



DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE GRANADA

# MODIFICACIÓN Y EFECTOS DEL CONSUMO DE CAFEINA DURANTE EL EMBARAZO

NATALIA DEL CASTILLO ORTIZ  
2015

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales

Autora: Natalia del Castillo Ortiz

ISBN: 978-84-9125-542-0

URI: <http://hdl.handle.net/10481/42678>



## Universidad de Granada

La doctoranda, Natalia del Castillo Ortiz, y los directores de la tesis José Juan Jiménez Moleón y Juan Mozas Moreno, garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por la doctoranda bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada, 2 de noviembre de 2015

Directores de la Tesis

Doctoranda

Fdo: José Juan Jiménez Moleón

Fdo: Natalia del Castillo Ortiz

Fdo: Juan Mozas Moreno

D. JOSÉ JUAN JIMÉNEZ MOLEÓN, Doctor en Medicina y Profesor Titular del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Granada

CERTIFICA que:

la Tesis Doctoral titulada “**MODIFICACIÓN Y EFECTOS DEL CONSUMO DE CAFEINA DURANTE EL EMBARAZO**” ha sido realizada por Doña Natalia del Castillo Ortiz, bajo mi dirección y demuestra la capacidad técnica e interpretativa de su autora en condiciones tan aventajadas que la hacen acreedora del título de Doctora, siempre que así lo considere el Tribunal designado para su juicio por el Comité de Dirección de la Escuela de Doctorado de Ciencias de la Salud de la Universidad de Granada.

Granada, 2 de noviembre de 2015

Fdo: José Juan Jiménez Moleón

D. JUAN MOZAS MORENO, Doctor en Medicina y Profesor Asociado Laboral del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Granada

CERTIFICA que:

la Tesis Doctoral titulada “**MODIFICACIÓN Y EFECTOS DEL CONSUMO DE CAFEINA DURANTE EL EMBARAZO**” ha sido realizada por Doña Natalia del Castillo Ortiz, bajo mi dirección y demuestra la capacidad técnica e interpretativa de su autora en condiciones tan aventajadas que la hacen acreedora del título de Doctora, siempre que así lo considere el Tribunal designado para su juicio por el Comité de Dirección de la Escuela de Doctorado de Ciencias de la Salud de la Universidad de Granada.

Granada, 2 de noviembre de 2015

Fdo: Juan Mozas Moreno



## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a todas las personas que han participado en este trabajo y de alguna manera han hecho que fuera posible.

En primer lugar me gustaría agradecer a mis directores de tesis. A Juan Mozas por confiar en mí, por enseñarme y por su dedicación durante todo el camino. A José Juan Jiménez por brindarme un tiempo tan precioso, por su disposición y por guiarme y enseñarme con sus conocimientos en estadística. Sin vosotros, este trabajo no hubiera sido posible, gracias por el privilegio de haber trabajado con vosotros.

A todos los miembros del Departamento de Medicina Preventiva que han hecho posible también este proyecto y en especial a Aurora Bueno por dedicarme una parte de su tiempo.

A mis compañeros de residencia, que aunque hayamos separado nuestros caminos, me apoyaron en el comienzo de esta andadura, y siempre les recordaré por ello.

A todas las participantes de este estudio, porque sin ellas este trabajo no habría sido posible.

A Noé y Beatriz, por ayudarme con las traducciones de los artículos y dedicarme también una parte de su tiempo.

A mis padres y mi hermano, por ser un ejemplo a seguir, por apoyarme siempre y enseñarme lo importante que es el trabajo constante y dar lo mejor de uno mismo. Sin vosotros no sería la persona que soy hoy.

Por último, Alejandro, gracias por estar ahí, por darme ánimos y por la pequeña familia que estamos construyendo.

A todos vosotros, GRACIAS.





## **ABREVIATURAS**

ACOG: Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología

AEG: Adecuado para la edad gestacional

CIR: Crecimiento intrauterino restringido

CYP 1A2: Citocromo P450

DE: Desviación estándar

DM: Diabetes mellitus

GEG: Grande para la edad gestacional

HMI: Hospital Materno Infantil

HUVN: Hospital Universitario Virgen de las Nieves

IC: Intervalo de confianza

IMC: Índice de masa corporal

ORa: Odds ratio ajustada

ORc: Odds ratio cruda

PEG: Pequeño para la edad gestacional

T<sub>1/2</sub>: Semivida de eliminación

UBE: Unidades de bebida estándar



<b>INDICE</b> .....	11
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	15
1. Principales fuentes de cafeína.....	15
2. Epidemiología del consumo.....	16
3. Farmacología.....	17
3.1. Efectos farmacológicos.....	18
3.2. Farmacocinética.....	20
3.3. Interacciones farmacológicas.....	22
3.4. Intoxicación.....	23
4. Efectos del consumo de cafeína sobre la salud.....	24
4.1. Posibles efectos beneficiosos del consumo de cafeína .....	24
4.2. Riesgos potenciales del consumo de cafeína.....	29
5. Consumo de cafeína en la gestación.....	32
5.1. Fuentes de consumo de cafeína en el embarazo.....	32
5.2. Epidemiología del consumo en la gestación.....	33
5.3. Metabolismo en la gestación.....	34
5.4. Riesgos reproductivos y del desarrollo derivados del consumo de cafeína.....	36
5.4.1. Malformaciones congénitas.....	36
5.4.2. Leucemia infantil.....	39
5.4.3. Síndrome de Down.....	39
5.4.4. Infertilidad.....	39
5.4.5. Riesgo de aborto.....	40
5.4.6. Disminución del peso al nacimiento y restricción del crecimiento intrauterino.....	41
5.4.7. Prematuridad.....	44
5.4.8. Diabetes gestacional.....	45
5.4.9. Mortalidad fetal.....	47
5.5. Consumo de cafeína en la lactancia.....	48
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	49

<b>OBJETIVOS</b> .....	51
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	53
1. Diseño.....	53
2. Ámbito y periodo de estudio.....	53
3. Población de estudio.....	54
3.1. Población diana o de referencia.....	54
3.2. Población elegible.....	54
3.3. Selección y tamaño de la muestra.....	55
4. Fuentes de información.....	55
5. Variables de estudio.....	57
6. Análisis de datos.....	65
<b>RESULTADOS</b> .....	67
1. Descripción de la población de estudio.....	67
1.1. Variables sociodemográficas.....	67
1.2. Estilo de vida.....	69
1.3. Antecedentes obstétricos.....	70
1.4. Asistencia sanitaria.....	71
2. Fuentes de cafeína y modificación del consumo durante la primera mitad de la gestación respecto al año previo.....	73
3. Relación entre las variables sociodemográficas, antropométricas, y de estilo de vida y el consumo de cafeína.....	77
4. Consumo de cafeína y resultados perinatales.....	83
<b>DISCUSIÓN</b> .....	89
1. Discusión de la metodología del estudio.....	89
1.1. Del diseño de estudio.....	89
1.2. De la población de estudio.....	91
1.3. De la recogida de información y las variables del estudio.....	93
2. Discusión de resultados.....	97
2.1. De la población de estudio.....	97

2.2. De la modificación del consumo durante la primera mitad de la gestación respecto al año previo.....	97
2.3. Del consumo a partir de las distintas fuentes de cafeína.....	98
2.4. De los factores sociodemográficos, obstétricos, antropométricos y de estilo de vida asociados al consumo de cafeína.....	99
2.5. De los efectos perinatales derivados del consumo de cafeína.....	101
2.6. Del consumo de cafeína según el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos.....	105
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>107</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>109</b>



## INTRODUCCIÓN

La cafeína, también denominada teína, guaranina o mateína, es un constituyente natural presente en más de 60 especies de plantas. Las fuentes más comunes y conocidas de cafeína son los granos de café y de cacao, las nueces de cola y las hojas de té, y se encuentra en la dieta diaria contenida en bebidas como el café o el té, el chocolate y algunos refrescos. Se podría considerar la sustancia estimulante de mayor consumo, la más aceptada socialmente a nivel mundial y una de las más usadas a lo largo de la historia de la humanidad.

Desde la antigüedad las personas han tomado bebidas con cafeína. En el año 2700 A.C., el emperador chino Shen Nung ya bebía té caliente. El descubrimiento del café tuvo lugar en el siglo IX en Arabia. Se cultivó por primera vez en Etiopía, de la misma forma que el té en China y el cacao en América del sur. En el siglo XV se desarrolló la técnica de moler y tostar los granos de café con lo que el consumo de los productos con cafeína se expandió por todo el mundo.

Las especies económicamente más importantes de café son *Coffea arabica* y *Coffea canephora*, que suponen el 80-90% y 10-20% de la producción mundial, respectivamente.

### 1. Principales fuentes de cafeína

El café es la semilla madura desecada de la planta, constituyendo el producto que contiene la cantidad más alta y variable de cafeína en la dieta (0,8-1,8%) La dosis de cafeína del café depende de las diferencias genéticas de los granos así como del tiempo y la forma de preparación, oscilando entre 30 y 175 mg por 150 ml, mientras que el café descafeinado contiene entre 2 y 8 mg por 150 ml.

El té es el segundo producto en contenido de cafeína. Es la hoja desecada del arbusto *Camelia o Thea sinensis, bohea o viridis*. Además se encuentra en menor cantidad la teofilina. Básicamente, existen cuatro tipos de té: el verde

(no fermentado), el té rojo (semifermentado), el té negro (fermentado) y el té blanco. La concentración oscila entre 20-73 mg/100 ml según el método de elaboración y el tiempo de extracción.

El cacao es la semilla desecada y fermentada de la *Theobroma cacao*. En el cacao predomina la teobromina y en menor cantidad la cafeína. El contenido de cafeína del chocolate oscila entre 5-20 mg por cada 100 g y depende del lugar de procedencia del cacao. El chocolate negro, amargo o semidulce posee mucha más cafeína que el chocolate con leche.

Las plantas como la guaraná (pasta desecada de las semillas de *Paulina cupana*), el mate (hoja desecada de la hierba *Ilex paraguayensis*), la cola (semilla desecada de la *Cola nitida*) y el yoco también contienen cafeína (2-4%).

Los refrescos con cafeína, incluidos los etiquetados como diet o light, presentan entre 15-35 mg de cafeína por cada 180 ml. Solo 5% de refrescos están libres de cafeína. Las bebidas energéticas presentan mayor contenido en cafeína que los refrescos.

Algunos medicamentos también contienen cafeína, generalmente en combinación con otros principios activos. Los contenidos oscilan entre 15 y 200 mg (Pardo et al., 2007).

## 2. Epidemiología del consumo

El café representa el principal aporte de cafeína dentro de la dieta del adulto en países como: Estados Unidos, Finlandia, Suecia, Dinamarca y Suiza. En España se estima que el 80% de la población adulta tiene un consumo medio de cafeína entre 200-300 mg por persona y día, que equivaldrían a dos o tres tazas de café. En menores de 18 años, las principales fuentes de cafeína son los refrescos y el chocolate (Pardo et al., 2007).

La tendencia en el consumo de esta sustancia en la población general ha cambiado durante las últimas cinco décadas. Los estudios muestran que el consumo per cápita de cafeína en bebidas de cola ha aumentado, mientras que



ha disminuido el de café. Sin embargo, el consumo de té y cacao se mantiene estable con un incremento muy leve (Frary et al., 2005).

Mitchel et al. (2013), en un estudio reciente, estimaron el consumo y principales fuentes de cafeína en la población de Estados Unidos. La ingesta media fue de 165 mg/día, y observaron que más de la mitad de los entrevistados que consumían cafeína, lo hacían a partir de al menos tres fuentes distintas (bebidas de cola, café, té o bebidas energéticas). Aunque la fuente principal de cafeína fue el café en el 90% de la población, y las bebidas energéticas constituyeron la menor fuente de esta sustancia en el estudio.

La ingesta de cafeína en mujeres en edad reproductiva, en base a una encuesta del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos, se estimó en torno al 89%, con edades comprendidas entre los 18 y 34 años, siendo la ingesta media de 164 mg/ día (Frary et al., 2005).

No existen estudios concluyentes sobre el consumo de esta sustancia en las mujeres de la población española, pero según la encuesta realizada por el grupo Conseur en 2004, al que pertenece la Organización de Consumidores y Usuarios (OCU), el consumo medio diario de cafeína en la población española es de 202 mg, siendo el café la principal fuente de consumo (OCU salud, 2004).

### **3. Farmacología**

La cafeína es un polvo inodoro, incoloro y amargo. Químicamente es la 3,7-trimetilxantina. Su mecanismo de acción es el de las xantinas (a la que también pertenecen la teofilina del té, la teobromina del chocolate, la guaranina de la guaraná, la mateína del mate y también la cola y el yopo), presentando sus mismas acciones diuréticas, inotrópicas y cronotrópicas, broncodilatadoras y de aumento de la secreción ácida gástrica. Sus acciones reforzadoras y psicoestimulantes parecen ser debidas a la liberación central de catecolaminas en el sistema mesolímbico.

En estado puro es un polvo blanco muy amargo. Fue descubierta en 1819 por Ruge y descrita en 1821 por Pelletier y Robiquet.

Las metilxantinas, por su semejanza a las purinas, se unen a los receptores A1 y A2a de las adenosina, actuando como antagonistas competitivos. Esto produce una inhibición de la fosfodiesterasa que da lugar a: aumento de las concentraciones de AMPc y de GMPc, activación de los canales de potasio, e inhibición de los canales de calcio tipo N. En el cerebro, los receptores de adenosina inhiben la liberación de numerosos neurotransmisores, la mayoría con efectos inhibitorios (GABA, acetilcolina, dopamina, glutamato, noradrenalina y serotonina), por lo que el consumo de cafeína producirá un efecto contrario, produciendo efectos estimulantes. Los receptores A2a se coexpresan con receptores de encefalina y dopamina D2 en las neuronas del núcleo estriado. La cafeína potencia la neurotransmisión dopaminérgica en esa área cerebral y en parte podría explicar su potencial de abuso.

### **3.1. Efectos farmacológicos**

Las metilxantinas tienen efectos comunes, aunque de intensidad variable. Por orden de potencia, se sitúa la teofilina en primer lugar, seguida de la cafeína y por último, la teobromina.

Los principales efectos de la cafeína en los diferentes aparatos y sistemas son:

#### **- Sistema nervioso central**

La cafeína posee un efecto psicoestimulante, ya que produce de forma dosis-dependiente una activación generalizada del sistema nervioso central, posiblemente al aumentar la liberación de noradrenalina. Los efectos se traducen en un aumento del estado de alerta, reducción de la sensación de cansancio y fatiga, aumento de la capacidad de mantener un esfuerzo intelectual y mantenimiento del estado de vigilia a pesar de la privación de sueño.

Además, mediante la inhibición de los receptores A2, la cafeína tiene una acción reforzante mediada por la liberación de dopamina en el circuito cerebral de recompensa, constituido por el sistema mesolímbico y nucleus accumbens. Esta acción se explicaría por un aumento de la fosforilación del DARPP-32 (fosfoproteína de la regulación de dopamina y AMPc).

La cafeína tiene también un efecto analgésico dosis-dependiente, potenciando los inhibidores de la serotonina y un efecto adyuvante en la analgesia.

### - Sistema respiratorio

Las metilxantinas estimulan el centro respiratorio y son broncodilatadoras. La teofilina es la más utilizada clínicamente, a pesar de presentar un margen terapéutico estrecho y provocar los efectos adversos más graves. La cafeína mejora discretamente la función respiratoria al aumentar la contractilidad del diafragma.

### - Sistema cardiovascular

La cafeína produce un aumento de la presión arterial y tiene un efecto cronotrópico e inotrópico positivo, por inhibición de los receptores adenosínicos cardiacos, lo que se traduce en un aumento de la frecuencia cardiaca, pero no induce o empeora la severidad de las arritmias ventriculares y no aumenta el riesgo de fibrilación ventricular ni flutter, excepto a dosis muy elevadas.

### - Sistema músculo-esquelético

Es la metilxantina más activa para mejorar el rendimiento físico porque produce vasodilatación a nivel muscular y aumenta la respuesta contráctil al estímulo nervioso, además de disminuir el cansancio y la fatiga.

### - Efectos en otros sistemas

La cafeína produce un aumento dosis-dependiente del colesterol total, HDL, LDL y de los triglicéridos, aunque parece que este incremento no es clínicamente relevante. El consumo de café se ha asociado, en algunos estudios observacionales, con un aumento en la concentración sanguínea de colesterol LDL, pero no en otros. Esta asociación es más fuerte en países donde predomina el consumo de café hervido que en otros donde se consume café filtrado. Un metaanálisis de 14 ensayos randomizados que estudiaban el efecto del consumo de café sobre las concentraciones sanguíneas de colesterol, encontró que el consumo de café hervido aumentaba la tasa de

colesterol total y LDL colesterol con un efecto dosis-dependiente, mientras que el consumo de café filtrado resultaba en un mínimo aumento del colesterol sanguíneo. Esto es debido a que los componentes del café que elevan la tasa sanguínea de colesterol se eliminan usando filtros de café (Higdon, 2006).

Existen resultados contradictorios del efecto que produce la cafeína sobre la sensibilidad a la insulina.

La cafeína estimula las contracciones de la vesícula biliar, relaja la musculatura lisa de las vías biliares, disminuye los niveles de colesterol en la bilis y estimula la secreción ácida gástrica. También posee un efecto diurético con tolerancia a largo plazo y se ha encontrado una relación positiva, aunque no significativa, entre altas dosis de cafeína y aumento de la presión intraocular en pacientes con glaucoma.

### **3.2. Farmacocinética**

La cafeína se absorbe por el tracto gastrointestinal de forma rápida y completa, presentando una biodisponibilidad del 100%. El tiempo en que se alcanza la máxima concentración plasmática es de 30-45 minutos en ayunas y se prolonga con la ingesta de alimentos.

Tiene un volumen de distribución de 0,6-0,7 l/Kg. Atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria, y se excreta en la leche materna, saliva, bilis y el semen. La fracción de cafeína unida a las proteínas plasmáticas, principalmente la albúmina, varía entre el 10-35%, y podría disminuir en ancianos.

Las grandes diferencias interindividuales observadas en la concentración plasmática de cafeína, tras la administración de una misma dosis, se deben principalmente a las variaciones en el metabolismo. Estas variaciones dependen de cuatro factores: polimorfismos genéticos, inducción e inhibición metabólicas del citocromo P-450, factores individuales como el peso y género, y la existencia de enfermedades hepáticas.

La cafeína presenta una cinética de eliminación de tipo Michaelis-Menten, resultando en una farmacocinética no lineal a dosis altas por saturación

enzimática. El isoenzima del citocromo P-450 (CYP) hepático, subfamilia 1A, gen 2 (CYP1A2) metaboliza por desmetilación la mayoría de la cafeína (95%), transformándola en paraxantina (85%), teobromina (10%) y teofilina (5%). Posteriormente se metaboliza también por la CYP1A2 en monoxantinas, que serán sustrato de la xantinaoxidasa. La N-acetiltransferasa-2 (NAT 2) metaboliza la paraxantina a AFMU. Intervienen de forma minoritaria otras enzimas como la CYP2E1 y CYP3A3. Se han descrito hasta 25 metabolitos. Sólo un 1-2% de la dosis ingerida de cafeína se excreta sin cambios por la orina.

La cafeína se considera el sustrato prototipo y marcador del fenotipo metabolizador del CYP1A2 en plasma y saliva.

En adultos la semivida de eliminación ( $T_{1/2}$ ) de la cafeína es de 3-5 horas. En los recién nacidos, tanto el metabolismo como la tasa de depuración de cafeína están disminuidos y no alcanzan los niveles del adulto hasta los 6 y 3 meses respectivamente, la  $T_{1/2}$  llega a alcanzar las 100 horas. En recién nacidos la teofilina se metaboliza a cafeína.

En adultos, los fumadores presentan una  $T_{1/2}$  menor que los no fumadores. En personas no consumidoras de café la  $T_{1/2}$  de la cafeína se duplica, lo cual explica la mayor incidencia de intoxicación y severidad en individuos que no consumen habitualmente café.

Entre los factores ambientales que afectan el metabolismo de la cafeína se han encontrado los siguientes:

- Ejercicio: El ejercicio moderado produce un aumento en la concentración plasmática y acelera la eliminación de los metabolitos de la cafeína (Collomp et al, 1991).
- Altitud: Una altitud de 4300 metros disminuye significativamente la vida media de la cafeína debido a un aumento en el aclaramiento de la misma (Kamimori et al, 1995).

- Ciclo sexual: En humanos, la eliminación de cafeína fluctúa a lo largo del ciclo menstrual, con una eliminación más lenta durante la fase lútea (Lane et al., 1992).
- Contraceptivos: Los anticonceptivos orales disminuyen el aclaramiento de cafeína, aproximadamente un 50% después del primer ciclo, volviendo los valores a la normalidad aproximadamente un mes después del último tratamiento (Balogh et al., 1995).
- Dieta: La dieta parece afectar la farmacocinética de la cafeína en humanos. En un estudio se observó una disminución de un 14% en la vida media de la cafeína tras una dieta durante 5 días consistente en carne a la brasa (Kall y Clausen, 1995).
- Tabaco: La vida media de la cafeína en fumadores es aproximadamente la mitad que en no fumadores (Burg, 1975). El consumo de tabaco dobla la velocidad del metabolismo de la cafeína, porque la nicotina contiene una enzima que aumenta la velocidad del citocromo P450 1A2. Por ello, parece que las fumadoras presentan menos niveles de cafeína que las no fumadoras (Grosso, 2006)

Además, varios estudios han demostrado interacciones entre la cafeína y otros agentes.

### **3.3. Interacciones farmacológicas**

Las concentraciones de cafeína pueden disminuir si se induce su metabolismo (CYP1A2). Entre los agentes inductores de este enzima se encuentran el tabaco, la carne carbonizada, algunos vegetales crucíferos como el brócoli o la col de Bruselas, fármacos como la rifampicina y el omeprazol, un índice de masa corporal bajo, el género masculino y el propio consumo de café. El tabaco induce el metabolismo de la cafeína y como consecuencia disminuye sus niveles plasmáticos. Así, los fumadores que abandonan el hábito tabáquico y consumen cafeína, pueden doblar las concentraciones plasmáticas pudiendo presentar síntomas de intoxicación.

A su vez, existen factores que inhiben el metabolismo de la cafeína, produciendo un aumento en su concentración. Destacan algunos procesos, fisiológicos o patológicos, como: final de embarazo, enfermedades hepáticas, obesidad, género femenino, alimentos como el zumo de pomelo, sustancias como el alcohol y algunos fármacos. Entre estos últimos se encuentran: antimicóticos, antiarrítmicos, antidepresivos, antipsicóticos, anticonceptivos orales, cimetidina, psoralenos, quinolonas y alopurinol.

La cafeína aumenta la absorción y biodisponibilidad de algunos fármacos como: paracetamol, ácido acetil salicílico y ergotamina, y por lo tanto, su efecto analgésico. De forma contraria, la cafeína disminuye la depuración de la teofilina e inhibe de forma competitiva el metabolismo de la clozapina pudiendo aumentar sus concentraciones plasmáticas y efectos adversos.

La cafeína produce efectos analgésicos aditivos cuando se administra con otros analgésicos, especialmente los AINE y puede disminuir el efecto sedante de dosis bajas de barbitúricos y benzodiazepinas. Además, potencia los efectos de reforzamiento y estimulantes de la nicotina, pero no altera el éxito de abstinencia de nicotina en el primer año de tratamiento.

### **3.4. Intoxicación**

El consumo en cantidades elevadas puede provocar una intoxicación. Sus síntomas son una exageración de sus efectos farmacológicos: insomnio, nerviosismo, excitación, rubor facial, aumento de la diuresis y problemas gastrointestinales. En algunas personas los síntomas aparecen consumiendo cantidades muy pequeñas, como 250 mg/día. Las intoxicaciones más frecuentemente se producen en personas no consumidoras de cafeína, pero también pueden darse casos en usuarios que aumentan su dosis habitual o consumidores de altas dosis de cafeína.

La intoxicación en el neonato puede presentarse en forma de agitación, irritabilidad, hipertensión, sudoración, taquicardia, taquipnea, dilatación gástrica, insuficiencia cardíaca, edema de pulmón y alteraciones hidroeléctricas y metabólicas.

Más allá de un gramo al día puede producir contracciones musculares involuntarias, arritmias cardíacas y agitaciones psicomotrices. Los síntomas de la intoxicación con cafeína son similares a los del pánico y de ansiedad generalizada.

La toxicidad crónica de la cafeína puede manifestarse como: miopatía, hipocalcemia, debilidad muscular, náuseas, vómitos, diarrea y pérdida de peso.

#### **4. Efectos del consumo de cafeína sobre la salud**

La cafeína es una sustancia estimulante cuyo uso está muy extendido entre la población. Aunque el café es una bebida consumida por su aroma y su sabor, la cafeína juega un papel muy importante en su popularidad. En realidad, el café es una mezcla compleja compuesta por más de mil compuestos químicos, incluyendo: carbohidratos, lípidos, compuestos nitrogenados, vitaminas, minerales, alcaloides y compuestos fenólicos.

La mayoría de los estudios sobre los efectos del café en la salud en humanos son observacionales. Los efectos del café y la cafeína sobre la salud fueron exacerbados por la asociación entre un consumo elevado de café asociado a otras sustancias nocivas, como el tabaco, alcohol o la inactividad física. Todo ello dificulta a los profesionales la interpretación de la evidencia disponible sobre el consumo de café y sus efectos sobre la salud.

##### **4.1. Posibles efectos beneficiosos del consumo de cafeína**

###### **- Prevención de diabetes tipo 2**

La mayoría de los estudios epidemiológicos realizados sobre el café y el riesgo de diabetes encuentran que el consumo de aquel reduce el riesgo de diabetes mellitus (DM) tipo 2 y mejora los indicadores del metabolismo de la glucosa.

Una revisión sistemática de nueve estudios prospectivos de cohortes, que incluía más de 193.000 hombres y mujeres, encontró que el riesgo de DM tipo 2 era un 35% menor en aquellos que consumían al menos 6 tazas de café diarias, y un 28% menor en los que ingerían entre 4 y 6 tazas, comparado con



los que tomaban menos de dos (Van Dam y Hu, 2005). Otro estudio danés entre más de 17000 hombres y mujeres concluía que el riesgo de desarrollar DM tipo 2 fue un 50% menor en aquellos que consumían al menos 7 tazas de café al día, comparado con aquellos que tomaban menos de dos. Es decir, el riesgo de DM tipo 2 disminuía según la dosis de café, aún tras ajustar según diversas variables (Van Dam y Freskens, 2002).

También se observó una modesta relación inversa entre el consumo de café descafeinado y el desarrollo de DM tipo 2, lo que sugiere que otros componentes del café aparte de la cafeína podrían intervenir en el efecto protector. Sin embargo, no todos los estudios prospectivos de cohortes han observado una asociación significativa inversa entre el consumo de café y el desarrollo de DM tipo 2 (Higdon, 2006).

En varios ensayos clínicos, parece que un consumo elevado de cafeína afecta la tolerancia de la glucosa y disminuye la sensibilidad de la insulina. En un ensayo en el que los participantes que habitualmente consumían 5-8 tazas de café/día aumentaban el consumo a 1100 mg/día durante 4 semanas, se observó que los niveles de glucosa se mantenían iguales, pero los niveles séricos de insulina aumentaban durante el periodo de mayor consumo de cafeína (Van Dam y Pasma, 2004).

Por todo ello, los resultados de los estudios epidemiológicos sugieren que el consumo habitual de altas cantidades de café puede ayudar a mantener la tolerancia normal de la glucosa. Hay que destacar que en ningún estudio publicado se ha demostrado un efecto negativo del consumo de café sobre el riesgo de DM.

Los posibles mecanismos de la asociación inversa entre el café y DM tipo 2 que se han relacionado son:

- Inhibición del sistema de Glucosa-6-Fosfato (G6P) por ácido clorogénico. La hidrólisis del G6P representa el paso final en las vías de la glucosa, gluconeogénesis y glucogenolisis. Parece que el ácido clorogénico, derivado del metabolismo de la cafeína, se muestra como un inhibidor competitivo del sistema G6P en los microsomas hepáticos de ratones (Arion et al., 1997).

- Inhibición de la absorción de glucosa intestinal por el ácido clorogénico u otros componentes fenólicos del café. GIP y GLP-1 son hormonas intestinales que aumentan la secreción de insulina tras la ingestión de glucosa. El consumo de café descafeinado disminuye la secreción de GIP y aumenta la de GLP-1, lo que sugiere que varios componentes del café pueden disminuir la absorción de glucosa intestinal (Johnston et al., 2003).

- Aumento del consumo de magnesio. El consumo de magnesio se relaciona de forma inversa con el desarrollo de DM tipo 2, pero no está claro si el café representa una fuente importante de magnesio en la dieta.

- Insulina. La cafeína induce una reducción de la sensibilidad a la insulina sobre todo disminuyendo la captación de glucosa en el músculo esquelético. Por otro lado, estudios in vitro indican que la cafeína aumenta la secreción de insulina por las células beta, lo que podría implicar una disminución de la tolerancia a la glucosa y de la sensibilidad a la insulina (Riobo y González, 2008).

- Gasto energético y pérdida de peso. El café a dosis altas (unos 600 mg de cafeína al día) induciría una pérdida de peso, porque produce un aumento del gasto energético de alrededor de 100 kcal/día. Esta cifra es lo suficientemente importante para lograr un adelgazamiento significativo, aunque dicha estimación no es aplicable por igual a todos los tipos de café. El gasto energético se mantiene elevado durante varias horas después del consumo de cafeína (Nawrot et al., 2003). Según estos resultados, parece que la cafeína aumenta la tasa metabólica 24 horas después de su ingestión, y la pérdida de peso juega un rol importante en la prevención del riesgo de DM tipo 2 (Riobó y González, 2008).

Estos datos indican que el consumo de café se asocia con una disminución dosis dependiente significativa del riesgo de desarrollar DM tipo 2. Aunque algunos ensayos han encontrado que la cafeína mejora la tolerancia a la glucosa y disminuye la sensibilidad a la insulina, los datos de los estudios epidemiológicos son limitados, por lo que parece prematuro recomendar el consumo de café con el fin de prevenir el desarrollo de DM tipo 2 (Higdon, 2006).

- Disminución del riesgo de preeclampsia

La etiología de la preeclampsia parece implicar una disminución en la perfusión del endotelio de la placenta. La disminución de la presión de perfusión uterina produciría un daño en la función endotelial y ello un aumento de la presión sanguínea. En un estudio realizado por Balser et al. (2014) observaron que la administración de cafeína mejoraba la función endotelial y reducía la presión sanguínea, sugiriendo un efecto protector de esta sustancia sobre la función vascular durante la gestación, que podría tener relevancia sobre las complicaciones de la preeclampsia en el embarazo.

Por otro lado, Powers et al. (2014) observaron que el tratamiento con cafeína en ratones se asociaba con una disminución de la presión sanguínea y una mejora en la función endotelial, debido a su acción sobre el metabolismo de ADMA (dimetilarginina asimétrica), un inhibidor endógeno del óxido nítrico sintasa.

- Prevención de enfermedad de Parkinson

En general, los estudios caso control y varios estudios prospectivos de cohortes sugieren que el consumo de café y cafeína se relacionan inversamente con el riesgo de sufrir enfermedad de Parkinson (Hernan et al., 2002).

Los estudios en animales sugieren que el consumo de cafeína disminuye el riesgo de enfermedad de Parkinson al proteger contra la neurotoxicidad dopaminérgica. Pero estos estudios aún no son concluyentes, por lo que no parece prudente recomendar el consumo de cafeína para disminuir el riesgo de enfermedad de Parkinson (Higdon, 2006).

- Disminución del riesgo de suicidio

Dos estudios de cohortes prospectivos en los Estados Unidos encontraron que el consumo de cafeína disminuía el riesgo de suicidio. Las razones de esta asociación inversa aún no se conocen, por lo que parece precipitado

recomendar el consumo de café a pacientes deprimidos para evitar el riesgo de suicidio (Kawachi et al., 1993).

- Prevención de cáncer colorrectal

El consumo de café se ha asociado de forma inversa con el riesgo de cáncer de colon en estudios caso control, pero no se confirma en estudios prospectivos de cohortes. Un metaanálisis que combinaba los resultados de 12 estudios caso-control y 5 de cohortes prospectivas encontró que las personas que bebían 4 ó más tazas de café al día tenían un riesgo de cáncer colorrectal un 24% menor que las que no lo consumían (Giovannucci, 1998).

Se ha sugerido que algunos componentes del café, como los dipertenos, podrían aumentar la síntesis y secreción de ácidos biliares, lo que podría prevenir la carcinogénesis en el colon. Además el consumo de café aumenta la motilidad del colon, lo que también podría actuar como factor protector, al disminuir la exposición de las células epiteliales del colon a la exposición de factores carcinógenos (Higdon, 2006).

