



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**CONSUMO DE CAFEÍNA Y ANOMALÍAS CONGÉNITAS:
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

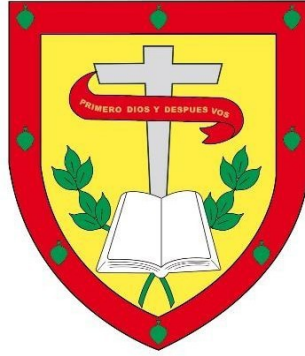
**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

**AUTOR: JORGE THOMAS URGILES ROLLAND
KIMBERLY ANIANA RÍOS ROMERO
DIRECTOR: DR. JUAN PABLO MUÑOZ CAJILIMA**

CUENCA - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**CONSUMO DE CAFEÍNA Y ANOMALÍAS CONGÉNITAS:
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: JORGE THOMAS URGILES ROLLAND

KIMBERLY ANIANA RÍOS ROMERO

DIRECTOR: DR. JUAN PABLO MUÑOZ CAJILIMA

CUENCA - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

JORGE THOMAS URGILES ROLLAND portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **3040090023** y **KIMBERLY ANIANA RIOS ROMERO** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1719559484**. Declaramos ser los autores de la obra: “Consumo de cafeína y anomalías congénitas: Revisión sistemática”, sobre la cual nos hacemos responsables sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaramos que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaramos finalmente que nuestra obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también nos responsabilizamos y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 8 de Septiembre de 2025



Firmado electrónicamente por:
JORGE THOMAS
URGILES ROLLAND
Validar únicamente con FirmaEC

F:
JORGE THOMAS URGILES ROLLAND
C.I. 3040090023



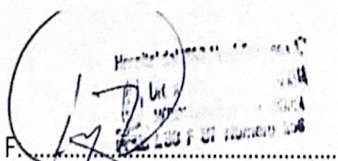
Firmado electrónicamente por:
KIMBERLY ANIANA
RIOS ROMERO
Validar únicamente con FirmaEC

F:
KIMBERLY ANIANA RIOS ROMERO
C.I. 1719559484

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "**Consumo de cafeína y anomalías congénitas: Revisión sistemática**" realizado por **KIMBERLY ANIANA RIOS ROMERO** con documento de identidad **No. 1719559484**, y **JORGE THOMAS URGILES ROLLAND** con documento de identidad **No. 3040090023**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 8 de Septiembre del 2025



Dr. Juan Pablo Muñoz Cajilima
DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

A mis queridos padres, Jorge Urgiles y Jennifer Rolland, quiero expresar mi más profundo agradecimiento por haber sido los faros que iluminaron mi camino hacia la medicina. Desde muy temprana edad, ustedes sembraron en mí la semilla del servicio y la empatía, enseñándome que la verdadera grandeza reside en el cuidado y la atención a los demás.

Mi padre, Jorge, con su sabiduría y su proverbial consejo de 'de todo lado entras y sales con una sonrisa en la boca', me inculcó la importancia de llevar siempre una actitud positiva y acogedora en mi labor médica, recordándome que una sonrisa puede ser la medicina más efectiva para el alma de aquellos que sufren.

Mi madre, Jennifer, ha sido mi inspiración en la valentía y la bondad. Su ejemplo de enfrentar los desafíos con determinación y su constante dedicación a ayudar a los demás me han enseñado que ser buena persona va más allá de las acciones visibles, que se trata de estar dispuesto a tender una mano amiga sin importar quién sea el necesitado, y hacerlo con la más sincera intención de hacer el bien, sin esperar nada a cambio.

A mis hermanos, Carlos y Francisco, les debo mi gratitud por su apoyo inquebrantable y su fe en mí. En cada paso de este largo camino hacia la medicina, su confianza en mi instinto y su amor incondicional han sido mi ancla en los momentos de duda y cansancio, recordándome que nunca estoy solo en esta travesía.

A mi novia, Kimberly Ríos, mi compañera de clases y de tesis, gracias por compartir conmigo este hermoso viaje de cuatro años, lleno de responsabilidad, perseverancia, sudor y lágrimas. Tu presencia ha sido un regalo invaluable en mi vida, y tu apoyo y compañerismo han sido la fuerza que me impulsó a seguir adelante en los momentos más difíciles. Hoy, al culminar esta tesis, quiero expresar mi profunda gratitud por tu amistad, tu comprensión y tu constante cariño. Gracias por ser mi compañera y por compartir este logro conmigo.

A mis amados abuelos, les agradezco por cada lección de vida, por cada historia compartida y por su sabiduría acumulada a lo largo de los años. Sus palabras de aliento y sus consejos siempre han sido un bálsamo para el alma, y cada recuerdo de nuestros

momentos juntos han sido un recordatorio de la importancia de la familia y las raíces que nos sostienen.

Y a mi tío Marco Urgiles, quiero expresar mi profunda gratitud por haber asumido el papel de guía incondicional en mi vida. Su ejemplo de integridad, respeto y perseverancia ha sido una luz que ha iluminado mi camino en los momentos más oscuros, enseñándome que el verdadero éxito no se mide por logros materiales, sino por la calidad de las relaciones humanas y el impacto positivo que podemos tener en la vida de los demás.

A todos ustedes, mi más sincero agradecimiento por ser la fuente de inspiración y el sostén en este viaje hacia la medicina. Cada página de esta tesis lleva impreso el amor, la dedicación y los valores que han cultivado en mí a lo largo de los años. Que este logro sea también un homenaje a su legado y un testimonio de mi eterna gratitud. ¡Gracias por creer en mí y por ser mi roca en este camino hacia la realización de mis sueños!

Jorge Thomas Urgiles Rolland.

Al culminar esta hermosa etapa de mi vida, quiero expresar mi más profundo agradecimiento a quienes hicieron posible este sueño y quienes en todo momento, sostuvieron mi mano siendo fortaleza, apoyo e inspiración.

A Dios, por darme la fuerza y la oportunidad de llegar a esta etapa académica. Le agradezco infinitamente por su guía y amor incondicional. Sin su presencia en mi vida, nada de esto sería posible.

A mi padre Santiago Ríos, por su metódica forma de amar, mi admiración por ser el motor de la familia y fuente inagotable de apoyo, consejos y fortaleza. A pesar de las distancias, siempre estuvo presente para darme la mano y guiarme en mi camino. Su crianza y firmeza han sido fundamental en mi formación como persona y profesional. A mi madre Jessica Romero, mi inspiración y roca en los momentos más difíciles. Sus palabras de aliento y llamadas telefónicas fueron mi luz en los días oscuros. Mi mayor bendición ha sido su incondicionalidad y cada palabra de aliento ha sido un faro en mi camino. Agradezco su paciencia para escucharme y su amor que ha hecho que cada día ame más la medicina.

