA, Shapiro S, Slone D. Selected birth defects in relation to caffeine-containing beverages. *JAMA* 1982; 247(10):1429-32.
36. Kurppa K, Holmberg PC, Kuosma E, Saxén L. Coffee consumption during pregnancy and selected congenital malformations: a nationwide case-control study. *Am J Public Health.* 1983; 73 (12):1397-99.
37. Browne ML, Bell EM, Druschel CM, Gensburg LJ, Mitchell AA, Lin AE, Romitti PA, Correa A. Maternal caffeine consumption and risk of cardiovascular malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79:533-43.
38. Christian MS, Brent RL. Teratogen update: evaluation of the reproductive and developmental risk of caffeine. *Teratology.* 2001 Jul; 64 (1):51-78.
39. Bech BH, Obel C, Henriksen TB, Olsen J. Effect of reducing caffeine intake on birth weight and length of gestation: randomised controlled trial. *BMJ.* 2007 Feb 24;334(7590):409.
40. Armstrong E, Harris LH, Kukla R, Kuppermann M, Little MO, Lyerly AD, Mitchell LM. Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Nov 199(5): e13;author reply e 13-4.
41. Lynch CD, Klebanoff MA, Louis GM. Is caffeine use during pregnancy really unsafe?. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Nov; 199(5): e 16.
42. Signorello LB, Mc Laughlin JC. Caffeine and miscarriage: case closed?. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Nov; 199(5): e 14-5.
43. Pollack AZ, Buck Louis GM, Sundaram R, Lum KJ. Caffeine consumption miscarriage: a prospective cohort study. *Fertil Steril.* 2010 Jan;93(1):304-6.
44. Maslova E, Bhattacharya S, Lin SW, Michels KB. Caffeine consumption during pregnancy and risk of preterm birth: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010 Nov;92(5): 1120-32.
45. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion n° 462: Moderate caffeine consumption during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2010 Aug; 116 (2Pt 1): 467 B.
46. Peck JD, Leviton A, Cowan LD. A review of the epidemiologic evidence concerning the reproductive health effects of caffeine consumption: a2000-2009 Update. *Food Chem Toxicol.* 2010 Oct;48(10):2549-76.
47. Levinton A, Cowan L. A review of the literature relating caffeine consumption by women to their risk of reproductive hazards. *Food Chem Toxicol* 2002 Sep; 40(9): 1271-310.
48. Godel JC, Pabst HF, Hodges PE, Johnson KE, Froese GJ, Joffres MR. Smoking and caffeine and alcohol intake during pregnancy in a northern population: effect on fetal growth. *CMAJ.* 1992 Jul 15;147(2):181-8.
49. Malloy MH, Kleinman JC, Bakewell JM, Schramm WF, Land GH. Maternal smoking during pregnancy: no association with congenital malformations in Missouri 1980-83. *Am J Public Health.* 1989 Sep; 79(9):1243-6.
50. Källén K. Maternal smoking, body mass index, and neural tube defects. *Am J Epidemiol.* 1998 Jun 15; 147(12): 1103-11.