- Enfermedad hepática, cirrosis y carcinoma hepático

La cafeína disminuye los síntomas y el riesgo de desarrollar litiasis biliar, pero este efecto no se ha observado con el café descafeinado, el té o las bebidas de cola (Wu et al., 2005).

Varios estudios transversales han encontrado que el consumo de café se relaciona inversamente con los niveles en sangre de la enzima GGT, la cual se utiliza como marcador de enfermedad hepática (Tanaka et al., 1998). Además, se ha encontrado en varios estudios caso-control que la ingesta de café se asocia inversamente con el riesgo de cirrosis y de carcinoma hepatocelular (Klatsky et al., 2006). Aunque algunos componentes del café como la cafeína o el ácido clorogénico parecen inhibir la carcinogénesis hepática, aún se necesitan más estudios para determinar la naturaleza de esta asociación y recomendar su consumo con tal fin (Higdon, 2006).

## 4.2. Riesgos potenciales del consumo de cafeína

En general, no existe una clara evidencia de que el consumo moderado de cafeína en adultos cause un riesgo significativo para la salud.

### - Riesgo cardiovascular

Varios estudios caso-control han encontrado que la ingesta de grandes cantidades de café se asocia con un aumento de incidencia de enfermedad coronaria e infarto de miocardio. Dos meta-análisis que combinaban los resultados de dos estudios caso control, encontraban que el riesgo de enfermedad coronaria era un 40-60% mayor en aquellos pacientes que consumían 5 o más tazas de café al día comparado con aquellos que no bebían café (Greenland, 1993). Sin embargo, la mayoría de los estudios prospectivos de cohortes no han encontrado asociaciones significativas entre el consumo de café y el riesgo de enfermedad coronaria (Higdon, 2006).

Los ensayos clínicos no han encontrado que el consumo de más de 5 tazas de café al día se asocie a un aumento en la frecuencia de arritmias cardíacas, tanto en sujetos sanos como en aquellos con alguna enfermedad cardiovascular (Myers et al., 1991).

En general, los estudios prospectivos de cohortes no encuentran asociación entre la ingesta de café y aumento del riesgo de infarto de miocardio (Grobbee et al., 1990). Se precisan más estudios para determinar si el consumo de cafeína aumenta el riesgo en grupos de alto riesgo, como individuos con hipertensión arterial (Higdon, 2006).

El consumo de café no filtrado se asocia a un aumento en la concentración sérica de LDL, lo que parece deberse a la acción de compuestos dipertenos, los cuales se eliminan al filtrar el café (Jee et al., 2001).

La ingesta de café también se asocia con la elevación plasmática de homocisteína, la cual se asocia con un aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular, pero se desconoce si esta asociación es causal (Splaver et al., 2004).

Además, está bien establecido que el consumo elevado de cafeína eleva la presión sanguínea, tanto en individuos normotensos como hipertensos (Higdon, 2006).

- Cáncer

La cafeína puede alterar las funciones de control del ciclo celular y varios mecanismos de reparación de ADN, pudiendo aumentar o antagonizar la exposición de potenciales mutagénicos y carcinógenos. No obstante, hay muy poca evidencia de que el consumo de café y cafeína se asocie con un aumento de riesgo de cáncer, especialmente cuando los resultados se ajustan por consumo de tabaco (Higdon, 2006).

- Osteoporosis y fractura de cadera

Estudios controlados sobre el balance del calcio, establecen que el consumo de cafeína conduce a un balance negativo de calcio en individuos con inadecuada ingesta del mismo (Harris y Daswon-Hughes, 1994). Esto podría deberse a una disminución en la eficiencia de su absorción. Sin embargo, los estudios no han encontrado asociación entre el consumo de calcio y alteraciones en la densidad mineral ósea, ni con el riesgo de fractura de cadera (Heaney, 2002).

Dada la etiología multifactorial de la osteoporosis, el impacto del consumo de café o cafeína en el riesgo de osteoporosis no está claro, aunque la evidencia sugiere que una ingesta adecuada de calcio y vitamina D y limitar la ingesta de café a 3 tazas por día, puede reducir el riesgo de osteoporosis y fracturas osteoporóticas (Higdon, 2006).

- Alteraciones nefro-urológicas

No se ha demostrado que la cafeína produzca nefropatía por sí misma, ni aumento de la nefropatía por analgésicos como adyuvante de la analgesia. El consumo de cafeína se asocia con un aumento de la frecuencia y volumen urinarios (Bird et al., 2005), mientras que la reducción de la ingesta parece reducir la urgencia y frecuencia miccional (Bryant et al., 2002).

- Alteraciones digestivas

La cafeína estimula la secreción ácida gástrica y la actividad colónica. Además el consumo de café exacerba el reflujo gastroesofágico, aunque este efecto podría deberse al efecto de otros componentes del café diferentes de la cafeína (Wendl et al. 1994)

- Problemas pediátricos

Existen pocos estudios sobre el efecto de la cafeína en los niños. Un meta-análisis de nueve estudios no encuentra efectos adversos significativos sobre el comportamiento (Stein et al., 1996). Sin embargo, una ingesta elevada se asocia a nerviosismo, ansiedad y alteraciones del sueño (Nawrot et al., 2003), por lo que se recomienda un consumo inferior a 3 mg/kg de peso al día en esta población.

- Alteraciones neurológicas

En algunos individuos, la cafeína puede producir sueño patológico al producir sedación paradójica, un efecto idiosincrásico que también se ha descrito con el consumo de anfetaminas (Regerstein, 1989). En cambio, la abstinencia de cafeína produce hiperinsomnia.

- Síntomas psiquiátricos

La cafeína puede ocasionar ansiedad, crisis de angustia, abstinencia, dependencia y alteración del sueño (Ramos et al., 2003).

- Deficiencias minerales

Los estudios sugieren que la ingesta de café se asocia a una inadecuada absorción de hierro y zinc (Mork et al., 1983).

## **5. Consumo de cafeína en la gestación**

La cafeína es la sustancia psicoactiva más consumida durante la gestación. Múltiples estudios han investigado la presencia de resultados adversos en el embarazo relacionados con su consumo, con resultados contradictorios. Algunos autores llegaron a la conclusión de que la ingesta de cafeína era perjudicial, porque puede provocar muerte fetal y neonatal (Bech, 2005), algunos que no tiene efectos (Browne, 2007) y otros sostienen que es beneficiosa para reducir el riesgo de DM gestacional (Adeney, 2007).

La ingesta de café se ve relacionada con otros factores del estilo de vida, que no siempre pueden ser ajustados en su totalidad. Además, síntomas como náuseas o aversión hacia el olor o sabor del café, muy comunes durante la gestación, son responsables de que muchas gestantes reduzcan la ingesta de cafeína durante el embarazo.

### **5.1. Fuentes de consumo de cafeína en el embarazo**

El estilo de vida antes y durante el embarazo, así como las características sociodemográficas de la mujer parecen tener implicaciones importantes para el recién nacido, aunque pocos estudios muestran resultados concluyentes al respecto.

Durante el embarazo los hábitos nocivos como el consumo de tabaco, alcohol o cafeína se han relacionado con resultados adversos en la gestación, y por ello es importante advertir a las pacientes acerca de esta conducta.

Varios estudios observacionales han demostrado que la mujer adopta comportamientos saludables durante la gestación (Elsinga et al., 2008), e incluso durante la etapa pregestacional (Pirie et al., 2000; Tough et al., 2006). Entre ellos es usual una reducción del consumo de alcohol, cafeína, tabaco y otras sustancias consideradas nocivas para el feto. Sin embargo, el consumo persiste en un elevado número de gestantes, siendo la ingesta de cafeína uno de los hábitos más extendidos (Norman et al., 2010). Se ha estimado que alrededor del 95% de las mujeres toman en algún momento de su embarazo café, cola o preparados con cafeína (Pacheco et al., 2008).



Las fuentes de cafeína varían según la población estudiada. El Care Study Group (2008) en un trabajo sobre 2635 embarazadas de Reino Unido encuentran como fuente principal de cafeína el té (62%), café (14%), bebidas de cola (12%), chocolate (8%), refrescos (2%) y otros (2%). Sin embargo, en otro estudio realizado en gestantes de Estados Unidos (Frary, 2005), mediante una encuesta realizada por el Departamento de Agricultura, se encontró como fuente principal el café (47,6%), bebidas de cola (26,2%), té (22,9%), chocolate y dulces (3,4%). En otro estudio realizado en 255 gestantes de Rio de Janeiro (Pacheco et al., 2008), la ingesta de esta sustancia proviene principalmente del café (67,5%), seguido de refrescos de cola (20,5%), chocolate (8,7%) y mate (2,8%). Apenas existen estudios sobre las principales fuentes de consumo en gestantes de población española.

## **5.2. Epidemiología del consumo en la gestación**

Durante el embarazo, se produce un cambio en los estilos de vida, que implica generalmente una reducción en el consumo de cafeína durante esta etapa. Sin embargo, no hemos encontrado estudios concluyentes que recojan información del consumo previo al embarazo, que permita una descripción adecuada de los cambios en la ingesta durante la gestación.

En un estudio realizado a 1490 mujeres que quedaron embarazadas en Southampton (Reino Unido), se evidenció que la mayoría de las mujeres reducían su consumo de cafeína, así como de tabaco y alcohol, durante la gestación (Crozier et al., 2009). En este estudio se observó una reducción significativa del consumo de bebidas cafeinadas: antes del embarazo el 39% de las mujeres tenían un consumo superior a 300 mg de cafeína al día, reduciéndose al 16% durante la primera etapa del embarazo y 19% al final de la gestación. Esta disminución se debió principalmente al descenso de consumo de café y té, y en menor medida al de bebidas con cola. Así mismo, esta reducción en la ingesta fue más evidente en mujeres con mayor nivel educacional que en mujeres con menor nivel cultural.

El estilo de vida antes y durante el embarazo y las características sociodemográficas de la mujer se han relacionado con implicaciones

importantes para el recién nacido, aunque pocos estudios muestran resultados concluyentes al respecto.

El consumo medio de café y el número de consumidoras durante el embarazo aumentan cuanto mayor es la edad de la mujer, menores los niveles educativos y de ingresos familiares, y cuantos mayores son el consumo de tabaco y el número de horas trabajadas a la semana (González de Agüero, 1996).

En un estudio longitudinal realizado a mujeres en Reino Unido se observó una disminución en el consumo de bebidas cafeinadas desde el comienzo del embarazo (Crozier et al., 2009). El nivel educativo se vio fuertemente relacionado con el consumo de esta sustancia, siendo mayor en mujeres con menor nivel de estudios, y la edad también tuvo en efecto negativo, comprobándose que las mujeres más jóvenes disminuían menos la ingesta de cafeína comparado con mujeres de mayor edad.

Pacheco et al. (2008) en un estudio en la población brasileña, encuentran un mayor consumo en gestantes menores de 25 años, de raza negra, con menor nivel de ingresos y menor nivel educativo. De forma similar, Braken et al. (2003) en población de Estados Unidos, encuentran una ingesta más elevada de cafeína en embarazadas menores de 24 años, multíparas, de raza hispánica y menor nivel educativo.

La ingesta elevada de cafeína suele asociarse también al consumo de otras sustancias nocivas como alcohol y tabaco. Así lo demuestran Wisborg et al. (2003), con una ingesta superior en gestantes fumadoras y consumidoras de alcohol, multíparas, con menor nivel educativo y solteras. Fenster et al. (1991) encuentran también esta asociación con el consumo de alcohol y tabaco, así como con mayor número de hijos y abortos previos y menor nivel educativo.

### **5.3. Metabolismo en la gestación**

La exposición a cafeína en adultos es debida principalmente al consumo de café. La vida media de la cafeína es de unas 4,5 horas en mujeres no

gestantes y se ve aumentada durante el embarazo, especialmente en el tercer trimestre, debido a la disminución en el aclaramiento de esta sustancia (Grosso, 2006). La eliminación de cafeína se ve enlentecida durante la gestación, pudiendo alcanzar en el feto y neonato una vida media de 80-100 horas (Aldrige et al., 1979). Este efecto se debe presumiblemente al déficit de la encima P-450 en el feto.

La cafeína se absorbe en el sistema digestivo, con un mínimo primer paso hepático, y atraviesa libremente la placenta, lo que implica que las concentraciones en el feto son similares a las del plasma materno. Además, ni el feto ni la placenta tienen capacidad para metabolizarla (Grosso, 2006).

El metabolismo de la cafeína varía ampliamente entre especies, así como en una misma raza, dependiendo de variables como el sexo, edad o estado gestacional. El metabolito primario de la cafeína, la paraxantina, puede pasar la barrera placentaria y exponer al feto a la cafeína ingerida por la madre.

La adenosina es un modulador endógeno de la excitabilidad neuronal en el sistema nervioso central de los mamíferos. La paraxantina antagoniza los receptores de adenosina (A1) en el cerebro materno-fetal y el corazón, e inhibe la descarga de glutamatos en los tejidos periféricos, lo que puede provocar efectos adversos acumulativos dependientes de la dosis sobre la actividad metabólica de la madre y del feto (Gaytan et al., 2006; Grosso et al., 2006; Iglesias et al., 2006).

Estudios en animales han revelado que la exposición crónica a la cafeína durante el embarazo promueve una disminución en los receptores de adenosina A1 en el cerebro materno y fetal, que a su vez aumenta las actividades estimuladoras, lo que hace que el cerebro y otros tejidos se vuelvan vulnerables al efecto perjudicial de la cafeína, porque no hay una barrera hematoencefálica o una barrera placentaria a la cafeína (León et al., 2002).

Después de la ingestión de 200 mg de cafeína, el intercambio vellositario en la placenta se ve reducido en un 25%. El citocromo P450 1A2 (CYP 1A2) es el principal enzima en el metabolismo de la cafeína, y se encuentra ausente en la placenta y en el feto. Por tanto, la cantidad de cafeína y de sus metabolitos que

alcanzan la unidad feto-placentaria, depende del metabolismo materno, el cual presenta una amplia variación entre individuos debido a factores genéticos y ambientales, como el consumo de nicotina (Care Study Group, 2008).

#### **5.4. Riesgos reproductivos y del desarrollo asociados al consumo de cafeína.**

Gran número de estudios epidemiológicos han publicado la asociación entre el consumo de cafeína durante la gestación y el desarrollo de resultados reproductivos adversos (Fenster et al., 1991, Fortier et al., 1993, Vik et al., 2003, Bech et al., 2005).

El estudio de los riesgos derivados de la cafeína es difícil, debido a que los resultados no son consistentes y los estudios contienen errores metodológicos y por el hecho de que los consumidores de cafeína están sujetos a múltiples factores de confusión, que hacen que los análisis sean más dificultosos e impiden llegar a conclusiones definitivas.

##### **5.4.1. Malformaciones congénitas**

Múltiples estudios han examinado la asociación del consumo de cafeína y el desarrollo de malformaciones congénitas. La cafeína se ha considerado como un agente teratógeno debido a sus efectos fisiológicos tanto en la madre como en el feto, y se ha demostrado su teratogenicidad en estudios animales, aunque con dosis mucho más altas que las de consumo humano (Nehlig et al., 1994). Sin embargo, cuando se administra en combinación con otras sustancias nocivas como el alcohol o el tabaco, los efectos teratogénicos de la cafeína se observan con dosis más bajas.

La cafeína es un estimulante del sistema nervioso central, y es conocido que tiene capacidad para atravesar la placenta, y se ha visto asociada con un descenso en la frecuencia cardíaca fetal y el flujo placentario (Salvador y Koos, 1989), además, se ha demostrado también un aumento en los niveles de homocisteína y descenso en la sensibilidad a la insulina después de consumo de esta sustancia (Ranheim, 2005). Browne (2006) realizó una revisión sistemática de estudios epidemiológicos y concluyó que no existe evidencia de

que el consumo de cafeína durante la gestación aumente el riesgo de anomalías congénitas en el recién nacido.

Dada la prevalencia del consumo de cafeína durante el embarazo, incluso un pequeño aumento en el riesgo de anomalías congénitas, podría tener un importante efecto en la salud pública.

- Malformaciones cardiovasculares

Los efectos de la ingesta de cafeína por la madre durante el embarazo en el desarrollo fetal no se conocen aún en profundidad. Se ha observado un aumento en los niveles de homocisteína y un descenso en la frecuencia cardíaca fetal y el flujo placentario tras la ingesta de bebidas cafeinadas (Salvador y Koos, 1989). Además, la cafeína se une de forma reversible y competitiva a los receptores de adenosina, y el consumo de cantidades elevadas de esta sustancia puede inhibir la vía de las fosfodiesterasas e inducir liberación intracelular de calcio (Freedholm et al., 1999).

Momoi et al. (2008) encuentran una disminución significativa del flujo arterial en el embrión con el consumo de cantidades moderadas de cafeína, que podría deberse a varios mecanismos independientes. El primer mecanismo a tener en cuenta es la vasoconstricción arterial, ya que la vasculatura arterial en el embrión regula la resistencia para mantener la presión arterial a expensas del flujo sanguíneo. Se ha visto que la cafeína bloquea el receptor de adenosina A<sub>2A</sub>, el cual modula el tono vascular, produciendo vasoconstricción, con un descenso secundario en el flujo sanguíneo. Por otra parte, el volumen sanguíneo total en el embrión es dependiente de la transferencia placentaria. Tsai et al. (1996) demostraron que la adenosina actúa en la arteria uterina en humanos vía receptor A<sub>2A</sub> y produce relajación arterial. Por todo ello, la cafeína podría disminuir el flujo utero-placentario, con la consiguiente disminución de la función cardiovascular en el embrión (Momoi et al., 2008).

Los niveles elevados de homocisteína se han relacionado con un aumento del riesgo de malformaciones cardiovasculares (Hobbs et al., 2005). Browne et al. (2007) encuentran una asociación no significativa entre el consumo moderado de cafeína y el riesgo aislado de tetralogía de Fallot. Por otro lado, el consumo

de otras sustancias relacionadas con el café como el alcohol y el tabaco, dificulta la evaluación de los riesgos debidos a esta sustancia, aunque los datos disponibles sugieren que existe muy poca evidencia de un posible efecto teratogénico de la cafeína en relación a las malformaciones cardiovasculares.

- Defectos orofaciales

Poco se conoce acerca del consumo de cafeína y el desarrollo de hendiduras orofaciales (labio leporino/ paladar hendido). Una explicación plausible del posible efecto de la cafeína en este tipo de defectos podría extraerse del hecho de que el consumo de café y té disminuye la absorción de hierro, y este elemento se ha asociado con una disminución del riesgo de los defectos orofaciales.

En un estudio previo, Rosevberg et al. (1982), observaron una tendencia al aumento de esta asociación en mujeres que consumían 400 mg o más de cafeína al día. En otro estudio (Collier et al., 2009), no se encontró asociación entre el consumo de cafeína y el desarrollo de estas alteraciones cuando el consumo era de menos de tres tazas de café o té al día. Estas diferencias en los estudios, podría deberse al pequeño número de recién nacidos con esta patología, así como a defectos en los análisis, como la cuantificación de la cantidad de cafeína ingerida, y a factores de confusión como el consumo de alcohol y tabaco.

- Atresia anorrectal

Los defectos anorrectales ocurren en aproximadamente 1 de 2500-5000 nacimientos. Son el resultado de la falta de separación entre el recto y el sistema urogenital. Aunque la mayoría de los estudios no evidencian efectos teratogénicos asociados al consumo de cafeína, algunos estudios en animales han encontrado que la ingesta de cafeína puede potenciar los efectos de otros teratógenos, como el alcohol o la nicotina. Miller et al. (2009) en un estudio caso-control con 464 niños con atresia frente a 4940 nacidos sanos encuentran asociación entre la atresia anorrectal y el consumo de cafeína y tabaco, aunque

no se conoce el mecanismo mediante el cual se produciría el defecto, por lo que se requieren más estudios para aclarar los resultados.

#### **5.4.2. Leucemia infantil**

Pocos estudios han investigado la asociación entre el consumo de cafeína y el desarrollo de leucemia infantil. En el trabajo de Ross et al. (1998) se mostraba una asociación entre ambos factores. Ellos sugerían que la cafeína podría actuar como un inhibidor de la topoisomerasa II, e induciría alteraciones en el cromosoma 11q23, actuando así como agente responsable de la leucemia. En un estudio posterior, Menegaux et al. (2005) también establecen una asociación entre el consumo de dicha sustancia y el desarrollo de leucemia linfocítica y no linfocítica aguda, cuya odds ratio aumenta con el consumo de cafeína de 4 tazas o más al día durante la gestación. Además, describen un efecto sinérgico entre el consumo de cafeína y alcohol en el desarrollo de leucemia infantil, que hasta la fecha no ha sido investigado.

#### **5.4.3. Síndrome de Down**

El consumo de altas cantidades de cafeína (más de cuatro tazas al día) se ha asociado inversamente con la incidencia de síndrome de Down, lo que ha sugerido que las madres que consumen más de 400 mg de cafeína al día tienen más probabilidad de abortar un feto con síndrome de Down. Este efecto se ve disminuido con el consumo concomitante de tabaco por la madre, ya que el tabaco aumenta el metabolismo de la cafeína, lo que supondría que una determinada cantidad de cafeína tendría más efecto en no fumadoras que en fumadoras. Además, los fetos con síndrome de Down, serían más vulnerables a estos efectos que los fetos con cariotipo normal (Torfs y Christianson, 2000).

#### **5.4.4. Infertilidad**

Múltiples estudios han analizado la asociación entre el consumo de cafeína y la infertilidad. El mecanismo por el cual el consumo de cafeína puede disminuir la fertilidad no está claro, pero se ha sugerido que podría aumentar la producción de estrógenos y disminuir su metabolismo (Sowers, 2006).

En un metaanálisis se revisó si la ingesta de cafeína se asocia a una disminución de la capacidad reproductiva (Leviton, 2002). La dificultad reside en que los diferentes trabajos miden el café consumido, mientras que otros la cantidad de cafeína ingerida. Además, los resultados pueden estar sesgados, al asociarse el consumo de esta sustancia a otras como el alcohol y el tabaco. A pesar de esto, los resultados indican que no hay pruebas convincentes que demuestren que el consumo de cafeína aumente el riesgo de cualquier adversidad reproductiva (Hakim, 1998; Sadeu, 2010).

En un trabajo con 18500 pacientes, donde se intentaba relacionar el consumo de café con alteraciones ovulatorias en pacientes con infertilidad de 8 años de duración, se concluyó que no parece que la cafeína perjudique la ovulación disminuyendo la fertilidad (Chavarro, 2009).

#### **5.4.5. Riesgo de aborto**

Aunque se han realizado numerosos estudios sobre el consumo de cafeína y el riesgo de aborto, esta asociación permanece aún sin aclarar, debido a las limitaciones metodológicas de los estudios realizados hasta la fecha. Muchos estudios se basaban en información retrospectiva, otros implicaban un número pequeño de participantes, y otros no tenían en cuenta factores de confusión, como el consumo de alcohol o tabaco, y síntomas relacionados con el embarazo como náuseas o vómitos. Debido a estos síntomas, muchas mujeres disminuyen la ingesta de cafeína durante la gestación, y dado que estos síntomas son más frecuentes en mujeres con gestaciones evolutivas, el consumo de cafeína podría asociarse erróneamente a embarazos no viables. Cnattingius et al. (2000) en un estudio caso-control realizado en 652 mujeres con aborto espontáneo en la semanas 6-12, encuentran que el consumo de cafeína se asocia con un aumento del riesgo de aborto espontáneo, en fetos con cariotipo normal, en gestantes no fumadoras. También detectan un aumento en el riesgo de aborto en gestantes fumadoras, pero no encontraron asociación con el consumo de cafeína en estas pacientes. Esto podría deberse a que el consumo de tabaco enmascara el efecto del consumo de cafeína en el riesgo de aborto en el primer trimestre.



Weng et al. (2003), en un estudio prospectivo de cohortes, demuestran que existe un aumento del riesgo de aborto asociado con el consumo de cafeína, y que existe una relación dosis-respuesta para una ingesta superior a 200 mg de cafeína al día. Este efecto observado era independiente de factores de confusión, como los síntomas relacionados con el embarazo de náuseas y vómitos. Además, esta asociación parece independiente de otras sustancias químicas presentes en el café, ya que la cafeína proveniente de otros tipos de bebidas mostraba el mismo aumento en el riesgo de aborto.

Klebannof et al. (1998), encontraron que mujeres con niveles de paraxantina superiores a 1845 ng/ml (equivalentes a 6 tazas de café al día), tenían casi el doble de riesgo de aborto espontáneo en los 140 primeros días de embarazo que mujeres con niveles menores de 50 ng/ml.

En el estudio realizado por Greenwood et al. (2010) en Reino Unido en un total de 2643 gestantes, se encontró una fuerte asociación entre el consumo de cafeína en el primer trimestre y posterior aborto tardío entre las semanas 12-24, ajustado por edad materna, paridad, consumo de alcohol y tabaco. Esta relación aparecía más fuerte con el consumo de esta sustancia en las primeras semanas del embarazo. Pero debido a las limitaciones de los estudios, estos resultados deben interpretarse con cautela.

Sin embargo, Savitz et al. (2008) no encontraron evidencia de un aumento de riesgo de aborto espontáneo relacionado con el consumo de cafeína en su estudio sobre 2407 gestantes.

#### **5.4.6. Disminución del peso al nacimiento y restricción del crecimiento intrauterino**

La cafeína aumenta los niveles de catecolaminas circulantes, lo que puede causar vasoconstricción útero-placentaria e hipoxia fetal, y esto podría traducirse en una disminución del crecimiento fetal. La cafeína también aumenta la adenosina monofosfato cíclica, que podría alterar el desarrollo celular (Bech et al., 2007).

Debido a que la restricción del crecimiento intrauterino (CIR) es un factor de riesgo de muerte fetal y se asocia también a dificultad en el desarrollo del recién nacido, y dada la alta prevalencia en el consumo de esta sustancia, el potencial efecto de la cafeína en el crecimiento fetal es un importante factor de impacto en la salud pública.

Varios estudios epidemiológicos han encontrado asociación entre el consumo de cafeína durante la gestación y un aumento de riesgo de bajo peso al nacer o feto pequeño para la edad gestacional (Fenster et al., 1991; Fortier et al., 1993; Vlajinac et al., 1997; Eskenazi et al., 1999). Estos estudios, sin embargo, se basan en información recogida retrospectivamente de cuestionarios o entrevistas que pueden resultar imprecisas o inadecuadas para establecer la exposición a la cafeína. En cuanto a los estudios prospectivos, los resultados son más inconsistentes, encontrando algunos, pero no todos, esta asociación. Martin y Bracken (1987) demostraron que el consumo diario de cafeína superior a 150 mg se asociaba a bajo peso al nacimiento. Peacock et al. (1991) hallaron una disminución en el peso fetal en mujeres que consumían más de 2800 mg de cafeína a la semana, en este caso fumadoras. Olsen y Bech (2008) encontraron un aumento de recién nacidos con bajo peso en mujeres nulíparas y no fumadoras que consumían más de 8 tazas de café al día.

Bracken et al. (2003), en un estudio prospectivo que incluía a 2291 gestantes, demostraron una asociación en la disminución del peso fetal de 28 g por cada taza de café consumida. Aunque estadísticamente significativa, esta disminución no parece clínicamente importante, excepto en mujeres que consumen más de 600 mg al día, lo que equivale a unas 6 tazas de café diarias, que produciría una disminución del peso fetal equivalente al que se produce al fumar entre 1 y 10 cigarrillos diarios, lo que supondría unos 170 g. En este estudio, no se observa efecto en parto prematuro, CIR o bajo peso al nacimiento, lo que sugiere que un consumo moderado de cafeína reduce el peso fetal sin afectar el número de fetos pequeños clínicamente.

Otro estudio prospectivo multicéntrico realizado por Vik et al. (2003) concluía que un consumo elevado de cafeína durante el tercer trimestre se asocia con un aumento de riesgo de CIR al nacimiento, pero sólo se produce este efecto

en fetos masculinos. Los fetos masculinos presentan una velocidad de crecimiento en el tercer trimestre mayor que los femeninos, pero hasta la fecha no se conocen los mecanismos de esta diferencia de crecimiento, en los cuales la cafeína podría tener algún efecto (Thomas et al., 2000).

Bakker et al. (2010) realizaron un estudio prospectivo de cohortes que incluía 8880 gestantes cuyo objetivo era conocer la asociación del consumo de cafeína en cada trimestre y sus resultados perinatales. Observaron una disminución en el peso fetal cuando el consumo superaba las 6 tazas/día (suponiendo cada taza de café 90 mg de cafeína). Las madres que consumían más de 6 tazas tenían fetos con una longitud cráneo caudal (LCC) menor en el primer trimestre y una longitud de fémur (LF) menor en el tercer trimestre comparadas con aquellas que no tomaban cafeína. Así mismo, el consumo superior a 6 tazas/día se asociaba también a un aumento en el riesgo de bajo peso al nacimiento (definido como un peso menor a 2500 g). Un consumo elevado de cafeína podría asociarse con una disminución en el crecimiento y longitud del feto que podría ser reflejo de un menor crecimiento del sistema esquelético. Concluían que el consumo de cafeína podría afectar al crecimiento óseo y desarrollo esquelético, aunque se requerirían más estudios para confirmar esta asociación.

Los mecanismos por los cuales el consumo materno de cafeína produce restricción del crecimiento intrauterino, permanecen aún sin descubrir. Estudios previos basados en exposición a altas dosis de cafeína en embriones en desarrollo mostraban que la administración de cantidades elevadas de esta sustancia disminuían el peso del recién nacido, así como el tamaño de la cabeza y las extremidades (Nehlig et al., 1994). Momoï et al. (2008) también encontraron que en la exposición recurrente a la cafeína durante la gestación, la circunferencia abdominal, el tamaño de las extremidades y el peso del recién nacido son menores en fetos cuyas madres consumen esta sustancia, mientras que no se afectó la circunferencia cefálica. Además, estos fetos tenían un aumento en el flujo de la arteria carótida y una disminución en el flujo de la aorta descendente, aunque no se alteraba el flujo en la arteria umbilical. Esto podría deberse a que los fetos cuyas madres consumen cafeína, preservan el flujo sanguíneo (oxígeno y nutrientes) al cerebro en desarrollo mediante una

reducción relativa del aporte sanguíneo a otros órganos, resultando en una restricción del crecimiento fetal. Otras posibilidades, como la alteración del estado nutricional de la madre por la ingestión de cafeína y/o aumento del consumo materno de oxígeno por la cafeína, podría afectar directa o indirectamente al crecimiento fetal.

Otros autores, como Grosso et al. (2006) en un estudio prospectivo con 1606 gestantes diseñado para estudiar la asociación entre la cafeína y sus metabolitos en el cordón umbilical y el crecimiento intrauterino, encuentran que los niveles elevados de paraxantina se asocian con un aumento del riesgo de CIR. Sin embargo, la asociación con paraxantina solo se apreciaba si se incluía la cafeína en el mismo modelo, lo que sugiere que podría ser la actividad enzimática del CYP1A2 lo que influenciaría el crecimiento fetal, y no sería la cantidad de cafeína o paraxantina en suero las responsables de producir una disminución del crecimiento, sino cómo de rápido se metaboliza la cafeína en paraxantina. Por ello, cuanto más rápido se metaboliza la cafeína, más paraxantina se encuentra en el suero y mayor es el riesgo de desarrollar CIR. Una mayor actividad en la enzima CYP1A2 podría reflejar un déficit de hormonas maternas, por lo que podríamos encontrar mayores niveles de paraxantina en gestantes con déficit hormonales, aunque se requiere mayor investigación en torno a la actividad CYP1A2 para explicar estos hallazgos.

#### **5.4.7. Prematuridad**

Los estudios sobre el consumo de cafeína y el riesgo de parto pretérmino han originado resultados contradictorios, debido principalmente a las múltiples fuentes de cafeína y a la falta de control de los factores de confusión. Además, en este caso es importante conocer el consumo de esta sustancia en los distintos trimestres, siendo más importante la ingesta durante el tercero.

Dos grandes estudios han evaluado la relación entre el consumo de cafeína y el desarrollo de parto pretérmino. El primero, un estudio doble ciego sobre 1207 gestantes concluía que un consumo medio de 182 mg de cafeína por día no afectaba la edad gestacional del parto (Bech et al., 2007). Por otro lado, un estudio prospectivo de cohortes dirigido por Clausson et al. (2002) realizado a

873 mujeres tampoco encontraba asociación entre la ingesta de esta sustancia y el parto pretérmino.