A mi querida hermana Ainara, quien ha sido mi roca inquebrantable a lo largo de este camino. En los momentos más difíciles, cuando parecía que no había nadie más, siempre estuvo ahí, brindándome su apoyo incondicional y su amor sincero. Compartir nuestra infancia y los mejores recuerdos contigo ha sido un regalo invaluable que atesoro con todo mi corazón. A pesar de su carácter justo, siempre encuentras la manera de mostrar amabilidad y amor hacia mí. Y a mi hermano Miguel, por sus ocurrencias que siempre logran sacarme una sonrisa y llenar de felicidad mis días desde el momento en que llegó a mi vida.

A mi querida abuelita Fanny, un pilar de amor y sabiduría en mi vida. Desde mi más tierna infancia, ha sido mi cuidadora, enseñándome con amor incondicional valores que han moldeado mi camino y palabras han quedado grabadas en lo más profundo de mi corazón. Y a mi abuelita Delia, por sus sanos consejos de vida que me proporcionaron fortaleza día a día.

Y finalmente, a mi novio Jorge Urgiles, quien ha sido mi compañero, amigo y confidente brindándome su apoyo incondicional día a día, haciendo posible este logro que tanto nos enorgullece.

Este trabajo es el fruto de vuestro amor y de la divina providencia que ha estado presente en cada paso de mi viaje. Con humildad y gratitud, dedico esta tesis a ustedes.

Kimberly Aniana Rios Romero.

AGRADECIMIENTO

Quiero expresar mi sincera gratitud a la universidad católica de Cuenca por proporcionarnos un entorno de aprendizaje excepcional y a nuestros profesores doctores por su dedicación y enseñanzas durante estos cinco años. Extendemos nuestro agradecimiento especial a nuestros tutores, el Dr. Juan Pablo Muñoz y el Dr Juan Coronel, por su orientación y apoyo inquebrantable. También reconozco y agradezco el trabajo de todos los integrantes de la universidad, cuyas contribuciones esenciales han enriquecido mi experiencia académica. A todos los que han sido parte de este viaje, les estoy profundamente agradecidos por su impacto positivo en mi vida. Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a dos personas fundamentales en la realización de este trabajo de titulación.

Jorge Thomas Urgiles Rolland.

En primer lugar, a mi tutor de tesis, Dr. Juan Pablo Muñoz, por su invaluable orientación, enseñanzas y paciencia a lo largo de todo este proceso. Gracias a su guía experta y dedicación, pudimos llevar a cabo este trabajo con éxito. Cada conversación, cada corrección y cada consejo fueron de un valor incalculable para mí. Su compromiso y apoyo fueron fundamentales para alcanzar este logro académico.

Asimismo, quiero agradecer a mi asesor, Dr. Juan Coronel, por su colaboración y asistencia en la elaboración de este trabajo. Su experiencia y ayuda fueron cruciales para la estructuración y desarrollo de esta investigación. Sus aportaciones y sugerencias contribuyeron significativamente a mejorar la calidad de este trabajo.

A ambos, Dr. Juan Pablo y Dr. Juan Coronel les agradezco de todo corazón por su dedicación, profesionalismo y por haberme guiado en este importante viaje académico. Sus contribuciones han sido esenciales en este proceso y su apoyo ha sido invaluable.

Kimberly Aniana Rios Romero.

RESUMEN

Introducción: el consumo de cafeína produce efectos en el feto durante el embarazo, sin embargo, la relación entre estos cambios y la aparición de malformaciones congénitas no está del todo clara, debido a esto se incentiva la detección temprana del consumo de cafeína en todas las mujeres embarazadas y en edad fértil con el fin de limitar su consumo y prevenir malformaciones.

Objetivo general: determinar la asociación entre el consumo de cafeína durante el embarazo y las anomalías congénitas

Metodología: se realizó una revisión sistemática empleando la declaración PRISMA 2020, para ello se efectuó una búsqueda en las bases de datos: PubMed, Web Of Science y Scopus. Los artículos fueron seleccionados mediante criterios de elegibilidad y la evaluación del riesgo del sesgo se realizó mediante la herramienta ROBINS-I.

Resultados: los resultados indican que el consumo de café se asocia con malformaciones orales y craneofaciales, aunque algunos estudios no encontraron esta relación. También se identificaron efectos negativos de la cafeína en el flujo sanguíneo fetal, el metabolismo, y el aumento del volumen de líquido amniótico, además de anomalías cardíacas, genitales y bajo peso al nacer, aunque otros estudios no observaron efectos negativos con dosis bajas de cafeína. Además, se relacionó el consumo de café con disminución en la densidad ósea fetal y alteraciones neurológicas. Finalmente, aunque la evidencia es limitada, algunos estudios sugieren posibles alteraciones genéticas asociadas al consumo de cafeína.

Discusión: el embarazo es un proceso dinámico influenciado por factores internos y externos, incluida la dieta. Algunos estudios sugieren que el consumo de cafeína se asocia con malformaciones orales y craneofaciales, alteraciones cardíacas, del crecimiento fetal, neurológicas y genéticas. Sin embargo, otros estudios no encuentran estas relaciones, y varios presentan un alto riesgo de sesgo. Estas limitaciones resaltan la necesidad de investigaciones más rigurosas y bien diseñadas para aclarar los efectos de la cafeína en el desarrollo fetal.

Conclusión: la revisión sistemática revela que el consumo de café está asociado con malformaciones orales y craneofaciales, alteraciones cardíacas, vasculares y neurológicas en fetos, así como con bajo peso al nacer y disminución de la densidad ósea. Aunque algunos estudios no encontraron relación con ciertas anomalías y dosis bajas de cafeína parecen no tener efectos negativos, la evidencia general sugiere posibles riesgos para el desarrollo fetal.

Palabras clave: anomalías, cafeína, congénitas, desarrollo embrionario.

ABSTRACT

Introduction: Caffeine consumption produces effects on the fetus during pregnancy; however, the relationship between these changes and the appearance of congenital malformations is not entirely clear. Therefore, early detection of caffeine consumption in all pregnant women and women of childbearing age is encouraged to limit its consumption and prevent malformations.

Objective: To determine the association between caffeine consumption during pregnancy and congenital anomalies.

Methodology: A systematic review was conducted using the PRISMA 2020 statement. For this purpose, the search was performed in PubMed, Web of Science, and Scopus databases. The articles were selected using eligibility criteria, and the risk of bias was assessed using the ROBINS-I tool.

Results: The results indicate that coffee consumption is associated with oral and craniofacial malformations, although some studies did not find this relationship. Adverse effects of caffeine on fetal blood flow, metabolism, increased amniotic fluid volume, cardiac and genital abnormalities, and low birth weight were also identified; however, other studies did not observe adverse effects with low doses of caffeine. Furthermore, coffee consumption has been associated with decreased fetal bone density and neurological alterations. Finally, although the evidence is limited, some studies suggest possible genetic alterations associated with caffeine consumption.

Discussion: Pregnancy is a dynamic process influenced by internal and external factors, including diet. Some studies suggest that caffeine consumption is associated with oral and craniofacial malformations, cardiac, fetal growth, neurological, and genetic alterations. However, other studies do not find these relationships, and several present a high risk of bias. These limitations highlight the need for more rigorous and well-designed research to clarify the effects of caffeine on embryonic development.

Conclusion: The systematic review reveals that coffee consumption is associated with oral and craniofacial malformations, cardiac, vascular, and neurological alterations in fetuses, low birth weight, and decreased bone density. Although some studies found that there is no relationship with certain anomalies and that low doses of caffeine seem not to have negative effects, the general evidence suggests possible risks for embryonic development.

Keywords: anomalies, caffeine, congenital, embryonic development.

ÍNDICE

RESUMEN	10
ABSTRACT	12
INTRODUCCIÓN	15
METODOLOGÍA	17
Diseño del estudio.....	17
Criterios de elegibilidad	17
Inclusión.....	17
Exclusión	17
Fuentes de información y estrategia de búsqueda	18
Selección de los estudios.....	18
Proceso de extracción:	18
Lista de datos	18
Evaluación del riesgo de sesgo	19
RESULTADOS	22
Selección de estudios	22
Características de los estudios.....	23
Riesgo de sesgo de los estudios individuales	30
Resultados individuales.....	30
DISCUSIÓN	37
CONCLUSIONES	40
BIBLIOGRAFÍA	41
ANEXOS	48
Anexo 1. Riesgo de sesgo de los estudios individuales	48

INTRODUCCIÓN

Los embriones humanos están expuestos a múltiples factores teratogénicos dentro de los cuales se encuentran los factores ambientales tales como las drogas, el alcohol, el humo del cigarrillo o químicos (1). Sin embargo, es fundamental señalar que las drogas y los productos químicos representan sólo un pequeño porcentaje de las malformaciones congénitas producidas ambientalmente y que casi todos los teratógenos producen una constelación de efectos que se identifica de manera específica con el teratógeno (2,3). Esto deriva en que la determinación de si un fármaco o una sustancia química es responsable de aumentar el riesgo de una malformación congénita no sea una tarea sencilla (2).

En el caso de la cafeína como posible teratógeno existen estudios realizados desde 1971 (4) los cuales no han encontrado grandes relaciones, hasta que en 2007 se realiza un estudio que devela una pequeña probabilidad de que el consumo de 5 o más tazas de café al día produzca algunos casos de paladar hendido (5). No obstante, los estudios que investigan la asociación entre el consumo de cafeína y las anomalías congénitas se han visto limitados por el pequeño tamaño de la muestra de los estudios, además de los problemas que conlleva la recopilación retrospectiva de datos la cual se ve influenciada por el sesgo de recuerdo, particularmente en pacientes entrevistadas después de la pérdida del embarazo (6). Parte importante del estudio del posible efecto teratogénico de la cafeína parte desde la capacidad que tiene esta sustancia de atravesar la barrera placentaria y por lo tanto (dentro de algunos de sus efectos) puede aumentar los niveles maternos de catecolaminas, debido a esto, se han planteado preocupaciones sobre una posible relación entre la exposición a la cafeína y la incidencia de anomalías congénitas o abortos espontáneos (7).

Al momento no se han logrado avances importantes en las estimaciones de riesgo, además, los fenómenos de confusión continúan estando presentes en los estudios actuales sobre la cafeína, tampoco se ha producido un aumento en los estudios farmacocinéticos y de momento no se sabe si las estimaciones de mayor riesgo para las anomalías congénitas con exposiciones más altas se deben a la cafeína o a otros factores (8), debido a esto el desarrollo de una investigación sobre los efectos teratogénicos que la cafeína puede causar se vuelve un tema de gran relevancia. Se abordarán preguntas fundamentales sobre el consumo de cafeína durante el embarazo, lo cual es importante para la salud materno-infantil. Los resultados pueden prevenir defectos en el desarrollo fetal y reducir

el gasto económico asociado con problemas de salud neonatal. Por otro lado, su metodología investigativa puede servir como base para investigaciones futuras sobre teratogenicidad asociada al consumo de cafeína. Por lo que nos planteamos la siguiente pregunta de investigación ¿Cuál es la asociación entre el consumo de cafeína durante el embarazo y las anomalías congénitas?

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Para investigar la relación entre el consumo de cafeína durante el embarazo y la prevalencia de anomalías congénitas, se llevó a cabo una revisión sistemática según la declaración PRISMA 2020. Se empleó la mnemotecnica PIO para construir la pregunta de investigación, la cual se describe en la tabla 1.

Tabla 1. Pregunta PIO.

Parámetros	Resultado
P: población	Mujeres embarazadas
I: intervención	Consumo de cafeína
O: resultado	Anomalías congénitas

Fuente: elaboración propia.

Obteniendo la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la asociación entre el consumo de cafeína durante el embarazo y las anomalías congénitas?

Criterios de elegibilidad

Dentro de los criterios de elegibilidad, se plantean los siguientes:

Inclusión

- Artículos observacionales y ensayos clínicos.
- Estudios en idioma inglés y español.
- Artículos que presenten una antigüedad de 5 años.
- Documentos de acceso libre.

Exclusión

- Artículos duplicados.
- Artículos incompletos o que la metodología inconsistente.
- Estudios que no estén acorde a nuestro objetivo de estudio.
- Investigaciones realizadas en animales.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se realizó una revisión de la literatura científica desde abril a mayo del 2024. Se emplearon las siguientes bases datos Scopus, PubMed y Web Of Science. Para la búsqueda se emplearon las siguientes palabras clave: “Pregnancy” “Congenital malformations” “Birth anomalies”, las cuales fueron consultadas en la página web descriptores de ciencias de la salud. De igual manera, se utilizaron operadores booleanos “AND”y “OR”, para construir el siguiente algoritmo de búsqueda que se describe en la tabla 2.