Un meta-análisis de Santos et al. (1998) encontraba una asociación positiva en los resultados de 8 estudios, pero con una heterogeneidad considerable entre los estudios. Un meta-análisis posterior realizado por Maslova et al. (2010) concluía que no existe una asociación importante entre el consumo de esta sustancia durante el embarazo y el riesgo de parto pretérmino. En este meta-análisis se incluían 22 estudios (15 de cohortes y 7 caso-control), la mayoría publicados en los últimos 10 años, ajustado por factores de confusión, así como por otros factores predictores de parto pretérmino.

#### **5.4.8. Diabetes gestacional**

En la población general el consumo de cafeína se asocia con intolerancia a la glucosa como respuesta a un aumento en la resistencia a la insulina (Keijzers et al., 2002). La cafeína parece actuar en la vía mediada por las catecolaminas, produciendo un aumento de epinefrina que antagonizaría los efectos de la insulina (Thong y Graham, 2002). La resistencia a la insulina, que se produce después de la ingesta de cafeína, podría ser más exagerada en adultos pre-diabéticos. Otros 11 estudios han demostrado también un aumento en la resistencia a la insulina después de la administración de cafeína en obesos y adultos diabéticos (Robinson et al., 2004). Sin embargo, estudios epidemiológicos han demostrado una disminución del riesgo de padecer DM tipo 2 con un consumo mantenido de cafeína a lo largo del tiempo (Van Dam y Hu, 2005).

El embarazo es un estado de resistencia leve a la insulina, y es importante conocer si la cafeína se asocia con una mayor resistencia a la insulina, ya que dicha resistencia se relaciona con efectos adversos en la gestación, como diabetes, enfermedad hipertensiva y aceleramiento del crecimiento fetal.

Un estudio en el tercer trimestre del embarazo encontraba que la ingesta de cafeína previo a la prueba de sobrecarga oral de glucosa disminuía el índice de sensibilidad a la insulina en un 18% en mujeres con diabetes gestacional, pero no en los controles normales (Robinson et al., 2009). Otro estudio concluía que

existía un descenso del riesgo de DM en mujeres que tomaban cantidades bajas de cafeína de forma regular antes de la gestación, comparado con las que no consumían esta sustancia (Adeney et al., 2007).

Laughon et al. (2011) establecían, de forma similar a estudios previos, que altas concentraciones de cafeína o de su metabolito principal, la paraxantina, se asociaban con resistencia a la insulina en la gestación.

Por todo ello, el consumo de cafeína podría exacerbar la resistencia a la insulina y aumentar potencialmente el riesgo de efectos adversos en la madre y en el feto como diabetes gestacional, preeclampsia y alteraciones en el crecimiento fetal.

Estudios epidemiológicos como el de Van Dam y Pasma (2005) sugieren que el consumo a largo plazo de cafeína se asocia con una disminución del riesgo de desarrollar DM tipo 2. Por otro lado, estudios a corto plazo (Keijzers et al., 2002) indican que el efecto agudo del consumo de cafeína disminuye la sensibilidad a la insulina. En conjunto estos resultados sugieren que, o bien el consumo a largo plazo de cafeína, o bien de alguno de los componentes del café, podría ofrecer protección frente al desarrollo de DM (Lee et al., 2005).

Hasta la fecha existen pocos estudios publicados sobre la relación entre el consumo de cafeína y DM tipo 2. En un meta-análisis de 9 estudios de cohortes (Van Dam y Pasma, 2005) los autores encontraban una relación inversa dosis-respuesta entre el consumo de cafeína y una disminución del riesgo de desarrollar DM tipo 2. En la cohorte de mujeres gestantes se observaba una disminución estadísticamente significativa del riesgo de diabetes gestacional entre consumidoras moderadas de cafeína.

El efecto protector del consumo de cafeína puede explicarse por distintas vías. En primer lugar, aunque el efecto sobre la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa es inmediato, la tolerancia fisiológica a la cafeína parece desarrollarse con el tiempo. En segundo lugar, se han apuntado posibles beneficios derivados de los efectos termogénicos de la cafeína (Yoshioka, 2003). En tercer lugar, el café contiene otros componentes, independientes de

la cafeína, que podrían tener efecto en el metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina (Keijzers et al., 2002).

Se precisan más estudios para clarificar la relación entre cafeína y diabetes gestacional. Debido a que la relación entre el consumo de café y los niveles circulantes de sustancias activas pueden variar entre individuos, futuros estudios se beneficiarían de la inclusión de biomarcadores del café y sus metabolitos, incluyendo cafeína sérica y paraxantina (Klebanoff et al., 1998).

#### **5.4.9. Mortalidad fetal**

Como se ha mencionado previamente, el consumo de cafeína se ha visto relacionado con varios efectos adversos en la gestación, como bajo peso al nacer, parto pretérmino, malformaciones fetales, e incluso muerte fetal. La cafeína alcanza concentraciones en el feto similares a las del plasma materno, ya que atraviesa rápidamente la placenta y alcanza los tejidos fetales, y éste posee menos enzimas para metabolizarla. Se sabe que la cafeína aumenta los niveles de AMP, la cual, puede afectar el desarrollo celular (Weathersbee y Lodge, 1977) y aumenta los niveles de catecolaminas circulantes, lo que podría interferir con la circulación útero-placentaria, produciendo vasoconstricción e hipoxia fetal. Además, podría tener un efecto directo sobre el sistema cardiovascular, produciendo taquicardias y otras arritmias. Asimismo, otros factores asociados al estilo de vida con el consumo de café, como el tabaco o la ingesta de alcohol, podrían también explicar esta aparente asociación entre el consumo de cafeína y la mortalidad fetal.

Hasta la fecha, los resultados de los estudios realizados sobre la asociación entre el consumo de cafeína y la mortalidad fetal son contradictorios.

Wisborgh et al. (2003) en un estudio prospectivo con 18478 gestantes encontraron un aumento en el riesgo de mortalidad fetal, relacionado con el número de tazas de café consumidas durante el embarazo. Comparado con gestantes que no consumieron esta sustancia, el riesgo ajustado de mortalidad fetal era mayor en embarazadas que tomaban entre 1 y 3 tazas al día, ligeramente más aumentado en consumidoras de entre 4 y 7 tazas al día, y más del doble en gestantes que ingerían 8 o más tazas de café diarias. Tras

ajustar estos resultados por factores de confusión como el consumo de tabaco, no se alteró esta asociación.

Sin embargo, Bech et al. (2005) no encuentran una asociación estadísticamente significativa entre el consumo de café y el riesgo de mortalidad fetal. El café contiene gran número de componentes químicos, y uno o más de ellos podrían ser biofísicamente activos, por lo que se deberían llevar a cabo más estudios comparando los distintos tipos de café y sus efectos durante la gestación.

### **5.5. Consumo de cafeína en la lactancia**

La Academia Americana de Pediatría categoriza la cafeína como medicación no compatible con la lactancia (American Academy of Pediatrics Committee on Drugs, 2001) y recomienda que las mujeres lactantes no consuman más de 200 o 300 mg de cafeína al día.

La cafeína se detecta en la leche materna a los 15 minutos de su ingesta, con un pico máximo a la hora (Berlin et al., 1984). Un consumo materno de cafeína de unos 500 mg al día, resulta en una ingesta en el lactante de un rango entre 0,3 y 1 mg/kg de peso y niveles de cafeína de 1% de los niveles maternos (Higdon et al., 2006). Aunque un consumo materno elevado de esta sustancia (niveles en el lactante mayores de 3 mg/kg) se han relacionado con irritabilidad y alteraciones del sueño en los lactantes, no se han informado efectos adversos con la ingesta moderada de tres tazas de café diarias (Nawrot et al., 2003).

Una revisión de concluyó que si bien la mujer embarazada, la mujer en edad fértil y los niños, constituyen un grupo de riesgo en relación al consumo de café, un consumo moderado de cafeína de menos de 300 mg/ día (equivalente a 4,6 mg/kg de peso corporal) en los adultos y de menos de 2,5 mg/kg de peso corporal en los niños, no constituye un riesgo de enfermedad (Kuzkowski, 2009).



## **JUSTIFICACIÓN**

La cafeína es una sustancia estimulante cuyo uso está muy extendido entre la población adulta, incluidas las gestantes.

Se ha descrito que con el embarazo se producen cambios en el estilo de vida de la mujer, observándose una tendencia a disminuir el consumo de sustancias nocivas, entre ellas la cafeína, aunque la toma persiste en un elevado número de gestantes, habiéndose estimado que alrededor del 95% toman en algún momento de su embarazo preparados con cafeína. Por otro lado, se sabe que la vida media de esta sustancia se ve aumentada durante este periodo, debido a la disminución en el aclaramiento, por lo que la eliminación de la cafeína se ve enlentecida, pudiendo alcanzar en el feto una vida media de 80-100 horas.

Después de la ingestión de cafeína se produce una disminución en el intercambio vellositario en la placenta, lo que podría traducirse en resultados perinatales adversos, como disminución del peso al nacer o riesgo de parto pretérmino.

Hasta la fecha se han realizado gran número de estudios epidemiológicos, intentado establecer la asociación del consumo de cafeína y malos resultados perinatales, obteniendo conclusiones que no son consistentes, posiblemente debido a errores metodológicos y múltiples factores de confusión.

La realización de una revisión bibliográfica sobre este tema, muestra escasa literatura en el ámbito nacional que aporte información sobre el consumo de cafeína en la mujer antes y durante el embarazo, las fuentes de consumo de esta sustancia, las características epidemiológicas y los resultados perinatales en las mujeres que han consumido cafeína durante la gestación en nuestro medio.



## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Conocer la ingesta de cafeína y las distintas fuentes de consumo durante la primera mitad de la gestación en embarazadas sanas de nuestro medio, la modificación en la ingesta y las fuentes durante este periodo respecto al año previo, las características epidemiológicas asociadas y los principales efectos del consumo de esta sustancia en la gestación, en el feto y en el recién nacido, concretamente en la posible disminución del peso al nacer o riesgo de parto pretérmino.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Conocer el consumo y las distintas fuentes de cafeína durante la primera mitad de la gestación y en el año anterior a la misma.
- Identificar el cambio en el consumo y de las fuentes de cafeína durante la primera mitad del embarazo respecto al año previo al mismo.
- Conocer los factores epidemiológicos asociados al consumo de cafeína en las embarazadas de nuestro medio.
- Describir los principales efectos del consumo de cafeína sobre el peso del recién nacido y la prematuridad.



## **MATERIAL Y MÉTODO**

### **1. Diseño**

El presente trabajo se ha realizado a partir de la información recogida en los proyectos de investigación PI03/1207 del Fondo de Investigaciones Sanitarias del Ministerio de Sanidad y Consumo y continuado por el Proyecto de investigación de excelencia en equipos de investigación CTS 942 de la Consejería de Innovación, Ciencia y Empresa de la Junta de Andalucía, sobre los factores de riesgo asociados al desarrollo de diabetes en el embarazo, un estudio de casos y controles constituido por mujeres con diabetes gestacional (casos) y mujeres sanas (controles). El grupo control, el de mujeres sin diabetes gestacional, se seleccionó en la visita al especialista programada en torno a la semana 20 de embarazo, contemplada en el Proceso Asistencial Integrado “Embarazo, Parto y Puerperio” de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (Consejería de Salud, 2005). Éste último grupo fue el que constituyó la base de la muestra para el estudio.

Se valoraron variables sociodemográficas, clínicas, antropométricas, obstétricas y relacionadas con la dieta, ejercicio físico y el consumo de cafeína, variable principal de este estudio. La asociación entre ésta y el resto de variables se ha hecho tal y como corresponde en un estudio observacional transversal de corte o de prevalencia.

La aprobación ética se obtuvo a través de los Comités de Ética e Investigación de la Universidad de Granada y del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada. Todas las participantes fueron informadas del fin del estudio y dieron su consentimiento informado para el mismo.

### **2. Ámbito y periodo de estudio**

El ámbito de estudio fue el área de cobertura del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada (HUVN), complejo hospitalario de tercer nivel y centro de referencia del área norte de la provincia de Granada, compuesto por un hospital general, otro de traumatología, y el Hospital Materno Infantil (HMI),

que atiende más de 4000 partos al año. La información recopilada en la población de estudio se hizo entre junio de 2004 y octubre de 2007.

### **3. Población de estudio**

#### **3.1. Población diana o de referencia**

La población de referencia la constituían mujeres embarazadas con residencia habitual en el área de referencia del HUVN, que acudían a la consulta de ecografía correspondiente a la visita protocolizada de las veinte semanas de gestación.

#### **3.2. Población elegible**

La población elegible la constituyeron mujeres embarazadas que pertenecían a la población de referencia y que cumplieron los siguientes criterios de selección.

Criterios de inclusión:

- Mujeres sanas que acudían a la segunda visita protocolizada del especialista para la realización del estudio ecográfico y seguimiento de su embarazo.
- Embarazo simple.
- Incluidas en el Proceso Asistencial Integrado "Embarazo, Parto y Puerperio" de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía.
- De nacionalidad española.
- Con 18 años o mayores.

Criterios de exclusión:

Mujeres con enfermedades crónicas o agudas, enfermedades metabólicas previas al embarazo o diagnosticadas durante los primeros meses de su gestación, que obligaran a modificar su dieta o el nivel de actividad física, o gestantes con embarazos patológicos.

### **3.3. Selección y tamaño de la muestra**

La muestra se seleccionó en la sala de espera de la primera planta de consultas externas del HMI. Se entrevistó de forma sistemática a una de cada cinco mujeres que acudieron a la segunda consulta habitual al especialista y cumplían los criterios de selección mencionados. Esta visita se realiza en torno a la semana 20 de gestación. En ella tiene lugar la segunda ecografía por el especialista, por lo que prácticamente el 100% de las mujeres incluidas en el Proceso Asistencial Integrado “Embarazo, Parto y Puerperio” la realizan. Las entrevistas se llevaron a cabo siempre antes de realizar la ecografía.

Un total de 1222 embarazadas sanas, con embarazo simple y atendidas en el HUVN de Granada fueron seleccionadas para participar en el estudio. De ellas, 47 mujeres (3,85%) rehusaron participar, constituyéndose la muestra final por 1175 embarazadas. El tamaño de muestra se calculó con otros propósitos.

### **4. Fuentes de información**

La información de las mujeres embarazadas se recogió utilizando para ello las siguientes fuentes de información.

a) Entrevista personal.

Se realizó una entrevista personal, con una duración aproximada de 45 minutos, que constaba de los siguientes apartados:

- En primer lugar, se recogió información general de la embarazada sobre variables sociodemográficas, antecedentes personales, antecedentes familiares de interés y datos del embarazo, donde se incluyeron las variables antropométricas.
- En segundo lugar, para recoger la información sobre la dieta de la mujer se utilizó el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos de Martín Moreno et al. (1993), el cual es un cuestionario semicuantitativo validado y adaptado para población española. El cuestionario registra la ingesta de 120 alimentos diferentes. Esta fuente de información permitió recoger la frecuencia de consumo y la cantidad media para diferentes grupos de alimentos durante la

primera mitad del embarazo y en el año anterior. Se consideraron los siguientes grupos de alimentos: lácteos, huevos y carnes, pescados, verduras y hortalizas, frutas, legumbres y cereales, aceites y grasas, bollería y pastelería, y otros alimentos de consumo frecuente.

Se calcularon las raciones/día para cada alimento y la ingesta calórica diaria total (Kcal/día), considerando que un gramo de hidratos de carbono es igual a cuatro kilocalorías (al igual que un gramo de proteínas) y un gramo de grasas es igual a nueve kilocalorías.

b) Documento de Salud Materno-Infantil.

El Documento de Salud Materno-Infantil se utilizó principalmente para recoger las variables antropométricas correspondientes a la talla y al peso previo al embarazo, así como la fórmula obstétrica de la mujer, que registra el número de embarazos, partos y abortos previos, los hijos que nacieron con vida y los hijos que viven actualmente.

c) Historia clínica de la gestante y del recién nacido.

Los datos referentes al control del transcurso del embarazo, número de visitas totales, semana de gestación del parto, variables relacionadas con el parto, peso del recién nacido, sexo y test de Apgar fueron recogidos de la historia clínica materna y del recién nacido. Además, esta fuente de información resultó útil para corroborar datos incongruentes de la entrevista personal, así como para recopilar información faltante.

d) Entrevista telefónica.

En los casos en los que los datos estuvieran incompletos se procuró subsanar mediante entrevista telefónica después del parto con la embarazada.

En una primera fase del trabajo se realizó un estudio piloto, no incluido en los resultados. Se entrevistaron 50 mujeres embarazadas, lo que permitió el entrenamiento de los entrevistadores y comprobar la consistencia de la información recopilada.



## 5. Variables de estudio

### a) Datos de filiación

- Número de historia clínica del hospital
- Número de registro
- Fecha de la entrevista
- Teléfono fijo y teléfono móvil

### b) Variables sociodemográficas

- Fecha de nacimiento: a partir de esta variable y la fecha de la entrevista se calculó la edad de la mujer. La edad se clasificó en cuatro categorías:
  - < 25 años
  - 25-29 años
  - 30-35 años
  - >35 años

Posteriormente, en el análisis multivariable la variable “edad” se introdujo tal y como aparece en el punto anterior.

- Nivel máximo de estudios alcanzado:
  - Sin estudios (no sabe leer ni escribir)
  - Estudios primarios incompletos
  - Estudios primarios o EGB hasta 5º
  - Graduado escolar (hasta 8º EGB o ESO)
  - Bachiller superior (BUP, FP o similar)
  - Estudios universitarios de primer ciclo
  - Estudios universitarios de segundo ciclo
  - NS/NC

En el análisis de los datos se utilizó la variable “nivel de estudios” categorizada en tres grupos:

- Estudios primarios (hasta 8º EGB o ESO)
- Estudios secundarios (BUP, FP o similar)
- Estudios universitarios

- Estado civil:
  - Casada o con pareja estable
  - Sin pareja
  - NS/NC

- Trabajo:
  - Trabaja fuera de casa
  - Paro
  - Baja
  - Excedencia
  - Ama de casa

En el análisis de los datos de la variable “trabajo” se categorizó en tres grupos:

- Trabaja fuera de casa
- Paro/ Baja/ Excedencia
- Ama de casa

- Ingresos mensuales medios del hogar (suyos y de su marido)

- Menos de 500 euros
- De 501 a 1000 euros
- De 1001 a 1500 euros
- De 1501 a 2000 euros
- De 2001 a 2500 euros
- De 2501 a 3000 euros
- Más de 3000 euros
- NS/NC

En el análisis de los datos la variable “ingresos mensuales medios del hogar” se categorizó en cuatro grupos:

- < 1000 euros
- De 1001 a 1500 euros
- De 1501 a 2000 euros
- > 2000 euros

- Clase social: para la categorización de ésta variable se utilizó el listado de ocupaciones a nivel de tercer dígito de la Clasificación Nacional de Ocupaciones, propuesta por la Sociedad Española de Epidemiología (CON-1994) (Álvarez Dardet et al., 1995), en la que se diferencian cinco categorías:

- I. Directivos de la administración pública y de empresas de 10 o más asalariados, profesiones asociadas a titulaciones de 2º y 3er ciclo universitario.
- II. Directivos de empresas con menos de 10 asalariados, profesiones asociadas a una titulación de 1er ciclo universitario, técnicos superiores, artistas y deportistas.
- III. Empleados de tipo administrativo y profesionales de apoyo a la gestión administrativa y financiera, trabajadores de los servicios personales y de seguridad.
- IV. Trabajadores manuales cualificados.
- V. Trabajadores manuales no cualificados.

En cuanto a la medición de la variable “clase social”, clasificada en cinco categorías, se consideró para su cálculo tanto la profesión de la mujer como la de su pareja. De tal forma, que si la mujer tenía una clase social superior a la de su pareja, se clasificaba con su misma clase social, pero si era inferior, se consideraba según fuera la de su pareja. Posteriormente, para el análisis de datos, se asociaron las clases I con II y III con IV, y se consideró sólo la clase social de la mujer.

#### c) Variables relacionadas con el estilo de vida

- Tabaco. Esta variable se categorizó en:

- Sí, fumó durante el embarazo
- No, lo dejó en el embarazo
- No, lo dejó antes del embarazo
- Nunca ha fumado

La segunda y tercera categorías se unificaron como “exfumadora”, la primera como “fumadora” y la cuarta como “no fumadora”.

Si la mujer contestaba a las preguntas con “fumó” o “lo dejó” se les preguntaba por:

- Edad a la que empezó a fumar
- Número de cigarrillos que fumaba al día antes del embarazo
- Número de cigarrillos que fumaba al día durante el embarazo
- Tiempo que llevaba sin fumar

En el análisis multivariante se introdujo la variable “consumo de tabaco en el embarazo” de forma dicotómica para ajustar por ella:

- Sí
- No

- Consumo de alcohol a la semana durante el embarazo:

- Sí
- No
- NS/NC

La frecuencia del consumo de alcohol se clasificó como:

- Nunca o casi nunca
- 1 vez al mes
- 2 - 3 veces al mes
- 1 vez a la semana
- 2 - 4 veces a la semana
- 5 - 6 veces a la semana
- 1 vez al día
- 2 - 3 veces al día
- 4 - 6 veces al día
- Más de 6 veces al día

Posteriormente, se transformó la variable “consumo de alcohol” en Unidades de Bebida Estándar (UBE). Así, la cantidad de alcohol que contiene un vaso de cerveza, sidra, vino, cava o vermú equivale a una UBE y las bebidas destiladas a dos UBE (Rodríguez–Martos Dauer et al., 1999). Además, una UBE equivale a 10 g de alcohol y, por tanto, dos UBE a 20 g (Saunders et al., 1993).

Para simplificar la variable “consumo de alcohol”, se dicotomizó la variable de la siguiente manera:

1. Sí (> de 0 UBE a la semana)
2. No (0 UBE a la semana)

- Adherencia a la dieta mediterránea (índice de Tricophoulou)

- Adherencia mínima (0 - 3 puntos)
- Adherencia media (4 - 5 puntos)
- Adherencia máxima ( $\geq$  6 puntos)

El cálculo del índice de adherencia a la dieta mediterránea se hizo mediante el índice de Tricophoulou (Tricophoulou et al., 2003).

Para definir la adherencia a la dieta mediterránea, este índice incluye nueve componentes (medidos en gramos/día): cociente entre grasas monoinsaturadas y saturadas, consumo de alcohol, legumbres, cereales, frutas y frutos secos, verduras, pescado, carne y sus derivados, leche y productos derivados. A cada uno de los componentes se les asigna un valor, de 0 o 1, y se utiliza la mediana de la muestra para cada uno de ellos como punto de corte (excepto para el alcohol).

Las mujeres con un valor superior a la mediana en cada uno de los componentes considerados protectores (cociente de ácidos grasos, legumbres, cereales, frutas, verduras y pescado) recibieron un punto; las mujeres con un valor inferior a la mediana en dichos componentes recibieron 0 puntos. También recibían un punto si el valor en la ingesta de productos lácteos o carne estaba por debajo de la mediana y 0 puntos si el valor superaba al de la mediana. Si el consumo de alcohol era de 5- 25 g/día las mujeres recibían un punto y 0 si el valor era superior o inferior a dicha cifra. Si las mujeres obtenían un punto en todas las características de la dieta mediterránea, conseguían la puntuación máxima (nueve puntos), es decir, máxima adherencia. Si no reunían ninguna de estas características su puntuación era mínima (0 puntos), es decir, mínima adherencia a la dieta mediterránea. Posteriormente, se

categorizó esta variable en adherencia mínima (0 - 3 puntos), adherencia media (4 - 5 puntos) y adherencia máxima ( $\geq 6$  puntos).

d) Variables antropométricas

Se preguntó por la talla y el peso previo al embarazo y se contrastó dicha información en su documento de salud materno-infantil.

El IMC se calculó a partir de las variables “talla” y “peso previo al embarazo” mediante el cociente del peso en kilogramos dividido entre la talla en metros al cuadrado con la fórmula: peso (kg) / talla ( $m^2$ ). Para categorizar esta variable se utilizó el criterio de la Sociedad Española para el estudio de la Obesidad (SEEDO, 1995). El resultado de categorizar el IMC queda reflejado en las tres categorías siguientes:

- Normopeso (18,5 kg/m<sup>2</sup> - 24,9 kg/m<sup>2</sup>)
- Sobrepeso (25 kg/m<sup>2</sup> - 29,9 kg/m<sup>2</sup>)
- Obesidad ( $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>)

e) Variables obstétricas

Se recogió la fórmula obstétrica de la mujer (número de embarazos previos, número de abortos previos, número de partos, número de recién nacidos vivos y número de hijos que viven actualmente).

- Número de abortos previos:

- 0
- 1
- $\geq 2$

- Número de partos previos:

- 0
- 1
- $\geq 2$

- Número de embarazos previos:

- 0
- 1
- $\geq 2$

- Asistencia sanitaria:

- Semana gestacional de la primera visita
- Número de visitas en atención primaria hasta la segunda visita al especialista para la realización del estudio ecográfico
- Número de visitas en atención especializada hasta momento de la entrevista
- Número de visitas en consultas privadas hasta el momento de la entrevista
- Número total de visitas hasta el momento de la entrevista

f) Variables de actividad física

- Tipo de actividades

Las actividades que se consideraron incluían aquellas realizadas en el tiempo libre, los desplazamientos, las tareas domésticas, el trabajo y otras actividades de la vida diaria como: ver la televisión, utilizar el ordenador, conducir, leer, dormir la siesta, dormir por la noche, salir con familiares o amigos, estar de pie y otras.

Se recogió información sobre la frecuencia, a la semana, y la duración, en minutos, de las actividades realizadas durante el embarazo.

A cada tipo de actividad se le asignó un código de intensidad específico del Compendium of Physical Activities (Ainsworth et al., 2000). El número de minutos de cada actividad consumada se multiplicó por los días a la semana que se realizaba, para posteriormente convertir esta variable en horas semanales. El resultado de multiplicar la duración de cada actividad (en horas/día) por la intensidad correspondiente en MET (Metabolic Equivalent of Task) resultó en MET h/día.

- Tipo, frecuencia y duración de la actividad física en tiempo libre

La actividad física en tiempo libre englobaba actividades tales como: caminar, montar en bicicleta, nadar, bailar, hacer aeróbic, realizar excursiones, gimnasia de mantenimiento, cuidado del jardín, otros deportes, y subir y bajar escaleras. La frecuencia de dichas actividades se computó en días a la semana y la duración en minutos. Esta última se categorizó posteriormente (<30, 30 - 60, > 60 minutos).

- Intensidad de actividad física en tiempo libre

Para considerar exclusivamente la intensidad con la que se realizaban las distintas actividades en el tiempo libre se establecieron cuatro categorías, según los criterios de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention, CDCP) y el Colegio de Medicina del Deporte Americano (Haskell et al., 2007):

- Actividad sedentaria
- Actividad ligera
- Actividad moderada
- Actividad intensa

La actividad física en tiempo libre considera aquellas actividades de naturaleza ligera, moderada e intensa, pero no a las actividades sedentarias que se corresponden con actividades de muy baja intensidad, como por ejemplo: ver la televisión, utilizar el ordenador, dormir o permanecer sentada, entre otras.

Por tanto, se clasificó la intensidad de la actividad física en tiempo libre en cuatro categorías: ninguna actividad, ligera, moderada y vigorosa.

g) Fuentes de consumo de cafeína

Se consideraron las siguientes fuentes de consumo de cafeína:

- Café
- Café descafeinado
- Bebidas de cola
- Bebidas de cola light



- Chocolate y bombones
- Galletas chocolate

La frecuencia del consumo de cafeína se clasificó como:

- Nunca o casi nunca
- 1 vez al mes
- 2-3 veces al mes
- 1 vez a la semana
- 2-4 veces a la semana
- 5-6 veces a la semana
- 1 vez al día
- 2-3 veces al día
- 4-6 veces al día
- Más de 6 al día

La cantidad de cafeína (mg/día) consumida por las gestantes se calculó en base a la tabla de contenido de cafeína en los alimentos extraída de Harland (2000).

## **6. Análisis de datos**

En el análisis descriptivo de la muestra se calculó la media aritmética, desviación estándar (DE) y rango de las variables cuantitativas y la distribución de frecuencias absolutas y relativas para las cualitativas, así como los percentiles 25, 50 y 75 del consumo de cafeína antes y durante la primera mitad de la gestación (en mg/ día).

Se calculó también el porcentaje de mujeres que consumían más de 200 mg/día de cafeína antes y durante la primera mitad de gestación, que es la cantidad máxima recomendada durante el embarazo, ya que no parece producir efectos en el feto como bajo peso o amenaza de parto pretérmino (ACOG, 2010).

En la valoración de los resultados perinatales, se clasificaron a los recién nacidos según que el peso fuera mayor o menor a 2500 g. Se utilizaron las

Tablas españolas para el peso neonatal según edad gestacional, elaboradas por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (Santamaría et al., 1998) y se utilizó el percentil 10 como punto de corte para fetos pequeños para la edad gestacional (PEG), si estaban por debajo del mismo y adecuados a la edad gestacional (AEG), si se encontraban en un rango igual o superior al mismo. Se consideró parto pretérmino como aquel acontecido antes de la semana 37 de gestación.

Para estudiar las variables que se asociaban con el consumo de cafeína durante la primera mitad de la gestación, se comparó la frecuencia de mujeres que consumían cafeína por encima de la cantidad recomendada (200 mg/día) entre las diferentes categorías de cada variable de interés (“edad”, “estado civil”, “nivel académico”, “trabajo”, “ingresos familiares”, “clase social”, “IMC”, “ingesta energética”, “adherencia a la dieta mediterránea”, “tabaco”, “alcohol”, “número de abortos previos”, “número de hijos previos” y “número de embarazos previos”) mediante el test Chi Cuadrado y el test exacto de Fisher, cuando fue necesario.

Se realizó un primer análisis bivariable que nos permitió conocer las odds ratio crudas (ORc) y sus intervalos de confianza (IC) al 95% de las variables mencionadas previamente.

Para comparar el consumo medio de cafeína en el caso de variables categóricas se utilizó el test ANOVA. Cuando se identificaron diferencias significativas entre grupos, se aplicó la corrección de Bonferroni para identificar las diferencias entre categorías.

Las odds ratios crudas y ajustadas y su intervalo de confianza (IC 95%) se calcularon mediante un modelo de regresión politómico para estudiar el efecto del consumo de cafeína en los resultados perinatales adversos de prematuridad y disminución del peso de los recién nacidos. Se utilizaron criterios epidemiológicos y estadísticos como variables del modelo de selección.

Para la realización del análisis de los datos se utilizó el programa estadístico SPSS (v15). La significación del valor p se fijó en  $p < 0,05$ .

## **RESULTADOS**

La muestra de estudio estuvo formada por 1222 embarazadas sanas, con embarazo simple, atendidas en el HUVN de Granada. De ellas, 47 mujeres (3,85%) que fueron seleccionadas inicialmente, rehusaron participar, constituyéndose la muestra final por 1175 embarazadas.

### **1. Descripción de la población de estudio**

#### **1.1 Variables sociodemográficas**

La edad media fue de 29,81 años (DE = 5,14), con un rango entre 18 y 45 años. Entre las variables sociodemográficas de la población de estudio destaca que la gran mayoría correspondía a mujeres casadas o con pareja estable (94,2%), el 40,7% tenía estudios primarios, el 47,6% trabajaba fuera de casa y el 35,9% era ama de casa. El 79,5% de las embarazadas pertenecían a las clases sociales III y IV y el 44,5% declaraba recibir unos ingresos mensuales en el hogar menor o igual a 1500 euros (Tabla 1)

Tabla 1. Variables sociodemográficas

Variables	n	%
<b>Edad (media= 29,81; DE = 5,14)</b>		
< 25	178	15,1
25 - 29	345	29,4
30 - 34	436	37,1
35 - 39	199	16,9
≥ 40	17	1,5
<b>Estado civil</b>		
Casada/Pareja estable	1107	94,2
Sin pareja	56	4,8
NS/NC	12	1,0
<b>Nivel académico</b>		
Primarios	478	40,7
Secundarios	339	28,8
Universitarios	358	30,5
<b>Trabajo</b>		
Trabaja fuera de casa	559	47,6
Paro	84	7,1
Baja en el embarazo	105	8,9
Excedencia	6	0,5
Ama de casa	421	35,9
<b>Ingresos mensuales familiares</b>		
Menos de 1000 euros	186	15,8
De 1001 a 1500 euros	337	28,7
De 1501 a 2000 euros	254	21,6
Más de 2000 euros	336	28,6
NS/NC	62	5,3
<b>Clase social</b>		
Clase social I-II	189	16,2
Clase social III-IV	931	79,5
Clase social V	51	4,3
Total	1175	100

n = número de gestantes, (%) = porcentaje

## 1.2. Estilo de vida

El 18,7% de las embarazadas fumaban en la primera mitad de su embarazo. El porcentaje de mujeres que abandonó el tabaco durante este mismo período fue de un 17,8%. Por otra parte, 9,9% de las mujeres bebía alcohol durante la primera mitad de su embarazo. La mitad de las embarazadas del estudio (50,2%) tenían una adherencia mínima a la dieta mediterránea (Tabla 2).