Tabla 2. Ecuación de búsqueda.

Base de datos: Scopus, PubMed y WoS
(Caffeine) AND (Pregnancy) AND (Congenital malformations OR Birth anomalies)

Fuente: elaboración propia.

Selección de los estudios

La selección fue efectuada por los dos autores del estudio. Se llevó a cabo en tres etapas: primero se analizó el título y el resumen de cada uno de los artículos para establecer incluidos y excluidos de acuerdo a los criterios de elegibilidad; en la segunda etapa se evaluó los artículos de forma completa para determinar el nivel de sesgo y si el estudio cumplía con los criterios antes mencionados; la tercera etapa no se efectuó debido a que se debía comunicar con los autores de la publicación en caso de encontrar inconsistencias o datos faltantes, motivo por el cual, se excluyó estos estudios.

Proceso de extracción:

Para obtener los datos para el análisis, se desarrolló un formulario en Microsoft Excel en donde se recolectó los desenlaces de interés y la demás variables que se detallan en el siguiente punto. Cada autor extrajo los datos de manera independiente y cualquier discrepancia o inconsistencia fue discutida y resuelta mediante consenso. En caso de desacuerdo persistente, se buscó la intervención del director del estudio para tomar una decisión final.

Lista de datos

Los datos recolectados fueron los siguientes:

Desenlaces: se identificaron y definieron los desenlaces acordes a nuestra pregunta de investigación: se determinó la asociación entre el consumo de cafeína y las malformaciones congénitas y la incidencia de anomalías congénitas.

Otras variables de estudio: además se recolecto información como: autor, título del artículo, tipo de estudio, revista, año y cuartil de la revista.

Evaluación del riesgo de sesgo

El sesgo fue evaluado mediante la herramienta “Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions” (ROBINS-I), la cual consta de los siguientes apartados:

Tabla 3. Dominios de ROBINS-I.

Dominio	Explicación
Preintervención	La evaluación del riesgo de sesgo se diferencia principalmente de las evaluaciones de ensayos aleatorios
Sesgo debido a confusión	La confusión inicial ocurre cuando una o más variables de pronóstico (factores que predicen el resultado de interés) también predicen la intervención recibida al inicio. ROBINS-I también puede abordar la confusión que varía en el tiempo, que ocurre cuando los individuos cambian entre las intervenciones que se comparan y cuando se comparan después de la intervención. Los factores pronósticos iniciales afectan la intervención recibida después del inicio.
Sesgo en la selección de participantes en el estudio	Cuando la exclusión de algunos participantes elegibles, o el tiempo de seguimiento inicial de algunos participantes, o algunos eventos de resultados están relacionados tanto con la intervención como con el resultado, habrá una asociación entre las intervenciones y el resultado incluso si los efectos de las intervenciones son idénticos. En este formulario el sesgo de selección es distinto del de confusión. Un ejemplo específico es el sesgo debido a la inclusión de usuarios frecuentes, en lugar de nuevos usuarios, de una intervención.
En la intervención	La evaluación del riesgo de sesgo se diferencia principalmente de las evaluaciones de ensayos aleatorios
Sesgo en la clasificación de las intervenciones	Sesgo introducido por una clasificación errónea diferencial o no diferencial del estado de la intervención La clasificación errónea no diferencial no está relacionada con el resultado y generalmente sesgará el efecto estimado de la intervención hacia el nulo La clasificación errónea diferencial ocurre cuando la clasificación errónea del estado de la intervención está relacionada con el resultado o el riesgo del resultado, y es probable que conduzca a un sesgo
Post-intervención	La evaluación del riesgo de sesgo tiene una superposición sustancial con las evaluaciones de ensayos aleatorios
Sesgo debido a	Sesgo que surge cuando existen diferencias sistemáticas entre la

desviaciones de las intervenciones previstas	intervención experimental y los grupos de comparación en la atención brindada, que representan una desviación de las intervenciones previstas. La evaluación del sesgo en este dominio dependerá del tipo de efecto de interés (ya sea el efecto de asignación a la intervención o el efecto de iniciar y adherirse a la intervención).
Sesgo debido a datos faltantes	Sesgo que surge cuando falta el seguimiento posterior de los individuos inicialmente incluidos y seguidos (como pérdidas diferenciales durante el seguimiento que se ven afectadas por factores pronósticos); sesgo debido a la exclusión de individuos a los que les falta información sobre el estado de la intervención u otras variables como factores de confusión
Sesgo en la medición de resultados	Sesgo introducido por errores diferenciales o no diferenciables en la medición de los datos de resultados. Este sesgo puede surgir cuando los evaluadores de resultados conocen el estado de la intervención, si se utilizan diferentes métodos para evaluar los resultados en diferentes grupos de intervención o si los errores de medición están relacionados con el estado o los efectos de la intervención.
Sesgo en la selección del resultado informado	Informe selectivo de resultados de una manera que dependa de los hallazgos y evite que la estimación se incluya en un metanálisis (u otra síntesis)

Fuente: ROBINS-1

Tabla 4. Interpretación del riesgo de sesgo

Juicio	Dentro de cada dominio	Entre dominios	Criterio
Bajo riesgo de sesgo	El estudio es comparable a un ensayo aleatorio bien realizado con respecto a este dominio.	El estudio es comparable a un ensayo aleatorio bien realizado.	Se considera que el estudio tiene bajo riesgo de sesgo en todos los dominios.
Riesgo moderado de sesgo	El estudio es sólido para ser un estudio no aleatorio con respecto a este dominio, pero no puede considerarse comparable a un ensayo aleatorio bien realizado.	El estudio proporciona pruebas sólidas para un estudio no aleatorio, pero no puede considerarse comparable a un ensayo aleatorio bien realizado.	Se considera que el estudio tiene un riesgo de sesgo bajo o moderado en todos los dominios.
Riesgo grave de sesgo	El estudio tiene algunos problemas importantes en este ámbito.	El estudio tiene algunos problemas importantes.	Se considera que el estudio tiene un riesgo grave de sesgo en al menos un dominio, pero no un riesgo crítico de sesgo en ningún dominio.
Riesgo crítico de sesgo	El estudio es demasiado problemático en este ámbito para proporcionar evidencia útil sobre los efectos de la	El estudio es demasiado problemático para proporcionar evidencia útil y no	Se considera que el estudio tiene un riesgo crítico de sesgo en al menos un dominio.

	intervención.	debería incluirse en ninguna síntesis.	
Sin información	No hay información sobre la cual basar un juicio sobre el riesgo de sesgo para este dominio	No hay información sobre la cual basar un juicio sobre el riesgo de sesgo	No hay indicios claros de que el estudio tenga un riesgo de sesgo grave o crítico y hay una falta de información en uno o más dominios clave de sesgo (<i>se requiere un juicio para esto</i>)

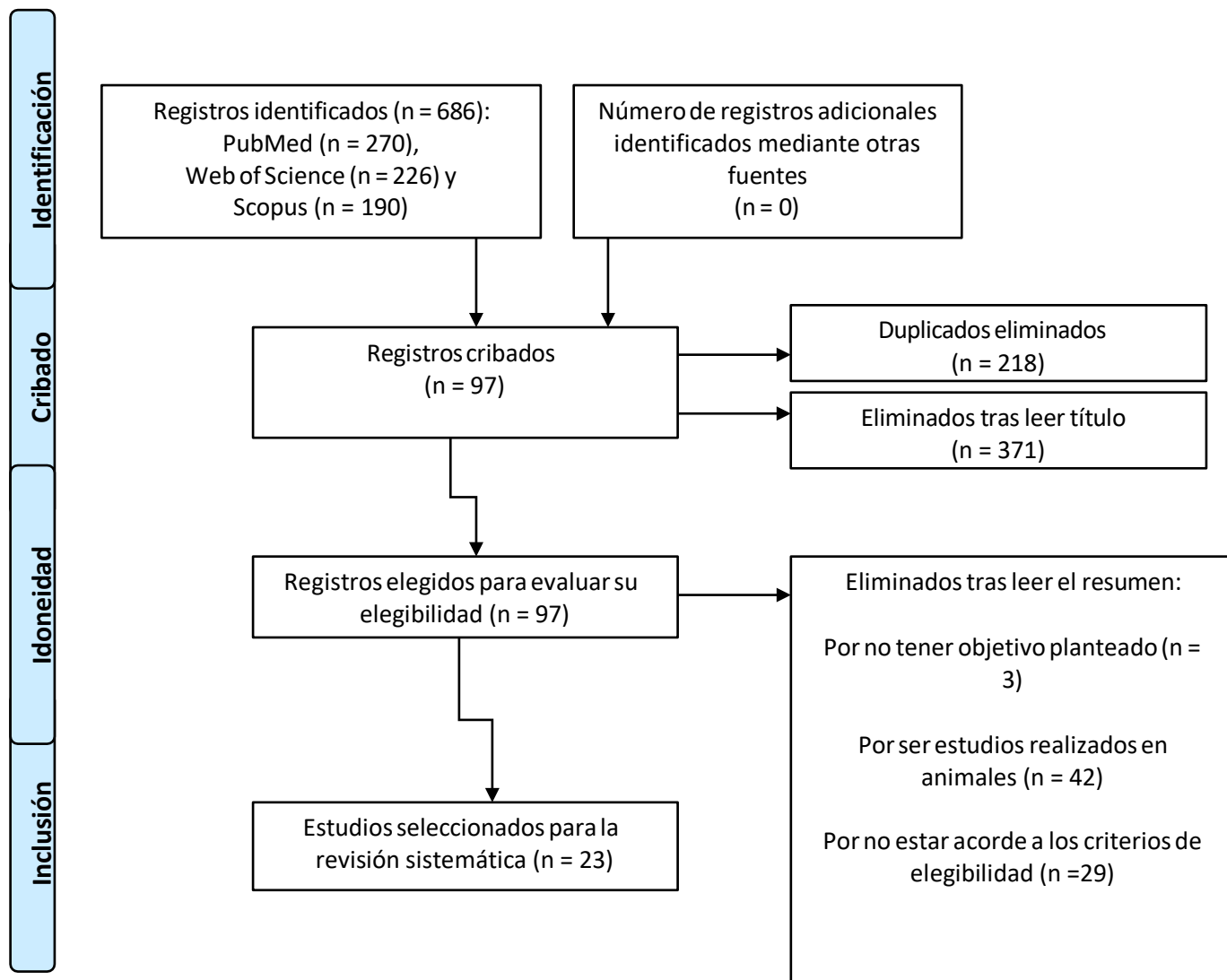
Fuente: ROBINS-1.

RESULTADOS

Selección de estudios

El proceso de selección de los estudios se detalla en la figura 1.

Figura 1. Selección de estudios.



Fuente: elaboración propia.

Características de los estudios

Los 23 artículos incluidos presentan las siguientes características:

Tabla 5. Características de los estudios.

N°	Autor(es)	Título	Tipo de estudio (muestra) Metodología	Revista	Año	SJR*
1	Williford et al.	Maternal dietary caffeine consumption and risk of birth defects in the National Birth Defects Prevention Study, 1997–2011	Estudio de casos y controles (n=41.787). 30.285 casos y 11.502 niños de control.	Birth Defects Res	2023	Q2
2	Tajrin et al.	Distribution of maternal risk factors for orofacial cleft in infants in Indonesia: a multicenter prospective study	Estudio de casos y controles (n=266). Los factores de riesgo asociados a anomalías de la hendidura orofacial (OFC) se analizaron mediante la prueba de chi-cuadrado y regresión logística.	Arch Craniofac Surg	2024	Q2
3	Ismail et al.	Bone mineral content for preterm neonates treated with caffeine using dual energy X-ray absorptiometry: An observational study	Estudio observacional prospectivo (n=42) Realizado en recién nacidos prematuros, de 34 semanas de gestación o menos, 22 de ellos recibieron cafeína intravenosa (grupo de cafeína) y 20 no (grupo de control). Se realizaron niveles séricos de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, magnesio, sodio, potasio y creatinina, ecografía abdominal y exploración DEXA a todos los recién nacidos incluidos.	J Neonatal Perinatal Med	2023	Q3