Tabla 2. Estilo de vida y variables antropométricas

Variables	n	%
<b>Consumo de tabaco</b>		
Sí	220	18,7
No, lo dejó en el embarazo	209	17,8
Lo dejó antes del embarazo	242	20,6
Nunca ha fumado	504	42,9
<b>Consumo de alcohol ( media g/día = 2,03; DE = 2,26; mínimo = 0,48; máximo = 14,52)</b>		
Sí	116	9,9
No	1059	90,1
<b>Adherencia a la dieta mediterránea</b>		
Mínima	590	50,2
Media	501	42,7
Máxima	84	7,1
<b>Ingesta energética (media = 2366,03; DE = 667,00)</b>		
< 2029,67	392	33,4
2029,67 - 2558,96	392	33,4
> 2558,96	391	33,2
<b>IMC (media = 24,22; DE = 4,49; mínimo = 18,56; máximo= 46,88)</b>		
Normopeso (18,5-24,9)	789	67,1
Sobrepeso (25-29,9)	268	22,8
Obesidad ( $\geq 30$ )	118	10,1
Total	1175	100

n= número gestantes; %= porcentaje; DE= desviación estándar; IMC: índice de masa corporal

Respecto al IMC, calculado para antes del embarazo, el 67,1% se encontraban dentro de los límites de la normalidad, un 22,8% tenían sobrepeso y el 10% eran obesas.

### 1.3. Antecedentes obstétricos

El 53,7% era nulíparas y el 79,7% no había tenido ningún aborto previo (Tabla 3).

Tabla 3. Antecedentes obstétricos

Variables	n	%
<b>Número de embarazos previos</b>		
0	555	47,2
1	365	31,1
2	168	14,3
3	61	5,2
≥ 4	26	2,2
<b>Número de abortos previos</b>		
0	933	79,4
1	199	16,9
≥ 2	43	3,7
<b>Paridad</b>		
0	631	53,7
1	416	35,4
2	108	9,2
≥ 3	20	1,7
Total	1175	100

n (%)= número de gestantes (porcentaje)

#### 1.4. Asistencia sanitaria

El 37,6% de las mujeres habían recibido cinco o más visitas en total en la primera mitad del embarazo y hasta el momento de la entrevista.

La mediana de la semana gestacional de la primera visita se situó en la semana octava de gestación. El 55,8% de la muestra realizó su primera visita con ocho o más semanas de gestación (Tabla 4).

Tabla 4. Asistencia sanitaria

Categoría	n	%
Semana gestacional de la primera visita (mediana = 8; mínimo = 4; máximo = 28)		
4	145	12,3
5	67	5,7
6	163	13,9
7	141	12,0
8	260	22,1
9	116	9,9
≥ 10	280	23,8
NS/NC	3	0,3
Total	1175	100

n (%)= número de gestantes (porcentaje); NS/NC= no sabe/ no contesta

La mayoría de las mujeres realizó durante la primera mitad de la gestación dos (45,9%) o tres (28,3%) visitas previas en la consulta de atención primaria para el control de su embarazo. Un 67,4% de las embarazadas había realizado una visita o más en atención especializada previa a la de la vigésima semana de gestación (Tabla 5).

Tabla 5. Visitas en atención primaria y especializada

Categoría	n	%
Número de visitas en AP hasta semana 20 (mediana = 2; mínimo = 0; máximo = 15)		
0	48	4,1
1	106	9,0
2	540	45,9
3	333	28,3
4	95	8,1
≥ 5	50	4,3
NS/NC	3	0,3
Número de visitas en AE hasta semana 20 (mediana = 1; mínimo = 0; máximo = 11)		
0	46	3,9
1	792	67,4
2	224	19,1
3	72	6,1
4	20	1,7
≥ 5	19	1,6
NS/NC	2	0,2
Total	1175	100

n (%)= número de gestantes (porcentaje); NS/NC= no sabe/ no contesta;  
AP= Atención primaria; AE= Atención especializada

La simultaneidad entre asistencia pública y privada durante la gestación fue frecuente. Así, el 32,8% de las mujeres de la muestra asistió a alguna visita privada durante la primera mitad del embarazo. La mediana del total de visitas realizadas hasta el momento de la entrevista fue de 4 (Tabla 6).



Tabla 6. Visitas privadas y total de visitas realizadas

Categoría	n	%
Número de visitas en consultas privadas hasta semana 20 (mediana = 0; mínimo = 0; máximo = 10)		
0	795	67,6
1	186	15,8
2	103	8,8
3	61	5,2
4	29	2,5
NS/NC	1	0,1
Número total de visitas (mediana = 4; mínimo = 1; máximo = 19)		
1	8	0,7
2	53	4,5
3	362	30,8
4	303	25,8
5	183	15,6
6	109	9,3
7	61	5,2
8	51	4,3
9	19	1,6
≥ 10	25	2,1
NS/NC	1	0,1
Total	1175	100

n (%)= número de gestantes (porcentaje); NS/NC= no sabe/ no contesta

## 2. Fuentes de cafeína y modificación del consumo durante la primera mitad de la gestación respecto al año previo

En la valoración del consumo de cafeína en el año anterior al embarazo se observó que el consumo medio fue 150,05 mg/día (DE 141,1; rango 0,1-872,4 mg/día). Se encontró un consumo nulo de cafeína previo a la gestación en 21 gestantes (1,79%), mientras que 370 (31,22%) tuvieron una ingesta igual o superior a 200 mg/día.

Durante la primera mitad de la gestación consumieron cafeína 1120 de las 1175 gestantes (95,32%), con una media de 72,57 mg/día (DE 92,7; rango 0,1-650 mg/día). Se encontró un consumo nulo de cafeína en 55 gestantes (4,68%). De estas gestantes, 49 tenían un consumo previo a la gestación superior al límite recomendado ( $\geq 200$  mg/día).

Tabla 7. Consumo de cafeína en el año previo y durante la primera mitad de la gestación

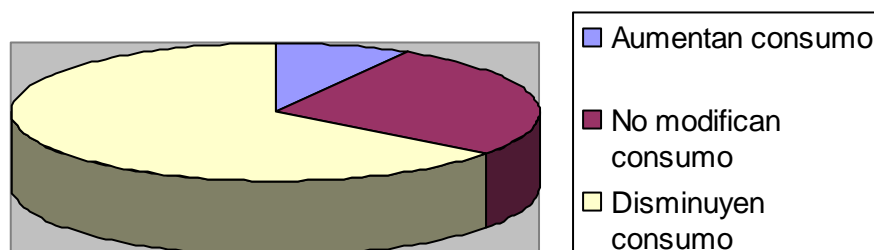
Consumo medio (mg/día)	DE	Rango	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75
Antes del embarazo					
150,1	141,1	0,1-872	28,6	116,4	268,3
Durante la primera mitad de la gestación					
72,6	92,7	0,1-141,1	7,1	29,1	115

DE= desviación estándar

Durante la primera mitad del embarazo 116 gestantes (9,9%) consumieron una cantidad igual o superior a 200 mg/día.

Se encontró que 762 (64,85%) gestantes disminuyeron el consumo durante la primera mitad del embarazo, 315 (26,81%) no lo modificaron y 98 (8,34%) aumentaron la ingesta durante este periodo respecto al año anterior a la gestación (Gráfico 1).

Gráfico 1. Modificación consumo de cafeína durante la gestación.



Al estudiar el consumo de las fuentes de cafeína consideradas (bebidas de cola con su variante light, café, café descafeinado, chocolate y galletas), se observó que no variaba el consumo de bebidas de cola en 63,1%. Se comprobó una disminución en el consumo de café (36,2%) y un leve aumento del consumo de café descafeinado (16,5%). Apenas existen diferencias entre el consumo de cafeína proveniente de fuentes como el chocolate y las galletas.

La Tabla 8 muestra las diferentes fuentes de consumo de cafeína y la frecuencia de uso previamente y durante la primera mitad del embarazo.

## Modificación y efectos del consumo de cafeína durante el embarazo

Tabla 8. Fuentes de consumo de cafeína y frecuencia de uso en la primera mitad del embarazo y en el año anterior al mismo

	Bebidas Cola n (%)		Cola light n (%)		Café n (%)		Café descafeinado n (%)		Chocolate n (%)		Galletas n (%)	
	ANT	EMB	ANT	EMB	ANT	EMB	ANT	EMB	ANT	EMB	ANT	EMB
<b>Nunca</b>	414 (35,2%)	519 (44,2%)	852 (72,5%)	918 (78,1%)	521 (44,3%)	790 (67,2%)	875 (74,5%)	741 (63,1%)	479 (40,7%)	544 (46,3%)	718 (61,1%)	775 (66,0%)
<b>1-3 /mes</b>	83 (7,1%)	111 (9,4%)	36 (3,1%)	43 (3,7%)	17 (1,5%)	17 (1,4%)	27 (2,3%)	42 (3,6%)	287 (24,4%)	279 (23,7%)	195 (16,6%)	160 (13,6%)
<b>1-6/ sem</b>	361 (30,7%)	332 (28,3%)	176 (15,0%)	155 (13,2%)	64 (5,4%)	67 (5,7%)	106 (9,0%)	124 (10,5%)	324 (27,6%)	276 (23,5%)	248 (21,1%)	227 (19,3%)
<b>1-6/día</b>	307 (26,1%)	207 (17,6%)	106 (9,0%)	57 (4,8%)	572 (48,7%)	300 (25,5%)	165 (14,0%)	266 (22,6%)	83 (7,1%)	74 (6,3%)	14 (1,2%)	13 (1,1%)
<b>&gt;6/día</b>	8 (0,7%)	4 (0,3%)	4 (0,3%)	1 (0,1%)	0	0	0	0	1 (0,1%)	1 (0,1%)	0	0
<b>NS/NC</b>	2 (0,2%)	2 (0,2%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)	2 (0,2%)	2 (0,2%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)	0	0
<b>Total</b>	1175		1175		1175		1175		1175		1175	

n (%)= número de gestantes (porcentaje); NS/NC= no sabe/ no contesta; EMB= consumo de cafeína durante la primera mitad del embarazo; ANT= consumo de cafeína en el año anterior

En la Tabla 9 se observa la modificación en el consumo de las distintas fuentes de cafeína durante la primera mitad de la gestación respecto al año anterior a la misma.

Tabla 9. Modificación en el consumo de las diferentes fuentes de cafeína en la primera mitad del embarazo respecto al año anterior al mismo

	Aumento	Igual	Disminuye	NS/NC	Total
<b>Bebidas cola n (%)</b>	76 (6,5%)	742 (63,1%)	355 (30,2%)	2 (0,2%)	1175
<b>Cola light n (%)</b>	45 (3,8%)	977 (83,1%)	152 (13%)	1 (0,1%)	1175
<b>Café n (%)</b>	14 (1,2%)	735 (62,5%)	425 (36,2%)	1 (0,1%)	1175
<b>Café descafeinado n (%)</b>	194 (16,5%)	907 (77,2%)	72 (6,1%)	2 (0,2%)	1175
<b>Chocolate n (%)</b>	123 (10,5%)	857 (72,9%)	194 (16,5%)	1 (0,1%)	1175
<b>Galletas n (%)</b>	58 (5,0%)	998 (84,9%)	119 (10,1%)	0 (-)	1175

n (%)= número de gestantes (porcentaje); NS/NC= No sabe/ no contesta

### 3. Relación entre las variables sociodemográficas, antropométricas, de estilo de vida y el consumo de cafeína

Se analizó el consumo de cafeína durante la primera mitad de la gestación en función de las diferentes variables sociodemográficas estudiadas (edad, nivel de estudios, clase social, consumo de tabaco, alcohol, paridad y número de abortos previos).

Al analizar el consumo por grupos de edad, se encontró un porcentaje mayor, aunque no significativo, de gestantes que consumían una cantidad elevada (igual o mayor a 200 mg/día) en las pacientes mayores de 40 años. En cuanto al nivel de estudios, el consumo de esta sustancia fue superior en gestantes que tenían menor nivel educacional ( $p < 0,05$ ). Así mismo se observó una mayor

frecuencia de consumo elevado a medida que disminuyó la clase social ( $p < 0,01$ ).

Los resultados mostraron una mayor frecuencia de ingesta elevada de cafeína en mujeres fumadoras comparado con exfumadoras y no fumadoras ( $p < 0,0001$ ). La ingesta fue también superior en mujeres que habían tomado alcohol durante la primera mitad de la gestación ( $p < 0,05$ ). En cuanto al IMC no se encontró asociación con el consumo elevado de cafeína.

Entre las variables obstétricas estudiadas se apreció un porcentaje mayor de consumo elevado de esta sustancia en gestantes con mayor número de abortos previos ( $p < 0,0001$ ), así como en mujeres con mayor paridad ( $p < 0,0001$ ).

El consumo medio y los percentiles 25, 50 y 75 de la ingesta de cafeína previa y durante la primera mitad de la gestación en relación a las variables estudiadas se exponen en la Tabla 10.

## Modificación y efectos del consumo de cafeína durante el embarazo

Tabla 10. Consumo medio de cafeína en mg y percentiles 25, 50 y 75 en el año anterior y durante la primera mitad del embarazo según las variables estudiadas

Variables	Total de gestantes n	Antes del embarazo		Durante el embarazo	
		Media (DE)	p50 (p25; p75)	Media (DE)	p50 (p25; p75)
<b>Edad</b>					
< 25	178	141,9 (141,7)	115,6 (26,8; 229,3)	78,7 (96,7)	46,0 (8,9; 118,0)
25-29	345	153,9 (148,3)	116,4 (29,8; 268,7)	72,8 (90,4)	29,5 (7,4; 115,0)
30-34	436	147,3 (139,5)	115,5 (28,1; 269,7)	68,1 (93,6)	23,3 (6,6; 113,6)
35-39	199	153,9 (131,9)	117,4 (34,3; 270,1)	74,6 (91,3)	27,2 (6,8; 113,6)
≥40	17	182,3 (135,8)	132,7 (113,6; 268,9)	68,1 (93,5)	48,4 (24,5; 126,7)
<b>Nivel de estudios</b>					
Universitarios	358	135,1 (121,2)	114,1 (28,6; 244,4)	61,9 (77,4)	24,7 (7,1; 111,4)
Secundarios	339	138,3 (137,8)	110,8 (22,5; 268,7)	62,1 (84,1)	22,4 (6,6; 109,4)
Primarios	478	169,6 (154,6)	123,9 (46,0; 271,3)	88,0 (106,1)	47,4 (7,9; 122,1)
<b>Clase social</b>					
Clase I-II	189	135,8 (126,5)	114,1 (25,9; 237,1)	59,6 (68,8)	24,5 (6,8; 112,9)
Clase III-IV	931	151,8 (140,9)	116,4 (29,8; 268,9)	74,3 (94,2)	29,8 (7,1; 115,0)
Clase V	51	175,9 (189,6)	118,0 (37,6; 294,7)	91,2 (132,7)	29,3 (6,6; 119,2)
<b>Consumo de tabaco</b>					
No Fumadora	504	110,6 (109,9)	95,8 (21,9; 140,2)	54,9 (78,7)	20,1 (5,3; 107,0)
Exfumadora	451	142,4 (117,9)	115,5 (37,2; 267,5)	68,2 (81,6)	27,4 (6,8; 113,8)
Fumadora	220	200,8 (167,7)	155,4 (48,8; 290,2)	95,8 (107,9)	49,8 (14,1; 127,2)
<b>Consumo de alcohol</b>					
No	1059	143,0 (143,5)	115,0 (23,7; 234,3)	70,2 (91,4)	27,1 (6,8; 114,1)
Sí	116	159,0 (137,6)	126,7 (42,6; 274,1)	110,5 (105,1)	108,4 (19,9; 148,8)
<b>IMC</b>					
18,5-24,9	789	147,9 (138,7)	115,7 (26,8; 267,5)	71,0 (93,8)	26,2 (6,8; 114,1)
25-29,9	268	156,6 (150,2)	116,5 (39,2; 270,7)	81,0 (97,1)	46,0 (7,5; 119,9)
≥30	118	149,8 (136,4)	116,4 (37,7; 268,9)	63,9 (72,1)	35,9 (7,1; 113,6)
<b>Abortos previos</b>					
0	933	144,5 (146,4)	115,1 (27,2; 267,5)	68,8 (88,6)	27,3 (6,9; 113,8)
1	199	166,0 (146,3)	126,7 (36,5; 274,1)	82,7 (101,2)	36,1 (7,5; 119,4)
≥2	43	196,7 (190,1)	119,0 (48,7; 314,1)	107,0 (126,4)	48,7 (6,8; 225,0)
<b>Paridad</b>					
0	631	144,3 (132,6)	116,4 (36,5; 241,8)	60,4 (78,4)	24,8 (6,6; 110,8)
1	416	147,7 (142,4)	115,0 (23,1; 268,7)	80,7 (95,9)	36,3 (7,4; 119,7)
≥2	128	186,1 (170,4)	123,9 (46,6; 287,5)	106,1 (129,7)	55,6 (9,5; 127,1)

n = número de gestantes; DE= desviación estándar

Las características de las gestantes según que consumieran durante la primera mitad del embarazo cantidades iguales o superiores vs inferiores a 200 mg/día de cafeína se muestran en la Tabla 11.

La Tabla 12 muestra las odds ratio crudas y ajustadas para cada uno de los factores asociados con el consumo igual o superior a 200 mg/día de cafeína durante la primera mitad del embarazo.



**Modificación y efectos del consumo de cafeína durante el embarazo**

Tabla 11. Características de las gestantes según el consumo inferior vs igual o superior a 200 mg de cafeína durante la primera mitad del embarazo.

Variables	Total gestantes n (%)	Consumo < 200 mg/día n (%)	Consumo ≥ 200 mg/día n (%)	p
<b>Edad</b>				
< 25	178 (15,1%)	160 (89,9%)	18 (10,1%)	ns
25-29	345 (29,4%)	307 (89,0%)	38 (11,0%)	
30-34	436 (37,1%)	395 (90,6%)	41 (9,4%)	
35-39	199 (16,9%)	183 (91,9%)	16 (8,1%)	
≥ 40	17 (1,5%)	14 (82,3%)	3 (17,7%)	
<b>Nivel de estudios</b>				
Universitarios	358 (30,5%)	337 (94,1%)	21 (5,9%)	<0,05
Secundarios	347 (28,8%)	311 (91,7%)	28 (8,3%)	
Primarios	478 (40,7%)	411 (86,0%)	67 (14,0%)	
<b>Clase social</b>				
Clase I-II	189 (16,2%)	181 (95,8%)	8 (4,2%)	<0,01
Clase III-IV	931 (79,5%)	831 (89,3%)	100 (10,7%)	
Clase V	51 (4,3%)	43 (84,3%)	8 (15,7%)	
<b>Consumo de tabaco</b>				
No fumadora	504 (42,9%)	164 (74,6%)	56 (25,4%)	<0,0001
Exfumadora	451 (38,4%)	419 (92,9%)	32 (7,1%)	
Fumadora	220 (18,7%)	476 (94,4%)	28 (5,6%)	
<b>Consumo de alcohol</b>				
No	1059 (90,1%)	1002 (94,6%)	57 (5,4%)	<0,05
Sí	116 (9,9%)	57 (89,7%)	12 (10,3%)	
<b>IMC</b>				
18,5-24,9	789 (67,1%)	713 (90,4%)	76 (9,6%)	ns
25-29,9	268 (22,8%)	235 (87,7%)	33 (12,3%)	
≥ 30	118 (10,1%)	111 (91,7%)	7 (8,3%)	
<b>Abortos previos</b>				
0	933 (79,4%)	853 (91,4%)	80 (8,6%)	<0,0001
1	199 (17,0%)	174 (87,4%)	25 (12,6%)	
≥ 2	43 (3,6%)	32 (74,4%)	11 (25,6%)	
<b>Paridad</b>				
0	631 (53,7%)	590 (93,5%)	41 (6,5%)	<0,0001
1	416 (35,4%)	361 (86,8%)	55 (13,2%)	
≥2	128 (10,9%)	108 (84,4%)	20 (15,6%)	
Total	1175 (100%)	1059 (90,1%)	116 (9,9%)	

n (%)= número de gestantes (porcentaje)

Tabla 12. Factores asociados con el consumo igual o superior a 200 mg/día de cafeína durante la primera mitad del embarazo

	Odds ratio cruda	95% IC	Odds ratio ajustada	95% IC
<b>Edad</b>				
<25	1	Referencia	1	Referencia
25-29	1,1	0,61-1,99	1,47	0,79-2,72
30-34	0,92	0,51-1,65	1,53	0,82-2,84
35-39	0,78	0,38-1,57	1,07	0,51-2,24
≥40	1,90	0,50-7,27	3,60	0,87-14,98
<b>Nivel de estudios</b>				
Universitarios	1	Referencia	1	Referencia
Secundarios	1,44	0,80-2,60)	1,32	0,72-2,42
Primarios	2,62*	1,57-4,36)	2,40*	1,40-4,13
<b>Clase social</b>				
Clase I-II	1	Referencia	1	Referencia
Clase III-IV	1,51	0,93-2,43	1,12	0,62-1,99
Clase V	3,91*	1,18-12,99	3,10	0,81-11,93
<b>Consumo de tabaco</b>				
No Fumadora	1	Referencia	1	Referencia
Exfumadora	1,45	0,79-2,65	1,44	0,78-2,65
Fumadora	3,26*	2,06-5,16	2,91*	1,82-4,65
<b>Consumo de alcohol</b>				
No	1	Referencia	1	Referencia
Si	2,03*	1,05-3,90	1,97*	0,99-3,88
<b>IMC</b>				
Normal	1	Referencia	1	Referencia
25-29,9	1,31	0,85-2,03	1,21	0,71-1,77
≥ 30	0,59	0,26-1,31	0,47	0,21-1,08
<b>Abortos previos</b>				
0	1	Referencia	1	Referencia
1	1,53	0,95-2,47	1,34	0,81-2,21
≥2	3,66*	1,78-7,55	3,51*	1,63-7,54
<b>Paridad</b>				
0	1	Referencia	1	Referencia
1	2,19*	1,43-3,35	2,26*	1,41-3,60
≥2	2,66*	1,50-4,72	2,40*	1,27-4,55

IC: intervalo de confianza

Una vez ajustadas, las variables asociadas a una ingesta de cafeína elevada durante la primera mitad del embarazo fueron el hábito del tabaco (ORa 2,91;

IC95% 1,82-4,65), el consumo de alcohol durante esta etapa (ORa 1,97; IC 95% 0,99-3,88), mayor paridad (ORa 2,40; IC95% 1,27-4,55), así como mayor número de abortos previos (ORa 3,51; IC 95% 1,63-7,54) y un nivel educacional más bajo (ORa 2,40; IC95% 1,40-4,13). No se encontró asociación estadísticamente significativa entre el consumo de cafeína con la edad, ni con el IMC y se pierde la asociación con la case social más baja que aparecía en el análisis crudo.

#### 4. Consumo de cafeína y resultados perinatales

En la muestra estudiada se encontró un peso medio del recién nacido de 3218,8 g (DE 496,6), con un rango de 735 a 4890 g. La edad gestacional media del parto fue de 39,3 semanas (DE 1,8) y un rango de 27,8 a 42,5 semanas, con 5,96% de partos pretérmino (antes de la semana 37) y 94,04% a término (37-42 semanas).

La media, DE, rangos y los percentiles de peso y edad gestacional se muestran en la Tabla 13.

Tabla 13. Peso medio, semanas de gestación y percentiles al nacimiento

	DE	Rango	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75
Peso medio RN (g)					
3218,8	496,6	735-4890	2930	3240	3540
Semanas gestación					
39,3	1,8	27,8-42,5	38,6	39,6	40,3

DE= desviación estándar

Del total de la muestra (1075), 62 (5,75%) tuvieron un peso menor a 2500 g (bajo peso al nacimiento). Ajustando el peso por la edad gestacional, 943 (80,26%) tuvieron un peso AEG, 151 (12,85%) fueron PEG y 81 (6,89%) GEG.

Se estudiaron las variables asociadas al nacimiento de un PEG, encontrado una asociación significativa ( $p < 0,05$ ) con el consumo de tabaco durante la

gestación. La relación entre las variables estudiadas, excluida la cafeína, y recién nacidos PEG se muestra en la Tabla 14.

Tabla 14. Relación entre las variables estudiadas, excluida la cafeína, y recién nacidos pequeños para la edad gestacional

	Recién nacido PEG		Recién nacido AEG		p
	n	%	n	%	
<b>Edad materna</b>					
<25	16	9,9	146	90,1	ns
25-29	36	11,3	282	88,7	
30-34	47	11,9	346	88,1	
35-39	27	15,1	152	84,9	
≥ 40	1	6,7	14	93,3	
<b>Nivel educacional</b>					
Universitarios	31	10,2	274	89,8	ns
Secundarios	43	13,7	271	86,3	
Primarios	53	11,8	395	88,2	
<b>IMC</b>					
18,5-24,9	91	12,7	626	87,1	ns
25-29,9	26	10,7	217	89,3	
≥30	10	9,4	97	90,6	
<b>Consumo de tabaco</b>					
No fumadora	52	11,2	413	88,8	<0,05
Exfumadora	41	10,3	357	89,7	
Fumadora	34	16,7	170	83,3	
<b>Sexo recién nacido</b>					
Mujer	70	12,4	495	87,6	ns
Varón	57	11,4	444	88,6	
<b>Paridad</b>					
0	78	13,5	501	86,5	ns
1	41	10,9	334	89,1	
2	7	7,3	89	92,7	
≥3	1	5,9	16	94,1	
<b>Consumo de alcohol</b>					
No	120	11,9	889	88,1	ns
Si	7	12,1	51	87,9	

n = número de casos; %= porcentaje; PEG= pequeño para la edad gestacional; AEG= adecuado para la edad gestacional.

## Modificación y efectos del consumo de cafeína durante el embarazo

No hubo diferencias significativas en el consumo de cafeína en gestantes con recién nacidos de peso  $> 2500$  g (72,49 mg, DE 92,45) y  $\leq 2500$  g (80,55 mg, DE 91,02), ni al ajustar el peso por la edad gestacional, con una ingesta de cafeína en gestantes con recién nacidos AEG de 72,63 mg (DE 92,92 mg) y en gestantes con recién nacidos PEG de 80,38 mg (DE 87,42).

En cuanto a la edad gestacional del parto, tampoco se encontraron diferencias significativas entre el consumo de cafeína de las gestantes con parto a término (72,64 mg, DE 92,10) y con parto pretérmino (73,72 mg, DE 94,4).

Al considerar si el consumo de cafeína de las gestantes era  $<200$  o  $\geq 200$  mg/día, no hubo diferencias significativas entre los resultados perinatales de edad gestacional y peso de los recién nacidos (Tabla 15).

Tabla 15. Resultados perinatales según el consumo de cafeína menor vs mayor o igual a 200 mg/día.

	Peso recién nacido		Peso recién nacido		Semanas gestación		p
	$\geq 2500$ g	$< 2500$ g	AEG	PEG	$\geq 37$	$< 37$	
$< 200$ mg /día n (%)	915 (94,3)	55 (5,7)	845 (87,9)	116 (12,1)	911 (94,2)	56 (5,8)	ns
$\geq 200$ mg/ día n (%)	99 (94,3)	6 (5,7)	95 (89,6)	11 (10,4)	98 (92,4)	8 (7,6)	ns
Total n (%)	1014 (94,3)	61 (5,7)	940 (88,1)	127 (11,9)	1009 (94)	64 (6)	
Total	1075		1067		1073		

n (%)= número (porcentaje); PEG= pequeño para la edad gestacional; AEG= adecuado para la edad gestacional.

## Modificación y efectos del consumo de cafeína durante el embarazo

No se encontraron diferencias significativas entre el consumo diario de cafeína de las gestantes dividido por cuartiles y los resultados perinatales de edad gestacional y peso de los recién nacidos (Tabla 16).

Tabla 16. Resultados perinatales según el consumo de cafeína (mg/día) dividido por cuartiles

	Peso recién nacido		Peso recién nacido		Semanas gestación	
	≥ 2500 g	< 2500 g	AEG	PEG	≥ 37	< 37
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
0-7	259 (95,9)	11 (4,1)	236 (89,4)	28 (10,6)	252 (94)	16 (6)
7,01-29	248 (93,9)	16 (6,1)	242 (90,9)	24 (9,1)	249 (93,3)	18 (6,7)
29,01-115	258 (93,5)	18 (6,5)	236 (86,1)	38 (13,9)	257 (93,5)	18 (6,5)
115,01-650	249 (93,5)	16 (6,1)	226 (85,9)	37 (14,1)	251 (95,4)	12 (4,6)
Total	1014 (94,3)	62 (5,7)	940 (88,1)	127 (11,9)	1009 (94)	64 (6)
Total	1075		1067		1073	

n (%)= número (porcentaje); PEG= pequeño para la edad gestacional; AEG= adecuado para la edad gestacional.

No se comprobó relación entre el consumo diario de cafeína dividido por cuartiles y el nacimiento de recién nacidos PEG, ni en el análisis crudo ni en el ajustado (Tabla 17).

Tabla 17. Relación cruda y ajustada entre el consumo de cafeína dividido por cuartiles y recién nacidos pequeños para la edad gestacional

	Odds ratio cruda	(95% IC)	Odds ratio ajustada	(95% IC)
Cuartil 1 0-7 mg/día	1	Referencia	1	Referencia
Cuartil 2 7,01-29 mg/día	0,84	(0,47-1,48)	0,93	(0,52-1,69)
Cuartil 3 29,01-115 mg/día	1,36	(0,81-2,28)	1,63	(0,94-2,82)
Cuartil 4 115,01-650 mg/día	1,38	(0,82-2,33)	1,71	(0,96-3,05)

IC: intervalo de confianza

Al estudiar el peso del recién nacido como variable dependiente, ajustada por las variables de confusión, se encontró una asociación significativa ( $p < 0,05$ ) con la disminución del peso al nacimiento (-87,7; 95% IC -159,8, -15,6 g) para el consumo de cafeína en el cuarto cuartil (115,01-650 mg/día) (Tabla 18).

Tabla 18. Diferencia en el peso del recién nacido según el consumo de cafeína por cuartiles

	Coeficiente crudo	95% IC	Coeficiente ajustado	95% IC
Cuartil 1 0-7 mg/día	1	Referencia	1	Referencia
Cuartil 2 7,01-29 mg/día	-5,84	-90,08; 78,41	-18,18	-86,51; 50,14
Cuartil 3 29,01-115 mg/día	-26,98	-110,37; 56,42	-59,09	-127,57; 9,9
Cuartil 4 115,01-650 mg/día	-44,48	-128,80; 39,84	-87,73*	-159,82; -15,65

IC= intervalo de confianza; \*  $p < 0,05$





## **DISCUSIÓN**

### **1. Discusión de la metodología de estudio**

#### **1.1. Del diseño de estudio**

El objetivo principal de este estudio fue conocer las distintas fuentes de consumo de cafeína en mujeres embarazadas sanas, la modificación en la ingesta durante la primera mitad de la gestación y los principales efectos del consumo de esta sustancia sobre el peso del recién nacido y la prematuridad.

En el Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Granada se ha realizado un estudio de casos y controles para analizar la relación entre la dieta y la actividad física de la mujer y el riesgo de desarrollar diabetes gestacional. El grupo control estuvo constituido por mujeres sanas sin diabetes gestacional que cumplían los criterios de selección.

Se incluyeron a las mujeres sanas, mayores de 18 años, con un embarazo simple, que se realizaban la ecografía alrededor de la vigésima semana de gestación. Esta ecografía es de obligado cumplimiento en el Proceso Asistencial Integrado “Embarazo, Parto y Puerperio” de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía y en ella se determinan posibles malformaciones fetales. Por tanto, tiene la particularidad de atender a prácticamente la totalidad de las mujeres embarazadas que residen en el área norte de la provincia de Granada.

No se seleccionaron las mujeres con nacionalidad española adquirida recientemente, por tener diferentes hábitos dietéticos. Se excluyeron las mujeres con embarazos patológicos y aquellas mujeres con enfermedades crónicas o agudas que les limitaran en la realización de actividades de la vida diaria, que obligaran a guardar reposo desde el inicio del embarazo o en algún período de tiempo durante la primera mitad del embarazo. Tampoco entraron a formar parte las mujeres con enfermedades metabólicas previas al embarazo o diagnosticadas durante la primera mitad de la gestación, incluyendo diabetes gestacional.

El objetivo del grupo control en un estudio de casos y controles es conocer la frecuencia de los niveles de exposición en la población general (Rothman et al., 2008), por tanto, el grupo de embarazadas del grupo control, el que constituyó la muestra de este estudio, proporcionó la información necesaria para conocer el consumo de cafeína en embarazadas sanas.