4	Abdel et al.	Effect of caffeine on superior mesenteric artery blood flow velocities in preterm neonates	<p>Estudio observacional prospectivo (n=38).</p> <p>Se registraron mediciones ecográficas dúplex de SMA BFV: velocidad sistólica máxima (PSV), velocidad diastólica final (EDV) e índice resistivo (RI), 15 min antes, 1, 2 y 6 h después de la dosis de carga de cafeína, y 2 h después de dos dosis de mantenimiento.</p>	Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine	2019	Q2
5	Schellhas, L et al.	Maternal caffeine consumption during pregnancy and offspring cord blood DNA methylation: an epigenome-wide association study meta-analysis	<p>Metanálisis de cohortes (n = 3725).</p> <p>Se analizaron estudios de asociación de todo el epigenoma y regiones metiladas diferencialmente en la sangre del cordón umbilical en seis cohortes europeas. Se comparó la metilación diferencial relacionada con la ingesta de cafeína autoinformada (mg/día) procedente del café, el té y la cola para evaluar si la cafeína está impulsando los efectos.</p>	Epigenomics	2023	Q2
6	Lakin, H et al.	Maternal Caffeine Consumption and Its Impact on the Fetus: A Review	<p>Revisión sistemática (n=35).</p>	Cureus J Med Sci	2023	Q4
7	Rohwed er, R et al.	Caffeine intake during pregnancy and adverse outcomes: An integrative review	<p>Revisión integrativa (n=6.192).</p> <p>Después de eliminar duplicados, seleccionar por título, resumen y texto completo, se evaluaron 257 y se incluyeron 59 artículos.</p>	Reprod. Toxicol.	2024	Q2

8	Polinski, KJ et al.	Maternal caffeine intake and DNA methylation in newborn cord blood	<p>Análisis secundario de ensayo clínico (n= 1228).</p> <p>Se midieron las concentraciones maternas de cafeína, paraxantina y teobromina (2 meses antes del embarazo y a las 8 semanas de gestación). Se perfiló el ADN de la capa leucocitaria de la sangre del cordón umbilical de los ejemplares únicos utilizando el Methylation EPIC BeadChip. Se evaluó las asociaciones entre la exposición materna a la cafeína y los valores beta de metilación mediante regresión lineal robusta multivariable.</p>	Am. J. Clin. Nutr.	2022	Q1
9	Alhowail, A y Aldubayan, M	Mechanisms underlying cognitive impairment induced by prenatal caffeine exposure	<p>Revisión bibliográfica (n=67)</p>	Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.	2020	Q2
10	Soltani S et al.	Maternal caffeine consumption during pregnancy and risk of low birth weight: a dose–response meta-analysis of cohort studies	<p>Revisión sistemática y metanálisis (n=7).</p> <p>Se incluyeron estudios de cohortes que consideraron la ingesta materna de cafeína como variable de exposición y el bajo peso al nacer (BPN) como variable de resultado principal.</p>	.Crit Rev Food Sci Nutr	2022	Q1
11	Kjersgaard, CL et al.	Lifestyle in Pregnancy and Hypospadias in Sons: A Study of 85,923 Mother-Son Pairs from Two Danish Pregnancy Cohorts	<p>Estudio de cohortes (n=85.923).</p> <p>Se utilizó la Cohorte Nacional de Nacimientos de Dinamarca y la Cohorte de Nacimientos de Aarhus.</p>	Clin. Epidemiol.	2022	Q1

12	Madendag, IC et al.	Effect of coffee consumption on fetal renal artery blood flow and amniotic fluid volume in third trimester of pregnancy	Ensayo clínico (n=63). Se evaluaron el índice de líquido amniótico (AFI) y el flujo sanguíneo de la arteria renal fetal (FRABF, RI, índice de resistencia; PI, índice de pulsatilidad) antes y después de la ingesta de café.	Pak. J. Med. Sci.	2020	Q3
13	Christensen, ZP et al.	Caffeine exposure in utero is associated with structural brain alterations and deleterious neurocognitive outcomes in 9-10 year old children	Análisis secundario de estudio longitudinal (n=12.000). La muestra se obtuvo del estudio Adolescent Brain and Cognitive Developmentsm (ABCD), un estudio de seguimiento integral del desarrollo neurológico de 12.000 niños de EEUU.	Neuropharmacology	2021	Q1
14	de Andrade, RS et al.	Maternal consumption of caffeine and second-hand tobacco smoke as risk factors for the development of oral clefts	Estudio de casos y controles (n=409)	Clinics (Sao Paulo)	2023	Q3
15	Agarwal, K et al.	Prenatal Caffeine Exposure Is Linked to Elevated Sugar Intake and BMI, Altered Reward Sensitivity, and Aberrant Insular Thickness in Adolescents: An ABCD Investigation	Análisis secundario de estudio longitudinal (n=11.000). Análisis secundario del estudio Adolescent Brain and Cognitive Developmentsm (ABCD)	Nutrients	2022	Q1
16	Ding, Q et al.	The Epigenetic Effects of Coffee	Revisión bibliográfica (n=80).	Molecules	2023	Q2

17	Yue, Y et al.	Maternal intake of caffeinated products and birth defects: a systematic review and meta-analysis of observational studies	Metanálisis (n=29).	Crit. Rev. Food Sci. Nutr.	2021	Q1
18	Charoenvicha, C et al.	Predisposing factors of non-syndromic cleft lip and cleft palate in the northern Thai population: A 10-year retrospective case-control study	Estudio retrospectivo de casos y controles (n=117)	Congenit. Anom.	2023	Q3
19	Kapapa, M et al.	Parental risk factors for oesophageal atresia	Estudio retrospectivo de casos y controles (n=50)	J. Formos. Med. Assoc.	2023	Q2
20	Mohamed, FA et al.	Determinants of neural tube defects among newborns in public referral hospitals in Eastern Ethiopia	Estudio de casos y controles (n=2915).	BMC Nutr.	2023	Q2
21	Alcorta-García MR et al.	Modulation of CYP2E1 metabolic activity in a cohort of confirmed caffeine ingesting pregnant women with preterm offspring	Estudio de cohortes (n=98).	Mol Cell Pediatr	2020	Q1
22	Wierzejska R et al.	Caffeine intake during pregnancy and neonatal anthropometric parameters	Estudio analítico (n=100).	Nutrients	2019	Q1

23	Kobayashi S et al.	Dose-dependent associations between prenatal caffeine consumption and small for gestational age, preterm birth, and reduced birthweight in the Japan Environment and Children's Study	Estudio de cohortes (n=94.876).	Paediatric and Perinatal Epidemiology	2019	Q1
----	--------------------	---	--	---------------------------------------	------	----

Nota: *Scimago Journal Ranking

Fuente: elaboración propia.

Los resultados de Williford et al. (9), Tajrin et al (10), Yue, Y et al (11), Charoenvicha, C et al (12) y Kapapa M et al (13). indican que el consumo de café está relacionado con malformaciones orales y craneofaciales tales como creaneosnostosis, hendidura orofacial, paladar hendido, fisuras orofaciales y atresia esofágica. Por otro lado, el estudio de Andrade et al (14) contradice parcialmente esto, indicando que no existe relación entre el consumo de café y las fisuras orales.