Teniendo en cuenta que la muestra de estudio estaba constituida por embarazadas sanas, los datos obtenidos en esta investigación sólo podrían ser extrapolables al total de las embarazadas sanas de la población de estudio.

Al igual que el estudio de casos y controles, el estudio transversal puede conceptualizarse como una manera de analizar datos de una cohorte. El enfoque analítico puede consistir en la comparación de tasas de prevalencia puntuales para el desenlace de interés (Szklo y Nieto, 2003), en nuestro caso la prevalencia del consumo de cafeína.

La utilización y el análisis del grupo control para el abordaje de nuestro objetivo presenta como ventajas (Bueno et al., 2008): su bajo coste en tiempo y en dinero, y ofrece una visión, en este caso del consumo de cafeína realizado por las embarazadas, información necesaria y útil para planificar y realizar intervenciones sanitarias dirigidas a este colectivo de mujeres.

Si el estudio transversal se realiza sobre una muestra representativa de la población general, en nuestro caso del colectivo de embarazadas sanas de nacionalidad española, sus resultados son fácilmente extrapolables a ésta. Además, cuando se repiten cada cierto tiempo, son útiles para valorar la evolución temporal.

En general, los estudios transversales son imprescindibles para conocer la carga de problemas de salud en una población, y en subgrupos definidos dentro de ella, son esenciales para priorizar los problemas de salud en las comunidades, y para evaluar la eficacia de las estrategias de intervención dirigidas a resolver dichas necesidades.

Por ello, este estudio transversal, realizado con la participación de 1175 mujeres, ha permitido conocer el consumo de cafeína en embarazadas sanas,

según su distribución por diferentes variables sociodemográficas, antropométricas y de estilo de vida.

Los estudios transversales adolecen de algunos inconvenientes. Entre ellos, que no es posible verificar hipótesis causales (podemos conocer qué factores se asocian con el consumo de cafeína, pero no podemos saber si éstos lo determinan). No obstante, a pesar de recoger la información de forma transversal, determinadas variables consideradas en nuestro estudio como: los embarazos, partos y abortos previos, el IMC de la mujer, hábitos dietéticos y el consumo previo de tabaco, además de ser potenciales variables que pueden asociarse con la ingesta de cafeína, podrían ser también factores determinantes de su consumo.

## **1.2. De la población de estudio**

Para elegir la población de estudio, se entrevistó de forma sistemática a una de cada cinco mujeres, que fueron remitidas a la consulta de Obstetricia para la realización de la ecografía programada en torno a la semana 20 del embarazo. Para participar en el estudio la mujer debía, además de dar su consentimiento informado, cumplir los criterios de selección propuestos en el estudio original.

Aquellas mujeres que cumplieron con dichos criterios fueron 1222 embarazadas. De ellas, 47 mujeres (3,85%) rehusaron a participar, constituyéndose la muestra final por 1175 embarazadas. El volumen de pérdidas fue inferior al 5% de la muestra original (de 1222 mujeres) lo que constituye un valor pequeño, no diferencial con respecto a los fenómenos de interés que se estudian (Bueno et al., 2008). Respecto a las variables incluidas no se observaron diferencias entre aquellas que dieron su consentimiento para participar y aquellas que no lo hicieron.

En lo referente al método de selección de la población de estudio, una selección por muestreo sistemático, creemos que no introduce ningún tipo de error que nos hiciera pensar en un sesgo de selección, ya que las mujeres se citaban para la realización de la ecografía de forma automática y no en función de algún tipo de patología concreta.

Por otra parte, se sabe que la mejor forma de obtener la elección de la muestra de estudio de su correspondiente población de muestreo, es mediante la utilización de un procedimiento aleatorio (Bueno et al., 2008). En este estudio no se hizo un muestreo aleatorio simple. Para hacerlo así, hubiera sido preciso utilizar un registro que eligiera a tres mujeres al azar. Pero, teniendo en cuenta que la realización de la ecografía tenía lugar de 9 a 14 horas y la entrevista personal se realizaba en 45 minutos, el uso del muestreo aleatorio repercutiría en una clara reducción en el número de participantes en el estudio. Por ejemplo, en el supuesto de que el azar hubiera elegido a la primera mujer citada para ese día, no daría tiempo a finalizar la entrevista antes de que la mujer entrara en consulta y, por tanto, debíamos esperar a su salida para finalizarla, lo que no se consideró para no influir en las respuestas el resultado de la misma.

Por tanto, como disponíamos del horario de citas diarias, donde alrededor de 20 embarazadas se realizaban la ecografía, la elección de escoger a las mujeres de forma sistemática (una de cada cinco, seleccionando siempre a la última), es decir, por orden de llegada a la consulta, nos permitió finalizar la entrevista antes de que la mujer fuera atendida. Así, realizamos una media de tres entrevistas diarias, consiguiendo finalmente una muestra representativa de la población.

El tamaño de la muestra del estudio viene determinado por el tamaño muestral que se requería en el estudio original de casos y controles (con una relación 1:3) que se estimó en 386 casos y 1149 controles. Para ello, se consideraron los siguientes supuestos: 1) un valor mínimo para la OR de 1,5; 2) Una prevalencia mínima de exposición en los controles del 20%; 3) una prevalencia de diabetes gestacional del 3,3%; 4) una tasa estimada de no participación del 10%; 5) un error alfa máximo del 5% y 6) una potencia del 80%.

La muestra de estudio, constituida finalmente por 1175 embarazadas sanas, puede considerarse representativa de las mujeres sanas con embarazo simple y con residencia habitual en el área de referencia del HUVN de Granada, ya que, salvo los partos atendidos por hospitales privados (aproximadamente el 2%), el HMI asiste todos los partos pertenecientes al área norte de Granada. A

su vez, la cobertura de la ecografía correspondiente a la vigésima semana de gestación, lugar de selección de nuestra muestra, es casi de la totalidad de todos los embarazos asistidos durante el parto en el hospital, siendo la tasa de embarazos no controlados inferior al 1%. Estos dos hechos refuerzan la representatividad de nuestro grupo de estudio procedente de la población de embarazadas sanas que residen en el área norte de Granada, población que cubre el hospital, independientemente de sus características económicas, sociales y culturales.

Por último, los resultados obtenidos pueden ser extrapolados a mujeres embarazadas sanas, de nacionalidad española, mayores de 17 años de edad, sin patologías previas o actuales que les hayan limitado en su movilidad o en la práctica de actividad física en la vida diaria, sin complicaciones en el transcurso del embarazo hasta final de la primera mitad de la gestación, cuyo embarazo se estuviera controlando en el sistema público, independientemente de que también se controlara en la medicina privada.

### **1.3. De la recogida de información y las variables de estudio**

#### **- De la recogida de información**

El interés por conocer el consumo de cafeína el año anterior y durante la primera mitad del embarazo y el cumplimiento por parte de las embarazadas de las recomendaciones de distintas entidades como el ACOG (ACOG, 2010), así como los factores asociados a su consumo, era para establecer las pautas de comportamiento de las embarazadas y los factores asociados a las mismas.

Para cuantificar la ingesta de cafeína se utilizó un cuestionario adaptado y validado, en el que se recogía la frecuencia en la ingesta de las diferentes fuentes de cafeína, entre ellas, se encontraban los refrescos de cola con su variante light, café, café descafeinado, chocolate y galletas con chocolate.

Existe gran heterogeneidad a la hora de cuantificar el consumo de cafeína, debido a que el contenido de las bebidas cafeinadas varía según las diferentes fuentes, así como el tamaño de las porciones ingeridas y la forma de

preparación. Se estima que el contenido de cafeína de una taza de café oscila entre 92 a 120 mg por taza y el de los refrescos entre 34 y 47 mg. Estas variaciones en el contenido de cafeína del café dependen de la variedad, de la marca y de la forma de preparación (Nehlig et al., 1994), por lo que para unificar el consumo en las gestantes, se calculó el consumo en mg/ día en base a la tabla obtenida de Harland (2000) adjudicando un contenido medio de cafeína en cada taza de café de 100 mg, 3 mg en una taza de café descafeinado, 46 mg en los refrescos de cola y su variante light (33ml), 8 mg para el chocolate y bombones y 7 mg en galletas de chocolate (para 80 g)

No se recogió información sobre el consumo de té durante este periodo, no obstante el consumo medio de este tipo de bebida no está muy extendido en nuestra población, con un consumo de alrededor de una taza a la semana en la población mediterránea (Sotos-Prieto et al., 2010), lo que no tendría efecto en los resultados encontrados para el consumo de cafeína. Tampoco se obtuvo información de otras fuentes, como suplementos de hierbas, bebidas energéticas o medicamentos. No obstante, la cantidad de cafeína ingerida a partir de estas sustancias es mínima durante esta etapa y no afectaría a la estimación del consumo total de cafeína por parte de las gestantes.

Se han buscado métodos objetivos para cuantificar el consumo de cafeína a partir de la medida de los metabolitos de la misma en plasma materno, orina o sangre de cordón, pero estos no reflejan de manera fiable el consumo de esta sustancia, por lo que la información materna obtenida a través de cuestionarios sobre la ingesta parece, hasta la fecha, la mejor forma de medida del consumo (Grosso et al., 2008). Esto puede deberse a que numerosos factores endógenos, así como factores exógenos, modifican el metabolismo de la cafeína y es posible que dichos metabolitos, más que la cafeína en sí, sean los responsables de los efectos reproductivos y perinatales adversos a veces descritos. Además existen desventajas en la utilización de marcadores séricos y urinarios de la cafeína, como son mayor coste y tiempo de recogida de las muestras (Grosso y Braken, 2005).

El cuestionario utilizado (Martín Moreno et al., 1993) para cuantificar el consumo de alimentos, se caracteriza por ser una herramienta exhaustiva en la

recogida de información sobre la frecuencia de consumo y cantidad media para diferentes grupos de alimentos, entre ellos las distintas fuentes de cafeína citadas previamente. Además tiene la ventaja de haber sido adaptado a la población española y validado.

Antes de utilizar el cuestionario de frecuencia de alimentos en mujeres embarazadas se estableció un periodo de entrenamiento, con objeto de formar a los encargados de realizar las entrevistas, para evitar sesgos en la recogida de información, y concretar el contenido que se iba a recoger. A su vez, se llevó a cabo una fase de entrenamiento de dos meses de duración en la que se realizaron 50 entrevistas a mujeres, que no entraron a formar parte de la muestra final del estudio.

### - De las variables de estudio

Se registró y calculó el consumo de cafeína a partir de las diferentes fuentes y se calculó la frecuencia y la cantidad del consumo. Posteriormente se calculó la frecuencia del consumo (diaria, semanal o mensual) para cada fuente. El punto de corte en el consumo de cafeína diario se estableció en 200 mg que es la cantidad máxima recomendada por el ACOG (2010).

Las variables independientes del estudio se recogieron en un módulo previo al cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, mediante entrevista personal (ver Anexos) y se comprobaron con la historia clínica de la mujer y el documento de salud materno-infantil. La recogida de información se hizo de forma homogénea en todos los casos, es decir, bajo similares condiciones y previo entrenamiento de los entrevistadores.

Algunas variables, como la fórmula obstétrica y las variables antropométricas, se comprobaron con el documento de salud materno-infantil. La variable “peso previo al embarazo”, utilizada posteriormente para calcular el IMC fue, en cambio, preguntada a la mujer, pues en el documento de salud materno-infantil sólo consta el peso en la primera visita del embarazo, y esto podría suponer una subestimación del peso de la mujer.

Por otra parte, es posible que las mujeres subestimaran el consumo de cafeína durante el embarazo, no obstante la recogida de información sobre el consumo se ha realizado mediante cuestionarios de frecuencias en casi la totalidad de los estudios recientes por lo que la información sería comparable (Pacheco et al., 2008; Crozier et al., 2009; Jarosz et al., 2012).

El hecho de recoger la información, sobre el consumo de cafeína durante la primera mitad de la gestación, en la visita que se hace en torno a las 20 semanas de embarazo, supone una ventaja en este trabajo, porque facilita que la mujer recuerde la frecuencia y cantidad de la ingesta de productos cafeinados durante los primeros meses de su embarazo. En otras investigaciones, en cambio, se recogieron los datos en la última etapa del embarazo o una vez finalizado el mismo (Vlajinac et al., 1997; Santos et al., 1998; Jarosz et al., 2012), lo que podría condicionar la respuesta de las mujeres al respecto a tenor de los resultados del embarazo y así mismo, dificulta el recuerdo. Sin embargo, al no recoger el consumo durante la segunda mitad de la gestación, cabe la posibilidad de subestimar los efectos de la ingesta de esta sustancia durante esta etapa sobre los efectos perinatales, como la disminución de peso al nacimiento o el parto pretérmino. Aunque se ha visto que a partir del momento elegido (mitad de la gestación) los hábitos dietéticos suelen mantenerse (Cucó et al., 2006), el tiempo para hacer el recuerdo de consumo es menor y no hay interferencia con los resultados de la gestación, como cuando se hace al final de la misma.

Después de ajustar por distintas variables de confusión, en todos los modelos utilizados, podría existir un sesgo residual, procedente de la omisión de algunas variables no recogidas, debido a que los datos de nuestro cuestionario se diseñaron para la elaboración de un proyecto con otros objetivos. Algunas de estas variables son: la sensación de bienestar general de la mujer (well-being), que el embarazo fuera o no deseado, los antecedentes de complicaciones en embarazos previos, y si la embarazada recibió consejo sanitario con respecto al consumo de cafeína durante la gestación.



## **2. Discusión de resultados**

### **2.1. De la población de estudio**

Las variables socio-demográficas son similares a los de la población general. Así mismo, tan sólo el 42,9% de las embarazadas nunca había fumado, cifra no muy alejada a la frecuencia de mujeres españolas en edad fértil que nunca habían fumado (50%) (ENS, 2006) y el 47,2% de la muestra de estudio no había tenido embarazos previos, de forma semejante a lo que sucedía en mujeres españolas en edad fértil (46,61%) (INE, 2001). Sin embargo, el 35,4% había tenido un hijo anterior, una cifra algo superior al 16% de mujeres de la población española en edad fértil que lo habían tenido. Aproximadamente dos tercios de la muestra de estudio (67,1%) tenía un IMC antes del embarazo dentro de los valores considerados de normopeso, lo que cabría esperar al tratarse de mujeres embarazadas sanas y sin complicaciones en su embarazo. Los datos estadísticos de la Encuesta Nacional de Salud reflejan que el 52,3% de las mujeres mayores de 16 años tenían normopeso, una cifra cercana a la frecuencia de embarazadas de nuestro estudio. Por otra parte, se conoce que el 10,5% de las mujeres de la población española de entre 25 y 44 años eran obesas (ENS, 2006), una frecuencia muy semejante a la frecuencia de obesas de la muestra del estudio (10,1%).

### **2.2. De la modificación del consumo de cafeína durante la primera mitad de la gestación respecto al año previo**

Se observó que un gran porcentaje de las gestantes (95,32%) consumía cafeína durante la primera mitad de la gestación. Además, un 9,9% consumieron una cantidad igual o superior a 200 mg/día, siendo esta tasa del 31,22% antes del embarazo. Este es el límite que establece la ACOG por debajo del cual no parece asociarse con la aparición de resultados adversos como aborto o parto pretérmino (ACOG, 2010).

Se observa una disminución en el consumo de cafeína durante este periodo, lo que podría justificarse por cambios en la conducta dirigidos a un mayor cuidado personal en esta etapa, y también debido a síntomas como náuseas o aversión

hacia el olor o sabor del café, muy comunes durante la gestación. A pesar de ello, persiste un porcentaje que no varía el consumo, e incluso que lo aumenta. El consumo medio en el año previo a la gestación en este trabajo es de 150,05 mg/día, superior al encontrado por Chen et al. (2014) de 129,9 mg/día.

El consumo de cafeína durante el embarazo está muy extendido. Pacheco et al. (2008) en un estudio realizado en una población de 250 gestantes de Rio de Janeiro, encontraron que el 96% consumían cafeína, mientras que Chen et al. (2014) refieren el 97%. Sin embargo, en otros estudios, como el realizado en Dinamarca (Wisborg et al., 2015), la prevalencia del consumo fue mucho menor (57%), porcentaje igual al encontrado por Grosso et al. (2008) en un estudio de Massachussets, con un consumo de cafeína durante el primer trimestre en el 57% de las embarazadas.

Crozier et al. (2009) han observado un descenso en la tasa de gestantes que consumen más de 300 mg/día de cafeína del 39% previo a la gestación a 16% durante el primer trimestre del embarazo y en total el 65% de las gestantes que consumían más de 300 mg/día de cafeína disminuye la ingesta por debajo de este límite durante el embarazo. El consumo medio durante la primera mitad de la gestación en este trabajo (72,57 mg/día) fue inferior a la encontrada por Jarosz et al. (2012) de 91 mg/día, a la de Grosso et al. (2008) de 98 mg/día, a la de Greenwood et al. (2010) con una ingesta de 133,44 mg y a la de Fray et al. (2005) que en embarazadas del Reino Unido estimaron un consumo medio de 125 mg/día, con una proporción también mayor (15%) que sobrepasan el límite de 200 mg/día. Estas discrepancias probablemente se deban a diferencias culturales, genéticas y de alimentación (Wisborg et al., 2003).

### **2.3. Del consumo a partir de las distintas fuentes de cafeína**

Al analizar las fuentes de consumo de cafeína, se observa que no varía el consumo de bebidas de cola, ni las de cola light en la mayoría de las gestantes. Este hallazgo es similar a lo encontrado en otros estudios, como el realizado por Crozier et al. (2009). Pacheco et al. (2008) describen un mayor consumo de cafeína a partir de refrescos de cola, con un 75,4% de gestantes que los

consumen, del mismo modo que Chen et al. (2014), que encuentran un consumo de bebidas de cola en el 66% de las gestantes frente a un 45% de café. Esto, probablemente, se deba al desconocimiento del contenido de cafeína de las bebidas de cola, incluyendo la variedad light.

Sin embargo, en otros trabajos como realizado por Jarosz et al. (2012) realizado sobre población polaca, la principal fuente de cafeína durante el embarazo es el té negro (58,9%), de forma similar a lo que sucede en el Reino Unido (CSG, 2010).

En nuestro trabajo se observa una disminución en la ingesta de café (36,2%) y el aumento mayor es a expensas del café descafeinado (16,5%). Frary et al. (2005) encuentran el café como fuente principal de cafeína, seguido del té y de bebidas de cola. Pacheco et al. (2008) refieren también que la fuente principal de cafeína en el embarazo es el café, pero la fuente de cafeína más consumida fueron las bebidas de cola, con un 75,4% de gestantes que las toman.

Apenas existen diferencias entre el consumo de cafeína proveniente de fuentes como el chocolate y las galletas durante este periodo.

Las bebidas energéticas no suponen una fuente significativa de cafeína, lo que podría indicar un rechazo a este tipo de bebidas por parte de las gestantes durante esta etapa (CSG, 2010)

Existen pocos estudios que analicen las fuentes de cafeína durante el embarazo, y los cambios en la ingesta respecto al año previo al mismo. Estas diferencias en el consumo de las distintas fuentes de cafeína durante la gestación, posiblemente obedezcan a diferencias culturales de los diferentes países en los que se han realizado los estudios.

#### **2.4. De los factores sociodemográficos, obstétricos, antropométricos y de estilo de vida asociados al consumo de cafeína**

Son escasos los estudios que han investigado los factores sociodemográficos asociados al consumo de cafeína durante la gestación (Pirie et al., 2000, Tough et al., 2006, Pacheco et al., 2008).

En nuestro trabajo se observó una mayor ingesta de cafeína en gestantes comprendidas en edades extremas (iguales o mayores de 40 y menores de 25 años). Esto concuerda a lo encontrado por estudios previos (Santos et al., 1998, Wisborg et al., 2003, Jarosz et al., 2012, Chen et al., 2014) que observan un mayor consumo en embarazadas mayores de 40 años y, por otro lado, a otros que encuentran mayor consumo en gestantes menores de 24 años (Bracken et al., 2003, Chen et al., 2014).

Al analizar el nivel de estudios, se observa una mayor frecuencia de consumo elevado asociado a menores niveles educacionales, lo que coincide con otros trabajos anteriores (Bracken et al., 2003, Wisborg et al., 2003, Bech et al., 2007, Crozier et al., 2009, Chen et al., 2014). De forma similar, se aprecia una mayor frecuencia de ingesta elevada en gestantes de clase social más baja (V), aunque esta asociación se pierde en el análisis ajustado, probablemente por los pocos casos que incluye la clase social más baja.

En cuanto al consumo de otras sustancias nocivas, la ingesta de cafeína elevada se ve asociada al consumo simultáneo alcohol y tabaco en las gestantes. Estos resultados coinciden con estudios previos realizados en Dinamarca (Wisborg et al., 2003), en gestantes polacas (Jarosz et al., 2012), en el sur de Brasil (Santos et al., 1998), y en embarazadas de Connecticut y Massachussets (Bracken et al., 2003, Grosso et al 2008), mostrando este último un mayor consumo de esta sustancia a mayor número de cigarrillos fumados.

Por otro lado, al estudiar el IMC de las gestantes, no se aprecia una mayor frecuencia de ingesta elevada de esta sustancia asociada al IMC, mientras que otros estudios como el de Santos et al. (1998) sí aparece un consumo mayor en gestantes con menor IMC.

En cuanto a las variables obstétricas, los estudios previos muestran un mayor consumo de cafeína en mujeres con mayor número de gestaciones y de partos previos (Santos et al., 1998, Bracken et al 2003, Wisborg et al., 2003). Estos hallazgos concuerdan también con los de este estudio, asociándose la ingesta elevada de esta sustancia con un mayor número de abortos previos y mayor paridad de las gestantes. Esta asociación entre un consumo elevado de

cafeína y mayor número de abortos previos, podría interpretarse como un aumento en el riesgo de aborto en mujeres que consumen cantidades elevadas de esta sustancia, como sugieren estudios previos (Klebanoff et al., 1998, Cnattingius et al 2000, Weng et al 2008), por lo que nuevos estudios más amplios deberían llevarse a cabo para valorar esta asociación. En nuestro trabajo, no podemos concluir sobre el efecto de la cafeína en el aborto en esa gestación, pues en el momento de realizar el cuestionario (semana 20) ya se han producido la mayoría de abortos.

## **2.5. De los efectos perinatales derivados del consumo de cafeína**

La evaluación de la exposición fetal a la cafeína es difícil, debido a la heterogeneidad del consumo de cafeína materno, por la amplia variación del contenido de cafeína y a las diferencias en el tamaño de las porciones ingeridas a partir de las distintas fuentes. El contenido de cafeína puede variar en función del método de preparación del café, del tipo de grano, o la marca de bebida de cola (Bracken et al., 2003). Además, la ingesta estimada a partir de las fuentes consumidas por la madre, puede no predecir con precisión la exposición fetal, porque no indica qué cantidad de cafeína o sus metabolitos se encuentran realmente en la circulación fetal (Grosso et al., 2006). Por ello, la exposición fetal no depende sólo del consumo materno, sino de la tasa de metabolismo en la gestante y del aclaramiento de esta sustancia de la circulación fetal. Además, números factores endógenos y exógenos influyen en el metabolismo de la cafeína, como el tabaco, enfermedades hepáticas o algunos medicamentos, así como el embarazo que disminuye su metabolismo debido a la reducción en la actividad del citocromo P-450-1A2 (Tsutsumi et al., 2001).

En cuanto al parto pretérmino, en nuestro estudio no se ha encontrado relación asociada al consumo de cafeína. Maslova et al. (2010) en un meta-análisis de 22 estudios (15 de cohortes y 7 caso-control) no encuentran asociación, del mismo modo que Bracken et al. (2002), Clausson et al. (2002), Grosso et al. (2006) y Bech et al. (2007). Eskenazi et al. (1999) informan de un aumento de parto pretérmino en gestantes que bebían café, tanto con cafeína como cuando consumían café con cafeína y descafeinado, sugiriendo que este aumento

podría deberse a otros agentes del café no relacionados con la cafeína. Por otro lado, Sengpiel et al. (2013) también encuentran una asociación entre la ingesta de café, pero no de cafeína, con un leve aumento del tiempo de gestación.

Jahanfar y Jaafar (2013) en la última revisión Cochrane afirman que no existen pruebas suficientes para confirmar o refutar la efectividad de la supresión de cafeína durante el embarazo sobre el peso al nacer u otros resultados perinatales.

Numerosos estudios han intentado establecer la asociación entre el consumo de cafeína y efectos perinatales adversos con resultados dispares. La cafeína atraviesa la barrera placentaria y su vida media aumenta en el embarazo y a través del incremento de los niveles de catecolaminas podría ocasionar vasoconstricción útero-placentaria e hipoxia fetal, lo que se traduciría en una restricción del crecimiento fetal.

La restricción del peso al nacimiento se asocia con un aumento en la mortalidad y morbilidad neonatal, así como a otros resultados adversos como enfermedades metabólicas y cardiovasculares en el adulto (Kramer, 2003), por lo que es importante conocer el impacto de la cafeína en el desarrollo del feto y sus efectos en el peso y edad gestacional.

En este trabajo se analizan los efectos del consumo de cafeína durante la primera mitad de la gestación en el peso fetal y la edad gestacional, observándose un efecto en la disminución del peso fetal en gestantes que consumen esta sustancia, que aumenta a medida que lo hace la cantidad de la ingesta. Las gestantes con un consumo de cafeína superior a 115 mg/día presentan una disminución del peso fetal de 87,7 g respecto a las gestantes que no la consumen, que es significativo y ajustado por factores de confusión como el tabaco y el alcohol. Sin embargo, aunque significativo, este resultado no parece clínicamente muy relevante.

Este hallazgo sería comparable a los resultados de Bracken et al. (2003) que también refieren una disminución del peso fetal en gestantes consumidoras de cafeína durante el embarazo, de 28 g del peso fetal por cada taza de café

diaria, que aunque estadísticamente significativa, no parece tener importancia clínica, excepto en mujeres que ingieren una cantidad superior a 600 mg de cafeína al día, equivalente a 6 tazas de café, que supondría una pérdida total de 170 g, similar al que se produce al fumar 10 cigarrillos al día. Del mismo modo, el CARE study group (2008) encuentran que el consumo de cafeína por encima de los 200 mg/día produce una disminución en el peso fetal de 60-70 g, aumentando esta pérdida de peso a mayor consumo de dicha sustancia, lo que sería comparable a los hallazgos de nuestro estudio en población española.

Existen otros estudios que encuentran una clara asociación entre la ingesta de esta sustancia y resultados adversos, como el de Bakker et al. (2010), que concluyen que un consumo superior a 6 tazas de café al día (540 mg) se asocia a una disminución en el crecimiento longitudinal (longitud cráneo-caudal en primer trimestre y disminución en la longitud del fémur en el segundo y tercer trimestre) y del peso del recién nacido. Sengpiel et al. (2013) concluyen que el consumo de cafeína se asocia a un menor peso al nacer, con implicaciones clínicas cuando se supera la cantidad recomendada durante este periodo (200 mg/día), del mismo modo que Hoyt et al. (2014), que observan un aumento de recién nacidos PEG en madres con una ingesta superior a 300 mg/día. Vic et al. (2003) concluyen que existe un aumento en el riesgo de recién nacido PEG en fetos masculinos, asociado a un elevado consumo de cafeína, que justifican por una mayor velocidad de crecimiento en varones durante el tercer trimestre, que los haría más vulnerables a esta sustancia.

Sin embargo, existen estudios que no encuentran asociación entre el consumo de cafeína y la disminución del peso fetal (Clausson et al., 2002, Bicalho et al., 2002, Bracken et al., 2003, Chiaffarino et al., 2006, Bech et al., 2007, Jarosz et al., 2011). Bech et al. (2007) no encuentran asociación entre el consumo de cafeína y bajo peso al nacimiento, aunque sí que encuentran una disminución leve en el peso de recién nacidos de madres que fuman y consumen cafeína, efecto que podría deberse a la paraxantina, metabolito de la cafeína que está elevado en fumadores, por un aumento en su metabolismo. De forma similar, Grosso et al. (2006) demostraron una asociación entre los niveles elevados de paraxantina con un aumento de riesgo de CIR, mientras la cafeína parecía tener un factor protector. Estos hallazgos podrían sugerir que la actividad

metabólica del citocromo P-450 1A2 (CYP1A2) podría asociarse con disminución del crecimiento intrauterino, de forma que cuanto más rápido se metaboliza la cafeína, mayor cantidad de paraxantina se encuentra en el suero materno y menor cantidad de cafeína, con lo que aumentaría el riesgo de CIR.

Este pequeño efecto encontrado en la disminución del peso fetal en gestantes que consumen cafeína durante la primera mitad del embarazo, podría explicar por qué algunos estudios encuentran efectos significativos del consumo de cafeína mientras que otros no.

Se han estudiado varias vías por las cuales la cafeína podría inducir una disminución en el peso fetal. Por un lado, la exposición materna a la cafeína parece desempeñar un papel en la actividad de una importante enzima placentaria, la 11- $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa-2 (11- $\beta$ -HSD-2), implicada en la regulación del crecimiento fetal (Murphy et al., 2002; Kajantie et al., 2003). En un estudio llevado a cabo en ratas embarazadas a las que se les administraba cafeína intragástrica, aumentaba la concentración de corticosterona en sangre fetal y materna y disminuía la expresión de 11- $\beta$ -HSD-2 placentaria (Xu et al., 2012), una enzima placentaria que protege al feto de altas concentraciones de glucocorticoides endógenos maternos. Este descenso en la actividad de 11- $\beta$ -HSD-2 se ha asociado con disminución en el crecimiento fetal en humanos, aunque son necesarios más estudios para aclarar el mecanismo por el cual se produciría.

De forma similar, en otro estudio realizado por Kou et al. (2014) se concluye que la exposición prenatal a cafeína induciría una elevación de glucocorticoides maternos y una alteración en el metabolismo, lo que podría afectar a la programación metabólica de la disminución del peso fetal producida por la cafeína.

El tabaco podría actuar como factor de confusión en cuanto a la asociación del consumo de cafeína y la disminución del peso fetal al nacimiento, ya que se ha visto que las mujeres que consumen mayor cantidad de cafeína suelen asociar el hábito de fumar. Además, es posible que la cafeína y el tabaco interactúen el uno con el otro para reducir el crecimiento fetal, sin embargo, el mecanismo por el cual la cafeína podría disminuir el peso fetal no está claro y podría ser



distinto al del tabaco. Dada esta fuerte asociación entre el tabaco y la ingesta de cafeína es posible que los resultados de estudios anteriores que encuentran una clara asociación entre el consumo de cafeína y el peso fetal, estén influenciados, al menos parcialmente, por factores de confusión como el tabaco. Además, ambos hábitos se encuentran asociados en gestantes, y se ha visto que en embarazadas que fuman la actividad de la enzima CYP1A2 se encuentra alterada y aumenta el aclaramiento de cafeína y debido a ello aumentan los niveles de paraxantina que es la sustancia activa, por lo que se encontrarían tasas más altas de efectos adversos en el feto (Grosso et al., 2006).

En nuestro estudio, el efecto del consumo de cafeína sobre el peso fetal persiste al ajustarlo el tabaco y otros factores de confusión. Aunque los resultados de los distintos trabajos no son concluyentes, en general, así como en nuestro estudio, parece observarse una tendencia a la disminución de peso en los fetos de madres que consumen mayores cantidades de cafeína. Si bien estos resultados, aunque en algunos trabajos son significativos, no parecen tener implicaciones clínicas importantes, pero convendría informar a las gestantes de los riesgos del consumo de esta sustancia, sobre todo en cantidades elevadas.

## **2.6. Del consumo de cafeína según el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos.**

La primera recomendación sobre el consumo de cafeína durante la gestación se emitió por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos en 1981, y se cifraba en que no superara 300 mg/día. No obstante, las recomendaciones recientes por parte de la Agencia Británica Alimentaria y del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG, 2010) limitan la ingesta durante este periodo a 200 mg/día, por considerar que por debajo del mismo no parece afectarse el peso al nacimiento ni la prematuridad.

Este es el límite que hemos considerado en nuestro trabajo, encontrando que un 31,22% de gestantes tuvieron una ingesta mayor o igual en el año anterior a la gestación y 9,9% en la primera mitad del embarazo. Algunos autores como

Pacheco et al. (2008) lo establecen en 300 mg/día, lo que implicaría en nuestro estudio un 8,3% de gestantes que sobrepasarían el consumo de cafeína en esa cantidad en la primera mitad de la gestación.

Dado que en nuestros resultados, las gestantes que consumen cantidades superiores a las recomendadas por el ACOG, no presentan incrementos de los partos pretérmino, recién nacidos de bajo peso, ni PEG, sería prudente mantener ese criterio. Sin embargo, el hecho de observarse una disminución de peso en los recién nacidos de embarazadas que consumen mayores cantidades de cafeína (cuarto cuartil, de 115,01 a 600 mg/día), debería ser considerado e informado a todas las gestantes y especialmente a las que presenten otros factores de riesgo de disminución del peso fetal, como la asociación con el consumo de alcohol y tabaco.

## CONCLUSIONES

1. El uso de cafeína está muy extendido entre las gestantes de nuestra población, encontrado en nuestro estudio que casi la totalidad la consumen durante la primera mitad del embarazo, sin embargo, la ingesta media es inferior a la referida para otras poblaciones. Sólo una de cada diez gestantes refiere un consumo que sobrepasa el límite más aconsejado (200 mg/día).
2. El consumo medio de cafeína disminuye durante la primera mitad de la gestación respecto al año anterior a la misma. El porcentaje de mujeres que sobrepasan los límites establecidos se reduce igualmente de forma considerable.
3. En relación a las fuentes de aporte de cafeína, la reducción del consumo se debe fundamentalmente a la del consumo de café, a expensas de un aumento de la ingesta de café descafeinado. Prácticamente no se modifica el uso de las bebidas de cola con cafeína.
4. La ingesta elevada de cafeína ( $\geq 200$  mg/día) durante esta etapa se aprecia fundamentalmente entre las mujeres de clase social más baja y menor nivel educacional, con mayor paridad y antecedentes más frecuentes de abortos previos. También se asocia a otros hábitos como el consumo de alcohol y tabaco.
5. No se ha encontrado relación entre el consumo elevado de cafeína durante la primera mitad del embarazo y la frecuencia de recién nacidos pretérmino, de bajo peso al nacimiento o pequeños para la edad gestacional, sin embargo, se aprecia una tendencia a la disminución en el peso del recién nacido a medida que se incrementa el consumo de cafeína, significativo para las cantidades superiores (cuarto cuartil, más de 115 mg/día). Dada la escasa magnitud de la diferencia en el peso, este resultado no parece clínicamente muy relevante.
6. La asociación del consumo de cafeína con otros hábitos no saludables en las gestantes, como el consumo de alcohol y tabaco, en particular en poblaciones más desfavorecidas, sugiere la necesidad de una aproximación educativa

multifactorial, dirigida hacia las mujeres en las que se identifique un riesgo elevado de conductas no saludables, reforzada por servicios de asesoramiento y ayuda especializada cuando sea necesario.

## BIBLIOGRAFÍA

Adeney KL, Williams MA, Schiff MA, Qui C, Sorensen TK. Coffee consumption and the risk of gestational diabetes mellitus. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86:161-6.

Ainsworth BE, Haskekk WL, Whitt MC, Irwin , Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of Physical Activities: An update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: S498-S516.

Aldridge A, Aranda JV, Neims AH. Caffeine metabolism in the newborn. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 25:447-53.

Álvarez-Dardet C, Alonso J, Domingo A, Regidor E. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Epidemiología. La medición de la clase social en Ciencias de la Salud. SG Editores, Barcelona. 1995.

American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108:776-89.

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Comitee Opinion No.462: Moderate caffeine consumption during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010; 116:467-9.

Anónimo. Consumo y efectos. *OCU Salud* 2004; N°55:16-20. Disponible en [http://www.ocu.org/20000101/ATTACH\\_s185641.pdf](http://www.ocu.org/20000101/ATTACH_s185641.pdf)

Arion WJ, Canfield WK, Ramos FC, Su ML, Burger HJ, Hemmerle H, et al. Chlorogenic acid and hydroxynitrobenzaldehyde: new inhibitors of hepatic glucose 6-phosphatase. *Arch Biochem Biophys* 1997; 339:315-22.

Bakker R, Steegers EA, Obradov A, Raat H, Hofman A, Jaddoe VWV. Materna caffeine intake from coffee and tea, fetal growth, and the risks of adverse birth outcomes: the Generation R Study. *Am J Clin Nutr* 2010; 91:1691-8.

Balogh A, Klinger G, Henschel L, Börner A, Volanth R. Influence of ethinylestradiol-containing combination oral contraceptives with gestodene or levonogestrel on caffeine elimination. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48:161-6.

Balser B, Novak J, Powers R, Ramirez R. Caffeina improves endothelial-dependent vascular function in the reduced uterine placental perfusion (RUPP) model of preeclampsia. *Pregny* 2014; 10:104.

Bech BH, Nohr EA, Vaeth M, Henriksen TB, Olsen J. Coffee and fetal death: a cohort study with prospective data. *Am J Epidemiol* 2005;162: 983-90.

Bech BH, Obel C, Henriksen TB, Olsen J. Effect on reducing caffeine intake on birth weight and length of gestation: randomized controlled trial. *BMJ* 2007; 334:409.

Berlin CM, Denson HM, Daniel CH, Ward RM. Disposition of dietary caffeine in milk, saliva, and plasma of lactating women. *Pediatrics* 1984; 73:59-63.

Bicalho GG, Barros Filho Ade A. Birthweight and caffeine consumption. *Rev Saude Publica* 2002; 36:180-7.

Bird ET, Parker BD, Kim HS, Coffield KS. Caffeine ingestion and lower urinary tract symptoms in healthy volunteers. *Neurourol Urodyn* 2005; 24:611-5

Boylan SM, Cade JE, Kirk SF, Greenwood DC, White KL, Shires S, et al. Assessing caffeine exposure in pregnant women. *Br J Nutr* 2008; 100:875-82.

Bracken M, Triche E, Grosso L, Hellenbrand K, Belanger K, Leaderer B. Heterogeneity in assessing self-reports of caffeine exposure: implications for studies of health effects. *Epidemiology* 2002; 13:165-71.

Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Hellenbrand K, Leaderer BP. Association of maternal caffeine consumption with decrements in fetal growth. *Am J Epidemiol* 2003; 157:456-66.

Browne ML, Bell EM, Druschel CM, Gensburg LJ, Mitchell AA, Lin AE, et al. Maternal caffeine consumption and risk of cardiovascular malformations. *Birth defects research. Part A. Clin Mol Teratol* 2007; 79:533-43.

Bryant CM, Dowell CJ, Fairbrother G. Caffeine reduction education to improve urinary symptoms. *Br J Nurs* 2002; 11:560-5

Bueno A, Lardelli P, Luna JD. Estudios descriptivos: estudios ecológicos y transversales. Capítulo 10. En: *Medicina Preventiva y Salud Pública*. Piédrola Gil (ed). Editorial Elsevier Masson. 11ª Edición. Barcelona, 2008. pag:116-21.

Burg AW. Physiological disposition of caffeine. *Drug Metab Rev* 1975; 4:199-228.

CARE Study Group. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: a large prospective observational study. *BMJ* 2008; 337:1-8.

Christian M, Brent R. Teratogen update: evaluation of the risk of caffeine. *Teratol* 2001; 64:51-78.

Chavarro JE. Caffeinated and alcoholin beverage intake in relation to ovulatory disorder infertility. *Epidemiol* 2009; 20:374-81.

Chen L, Bell EM, Browne ML, Druschel CM, Romitti PA; National Birth defects Prevention study. Exploring maternal patterns on dietary caffeine consumption before conception and during pregnancy. *Matern Child Health J* 2014;18: 2446-55.

Chiaffarino F, Parazzini F, Chatenoud L, Ricci E, Tozzi L, Chiantera V. Coffee drinking and risk of preterm birth. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60:610-3.

Clausson B, Granath F, Ekbom M, Lundgren S, Nordmark A, Signorello L, et al. Effect of caffeine exposure during pregnancy on birth weight and gestational age. *Am J Epidemiol* 2002; 155:429-36.

Cnattingius S, Signorello LB, Annéren G, Clausson B, Ekbom A, Ljunger E, et al. Caffeine intake and the risk of first trimester spontaneous abortion. *N Engl J Med* 2000;343: 1839-45.

Collier SA, Browne ML, Rasmusen SA, Honein MA. Maternal caffeine intake during pregnancy and orofacial clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85:842-9.

Collomp K, Anselme F, Audran M, Gay JP, Chanal JL, Prefaut C. Effects of moderate exercise on the pharmacokinetics of caffeine. *Eur J Clin Pharmacol* 1991; 40:279-82.

Cook DG, Peacock JL, Feyerabend C, Carey IM, Jarvis MJ, Anderson HR et al. Relation of caffeine intake and blood caffeine concentrations during pregnancy to fetal growth: prospective population based study. *BMJ* 1996; 313:1358-62.

Crozier S, Robinson SM, Borland S, Godfrey K, Cooper C. Do women change their health behaviours in pregnancy? Findings from the Southampton Women's Survey. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009; 23: 446-53.

Cucó G, Fernández-Ballart J, Sala J, Viladrich C, Iranzo R, Vila J, et al. Dietary patterns and associated lifestyles in preconception, pregnancy and postpartum. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60:364-71.

Elsinga J, de Jong-Potjer LC, van de Pal-de Bruin KM, le Cessie S, Assendelft WJJ, Buitendijk SE. The effect of preconception counselling on lifestyle and other behaviour before and during pregnancy. *Women's Health Issues* 2008; 18:117-125.



Eskenazi B, Stapleton AL, Kharrazi M, Chee WY. Associations between maternal decaffeinated and caffeinated coffee consumption and fetal growth and gestational duration. *Epidemiol* 1999; 10:242-9.

Fenster L, Eskenazi B, Windham G, Swan SH. Caffeine consumption during pregnancy and fetal growth. *Am J Public Health* 1991; 81:458-61.

Fortier I, Marcoux S, Beaulac-Baillargeon L. Relation of caffeine intake during pregnancy to intrauterine growth retardation and preterm birth. *Am J Epidemiol* 1993; 137:931-40.

Frary C, Johnson RK, Wang M. Food sources and intakes of caffeine in the diets of persons in the United States. *Am Diet Assoc* 2005; 105:110-13.

Freedholm BB, Batting K, Holmen J, Nehlig A, Zvartau EE. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev* 1999; 51:83-133.

Gaytan SP, Saadani-Makki F, Bodineau L, Frugiere A, Larnicol N, Pasaro R. Effect of postnatal exposure to caffeine on the pattern of adenosine A1 receptor distribution in respiration-related nuclei of the rat brainstem. *Autonomic Neuroscience* 2006; 126: 339-46.

Giannelli, M. Doyle P. Roman. The effect of caffeine consumption and nausea on the risk of miscarriage. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003; 17:316-22.

Giovannucci E. Meta-analysis of coffee consumption and risk of colorectal cancer. *Am J Epidemiol* 1998; 147:1043-52.

González de Agüero R. Fabre R. Consumo de cafeína en el embarazo. En: *Nutrición y dietética durante el embarazo*. González de Agüero (ed). Ed. Masson. Barcelona. 1996. pag: 223-30.

Graham DM. Caffeine- it's identity, dietary sources, intake and biological effects. *Nutr Rev* 1978; 36:97-102.

Greenland S. A meta-analysis of coffee, myocardial infarction, and coronary death. *Epidemiol* 1993; 4:366-74.

Greenwood DC, Alwan N, Boylan S, Cade JE, Charvill J, Chipps KC et al. Caffeine intake during pregnancy, late miscarriage and stillbirth. *Eur J Epidemiol* 2010; 25:275-80.

Grobbée DE, Rimm EB, Giovannucci E, Colditz G, Stampfer M, Willett W. Coffee, caffeine and cardiovascular disease in men. *N Engl J Med* 1990; 323:1026-32.

Grosso M, Bracken B. Caffeine metabolism, genetics, and perinatal outcomes: a review of exposure assessment considerations during pregnancy. *Ann Epidemiol* 2005; 15:460-6.

Grosso LM, Triche EW, Belanger K, Benowitz NL, Holford TR, Bracken MB. Caffeine metabolites in umbilical cord blood, cytochrome P-450 1A2 activity, and intrauterine growth restriction. *Am J Epidemiol* 2006; 163:1035-41.

Grosso LM, Triche E, Benowitz NL, Bracken MMB. Prenatal caffeine assessment: fetal and maternal biomarkers or self-reported intake? *Ann Epidemiol* 2008; 18:172-8.

Hakim RB. Alcohol and caffeine consumption and decreased infertility. *Fertil Steril* 1998; 70:632-53.

Harland BF. Caffeine and nutrition. *Nutrition* 2000; 16:522-6.

Harris SS, Dawson-Hughes B. Caffeine and bone loss in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1994; 60:573-8.

Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, Franklin BA, et al. Physical Activity and Public Health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the Heart Association. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39:1423-34.

Heaney RP. Effects of caffeine on bone and the calcium economy. *Food Chem Toxicol* 2002; 40:1263-70.

Hernan MA, Takkouche B, Caamaño-Isorna F, Gestal JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson disease. *Ann Neurol* 2002; 52:276-84.

Higdon JV. Coffee and Health: A review of recent human research. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006; 46:101-12.

Hobbs CA, Cleves MA, Melnyk S, Zhao W, James SJ. Congenital heart defects and abnormal maternal biomarkers of methionine and homocysteine metabolism. *Am J Clin Nutr* 2005; 81:147-53.

Hoyt AT, Browne M, Richardson S, Romitti P, Druschel C. Maternal caffeine consumption and small for gestational age births: results from a population-based case-control study. *Matern Child Health J* 2014; 18:1540-51.

Iglesias I, León D, Ruiz MA, Albasanz JL, Martin M. Chronic intake of caffeine during gestation down regulates metabotropic glutamate receptors in maternal and fetal rat heart. *Amino Acids* 2006; 30:257-66.

Jahanfar S, Jaafar SH. Effects of restricted caffeine intake by mother on fetal, neonatal and pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;2:CD006965.

Jarosz M, Wierzejska R, Siuba M. Maternal caffeine intake and its effect on pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 160:156-60.

Jee SH, He J, Appel LJ, Whelton PK, Suh I, Klag MJ. Coffee consumption and serum lipids: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Am J Epidemiol* 2001; 15:353-62.

Johnston KL, Clifford MN, Morgan LM. Coffee acutely modifies gastrointestinal hormone secretion and glucose tolerance in humans: glycemic effects of chlorogenic acid and caffeine. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:728-33.

Kajantie E, Dunkel L, Turpeinen U, Stenman UH, Wood PJ, Nuutila M et al. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase-2 and fetal cortisol/cortisone shuttle in small preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:493-500.

Kall MA, Clausen J. Dietary effect on mixed function P450 1A2 activity assayed by estimation of caffeine metabolism in man. *Hum Esp Toxicol* 1995; 14:801-7.

Kamimori GH, Eddington ND, Hoyt RW, Fulco CS, Lugo S, Durkot MJ, et al. Effects of altitude on the pharmacokinetics of caffeine and cardiogreen in humans. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 48:167-70.

Kawachi L, Willett WC, Colditz GA. A prospective study of coffee drinking and suicide in women. *Arch Intern Med* 1993; 156:521-5.

Keijzers GB, De Galan BE, Tack CH, Smits P. Caffeine can decrease insulin sensitivity in humans. *Diabetes Care* 2002; 25:364-9.

Klatsky A, Morton C, Udaltsova N, Friedman G. Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes. *Arch Intern Med* 2006; 166:1190-95.

Klebanoff MA, Levine RJ, Dersimonian R, Clemens JD, Wilkins DG. Serum caffeine and paraxantina as markers for reported caffeine intake in pregnancy. *Ann Epidemiol* 1998; 8:107-11.

Kou H, Liu Y, Liang G, Huang J, Hu J, Yan YE et al. Maternal glucocorticoid elevation and associated blood metabolome changes might be involved in

metabolic programming of intrauterine growth retardation in rats exposed to caffeine prenatally. *Toxicol Appl Pharmacol* 2014; 275:79-87.

Kramer Ms. The epidemiology of adverse pregnancy outcomes: an overview. *J Nutr* 2003; 133:1592-96.

Kuzkowski K. Caffeine in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 280:695-8.

Lane JD, Steege JF, Rupp SL, Kuhn CM. Menstrual cycle effects on caffeine elimination in the human female. *J Clin Pharmacol* 1992; 43:543-46.

Laughon SK, Powers RW, Roberts JM, Parana S, Catov J. Caffeine and insulin resistance in pregnancy. *Am J Perinatol* 2011; 28:571-8.

Lee S, Hudson R, Kikpatrick K, Graham TE, Ross R. Caffeine ingestion is associated with reductions in glucose uptake independent of obesity and type 2 diabetes before and after exercise training. *Diabetes Care* 2005; 28:566-72.

León D, Albasanz JL, Ruiz MA, Fernández M, Martín M. Adenosine A1 receptor down-regulation in mothers and fetal brain after caffeine and theophylline treatments to pregnant rats. *J Neurochem* 2002; 82:625-34.

Leviton A. A review of the literature relating caffeine consumption by women to their risk of reproductive hazards. *Food Chem Toxicol* 2002; 40:1271-310

Martin-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernández-Rodríguez JC, Salvini S, Willet WC. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol* 1993; 22:512-9.

Martin TR, Bracken MB. The association between low birth weight and coffee intake during pregnancy on birth weight. *Am J Epidemiol* 1987; 126:813-21.

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; 92: 1120-32.

Matijasevich, A., Santos, I., Barros. Does caffeine consumption during pregnancy increase the risk of fetal mortality? A literature review. *Cad Saude Publica* 2005. 21:1676-84.

Menegaux F, Steffen C, Bellec S, Baruchel A, Lescoeur B, Leverger G, et al. Maternal coffee and alcohol consumption during pregnancy, parental smoking and risk of childhood acute leukaemia. *Cancer Detect Prev* 2005; 29:487-93.

Miller E, Manning S, Rasmussen S, Reefhuis J, Honein MA. Maternal exposure to tobacco smoke, alcohol and caffeine, and risk of anorectal atresia: National Birth defects Prevention Study: 1997-2003. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008; 23:9-17.

Momoi N, Tinney JP, Liu LJ, Elshershari H, Hoffmann PJ, Ralphe JC, et al. Modest maternal caffeine exposure affects developing embryonic cardiovascular function and growth. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294:2248-56.

Morck TA, Lynch SR, Cook JD. Inhibition of food iron absorption by coffee. *Am J Clin Nutr* 1983; 37:416-20.

Murphy VE1, Zakar T, Smith R, Giles WB, Gibson PG, Clifton VL. Reduced 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity is associated with decreased birth weight centile in pregnancies complicated by asthma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1660-8.

Myers MG. Caffeine and cardiac arrhythmias. *Ann Intern Med* 1991; 114:147-50.

Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, Rotstein J, Hugenholtz A, Feeley M. Effects of caffeine on human health. *Food Addit Contam* 2003; 20:1-30.

Nehlig A, Debry G. Potential teratogenic and neurodevelopmental consequences of coffee and caffeine exposure: a review on human and animal data. *Neurotoxicol Teratol* 1994; 24:40-5.

Norman RJ, Lockwood CJ, Barss VA. The effects of caffeine on fertility and on pregnancy. In: *UpToDate*, Rose BD (ed), UpToDate, Waltham MA, 2010.

Olsen J, Bech BH. Caffeine intake during pregnancy. *BMJ* 2008; 337:a2316.

Pacheco AH, Araujo DM, Lacerda EM, Kac G. Caffeine consumption by pregnant women selected from a Health Care Center in the municipality of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2008; 30:232-40.

Pardo R, Álvarez Y, Barral D, Farré M. Cafeína: un nutriente, un fármaco, o una droga de abuso. *Adicciones* 2007; 19:225-238.

Pastore LM, Savitz DA. Case control study of caffeinated beverages and preterm delivery. *Am J Epidemiol* 1995;141:61-9.

Peacock JL, Bland JM, Anderson HR. Effects on birth weight of alcohol and caffeine consumption in smoking women. *J Epidemiol Community Health* 1991; 45:159-63.

Pirie PL, Lando H, Curry SJ, McBride CM, Grothaus LC. Tobacco, alcohol, and caffeine use and cessation in early pregnancy. *Am J Prev Med* 2000; 18:54-61.

Powers R, Kukunas P, Gallaher M. ADMA is a lower an endothelial-dependent vascular function is improved in hypercholesterolemia with acute caffeine treatment. *Pregnancy Hypertens* 2014; 10:125.

Ramos JA, Collazos M, Casas M. Metilxantinas. En: Manual de intervención y tratamiento de drogodependencias. Bobes J, Casas M, Gutierrez M (eds). Barcelona: Ars Médica; 2003. pag: 335-42.

Ranheim T, Halvorsen B. Coffee consumption and human health beneficial or detrimental? Mechanism for effects of coffee consumption on different risk factors for cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Mol Nutr Food Res* 2005; 49:274-284.

Regerstein QR. Pathologic sleepiness induced by caffeine. *Am J Med* 1989; 87:586-88.

Riobó P, González E. Café y diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)* 2008; 131:670-5.

Robinson LE, Savani S, Battram DS, McLaren DH, Sathasivam P, Graham TE. Caffeine ingestion before an oral glucose tolerance test impairs blood glucose management in men with type 2 diabetes. *J Nutr* 2004; 134:2528-33.

Robinson LE, Spafford C, Graham TE, Smith GN. Acute caffeine ingestion and glucose tolerance in women with or without gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Can* 2009; 31:304-12.

Rodríguez-Martos Dauer A, Gual Solé A, Llopis Llácer JJ. La "unidad de medida estándar" como registro simplificado del consumo de bebidas alcohólicas y su determinación en España. *Med Clin (Barc)* 1999; 112:446-50.

Rosenberg L, Mitchell A, Saphiro S, Slone D. Selected birth defects in relation to caffeine-containing beverages. *JAMA* 1982; 247:1429-32.

Ross JA. Maternal diet and infant leukemia: a role for DNA topoisomerase II inhibitors? *Int J Cancer* 1998; 11:26-8.



Rothman RL, Mulvaney S, Elasy TA, Vandewaude A, Gebretsadik T, Shintani A, et al. Self-management behaviours, racial disparities, and glycemic control among adolescents with type 2 diabetes. *Paediatrics* 2008; 12:e912-9.

Sadeu JC. Alcohol, drugs, caffeine, tobacco and environmental contaminant exposure: reproductive health consequences and clinical implications. *Crit Rev Toxicol* 2010; 40:633-62.

Salvador HS, Koos BJ. Effects of regular and decaffeinated coffee on fetal breathing and heart rate. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:1043-7.

Santamaría R, Verdú L, Martín-Caballero C, García G, Grupo de Trabajo de Segovia de la SEGO. Tablas españolas de pesos neonatales según edad gestacional. Ed. Artes Gráficas Beatulo. Badalona. 1998.

Santos IS, Victora GC, Huttly S, Morris S. Caffeine intake and pregnancy outcomes: a meta-analytic review. *Cad Saude Publica* 1998; 14: 523-30.

Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant TI. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption-I. *Addiction* 1993; 88:349-62.

Savitz DA, Chan RL, Herring AH, Howards PP, Hartmann KE. Caffeine and miscarriage risk. *Epidemiol* 2008; 19:55-62.

Sociedad Española para el estudio de la obesidad (SEEDO). Consenso español 1995 para la evaluación de la obesidad y para la realización de estudios epidemiológicos. *Med Clin (Barc)* 1996; 107:782-87.

Sengpiel V, Elind E, Bacelis J, Nilsson S, Grove J, Myhre R, et al. Maternal caffeine intake during pregnancy is associated with birth weight but not with gestational length: results from a large prospective observational cohort study. *BMC Med* 2013; 19:11-42.

Sotos Prieto M, Carrasco P, Sorlí JV, Guillén M, Guillém-Sáiz P, Quiles L, et al. Consumo de café y té en población mediterránea de alto riesgo cardiovascular. *Nutr Hosp* 2010; 25:288-93.

Sowers MR. Selected diet and lifestyle factors are associated with strogen metabolites in a multiracial ethnic population of woman. *J Nutr* 2006; 136:1588-95

Splaver A, Lamas GA, Hennekens CH. Homocysteine and cardiovascular disease: biological mechanisms, observational epidemiology and the need of randomized trials. *Am Heart J* 2004; 148:34-40.

Stein MA, Krasowski M, Leventhal BL, Phillips W, Bender BG. Behavioral and cognitive effects of methylxanthines. A meta-analysis of theophylline and caffeine. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150:284-8.

Szklo M, Nieto J. *Epidemiología Intermedia. Conceptos y aplicaciones*. Madrid, España. Editorial Díaz de Santos, 2003. p. 33-35.

Tanaka K, Tokunaga S, Kono S, Tokudome S, Akamatsu S, Moriyama T, et al. Coffee consumption and decreased serum gamma-glutamyltransferase and aminotransferase activities among male alcohol drinkers. *Int J Epidemiol* 1998; 27:438-43.

Thomas P, Peabody I, Turnier V, Clarck RH. A new look at intrauterine growth and the impact of race, altitude and gender. *Pediatrics* 2000; 106:E21.

Thong FS, Graham TE. Caffeine induced impairment of glucose tolerance is abolished by adrenergic receptor blockade in humans. *J Appl Physiol* 2002; 92:2347-52.

Torfs C, Christianson R. Effect of maternal smoking and coffee consumption on the risk of having a recognized Down syndrome pregnancy. *Am J Epidemiol* 2000; 152:1185-91.

Tough S, Tofflemire K, Clarke M, Newburn-Cook C. Do women change their drinking behaviors while trying to conceive? An opportunity for preconception counseling. *Clin Med Res* 2006; 4:97-105.

Trichopolou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003; 348: 2599-608.

Tsai EM, Lea JN, Chiang PH, Huang MS. Adenosine modulation of neurotransmission in human uterine arteries. *Mol Hum Reprod* 1996; 2:105-9.

Tsutsumi K, Kotegawa T, Matsuki S, Tanaka Y, Ishii Y, Kodama Y, et al. The effect of pregnancy on cytochrome p4501a2, xanthine oxidase, and n-acetyltransferase activities in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70:121-5.

Van Dam RM, Feskens EJ. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2002; 360:1477-8.

Van Dam RM, Hu FB. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes. A systematic review. *JAMA* 2005; 95:97-104.

Van Dam RM, Pasman WJ. Effects of coffee consumption on fasting blood glucose and insulin concentrations: randomised controlled trials in healthy volunteers. *Diabetes Care* 2004; 27:2990-2.

Vik T, Backeteig L, Trygg K, Lund-Larsen K, Jacobsen G. High caffeine consumption in the third trimester of pregnancy: gender specific effects on fetal growth. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003;17:324-31.

Vlajinac HD, Petrovic PR, Marinkovic JM, Sipetic SB, Adanja BJ. Effect of caffeine intake during pregnancy on birth weight. *Am J Epidemiol* 1997; 145:335-8.

Weathersbee PS, Lodge JR. Caffeine: its direct and indirect influence on reproduction. *J Reprod Med* 1997; 19:55-63.

Wendl B, Pfeiffer A, Pehl C, Schmidt T, Kaess H. Effect of decaffeination of coffee or tea on gastroesophageal reflux. *Aliment Pharmacol Ther* 1994; 8:283-7.

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: 279.e1-279.e8.

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; 326:1-4.

Wu T, Willet WC, Hankinson SE, Giovannucci E. Caffeinated coffee, decaffeinated coffee, and caffeine in relation to plasma C-peptide levels, a marker of insulin secretion, in U. S. women. *Diabetes Care* 2005; 28:1390-6.

Xu D1, Zhang B, Liang G, Ping J, Kou H, Li X, et al. Caffeine-induced activated glucocorticoid metabolism in the hippocampus causes hypothalamic-pituitary-adrenal axis inhibition in fetal rats. *PLoS One* 2012; 7(9):e44497.

Yoshioka K, Kogure A, Yoshida T, Yoshikawa T. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus. *Lancet* 2003; 361:703.





**ANEXO I: DIFUSIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

Natalia del Castillo Ortiz:

Dear Author

Your article "9846- Perinatal outcomes of prematurity and birth weight according to maternal caffeine consumption" has finally been approved for publication in Nutr Hosp.

Best regards

Jesus Culebras  
Director Nutr Hosp

---

NUTRICIÓN HOSPITALARIA <http://www.aulamedica.es/gdcr/index.php/nh>

**Título del artículo:**

Perinatal outcomes of prematurity and birth weight according to maternal caffeine consumption (Resultados perinatales de prematuridad y peso del recién nacido según el consumo de cafeína de la gestante)

**Autores:**

Natalia Del Castillo (M.D.)<sup>1</sup>, José Juan Jiménez-Moleón (Ph.D.)<sup>2,3,4</sup>, Rocío Olmedo-Requena (Ph.D.)<sup>2,3,4</sup>, Virginia Martínez-Ruiz (M.D.)<sup>2,3,4</sup>, Aurora Bueno-Cavanillas (Ph.D.)<sup>2,3,4</sup>, Juan Mozas (Ph.D.)<sup>1,3,4,5</sup>.

**Instituciones participantes:**

<sup>1</sup> Obstetrics and Gynecology Service, Virgen de las Nieves University Hospital, Granada, Spain.

<sup>2</sup> Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Granada, Granada, Spain.

<sup>3</sup> CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Spain.

<sup>4</sup> Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (Ibs.Granada). Complejo Hospitalario Universitario de Granada / Universidad de Granada, Spain.

<sup>5</sup> Department of Obstetrics and Gynecology, University of Granada, Granada, Spain.

**Autor para correspondencia:**

Juan Mozas

Departamento de Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina. Universidad de Granada. Avda. Madrid s/n. 18014. Granada (Spain).

Telephone: 958242867

e-mail: jmozas@ugr.es

**Número total de palabras del cuerpo del artículo:** 2875.



## PERINATAL OUTCOMES OF PREMATURITY AND BIRTH WEIGHT ACCORDING TO MATERNAL CAFFEINE CONSUMPTION

### Abstract

*Objective:* Identify whether there is an increased risk of adverse perinatal outcomes, like prematurity or decreased weight in newborns, associated with caffeine consumption during the first half of pregnancy in pregnant women of our population.

*Methods:* Transversal study carried out in 1,175 patients from Virgen de las Nieves University Hospital of Granada (Spain). Information about caffeine consumption during first half of gestation and perinatal outcomes was obtained by personal interview, medical records and telephone call after delivery. The average caffeine intake was calculated from meals and drinks included in a validated questionnaire.

*Results:* There was no difference in caffeine consumption in pregnant women with birth weight  $\geq 2,500$  g and  $< 2,500$  g, or in pregnant women with newborns appropriate for gestational age and small for gestational age, or in pregnant women with term and preterm delivery. When studying the birth weight as a dependent variable, adjusted for confounding variables, a significant association ( $p < 0.05$ ) with decreased birth weight was found (-87.7; 95% CI -159.8, -15.6 g) for caffeine consumption in the fourth quartile (115.01-650 mg/day).

*Conclusions:* There is no relation between caffeine intake and low birth weight, small for gestational age or prematurity, but a decrease in birth weight of mothers who consume large amounts of caffeine is observed.

**Key words:** caffeine, perinatal outcomes, birth weight, prematurity

### Abbreviations:

SGA: small for gestational age

Non-SGA: appropriate for gestational age

IUGR: intrauterine growth restriction

## RESULTADOS PERINATALES DE PREMATURIDAD Y PESO DEL RECIÉN NACIDO SEGÚN EL CONSUMO DE CAFEÍNA DE LA GESTANTE

### Resumen

*Objetivo:* Identificar si existe un aumento del riesgo en resultados perinatales adversos de prematuridad y disminución del peso de los recién nacidos asociados al consumo de cafeína durante la primera mitad del embarazo en gestantes de nuestra población.

*Métodos:* Estudio transversal llevado a cabo en 1.175 gestantes del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada (España). Mediante entrevista personal, consulta de la historia clínica y llamada telefónica tras el parto se obtuvo información acerca del consumo de cafeína durante la primera mitad del embarazo y los resultados perinatales estudiados. La ingesta media de cafeína se calculó a partir de las comidas y bebidas incluidas en un cuestionario validado.

*Resultados:* No hubo diferencias en el consumo de cafeína en gestantes con recién nacidos de peso  $\geq 2.500$  g y  $< 2.500$  g, ni en gestantes con recién nacidos adecuados a la edad gestacional y pequeños para la edad gestacional, ni en gestantes con parto a término y pretérmino. Al estudiar el peso del recién nacido como variable dependiente, ajustada por las variables de confusión, se encontró una asociación significativa ( $p < 0,05$ ) con la disminución del peso al nacimiento (-87,7; 95% CI -159,8, -15,6 g) para el consumo de cafeína en el cuarto cuartil (115,01-650 mg/día).

*Discusión:* No hay relación entre el consumo de cafeína y el nacimiento de recién nacidos de bajo peso, pequeños para la edad gestacional o prematuros, pero si se observa una disminución del peso del recién nacido de madres que consumen mayores cantidades de cafeína.