En el apartado de alteraciones cardíacas, vasculares el estudio de Abdel et al (15) indica que la cafeína redujo el flujo sanguíneo en la arteria mesentérica superior de los fetos lo que se reflejó en un parto pretérmino. El estudio de Lakin et al (16) indica que la cafeína aumenta el metabolismo fetal y la frecuencia cardíaca. Por otro lado, el estudio de Rohweder et al (17) refiere que los fetos expuestos a la presenta anomalías cardíacas y genitales. Finalmente, el estudio de Madendag et al (18) descubrió que el consumo de café incrementó el volumen de líquido amniótico sin aumento del flujo sanguíneo de la arteria renal fetal.

Los estudios de Lakin et al (16), Rohweder et al (17), Soltani et al (19) y Kobayashi (20) et al relacionaron las alteraciones en el flujo de las arterias fetal con una disminución del peso del feto dando como resultado un bajo peso al nacer. De manera contraria el estudio de Wierzejska et al (21) indicó que el consumo de dosis bajas de cafeína no afectó negativamente el crecimiento fetal. De manera interesante se observó que el estudio de Ismail et al (22) relacionó el consumo de café con una disminución en la densidad ósea de los fetos.

Solamente un estudio (17) relacionó el consumo del café con las alteraciones genitales, de otra manera, el estudio de Kjersgaard et al (23) no encontró una relación entre el consumo de café con hipospadias en los hijos varones.

Los estudios de Alhowail y Aldubayan (24) y Christensen et al (25), Agarwal et al (26), Ding et al (27) y Mohamed et al (28) han relacionado el consumo de cafeína con alteraciones neurológicas como defectos del tubo neural, alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisario, alteraciones en el desarrollo del lóbulo frontal, alteraciones en la trayectoria de desarrollo de la materia blanca y cambios en el desarrollo cerebral.

Finalmente, en el apartado de alteraciones genéticas, aunque existe poca evidencia los estudios que respaldan la existencia de estos hechos son los de Schellhas et al (29), Ding et al (27), Alcorta et al (30) y Polinski et al (31).

Riesgo de sesgo de los estudios individuales

Luego de efectuar el análisis del sesgo mediante la herramienta antes descrita, se obtuvo que dos artículos presentan un riesgo alto, 10 presentaron un riesgo medio y 11 presentan bajo riesgo (anexo 1).

Resultados individuales

A continuación, se presentan los desenlaces de cada uno de los artículos incluidos en la revisión.

Tabla 6. Resultados individuales.

N°	Autor(es)	Malformaciones o alteraciones fetales	Resultados/ conclusiones
1	Williford et al.	<ul style="list-style-type: none"> • Craneosinostosis. • Estenosis aórtica. 	<p>Los niveles bajos (10 a <100 mg/día) de consumo de cafeína antes del embarazo se asociaron con aumentos estadísticamente significativos en los aOR (1,2–1,7) para 10 defectos.</p> <p>Conclusiones: las asociaciones con niveles elevados (≥ 300 mg/día) de cafeína fueron generalmente más débiles, excepto para la craneosinostosis y la estenosis aórtica (aOR = 1,3 [1,1–1,6], 1,6 [1,1–2,3]).</p>
2	Tajrin et al.	<ul style="list-style-type: none"> • Hendidura orofacial. 	<p>Se encontró que la OFC se asocia significativamente con antecedentes familiares maternos de defectos congénitos ($p < 0,05$), complicaciones durante el primer trimestre ($p < 0,05$), consumo de pescado local ($p < 0,05$), ingesta de cafeína ($p < 0,05$), uso prolongado de medicamentos ($p < 0,05$), antecedente de vacunación ($p < 0,05$), tabaquismo pasivo ($p < 0,05$) y exposición a rayos X durante el embarazo ($p < 0,05$).</p> <p>Conclusiones: los hallazgos indican estrechas relaciones entre la incidencia de OFC y el historial médico materno, los factores prenatales y las influencias ambientales.</p>
3	Ismail et al.	<ul style="list-style-type: none"> • Baja densidad ósea. 	<p>El contenido mineral óseo (BMC) mostró niveles significativamente más bajos en el grupo de cafeína en comparación con el grupo de control ($p = 0,017$). Además, el BMC fue significativamente menor en los recién nacidos que recibieron cafeína durante más de 14 días en comparación con aquellos que la recibieron durante 14 días o menos ($p = 0,04$).</p> <p>La duración de la terapia con cafeína se correlacionó negativamente con el BMC ($r = -0,370$, $p = 0,000$) y positivamente con los niveles séricos de ALP ($r = 0,667$, $p = 0,001$). Ninguno de</p>

			<p>los recién nacidos tenía nefrocalcinosis.</p> <p>Conclusiones: La administración de cafeína durante más de 14 días en recién nacidos prematuros puede estar asociada con un BMC más bajo, pero no con nefrocalcinosis o fractura ósea.</p>
4	Abdel et al.	<ul style="list-style-type: none"> Reducción en el flujo sanguíneo en la arteria mesentérica superior. 	<p>Hubo una reducción significativa en el PSV 1 h ($p = 0,008$), una disminución significativa en el EDV 1 y 2 h ($p = 0,000$ y $p = 0,005$, respectivamente) y un aumento significativo en el RI 1 - y 2 h ($p = 0,003$ y $p = 0,005$, respectivamente) después de la dosis de carga de cafeína, en comparación con los valores antes de la infusión de cafeína. No se observó ningún efecto significativo de las dosis de mantenimiento de cafeína sobre la AME BFV ($p > 0,05$).</p> <p>Conclusiones: el flujo sanguíneo en la arteria mesentérica superior se reduce significativamente después de la infusión de citrato de cafeína a una dosis de carga de 20 mg/kg. Este efecto continúa durante al menos 2 h. Mientras tanto, SMA BFV no parece verse afectado por las dosis de mantenimiento.</p>
5	Schellhas, L et al.	<ul style="list-style-type: none"> Poca evidencia que respalde un efecto intrauterino de la cafeína sobre la metilación del ADN. 	<p>Resultados: Un sitio CpG (cg19370043, PRRX1) se asoció con la cafeína y otro (cg14591243, STAG1) con la ingesta de refresco de cola. Se detectaron un total de 12 a 22 regiones metiladas diferencialmente con una superposición limitada en las bebidas con cafeína.</p> <p>Conclusiones: se encontró poca evidencia que respalde un efecto intrauterino de la cafeína sobre la metilación del ADN de la descendencia. Las limitaciones del poder estadístico pueden haber afectado los hallazgos. Las directrices actuales recomiendan a las mujeres embarazadas limitar la ingesta de cafeína a menos de 200 mg al día, aunque no hay pruebas claras de sus efectos sobre el desarrollo humano.</p>
6	Lakin, H et al.	<ul style="list-style-type: none"> Aumenta del metabolismo fetal y la frecuencia cardíaca. Crecimiento reducido. Bajo peso al nacer. 	<p>Los hallazgos revelan que la ingesta de cafeína durante el embarazo tiene efectos notables en el desarrollo fetal humano. Aumenta la respiración fetal y la frecuencia cardíaca, pero puede provocar un crecimiento reducido y un menor peso al nacer. Aunque no afecta la duración de la gestación ni causa hipertensión, la cafeína aumenta las contracciones uterinas, lo que puede provocar un aborto espontáneo. Sin embargo, los datos sobre la asociación entre el consumo de cafeína y el riesgo de</p>