**Palabras clave:** cafeína, resultados perinatales, peso al nacimiento, prematuridad

### Abreviaturas:

PEG: pequeño para la edad gestacional

AEG: adecuado para la edad gestacional

CIR: crecimiento intrauterino restringido

## PERINATAL OUTCOMES OF PREMATURITY AND BIRTH WEIGHT ACCORDING TO MATERNAL CAFFEINE CONSUMPTION

### Introduction

Caffeine is the most widely and accepted active substance used during pregnancy. It is present in foods and beverages such as coffee, cola drinks and chocolate. Its half-life increases during pregnancy and may reach 15 hours in the third trimester, due to a decrease in clearance time that results in elevated levels of circulating catecholamines, which may cause uteroplacental vasoconstriction and fetal hypoxia. In addition, caffeine goes through the placenta freely<sup>1</sup> and neither the fetus or placenta are able to metabolize it due to the cytochrome P450 1A2, a major enzyme in its metabolism, which is absent in both, so the fetus is exposed to caffeine and its metabolites for long periods during fetal life<sup>2</sup>.

The first recommendation about consumption was made by the Food and Drug Administration of the United States, which recommended a maximum intake of 300 mg/day of caffeine during pregnancy, as currently recommend the World Health Organization<sup>3</sup>. However, this limit has been lowered in the last years by the American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) to 200 mg/day<sup>4</sup>.

The results from studies about the caffeine effects on pregnancy are variable. While some found an increased risk of abortion, premature delivery and low birth weight<sup>5-8</sup>, others do not find this association<sup>9,10</sup>. The inconsistency of these results is probably due to methodological flaws and confounders, such as tobacco, which are not considered in many studies.

The aim of this study is to evaluate if there is an increased risk of adverse perinatal outcomes like prematurity and birth weight loss associated with high caffeine consumption during the first half of pregnancy in pregnant women from our population.

### Methods

We conducted a cross-sectional study in the catchment area of Virgen de las Nieves University Hospital (Granada, Spain). It provides medical coverage to the northern part of the province of Granada, with a population of 400,000 inhabitants, and approximately 4,000 births per year.

The reference population consists of healthy pregnant women living in this area and attending their 20<sup>th</sup> gestational week visit. According to the Integrated Healthcare

Process "Pregnancy, Childbirth and Postpartum" of the Ministry of Health of the Government of Andalusia, all pregnant women should have an ultrasound examination at the hospital around the 20<sup>th</sup> week. Ethical approval was given to this study by the Ethic Committee of the University of Granada and the Ethic Committee of Virgen de las Nieves Hospital. Before participating, all women signed a written consent form.

The eligibility criteria were: singleton pregnancy, Spanish nationality, being over 18 years old, absence of complicated pregnancies that required rest, and absence of metabolic, chronic or acute diseases that might limit one's daily activities. From the original set of potential women, one of every five women was systematically recruited, selecting one out of five according to the visit order of those coming to the hospital for their ultrasound visit. During the recruitment period, a total of 1,222 women were thus selected from the reference population. Finally, 1,175 of them fulfilled the selection criteria and wished to take part in the study.

All these pregnant women were contacted by two previously trained interviewers, right before the ultrasound examination. After agreeing to participate, each woman was interviewed face to face, and a structured questionnaire was used to collect the data. Pilot samples of 50 women (not included in the present study) were previously interviewed during a 2-month period of time so as to train the interviewers and check the consistency of the gathered information.

Some information about social-demographic, obstetric and lifestyles variables (tobacco, diet, alcohol and physical activity during the first half of the pregnancy and the previous year of the latter) were collected. The diet information was gathered by a Food Frequency Questionnaire previously translated, adapted and validated in a sample of Spanish women aged 18-64, and used in other studies among the Spanish population<sup>11</sup>. The eating frequency and the intake amount of 118 types of food and drinks were registered. Not only were participants asked about the frequency and the intake amount during the previous year and the first half of the pregnancy, they were also asked to report the intake frequency in terms of daily, weekly or monthly. For each category, there were provided several examples of the food quantity that is equivalent to one portion. The average intake was calculated for each food group.

Caffeine sources included in the questionnaire were: cola, diet caffeinated cola, coffee, decaffeinated coffee, chocolate, and chocolate biscuits. The amount of caffeine (mg/day) consumed by the pregnant women was calculated based on the table of contents of caffeine in foods by Harland<sup>12</sup>.

Current smokers were defined as those who smoked at least one cigarette per day, and ex-smoker those who had stopped the habit before or at the start of pregnancy. Academic level women were registered as: primary academic level (eight years or less of basic education), secondary (four years of secondary education) and university (graduate or postgraduate studies). Social status was classified from lowest (V) to highest (I). The social level I consists on managers of public administration and companies with 10 or more employees, as well as professions associated with second and third university cycle. Company managers with fewer than 10 employees, professionals associated with a junior college degree, senior technicians, artists and sportswomen form the social level II. Social level III consists on administrative employees and management professionals. Social level IV consists on skilled manual workers and social level V is formed by unskilled workers. Previous pregnancies and miscarriages were also taken into consideration. Body mass index (BMI) was calculated as weight (in kg) just before the pregnancy divided by height (in m<sup>2</sup>). Both, weight and height were obtained from the women medical records. Cut-off points set by the World Health Organization were used to determine overweight and obese women. Women with BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> were classified as obese, and those with BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> but  $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup> were classified as overweight.

Pregnant women were then classified in view of caffeine intake, as  $< 200$  mg/day or  $\geq 200$  mg/day, the latter being the maximum amount recommended by expert groups during gestation<sup>4</sup> and as their daily consumption by quartile. They were classified according to newborns weight being greater or less than 2,500 g. Spanish tables for birth weight for gestational age were used, developed by the Spanish Society of Gynecology and Obstetrics<sup>13</sup>, and the 10<sup>th</sup> percentile was the cut-off point for small fetuses for gestational age (SGA) and appropriate ones for gestational age (Non-SGA). Preterm birth was considered as happened before the 37<sup>th</sup> week.

Perinatal outcomes were collected from the patients' medical records and, if necessary, completed by telephone interview with the woman.

A descriptive analysis of the sample was performed. The distributions were calculated in order to get qualitative variables, absolute and relative frequencies. The arithmetic mean, standard deviation (SD) and range were calculated in order to get quantitative variables.

To compare the average caffeine consumption in the case of categorical variables, the ANOVA test was used. When significant differences among groups were identified, the

Bonferroni correction was applied to identify differences among categories. The significance was set at  $p < 0.05$ . The crude and adjusted odds ratios and confidence intervals (95% CI) were calculated using a polytomous regression model to identify factors associated with consumption equal to or greater than 200 mg/day. Epidemiological and statistical criteria such as model selection variables were used. Analyses were performed using the statistical package SPSS.15.

### Results

During the first half of the gestation, 1,120 of 1,175 pregnant women consumed caffeine (95.3%), and the consumption mean was 72.57 mg/day (SD 92.7; range 0.1-650 mg/day), being the average intake before pregnancy of 150.05 mg/day (SD 141.1; range 0.1-872 mg/day). The average birth weight was 3,218.8 g (SD 496.6) and the mean gestational age was 39.3 weeks (SD 1.8).

Table I shows the relation between the variables studied, excluding caffeine, and SGA newborns, being significant ( $p < 0.05$ ) only the consumption of tobacco during pregnancy.

There was no significant difference in caffeine consumption in pregnant women with birthweight newborns  $\geq 2,500$  g (72.49 mg, SD 92.45) and  $< 2,500$  g (80.55 mg, SD 91.02), even by adjusting the weight for gestational age. Caffeine intake in pregnant women with Non-SGA newborns was 72.63 mg (SD 92.92 mg) and in pregnant women with SGA newborns was 80.38 mg (SD 87.42).

Regarding gestational age birth, no significant differences between caffeine intake of pregnant women with term delivery (72.64 mg, SD 92.10) and preterm delivery (73.72 mg, SD 94.40) were found.

When considering whether caffeine intake of pregnant women was  $< 200$  or  $\geq 200$  mg/day, there were no significant differences among perinatal outcomes of gestational age and birth weight (Table II).

No significant differences between daily caffeine intake of pregnant divided by quartiles and perinatal outcomes of gestational age and birth weight were found (Table III).

No relation between daily consumption of caffeine divided by quartiles and SGA infants, in crude nor in the adjusted analysis, was found (Table IV).

When studying the birth weight as the dependent variable, adjusted for confounding variables, a significant association ( $p < 0.05$ ) with decreased birth weight (-87.7; 95% CI

-159.8, -15.6 g) was found with caffeine consumption in the fourth quartile (115.01-650 mg/day) (Table V).

### **Discussion**

Several studies have attempted to establish the association between caffeine consumption and adverse perinatal effects with variable results. Caffeine goes through the placenta and its life expectancy is increased during pregnancy. By increasing catecholamine levels, it may cause uteroplacental vasoconstriction and fetal hypoxia, which would result in fetal growth restriction. Restricting birth weight is associated with increased mortality and neonatal morbidity and other adverse outcomes such as metabolic and cardiovascular diseases in adults<sup>14</sup>. Therefore, it is important to know the impact of caffeine on fetal development and its effects on weight and gestational age.

In this work the effects of caffeine consumption during the first half of gestation in fetal weight and gestational age are analyzed. It was observed a decreased fetal weight in pregnant women who consume this substance, which gets even lower as the amount of caffeine intake increases. Pregnant women with a higher caffeine intake than 115 mg/day have decreased fetal weight of 87.7 g compared to pregnant women who do not consume, which is significant and adjusted for confounding factors such as tobacco and alcohol. However, although significant, this result does not seem to be clinically relevant.

This finding would be comparable to the results of Bracken et al.<sup>8</sup> who also reported a decrease in fetal weight of 28 g per cup of coffee daily in pregnant women, although statistically significant, it did not appear to have clinical significance. Except in women who ingest more than 600 mg of caffeine daily, amount equivalent to 10 cups of coffee, which would mean a total loss of 170 g, similar to what occurs when smoking 10 cigarettes a day. Similarly, the CARE study group<sup>6</sup> found that caffeine consumption above 200 mg/day produced a decrease in fetal weight of 60-70 g. This weight loss increases with high consumption of this substance, which would be comparable to the findings of our study in Spanish population.

Other studies found a clear association between the intake of this substance and adverse outcomes. Bakker et al.<sup>7</sup> conclude that consuming more than 6 cups of coffee a day (540 mg) is associated with impaired fetal length growth (first-trimester crown-rump length and second- and third-trimester femur length and birth length) and weight of newborn. Sengpiel et al.<sup>15</sup> conclude that caffeine intake is associated with lower birth weight, with

clinical implications when the recommended amount during this period (200 mg/day) is exceeded. Just as Hoyt et al.<sup>16</sup>, who observed an increase in SGA infants in mothers with greater than 300 mg/day caffeine intake. Vic et al.<sup>17</sup> conclude that there is an increased risk of SGA in male fetuses associated with a high caffeine intake, due to a higher growth rate in males during the third trimester, which would make them more vulnerable to it.

However, there are studies that have not found this association between caffeine intake and decreased fetal weight<sup>8,10,18-20</sup>. Bech et al.<sup>21</sup> found no association between caffeine and low birth weight, although they found a slight decrease in the weight of newborns of mothers who smoke and consume caffeine. This effect could be due to paraxanthine, metabolite of caffeine, which is elevated in smokers, due to an increase in its metabolism. Similarly, Grosso et al.<sup>22</sup> demonstrated an association between high levels of paraxanthine with increased risk of intrauterine growth restriction (IUGR), while caffeine seems to have a protective effect. These findings may suggest that the metabolic activity of cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) may be associated with IUGR.

Furthermore, maternal exposure to caffeine appears to play a role in the activity of an important placental enzyme, 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase-2 (11- $\beta$ -HSD-2), involved in the regulation of fetal growth<sup>23,24</sup>. In a study conducted in pregnant rats that were administered caffeine intragastrically, corticosterone concentration increased in fetal and maternal blood and decreased the expression of 11- $\beta$ -HSD-2 placental<sup>25</sup>. This decrease in the activity of 11- $\beta$ -HSD-2 has been associated with decreased fetal growth in humans, although further studies are needed to clarify the mechanism by which may occur.

In summary, this small effect found in decreased fetal weight in pregnant women who consume large amounts of caffeine during the first half of pregnancy, may explain why some studies find significant effects of caffeine intake while others do not.

As for preterm labor, in our study no relation associated with caffeine was found consumption. Maslova et al.<sup>9</sup> in a meta-analysis of 22 studies (15 cohort and 7 case-control) found no association, the same as Bech et al.<sup>21</sup> and Clausson et al.<sup>10</sup>. Eskenazi et al.<sup>26</sup> report an increase in preterm labor in pregnant women who drank coffee, both caffeinated and decaffeinated, suggesting that this increase could be due to other coffee agents unrelated with caffeine. Furthermore, Sengpiel et al.<sup>15</sup> also found an association between coffee intake, not caffeine, and a slight increase in gestation time.



Jahanfar and Jaafar<sup>27</sup>, in the latest Cochrane revision, claim that there is not sufficient evidence to confirm or refute the effectiveness of removing caffeine during pregnancy on birth weight or other perinatal outcomes evidence.

Regarding methodological considerations of this study, it should be noted that although there is no clear evidence of the effects of a high intake of caffeine, the limit of 200 mg/day established by the ACOG<sup>4</sup> was followed. The results were adjusted for confounding factors such as tobacco, which has a known effect on decreased fetal weight. Furthermore, both habits are associated in pregnant women and it has been found that in smoking pregnant patients who smoke, the CYP1A2 enzyme activity is altered. This increases the caffeine clearance and due to this the paraxanthine levels are increased. Paraxanthine is the active substance, so higher rates of adverse effects would be found in the fetus when levels are increased<sup>2</sup>.

On the other hand, we must consider the difficulty of assessing fetal exposure to caffeine, due to the heterogeneity of maternal caffeine intake. This is due to the wide variation in caffeine content and the differences in the serving sizes and the different sources. The caffeine content may vary depending on the method of preparation of coffee, grain type or brand of cola<sup>8</sup>. In addition, caffeine intake estimated from sources consumed by the mother cannot accurately predict fetal exposure because it doesn't predict how much caffeine or its metabolites are actually in the fetal circulation<sup>2</sup>. Therefore, fetal exposure depends not only on maternal consumption, but also on the rate of metabolism in the pregnant woman and substance clearance of fetal circulation. Many endogenous and exogenous factors affect the metabolism of caffeine, such as tobacco, liver disease or certain drugs, as well as pregnancy, that decreases its metabolism due to reduced activity of cytochrome P-450-1A2<sup>28</sup>.

This sample is representative of all healthy women in reference to the area of Virgen de las Nieves University Hospital (Granada, Spain). Therefore, these results can be extrapolated to this population. All the information was collected by personal interviewers and the average caffeine intake was calculated from meals and drinks included in the questionnaire of Martin Moreno et al.<sup>11</sup>, previously validated in Spanish population. Herbal supplements, tea, energy drinks and drugs were excluded because it was found in the pilot phase that their contribution to caffeine consumption was very low in Spanish population. The study was conducted in Spanish pregnant women due to the different sociocultural characteristics, however the results are consistent with those

found in other observational studies in other countries with different sociocultural characteristics.

On the other hand, in this study only the caffeine consumption during the first half of gestation is evaluated because, after that moment, the dietary habits are usually kept<sup>29</sup>, and the time to make the consumption records is lower and there is no interference with pregnancy outcomes, as when it is done at the end of it.

Although the results of the different studies are not conclusive, in general there seems to be a tendency to birth weight decrease in the fetuses of mothers who consume large amounts of caffeine. While these results are significant in some studies they do not seem to have important clinical implications, but pregnant women should be informed of the risks of caffeine consumption, especially in large amounts.

### **Acknowledgements**

This research was funded by FIS Scientific Research Project PI 03/1207 and Junta de Andalucía Excellence Project CTS 05/942.

### **Authors' contributions**

All the authors have seen and approved the content and contributed to the production of this piece of work.

### **Interest conflict**

We declare that there are no conflicts of interest to disclose.

### **References**

1. Wierzejska R, Jarosz M, Siuba M, Sawicki W. Comparison of maternal and fetal blood levels of caffeine and its metabolite. A pilot study. *Ginekol Pol* 2014; 85:500-3.
2. Grosso LM, Triche E, Benowitz NL, Bracken MB. Prenatal caffeine assessment: fetal and maternal biomarkers or self-reported intake? *Ann Epidemiol* 2008; 18:172-8.
3. World Health Organization: The world health report 2002. Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2002.

4. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Comitee Opinion No.462: Moderate caffeine consumption during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010; 116:467-9.
5. Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82:182-8.
6. CARE Study Group. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: a large prospective observational study. *BMJ* 2008; 337;1-8.
7. Bakker R, Steegers EA, Obradov A, Raat H, Hofman A, Jaddoe VWV. Materna caffeine intake from coffee and tea, fetal growth, and the risks of adverse birth outcomes: the Generation R Study. *Am J Clin Nutr* 2010; 91:1691-8.
8. Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Hellenbrand K, Leaderer BP. Association of maternal caffeine consumption with decrements in fetal growth. *Am J Epidemiol* 2003; 157:456-66.
9. 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; 92:1120-32.
10. Clausson B, Granath F, Ekblom M, Lundgren S, Nordmark A, Signorello L, Cnattingius S. Effect of caffeine exposure during pregnancy on birth weight and gestational age. *Am J Epidemiol* 2002; 155:429-36.
11. Martin-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L, Maisonneuve P, Fernandez-Rodriguez JC, Salvini S, et al. Development and validation of a food frequency questionnaire in Spain. *Int J Epidemiol* 1993; 22:512-9.
12. Harland BF. Caffeine and nutrition. *Nutrition* 2000; 16:522-6.
13. Santamaría R, Verdú L, Martín-Caballero C, García G, Grupo de Trabajo de Segovia de la SEGO. Tablas españolas de pesos neonatales según edad gestacional. Ed. Artes Gráficas Beatulo. Badalona. 1998.
14. Kramer Ms. The epidemiology of adverse pregnancy outcomes: an overview. *J Nutr* 2003; 133:1592-96.
15. Sengpiel V, Elind E, Bacelis J, Nilsson S, Grove J, Myhre R, et al. Maternal caffeine intake during pregnancy is associated with birth weight but not with gestational length: results from a large prospective observational cohort study. *BMC Med* 2013; 19:11.42.

16. Hoyt AT, Browne M, Richardson S, Romitti P, Druschel C. Maternal caffeine consumption and small for gestational age births: results from a population-based case-control study. *Matern Child Health J* 2014; 18:1540-51.
17. 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; 17:324-31.
18. Jarosz M, Wierzejska R, Siuba M. Maternal caffeine and its effect on pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 160:156-60.
19. Chiaffarino F, Parazzini F, Chatenoud L, Ricci E, Tozzi L, Chiantera V. Coffee drinking and risk of preterm birth. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60:610-3.
20. Bicalho GG, Barros Filho Ade A. Birthweight and caffeine consumption. *Rev Saude Publica* 2002; 36:180-7.
21. 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; 334:409.
22. Grosso LM, Triche EW, Belanger K, Benowitz NL, Holford TR, Bracken MB. Caffeine metabolites in umbilical cord blood, cytochrome P-450 1A2 activity, and intrauterine growth restriction. *Am J Epidemiol* 2006; 163:1035-41.
23. Murphy VE1, Zakar T, Smith R, Giles WB, Gibson PG, Clifton VL. Reduced 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 activity is associated with decreased birth weight centile in pregnancies complicated by asthma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1660-8.
24. Kajantie E1, Dunkel L, Turpeinen U, Stenman UH, Wood PJ, Nuutila M, Andersson S. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase-2 and fetal cortisol/cortisone shuttle in small preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:493-500.
25. Xu D1, Zhang B, Liang G, Ping J, Kou H, Li X, et al. Caffeine-induced activated glucocorticoid metabolism in the hippocampus causes hypothalamic-pituitary-adrenal axis inhibition in fetal rats. *PLoS One* 2012; 7(9):e44497.
26. Eskenazi B, Stapleton AL, Kharrazi M, Chee WY. Associations between maternal decaffeinated and caffeinated coffee consumption and fetal growth and gestational duration. *Epidemiol.* 1999; 10:242-9.

27. Jahanfar S, Jaafar SH. Effects of restricted caffeine intake by mother on fetal, neonatal and pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Feb 28;2:CD006965.
28. Tsutsumi K, Kotegawa T, Matsuki S, Tanaka Y, Ishii Y, Kodama Y, et al. The effect of pregnancy on cytochrome p4501a2, xanthine oxidase, and n-acetyltransferase activities in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70:121–5.
29. Cucó G, Fernández-Ballart J, Sala J, Viladrich C, Iranzo R, Vila J, et al. Dietary patterns and associated lifestyles in preconception, pregnancy and postpartum. *Eur J Clin Nutr* 2006; 60:364-71.

Table I. Selected maternal and infant characteristics of the study population with small for gestational age newborns

	SGA		Non-SGA		p
	N	%	N	%	
Maternal age (y)					
<25	16	9.9	146	90.1	Ns
25-29	36	11.3	282	88.7	
30-34	47	11.9	346	88.1	
35-39	27	15.1	152	84.9	
>40	1	6.7	14	93.3	
Educational level					
University	31	10.2	274	89.8	ns
Secondary	43	13.7	271	86.3	
Primary	53	11.8	395	88.2	
BMI					
18-24.9	91	12.7	626	87.1	Ns
25-30	26	10.7	217	89.3	
≥30	10	9.4	97	90.6	
Smoking					
No	52	11.2	413	88.8	<0.05
Ex-smoker	41	10.3	357	89.7	
Yes	34	16.7	170	83.3	
Infant sex					
Female	70	12.4	495	87.6	Ns
Male	57	11.4	444	88.6	
Parity					
0	78	13.5	501	86.5	Ns
1	41	10.9	334	89.1	
2	7	7.3	89	92.7	
≥3	1	5.9	16	94.1	
Alcohol					
No	120	11.9	889	88.1	Ns
Yes	7	12.1	51	87.9	
Total	127	11.9	940	88.1	

n = number; %=percentage

## Modificación y efectos del consumo de cafeína durante el embarazo

Table II. Perinatal outcomes depending on the caffeine intake lower than 200 or  $\geq$  200 mg/day

	Birth weight infant		Birth weight infant		Weeks of gestation		P
	$\geq$ 2500 g	<2500 g	Non-SGA	SGA	$\geq$ 37	<37	
< 200 mg/day n (%)	915 (94.3)	55 (5.7)	845 (87.9)	116 (12.1)	911 (94.2)	56 (5.8)	ns
$\geq$ 200 mg/day n (%)	99 (94.3)	6 (5.7)	95 (89.6)	11 (10.4)	98 (92.4)	8 (7.6)	ns
Total n (%)	1014 (94.3)	61 (5.7)	940 (88.1)	127 (11.9)	1009 (94)	64 (6)	
	1075		1067		1073		

n (%)= number (percentage)

Table III. Perinatal outcomes as caffeine intake (mg/ day) divided by quartiles

	Birth weight infant		Birth weight infant		Weeks of gestation	
	$\geq$ 2500 g	<2500 g	Non-SGA	SGA	$\geq$ 37	<37
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
0-7	259 (95.9)	11 (4.1)	236 (89.4)	28 (10.6)	252 (94)	16 (6)
7.01-29	248 (93.9)	16 (6.1)	242 (90.9)	24 (9.1)	249 (93.3)	18 (6.7)
29.01-115	258 (93.5)	18 (6.5)	236 (86.1)	38 (13.9)	257 (93.5)	18 (6.5)
115.01-650	249 (93.9)	16 (6.1)	226 (85.9)	37 (14.1)	251 (95.4)	12 (4.6)
Total	1014 (94.3)	62 (5.7)	940 (88.1)	127 (11.9)	1009 (94)	64 (6)
	1075		1067		1073	

n (%)= number (percentage)

Table IV. Crude and adjusted associations between caffeine consumption divided by quartiles, and low birth weight

	Odds ratio crude	95% CI	Odds ratio adjusted	95% CI
Quartile 1 0-7 mg/day	1	Reference	1	Reference
Quartile 2 7.01-29 mg/day	0.84	0.47-1.48	0.93	0.52-1.69
Quartile 3 29.01-115 mg/day	1.36	0.81-2.28	1.63	0.94-2.82
Quartile 4 115.01-650 mg/day	1.38	0.82-2.33	1.71	0.96-3.05

Table V. Difference in birth weight as caffeine intake by quartiles

	Crude coefficient	95% CI	Adjusted coefficient	95% CI
Quartile 1 0-7 mg/día	1	Reference	1	Reference
Quartile 2 7.01-29 mg/día	-5.84	-90.08; 78.41	-18.18	-86.51; 50.14
Quartile 3 29.01-115 mg/día	-26.98	-110.37; 56.42	-59.09	-127.57; 9.39
Quartile 4 115.01-650 mg/día	-44.48	-128.80; 39.84	-87.73*	-159.82; -15.65

\* p<0.05





INICIO ACERCA DE ÁREA PERSONAL BUSCAR ACTUAL ARCHIVOS AVISOS TAMAÑO DE FUENTE

JUNTA DIRECTIVA DE LA SENPE

Inicio > Vol. 32, núm. n06 (2015) > Del Castillo

## Resultados perinatales de prematuridad y peso del recién nacido según el consumo de cafeína de la gestante

Natalia Del Castillo, José Juan Jiménez-Moleón, Rocío Olmedo-Requena, Virginia Martínez-Ruiz, Aurora Bueno-Cavanillas, Juan Mozas

### Resumen

**Objetivo:** Identificar si existe un aumento del riesgo en resultados perinatales adversos de prematuridad y disminución del peso de los recién nacidos asociados al consumo de cafeína durante la primera mitad del embarazo en gestantes de nuestra población.

**Métodos:** Estudio transversal llevado a cabo en 1.175 gestantes del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada (España). Mediante entrevista personal, consulta de la historia clínica y llamada telefónica tras el parto se obtuvo información acerca del consumo de cafeína durante la primera mitad del embarazo y los resultados perinatales estudiados. La ingesta media de cafeína se calculó a partir de las comidas y bebidas incluidas en un cuestionario validado.

**Resultados:** No hubo diferencias en el consumo de cafeína en gestantes con recién nacidos de peso >2.500 mg y <2.500 g, ni en gestantes con recién nacidos adecuados a la edad gestacional y pequeños para la edad gestacional, ni en gestantes con parto a término y pretérmino. Al estudiar el peso del recién nacido como variable dependiente, ajustada por las variables de confusión, se encontró una asociación significativa ( $p < 0,05$ ) con la disminución del peso al nacimiento (-87,7; 95% CI -159,8, -15,6 g) para el consumo de cafeína en el cuarto cuartil (115,01-650 mg/día). **Discusión:** No hay relación entre el consumo de cafeína y el nacimiento de recién nacidos de bajo peso, pequeños para la edad gestacional o prematuros, pero sí se observa una disminución del peso del recién nacido de madres que consumen mayores cantidades de cafeína.

### Palabras clave

cafeína, resultados perinatales, peso al nacimiento, prematuridad

DOI: <http://dx.doi.org/10.33055/nh.2015.32.6.9846>

### Enlaces reback

No hay ningún enlace reback.

 This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 3.0 License](https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/).

**Nuestros colaboradores:**



**MANUALES DE USUARIO**  
- USER'S MANUAL

- [Completo \(Esp\)](#)
- [Administrador \(Esp\)](#)
- [Administrador del sitio \(Esp\)](#)
- [Gestor de las Revistas \(Esp\)](#)
- [Autores \(Esp\)](#)
- [Editores \(Esp\)](#)
- [Editores de Sección \(Esp\)](#)
- [Revisores \(Esp\)](#)
- [Conectores de Orígenes \(Esp\)](#)
- [Edición de Inscripción \(Esp\)](#)
- [Conectores de Duplicar \(Esp\)](#)

[Ayuda de la revista](#)

**IDIOMA**  
Español

**USUARIO/A**  
Ha iniciado sesión como jmozasam

- [Mis revistas](#)
- [Mi perfil](#)
- [Cerrar sesión](#)

**NOTIFICACIONES**

- [Ver](#)
- [Administrar](#)

**CONTENIDO DE LA REVISTA**  
Buscar

Todos

Buscar

**Examinar**

- [Por número](#)
- [Por autor/a](#)
- [Por título](#)
- [Otras revistas](#)

**OPEN JOURNAL SYSTEM**

National Cancer Institute

Dep. Legal: M-34.850-1982  
Soporte válido: 19/05-R-CM  
ISSN: 0212-1611  
EISSN: 1699-5198  
SOPORTE: [soporte@nutricinhospitalaria.com](mailto:soporte@nutricinhospitalaria.com)



## ANEXO II: CUESTIONARIO DE RECOGIDA DE INFORMACIÓN

Número de Registro |\_\_||\_\_||\_\_||\_\_| Fecha |\_\_||\_\_|

|\_\_||\_\_| |\_\_||\_\_|

Número de Historia |\_\_||\_\_||\_\_||\_\_||\_\_||\_\_| SS

|\_\_||\_\_||\_\_||\_\_||\_\_||\_\_||\_\_||\_\_|

### DATOS DE FILIACIÓN

Apellidos y Nombre

Domicilio Habitual

Teléfono |\_\_||\_\_||\_\_||-|\_\_||\_\_||\_\_||\_\_||\_\_||\_\_| Móvil

|\_\_||\_\_||\_\_||\_\_||\_\_||\_\_||\_\_||\_\_||

Fecha de Nacimiento |\_\_||\_\_| |\_\_||\_\_| |\_\_||\_\_|

1) ¿Nacionalidad española? (1. Sí; 2. No) |\_\_|

Sólo para mujeres extranjeras: ¿Nacionalidad?

¿Desde qué año reside en España? |\_\_| |\_\_| |\_\_| |\_\_|

2) ¿Cuál es el máximo nivel de estudios que ha completado?

1. Sin estudios (no sabe leer ni escribir)
2. Primarios incompletos
3. Estudios primarios o EGB hasta 5º
4. Graduado escolar (EGB hasta 8º ó ESO)
5. Bachiller superior (BUP, FP o similar)
6. Estudios Universitarios de Primer ciclo
7. Estudios Universitarios de Segundo ciclo
9. No sabe/ No contesta

3) ¿Está casada? (1. Sí; 2. No; 3. NC) |\_\_|

Si la respuesta es "No", ¿con quién vive actualmente?

4) ¿Usted trabaja fuera de casa? (1. Sí; 2. No; 3. NC) |\_\_|

¿En qué trabaja?

¿Ha dejado de trabajar durante el embarazo? (1. Sí; 2. No; 3. NC)

Situación laboral actual 1. Trabajo a tiempo completo

2. Trabajo a tiempo parcial

3. Ama de casa

4. Paro

5. Jubilada por incapacidad

6. Baja relacionada con embarazo

7. Excedencia o asuntos propios

Si la contestación ha sido “3” pase a la pregunta número “5”, si no conteste las dos

cuestiones siguientes:

¿Es usted autónoma? (1. Sí; 2. No; 3. NC)

Código de Extracción:

\_\_\_\_\_

¿Cuál es o era su situación de empleo en esa ocupación?

1. Trabajadora por cuenta propia, sin asalariados

2. Trabajadora por cuenta propia, con menos de 10 asalariados

3. Trabajadora por cuenta propia, con 10 ó más asalariados

4. Gerente de una empresa con 10 ó más asalariados

5. Gerente de una empresa con menos de 10 asalariados

6. Capataz, supervisora o encargada

7. Otros asalariados

5) Asistencia durante el embarazo (1. Pública; 2. Mixta; 3. NC)

6) Centro de Salud de Referencia C.P.E. de Referencia

8) Seguimiento del embarazo actual 1. Coordinado entre atención primaria y especializada

2. Sólo atención especializada por embarazo de alto

riesgo

3. Sólo atención especializada por decisión personal

4. NS/NC

#### ANTECEDENTES FAMILIARES Y PERSONALES DE INTERÉS

1) ¿Algún miembro de su familia padece o ha padecido diabetes? (1. Sí; 2. No; 9. NC) |\_\_|

Si la respuesta es "Sí", ¿cuántos? |\_\_|

Señale quién o quiénes: 1. Padre

2. Madre

3. Hermanos

4. No sé

2) ¿Es fumadora? |\_\_|

(1. Sí; 2. No, lo he dejado durante el embarazo; 3. No, lo dejé antes del embarazo; 4. Nunca

he fumado; 9. NC)

Si ha contestado "1", "2" ó "3" (fuma o ha fumado) conteste las siguientes preguntas:

¿A qué edad comenzó a fumar? |\_\_||\_\_|

¿Cuántos cigarrillos fumaba al día antes del embarazo? |\_\_||\_\_|

¿Cuántos cigarrillos fuma al día durante el embarazo? |\_\_||\_\_|

Si lo ha dejado, ¿hace cuánto tiempo? |\_\_||\_\_| años |\_\_||\_\_| meses

3) ¿Consume alcohol durante el embarazo? (1. Sí; 2. No; 9. NC) |\_\_|

Frecuencia\_\_\_\_\_

¿Consumía alcohol antes de estar embarazada? (1. Sí; 2. No; 9. NC) |\_\_|

Frecuencia\_\_\_\_\_

4) Según su actividad física diaria usted considera su estilo de vida antes del embarazo

como:

Sedentario

Intermedio

Activo

NS/NC

¿Y durante el embarazo?

¿Limita de alguna manera su embarazo la actividad física diaria? 1. Sí; 2. No; 9. NC)

Si la respuesta es "Sí", ¿Por qué? \_\_\_\_\_

En su tiempo libre, ¿cuántas veces realiza ejercicio físico de forma reglada a la semana?

Si la respuesta es "Sí", ¿qué tipo de ejercicio realiza?:

\_\_\_\_\_

5) Si le preguntasen por su dieta habitual, usted la consideraría tipo:

1. Mediterránea  \*

2. Americana

3. Mixta

4. NS/NC

En cuanto a la cantidad que consume usted diría que es:

1. Excesiva  \*

2. Adecuada

3. Insuficiente

Y en cuanto a su consumo de grasas, ¿cómo lo consideraría? 1. Excesivo  \*

2. Adecuado

3. Insuficiente

Usted diría que su consumo proteico (carne, pescados...) es: 1. Excesivo  \*

2. Adecuado

3. Insuficiente

\*¿Y antes del embarazo?

6) ¿Presenta algún tipo de patología crónica? (1. Sí; 2. No; 9. NC)

Si la respuesta es "Sí", ¿cuál?: \_\_\_\_\_

¿Qué tratamiento toma? \_\_\_\_\_

Como consecuencia de su patología, ¿sigue una dieta especial? (1. Sí; 2. No; 9. NC)

¿Qué tipo de dieta? \_\_\_\_\_

¿Le han recomendado modificar su actividad física habitual? (1. Sí; 2. No; 9. NC)

¿Qué le han recomendado? \_\_\_\_\_

#### ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS DE INTERÉS

1) Fórmula obstétrica (No considerar el embarazo actual)

(nº embarazos; nº abortos; nº partos; nº R.N. vivos; vivos actualmente)

2) Antecedente de diabetes mellitus gestacional (1. Sí; 2. No; 3. No estoy segura; 9. No

sabe)

Si la respuesta ha sido "Sí"

- ¿qué tratamiento recibió? (1. Dieta; 2. Dieta + Insulina)

- ¿le realizaron una sobrecarga después del parto? (1. Sí; 2. No; 9.

No sabe)

- ¿cuál fue el resultado? (1. Diabetes; 2. Intolerancia H-C; 3.

Normal)

3) Antecedente de macrosomía (recién nacidos de 4 kilos ó más) (1. Sí; 2. No; NC)

¿Cuántos hijos ha tenido de más de 4 kilos al nacer? |\_\_|

¿Recuerda cuál fue su peso? 1º hijo |\_\_||\_\_||\_\_||\_\_|

2º hijo |\_\_||\_\_||\_\_||\_\_|

3º hijo |\_\_||\_\_||\_\_||\_\_|

4) ¿Presentó problemas de hipertensión en embarazos anteriores? (1. Sí; 2. No; 9. NC) |\_\_|

Si ha contestado "Sí" ¿podría señalar qué tipo? 1. Hipertensión inducida por el embarazo

2. Preclampsia

3. Eclampsia

4. No recuerdo

#### VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

Talla\* |\_\_|. |\_\_||\_\_|

2) Peso antes embarazo\* |\_\_||\_\_||\_\_|. |\_\_|

3) Peso en la primera visita\* |\_\_||\_\_||\_\_|. |\_\_| Semana gestacional |\_\_||\_\_|. |\_\_|

4) Último peso conocido\* |\_\_||\_\_||\_\_|. |\_\_| Semana gestacional |\_\_||\_\_|. |\_\_|

(\*Si es posible esta información debería recogerse siempre a partir de la Cartilla Maternal)

5) ¿Cuánto peso ha ganado desde que se quedó embarazada? |\_\_||\_\_|. |\_\_|

6) ¿Ha ganado peso desde que tuvo su primer hijo? (1. Sí; 2. No; 9. No sabe) |\_\_|

Si la respuesta ha sido Sí, ¿cuánto pesaba antes del primer embarazo?

|\_\_||\_\_||\_\_|. |\_\_|

¿Cuántos años han pasado desde el primer embarazo hasta la fecha?

|\_\_||\_\_|

#### EMBARAZO ACTUAL

1) Semana gestacional de la primera visita |\_\_|. |\_\_||\_\_|

2) Número de visitas realizadas en A.P. |\_\_||\_\_|



3) Número de visitas realizadas en A.E. |\_\_|\_\_|

4) Número de visitas realizadas en consultas privadas |\_\_|\_\_|

5) Número total de visitas |\_\_|\_\_|

6) ¿Ha estado ingresada durante el embarazo? (1. Sí; 2. No) |\_\_|

Si la respuesta ha sido "Sí", ¿cuál fue el motivo de ingreso?

\_\_\_\_\_

7) Semana de gestación en que se realiza el cribado o test de O' Sullivan  
|\_\_|\_\_|

Glucemia basal |\_\_|\_\_|\_\_| Glucemia 1 hora después |\_\_|\_\_|\_\_|

8) ¿Se realizó sobrecarga oral con 100 g glucosa? (1. Sí; 2. No) |\_\_|

Glucemia basal |\_\_|\_\_|\_\_| Glucemia 1 h |\_\_|\_\_|\_\_|

Glucemia 2 h |\_\_|\_\_|\_\_| Glucemia 3 h |\_\_|\_\_|\_\_|

Si no se completa la SOG especificar la causa (vómitos, ausencia de la mujer, hipotensión...) \_\_\_\_\_

9) Diagnóstico definitivo (1. Diabetes gestacional; 2. Intolerancia H-C; 3. Normal) |\_\_|

10) ¿El embarazo es de Alto Riesgo Obstétrico? (1. Sí; 2. No) |\_\_|

Motivo del ARO \_\_\_\_\_ |\_\_|\_\_|\_\_|

PREGUNTAS COMPLEMENTARIAS (marido y nivel de ingresos de la pareja)

¿Cuál es el máximo nivel de estudios que ha completado su marido?

1. Sin estudios (no sabe leer ni escribir)
2. Primarios incompletos
3. Estudios primarios o EGB hasta 5º
4. Graduado escolar (EGB hasta 8º ó ESO)
5. Bachiller superior (BUP, FP o similar)
6. Estudios Universitarios de Primer ciclo
7. Estudios Universitarios de Segundo ciclo
9. No sabe/ No contesta

¿Cuál es la ocupación que desempeña actualmente o la última que ha desempeñado?

\_\_\_\_\_

¿Cuál es su situación laboral actual?

1. Trabajo a tiempo completo
2. Trabajo a tiempo parcial
3. Paro
4. Jubilado por incapacidad
5. Otros (indicar cuál) \_\_\_\_\_

¿Cuál es o era su situación de empleo en esa ocupación?

1. Trabajador por cuenta propia, sin asalariados
2. Trabajador por cuenta propia, con menos de 10 asalariados
3. Trabajador por cuenta propia, con 10 ó más asalariados
4. Gerente de una empresa con 10 ó más asalariados
5. Gerente de una empresa con menos de 10 asalariados
6. Capataz, supervisor o encargado
7. Otros asalariados

¿En qué banda situaría usted los ingresos mensuales medios de su hogar (suyos y de su marido)?

1. Menos de 500 euros (menos de 83.000 Ptas.)
2. De 501 a 1.000 euros (de 83.000 a 166.000 Ptas.)
3. De 1.001 a 1.500 euros (166.000-250.000 Ptas.)
4. De 1.501 a 2.000 euros (250.000-333.000 Ptas.)
5. De 2.001 a 2.500 euros (333.000-417.000 Ptas.)
6. De 2.501 a 3.000 euros (417.000-500.000 Ptas.)
7. Más de 3.000 euros (más de 500.000 Ptas.)
8. No sabe / No contesta

Número de Registro |\_\_||\_\_||\_\_||\_\_| Fecha |\_\_||\_\_| |\_\_||\_\_|

|\_|\_|

## CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE ALIMENTOS

INSTRUCCIONES. El presente cuestionario pretende recoger el consumo medio de alimentos por persona durante el embarazo y en el último año anterior al mismo. Está basado en el "Food Frequency Questionnaire" utilizado en el estudio de las enfermeras americanas realizado en la Universidad de Harvard y validado en España por Martín-Moreno et al.

Para cada alimento debe señalar su frecuencia de consumo por término medio durante el embarazo y en el último año. Para facilitar la recogida de información debería considerar:

Que cada mes consta de 4 semanas y el objetivo del cuestionario es recoger la variación verano/invierno, de tal forma que si usted en verano consume helados un día a la semana durante todas las semanas (de 12 a 15 semanas), su ingesta media será de un helado al mes.

Si un alimento lo consume menos de una vez al mes (por ejemplo sólo en tres ocasiones al cabo del año) considere que lo consume "Nunca o Casi Nunca".

Para que le sea más fácil contestar lea el nombre del alimento y piense si lo consume todos los días o no. Si es así se centrará en el consumo diario y descartará todos los demás. Si no lo consume todos los días plantee la misma cuestión para una semana o un mes dependiendo del caso.

Si tiene cualquier duda pregúntela sin ningún tipo de compromiso a la encargada de recoger la información y que le ha suministrado el cuestionario inicialmente.

I-CONSUMO DE LÁCTEOS

LÁCTEOS	CONSUMO MEDIO DURANTE EL EMBARAZO												CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO												
	DIA				SEMANA				MES				**	DIA				SEMANA				MES			
	1	2-3	4	Más de 6	1	2-4	5-6	1 al	1	2-3	4	Más de 6		1	2-4	5-6	1 al	1	2-3	4	Más de 6	1	2-4	5-6	1 al
Nunca o casi nunca	día a día	día a día	día a día	semana a semana	semana a semana	semana a semana	al mes	Nunca o casi nunca	día a día	día a día	día a día	semana a semana	semana a semana	semana a semana	al mes	Nunca o casi nunca	día a día	día a día	día a día	semana a semana	semana a semana	semana a semana	al mes		
Leche entera (1 taza, 200 cc)																									
Leche semidesnatada (1 taza, 200 cc)																									
Leche desnatada (1 taza, 200 cc)																									
Leche condensada (1 cucharada)																									
Nata o crema de leche (1/2 taza)																									
Estidos de leche (1 vaso, 200 cc)																									
Yogurt entero (1, 125 g)																									
Yogurt descremado (1, 125 g)																									
Petit suisse (1, 100 g) ¿100 ó 50?																									
Requesón o cuajada (1/2 taza)																									
Queso en porciones o cremoso (1 porción)																									
Queso blanco o fresco (Burgos, cabra...) (50 g)																									
Quesos curados/semicurados (Manchego, Bola, Emmental, Camembel...) (50 g)																									
Natillas, flan, puding (1 taza, 200 cc)																									
Helados (uno)																									

\*\* ¿Ha modificado su consumo durante el embarazo? Indique si ha aumentado con el símbolo "↑", ha disminuido con el símbolo "↓" o continúa igual con el símbolo "↔".

**II-CONSUMO DE HUEVOS Y CARNES** (Se refiere a un plato o ración de 100 a 150 gramos excepto cuando se indique otra cosa entre paréntesis)

HUEVOS y CARNES	CONSUMO MEDIO DURANTE EL EMBARAZO						CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO									
	DÍA		SEMANA		MES		DÍA		SEMANA		MES					
	1 Nunca o casi nunca	2-3 día a	4-6 día a	1 sema na	2-4 a sem	5-6 sem	1 al mes	2-3 mes	1 al mes	2-3 al mes	4-6 día a	Más de 6 al día	1 sema na	2-4 sem	5-6 sem	1 al mes
Huevos (uno)																
Pollo o pavo CON piel																
Pollo o pavo SIN piel																
Carne de ternera MAGRA																
Carne de ternera GRASA																
Carne de cerdo MAGRA																
Carne de cerdo GRASA																
Carne de cordero																
Conejo o liebre																
Hígado																
Otras vísceras (sesos, corazón, mollejas...)																
Jamón serrano o paletilla																
Jamón cocido, jamón york (50 gr)																
Embutidos (chorizo, salchichón, mortadela, 50g)																
Morcilla (50 gr)																
Sobrasada (50 gr)																
Tocino, bacon, panceta (50 gr)																
Salchichas (50 gr)																
Patés, foie-gras (25 gr)																
Hamburguesa (50 gr)																

\*\* ¿Ha modificado su consumo durante el embarazo? Indique si ha aumentado con el símbolo "↑"; ha disminuido con el símbolo "↓" o continúa igual con el símbolo "↔"

**III-CONSUMO DE PESCADO** (Se refiere a un plato o ración de 100 a 150 gramos excepto cuando se indique otra cosa entre paréntesis)

PESCADOS	CONSUMO MEDIO DURANTE EL EMBARAZO								CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO										
	DÍA		SEMANA		MES		**	DÍA		SEMANA		MES							
	1 di a	2-3 di a	4 di a	Más de 6 al día	1 sema na	2-4 a sem	5-6 sem	1 al mes	2-3 mes	1 al mes	2-3 sem	4 di a	Más de 6 al día	1 sema na	2-4 sem	5-6 sem	2-3 al mes	1 al mes	
Pescado blanco: merluza, pescadilla, mero, len-guado, rape.... (1 plato, pieza o ración)	Nunca o casi nunca																		
Pescado azul: boquerones, sardinas, atún, bona-to, salmón, caballa...(1 plato, pieza o ración)																			
Bacalao																			
Pescados salados y/o ahumados: arenques, salmón, mojama, anchoas...																			
Ostras, almejas, mejillones... (6 unidades)																			
Gambas, langostinos, cigalas...																			
Pulpo, calamares, chipirones, jibia...																			

\*\* ¿Ha modificado su consumo durante el embarazo? Indique si ha aumentado con el símbolo "↑"; ha disminuido con el símbolo "↓" o continua igual con el símbolo "="

IV. VERDURAS Y HORTALIZAS (un plato o ración de 250 gramos excepto cuando se indique otra cosa entre paréntesis)

VERDURAS Y HORTALIZAS	CONSUMO MEDIO DURANTE EL EMBARAZO										CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO																				
	DÍA		SEMANA		MES		AÑO	DÍA		SEMANA		MES		AÑO	DÍA		SEMANA		MES												
	1	2-3	4	Más de 6	1	2-4		5-6	2-3	1 al mes	1	Más de 6	1		2-4	5-6	2-3	1 al mes	1	2-4	5-6	2-3	1 al mes								
	Nunca o casi nunca	1 día	2-3 día	4 a 6 día	Más de 6 al día	1 semana	2-4 semanas	5-6 semanas	2-3 meses	1 al mes	Nunca	1 día	2-3 día	4 a 6 día	Más de 6 al día	1 semana	2-4 semanas	5-6 semanas	2-3 meses	1 al mes	Nunca o casi nunca	1 día	2-3 día	4 a 6 día	Más de 6 al día	1 semana	2-4 semanas	5-6 semanas	2-3 meses	1 al mes	
Acelgas, espinacas																															
Col, coliflor, brócolos																															
Lechuga, endibias, escarola																															
Tomate (1, 150 gr)																															
Zanahoria, calabaza																															
Judías verdes																															
Berenjenas, calabacines, pepinos																															
Pimientos																															
Espárragos																															
Patatas fritas (1 ración 150 grs)																															
Patatas asadas o cocidas (1 ración 150 grs)																															
Gaspacho																															
Porra antequerana, salmorejo																															
Escalada de verduras																															

\*\* ¿Ha modificado su consumo durante el embarazo? Indique si ha aumentado con el símbolo "↑"; ha disminuido con el símbolo "↓" o continúa igual con el símbolo "↔"

V. FRUTAS (Una pieza o ración salvo cuando se indique entre paréntesis el número de unidades)

FRUTAS	CONSUMO MEDIO DURANTE EL EMBARAZO						CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO					
	DÍA		SEMANA		MES		DÍA		SEMANA		MES	
	1 a 2-3 días	4 a 6 días	Más de 6 días	1 semana	2-4 semanas	5-6 meses	Nunca o casi nunca	1 a 2-3 días	4 a 6 días	Más de 6 días	1 semana	2-3 meses
Naranja (1), pomelo (1), mandarina (2)												
Plátano												
Manzana, pera												
Fresas, fresas (6 unidades)												
Melocotón, albaricoque, nectarina												
Cerezas, picotas, ciruelas (1 plato de postre)												
Higos, brevas												
Higos chumbos												
Sandía (1 tajada, 200-250 gr)												
Melón (1 tajada, 200-250 gr)												
Uvas (1 racimo o plato de postre)												
Frutas en almíbar (2 unidades)												
Frutas en su jugo, macedonia (2 unidades)												
Dátiles, higos secos, pasas, ciruelas-pasas (150 gr)												
Almendras, cacahuetes, avellanas, nueces (frutos secos, 50 gr)												
Aguacates												
Kiwi												
Mango, papaya												
Aceitunas (10 unidades)												

\*\* ¿Ha modificado su consumo durante el embarazo? Indique si ha aumentado con el símbolo "↑"; ha disminuido con el símbolo "↓" o continúa igual con el símbolo "="



**VI. LEGUMBRES Y CEREALES (Un plato o bien una ración de 60 gramos en seco)**

	CONSUMO MEDIO DURANTE EL EMBARAZO						**	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO								
	DÍA		SEMANA		MES	AÑO		DÍA		SEMANA		MES				
	Nunca o casi nunca	1 a 2-3 días	4 a 6 días	Más de 6 días				1 semana	2-4 semanas	5-6 semanas	1 a 2-3 días		4 a 6 días	Más de 6 días		
LEGUMBRES Y CEREALES																
Lentejas																
Garbanzos																
Alubias (pintas, blancas o negras)																
Guisantes																
Pan blanco (3 rodajas, 60 gramos)																
Pan integral (3 rodajas, 60 gramos)																
Pan de molde (1 rebanada)																
Pan de molde integral (1 rebanada)																
Cereales en desayuno (30 gramos en seco)																
Arroz																
Pasta (fideos, macarrones, espaguetis...)																
Pizza (1 ración, 200 gr)																

VII. ACEITES Y GRASAS (Una cucharada o porción individual)

	CONSUMO MEDIO DURANTE EL EMBARAZO												**	
	DIA				SEMANA				MES					
	1	2-3	4	Más de 6	1	2-4	5-6	1 al	2-3	4	Más de 6	1 al		ANO
ACEITES Y GRASAS	Nunca o casi nunca	1 día	2-3 días	4 días	Más de 6 días	1 semana	2-4 semanas	5-6 semanas	1 al mes	2-3 meses	4-6 meses	Más de 6 meses	1 al mes	
Mantequilla (1 porción individual = 2 rebanadas)														
Margarina (1 porción individual = 2 rebanadas)														
Aceite de oliva														
Aceite de girasol o soja														
Otros (especificar)														
Otros (especificar)														
¿Con qué frecuencia consume alimentos fritos:														
En CASA?														
Fuera de CASA?														

- En su casa utiliza para freír:
1. Aceite de oliva
  3. Aceite de soja
  5. Margarina

2. Aceite de girasol
4. Mantequilla
6. Otros (especificar) \_\_\_\_\_

VIII. BOLLERÍA Y PASTERÍA

	CONSUMO MEDIO DURANTE EL EMBARAZO						CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO								
	DÍA		SEMANA		MES		DÍA		SEMANA		MES				
	1 Nunca o casi nunca	2-3 di a	4 Más de 6 di a	1 sema na	2-4 a sem	5-6 sem	2-3 mes	1 al mes	2-3 di a	4 Más de 6 di a	1 sema na	2-4 sem	5-6 sem	2-3 al mes	1 al mes
BOLLERÍA Y PASTERÍA															
Galletas tipo María (4-6 unidades, 50 g)															
Galletas con chocolate (4-6 unidades, 50 g)															
Magdalenas (1-2 unidades)															
Donuts (1)															
Bollería industrial: ensaimada, croissant... (1)															
Repostería casera (bizcocho, tarta de queso...)															
Pasteles (1, 50 gramos)															
Churros, porras y similares (ración, 100 grs)															
Chocolate y bombones (30 gramos)															
Turrón (1/8 barra)															
Pastas de té, mantecados, mazapán (ración, 90 gramos)															

\*\* ¿Ha modificado su consumo durante el embarazo? Indique si ha aumentado con el símbolo "↑"; ha disminuido con el símbolo "↓" o continúa igual con el símbolo "=".

**IX. OTROS ALIMENTOS**

	CONSUMO MEDIO DURANTE EL EMBARAZO									**	CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO								
	DIA			SEMANA			MES				ANO	DIA		SEMANA		MES			
OTROS ALIMENTOS	1 Nunca o casi nunca	2-3 di a	4 6 dí a	Más de 6 al dia	1 sema na	2-4 sema na	5-6 sema na	2-3 mes es	1 al mes	Nunca o casi nunca	1 di a	2-3 di a	4 6 di a	Más de 6 al dia	1 sema na	2-4 sema na	5-6 sema na	1 al mes	2-3 al mes
Croquetas, buñuelos, empanadillas																			
Palitos de merluza, pescado empanado																			
Sopas y cremas de sobre																			
Mostaza (1 cucharadita)																			
Mayonesa (1 cucharadita)																			
Salsa de tomate, tomate frito, ketchup																			
Picante: tabasco, pimienta																			
Sal (añadida a las comidas ya cocinadas)																			
Azúcar (1 cucharadita)																			
Mermelada (1 cucharadita)																			
Otros alimentos de consumo frecuente:																			

\*\* ¿Ha modificado su consumo durante el embarazo? Indique si ha aumentado con el símbolo "↑"; ha disminuido con el símbolo "↓" o continua igual con el símbolo "→"

X. BEBIDAS

BEBIDAS	CONSUMO MEDIO DURANTE EL EMBARAZO										CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO				
	DIA			SEMANA			MES			**	AÑO				
	1 di a	2-3 di a	4 di a	Más de 6 di a	1 sema na	2-4 a sema na	5-6 sema na	2-3 mes	1 al mes		1 di a	2-4 sema na	5-6 sema na	2-3 al mes	1 al mes
Vino tinto (1 vaso 100 cc) (en total)															
Vino tinto sólo en las comidas (1 vaso 100 cc)															
Vino dulce (1 vaso 100 cc) (en total)															
Otros vinos (blanco, rosado...) (en total)															
Cerveza (1 vaso 250 cc)															
Licores, destilados: whisky, coñac, ginebra, anís ... (1 copa, 50 cc)															
Bebidas carbonatadas azucaradas (Fanta, Coca-Cola...; 1 vaso, 200 cc)															
Bebidas carbonatadas bajas en calorías (Fanta Free, Coca-Cola Light...; 1 vaso, 200 cc)															
Zumo de naranja natural (1 vaso 200 cc)															
Zumos naturales de otras frutas (1 vaso 200 cc)															
Zumos de frutas en botella o enlatados (200 cc)															
Café descafeinado (1 taza 50 cc)															
Café (1 taza 50 cc)															

\*\* ¿Ha modificado su consumo durante el embarazo? Indique si ha aumentado con el símbolo "↑"; ha disminuido con el símbolo "↓" o continúa igual con el símbolo "=".

¿Está tomando vitaminas y/o minerales durante el embarazo o los tomó durante el año anterior a quedarse embarazada? 1. Sí; 2. No; 3. NS/NC

Si la respuesta ha sido Si:

MARCAS DE LOS SUPLEMENTOS VITAMÍNICOS O MINERALES (Nº pastillas/día)	CONSUMO MEDIO DURANTE EL EMBARAZO									CONSUMO MEDIO DURANTE EL AÑO PASADO									
	DÍA			SEMANA			MES			AÑO	DÍA			SEMANA			MES		
	1 Nunc a o casi nunca	2-3 di a	4-6 di a	1 se m a na	2-4 se m a na	5-6 se m a na	1 al mes	2-3 mes	1 al mes		1 Nunc a o casi nunca	2-3 di a	4-6 di a	1 se m a na	2-4 se m a na	5-6 se m a na	1 al mes	2-3 al mes	1 al mes

**IMPRESIÓN PERSONAL SOBRE DIETA Y EMBARAZO** ¿Y antes del embarazo?

- 1) ¿Procura tomar mucha fibra? (1. Sí; 2. No; 9. NS/NC)
- 2) ¿Procura tomar mucha fruta? (1. Sí; 2. No; 9. NS/NC)
- 3) ¿Procura tomar mucha verdura? (1. Sí; 2. No; 9. NS/NC)
- 4) ¿Procura tomar mucho pescado? (1. Sí; 2. No; 9. NS/NC)
- 5) ¿Suele comer entre comidas (picotear)? (1. Sí; 2. No; 9. NS/)
- 6) ¿Evita el consumo de mantequillas? (1. Sí; 2. No; 9. NS/NC)
- 7) ¿Procura reducir el consumo de grasa? (1. Sí; 2. No; 9. NS/NC)
- 8) ¿Qué hace con la grasa de la carne? (1. La como; 2. Se la quito)
- 9) ¿Limita la sal en las comidas? (1. La como; 2. Se la quito)
- 10) ¿Procura reducir el consumo de dulces? (1. Sí; 2. No; 9. NS/NC)
- 11) ¿Cuántos días toma fruta a la semana como postre?

**DG: Efectos sobre la madre y el recién nacido**

Señale con una X las fuentes de información utilizadas

- Libro de partos
- Historia digital
- Entrevista
- Historia clínica

Registro:  
 Nº Historia Clínica:  
 Apellidos y Nombre:  
 Teléfono:  
 Fecha Nacimiento:

**1) Ganancia de peso durante el embarazo (k)**

- |    |                     |      |                             |
|----|---------------------|------|-----------------------------|
| 1. | Incremento total    | □□□  |                             |
| 2. | Peso primera visita | □□□□ | Semana de Gestación (SG) □□ |
| 3. | Peso última visita  | □□□□ | Semana de Gestación (SG) □□ |

**2) Complicaciones del embarazo**

- |     |  |     |           |
|-----|--|-----|-----------|
| 1.  | Aborto tardío (<22 SG/500 g) (0. No, 1. Sí; 9. No sabe)  | □   | SG □□     |
| 2.  | Muerte Fetal ante parto (0. No, 1. Sí; 9. No sabe)   | □   | SG □□     |
| 3.  | HT Inducida por Embarazo<br>(0. No, 1. Leve; 2. Grave >160/110; 9. No sabe)  | □   | SG □□     |
| 4.  | Preeclampsia<br>(0. No, 1. Leve; 2. Grave >160/110; 9. No sabe)  | □   | SG □□     |
| 5.  | Eclampsia (0. No, 1. Sí; 9. No sabe)   | □   | SG □□     |
| 6.  | Amenaza de Parto Prematuro (0. No, 1. Sí; 9. No sabe)<br>*Semana de gestación del primer episodio<br>Número de Episodios | □ □ | SG □□*    |
| 7.  | Rotura Prematura Membranas (0. No, 1. Sí; 9. No sabe)  | □   | SG □□     |
| 8.  | Polihidramnios (0. No, 1. Sí; 9. No sabe)  | □   | SG □□     |
| 9.  | Oligoamnios (0. No, 1. Sí; 9. No sabe)   | □   | SG □□     |
| 10. | Crec. Intrauterino Retardado (0. No, 1. Sí; 9. No sabe)  | □   | SG □□     |
| 11. | Malformaciones Fetales (0. No, 1. Sí; 9. No sabe)<br>*Semana de gestación del diagnóstico inicial<br>Tipo:               | □   | SG □□*    |
| 12. | Infecciones Tracto Urinario (0. No, 1. Sí; 9. No sabe)   | □   | Número □□ |
|     | 12.1 Bacteriuria asintomática (0. No, 1. Sí; 9. No sabe)   | □   | Número □□ |
|     | 12.2 Cistitis (0. No, 1. Sí; 9. No sabe)   | □   | Número □□ |
|     | 12.3 Pielonefritis (0. No, 1. Sí; 9. No sabe)  | □   | Número □□ |
| 13. | Vulvovaginitis candidiásica (0. No, 1. Sí; 9. No sabe)   | □   | Número □□ |
| 14. | Infección puerperal (0. No, 1. Sí; 9. No sabe)   | □   | Número □□ |
|     | 14.1 Fiebre puerperal sin foco (0. No, 1. Sí; 9. No sabe)  | □   | Número □□ |
|     | 14.2 Infección tracto urinario (0. No, 1. Sí; 9. No sabe)  | □   | Número □□ |
|     | 14.3 Endometritis (0. No, 1. Sí; 9. No sabe)   | □   |           |
|     | 14.4 Mastitis (0. No, 1. Sí; 9. No sabe)   | □   | Número □□ |
|     | 14.5 Infección herida quirúrgica (0. No, 1. Sí; 9. No sabe)  | □   |           |



## Modificación y efectos del consumo de cafeína durante el embarazo

---

- |                                     |  |
|-------------------------------------|--|
| 15. Número de Visitas               | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>              |
| 15.1 Atención Primaria              | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>              |
| 15.2 Atención Pública Especializada | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>              |
| 15.3 Consultas en urgencias HMI     | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>              |
| 16. Número de ingresos              | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>              |
| 16.1 Días de ingreso (1º)           | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>              |
| 16.1' Motivo ingreso (1º)           | Codificación <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 16.2 Días de ingreso (2º)           | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>              |
| 16.3 Motivo de ingreso (2º)         | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>              |
| 16.3 Días de ingreso (3º)           | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>              |
| 16.3' Motivo de ingreso (3º)        | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>              |
| 20. Otras complicaciones: _____     |  |

### 3) Parto y características

0. Fecha del parto , Fecha alta puerperal
1. Motivo ingreso Codificación
2. Días de gestación
3. Bolsa rota (0. Intraparto; 1. Anteparto; 9. NS)
4. Riesgo obstétrico Codificación
5. EGB vaginorectal (0. Negativo, 1. Positivo, 2. Desconocido)
6. Episiotomía (0. No, 1. Sí; 9. No sabe)
7. Presentación   
 1. Cefálica; 2. Cefálica reflexionada; 3. Nalgas; 4. Transversa; 9. No sabe
8. Comienzo  .   
 1. Espontáneo; 2. Inducido Oxitocina; 3. Ind. PG; 4. Ind. PG + Oxitocina; 5. Cesárea electiva; 9. No sabe
9. Terminación   
 1. Espontáneo; 2. Espátulas; 3. Ventosa; 4. Fórceps; 5. Cesárea; 6. Cesárea + histerectomía; 9. No sabe
10. Indicación inducción Codificación
11. Indicación Op. Vaginal   
 1. Acortamiento expulsivo; 2. Estancamiento expulsivo; 3. Riesgo pérdida bienestar fetal, 4. No sabe
12. Indicación Cesárea Codificación
13. Lesión canal del parto   
 1. No; 2. Desgarro I grado; 3. Desgarro II grado; 4. Desgarro III grado; 5. Desgarro IV grado;  
 6. Prolongación episiotomía; 7. Desgarro cervical; 8. Rotura vesical; 9. Rotura uterina; 99. No sabe

### 4) Resultados neonatales

- |  |   |
|--|---|
| 1. Apellidos                                       |   |
| 2. Peso en gramos                                  | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 3. Sexo (0. Mujer; 1. Varón)                       | <input type="checkbox"/>  |
| 4. Apgar 1   | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>   |
| 5. Apgar 5   | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>   |
| 6. pH arterial                                     |   |
| 7. pH venoso                                       |   |
| 8. Líquido amniótico                               | <input type="checkbox"/>  |
| 1. Claro; 2. Meconio; 3. Sanguinolento; 4. Ausente |   |
| 9. Mortalidad (0. No, 1. Sí)                       | <input type="checkbox"/>  |
| Causa  |   |

10. Morbilidad (0. No, 1. Sí; 9. No sabe)
11. Hipoglucemia neonatal (0. No, 1. Sí; 9. No sabe)
12. Hipocalcemia neonatal (0. No, 1. Sí; 9. No sabe)
13. Hiperbilirrubinemia (0. No, 1. Sí; 9. No sabe)
14. Traumatismos parto (0. No, 1. Sí; 9. No sabe)

Tipo:

15. Poliglobulia (0. No, 1. Sí; 9. No sabe)
16. Malformaciones congénitas (0. No, 1. Sí; 9. No sabe)

Tipo:

17. EGB (0. Negativo; 1. Positivo; 2. Desconocido)
18. Destino del recién nacido

0. Con la madre partos; 1. Madre planta; 2. Cuidados mínimos; 3. Cuidados medios; 4. Intensivos; 5. Prematuros; 6. Éxitus

19. Fecha alta del recién nacido (unidad neonatal)

5) **Lactancia materna** (0. No, 1. Sí)

Meses (nº)

---