			discapacidades congénitas siguen sin ser concluyentes.
7	Rohweder, R et al.	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo peso al nacer. • Anomalías cardíacas y genitales, • Anomalía del desarrollo neurológico y del comportamiento. 	Se encontró una asociación entre la ingesta de cafeína y la pérdida del embarazo, el bajo peso al nacer, las anomalías cardíacas y genitales, la mayor masa corporal y los resultados del desarrollo neurológico y del comportamiento neurológico.
8	Polinski, KJ et al.	<ul style="list-style-type: none"> • Pocos efectos sobre las diferencias de metilación de los leucocitos en los recién nacidos. 	<p>Antes de la concepción, la mayoría de las mujeres informaron haber consumido 1 o menos porciones/día de cafeína en promedio, y los niveles de cafeína y metabolitos de paraxantina fueron 88 y 36 $\mu\text{mol/L}$, respectivamente.</p> <p>Los metabolitos de cafeína en suero antes de la concepción no se asociaron con sitios individuales de citosina-guanina, aunque la teobromina del embarazo se asoció con DNAm en cg09460369 cerca de RAB2A. La ingesta de bebidas con cafeína autoinformada antes de la concepción en comparación con la ausencia de ingesta se asoció con DNAm en cg09(x)2832 cerca de GLIS3. No se encontraron asociaciones con la ingesta autoinformada durante el embarazo.</p> <p>Conclusiones: se identificaron pocos efectos de la exposición materna a la cafeína sobre las diferencias de metilación de los leucocitos en los recién nacidos en esta población con un consumo relativamente bajo de cafeína.</p>
9	Alhowail, A y Aldubayan, M	<ul style="list-style-type: none"> • Cambios en el desarrollo cerebral.^a 	<p>Conclusiones: la cafeína puede atravesar la barrera placentaria y hematoencefálica, lo que le permite llegar al cerebro fetal y actuar a través de los receptores de adenosina. Por tanto, la cafeína provoca cambios en el desarrollo cerebral al alterar la expresión de proteínas como BDNF y CREB en el hipocampo y la corteza; esto conduce a la alteración de las funciones de aprendizaje y memoria.</p>
10	Soltani S et al.	<ul style="list-style-type: none"> • Bajo peso al nacer. 	<p>Combinando siete tamaños del efecto, se encontró una asociación positiva significativa entre la ingesta materna de cafeína y el riesgo de BPN (RR: 1,70 IC 95%: 1,19–2,43). También se encontró que cada 100 mg adicionales por día de ingesta materna de cafeína se asoció significativamente con un mayor riesgo de BPN (RR: 1,12 IC 95%: 1,03–1,22 P heterogeneidad = 0,020).</p> <p>Conclusiones: en esta revisión sistemática y</p>

			metanálisis, encontramos una asociación positiva significativa entre la ingesta materna de cafeína y el riesgo de BPN.
11	Kjersgaard, CL et al.	<ul style="list-style-type: none"> No se asoció con hipospadias en los hijos varones. 	<p>502 niños (0,6%) fueron diagnosticados con hipospadias. El tabaquismo materno al comienzo del embarazo se asoció con una menor aparición de hipospadias. Sin embargo, los subanálisis sugirieron que los resultados pueden ser propensos a confusión no ajustada. No se encontró asociación entre el IMC antes del embarazo, el consumo de alcohol, el consumo excesivo de alcohol o el consumo de cafeína y el hipospadias.</p> <p>Conclusiones: el tabaquismo materno durante el embarazo se asoció con una menor aparición de hipospadias, pero no podemos excluir factores de confusión no controlados. El consumo de cafeína no se asoció con hipospadias en los hijos varones.</p>
12	Madendag, IC et al.	<ul style="list-style-type: none"> Incremento del volumen de líquido amniótico. No se observó afección del flujo sanguíneo de la arteria renal fetal. 	<p>Los índices FRABF fueron similares antes y después del consumo de café. El AFI aumentó significativamente seis horas después de tomar café ($p < 0,001$).</p> <p>Conclusiones: el consumo de café incrementó el volumen de líquido amniótico. Sin embargo, no parece afectar a FRABF. Según los hallazgos de nuestro estudio, el consumo de café puede ofrecer una nueva oportunidad para mejorar el volumen de líquido amniótico en mujeres embarazadas con oligohidramnios.</p>
13	Christensen, ZP et al.	<ul style="list-style-type: none"> Con un tamaño de muestra sin precedentes, se presentó evidencia de que la exposición a la cafeína altera la trayectoria de desarrollo de la materia blanca y la neurocognición en la adolescencia. 	<p>Con un tamaño de muestra sin precedentes, se presentó evidencia de que la exposición a la cafeína altera la trayectoria de desarrollo de la materia blanca y la neurocognición en la adolescencia.</p>
14	de Andrade, RS et al.	<ul style="list-style-type: none"> No se halló una relación entre el consumo de café y las fisuras orales. 	<p>En cuanto al consumo de cafeína, 127 madres (95,4%) del grupo caso la consumieron ($p = 0,13$), mientras que 247 (88,8%) reportaron consumo en el grupo control.</p> <p>Conclusiones: Los resultados sugieren una relación directa entre el humo de segunda mano, el consumo de alcohol, y la falta de suplementación materna con fisuras orales. No se halló una relación entre el consumo de café y las fisuras orales.</p>

15	Agarwal, K et al.	<ul style="list-style-type: none"> Podría ser perjudicial para el desarrollo del lóbulo frontal. ^b 	<p>Los hallazgos sugieren que la exposición prenatal a cafeína excesiva podría ser perjudicial para el desarrollo del lóbulo frontal y alterar la sensibilidad de recompensa a los alimentos, aumentando así el riesgo de ingesta total de azúcar elevado y obesidad. Los resultados respaldan las recomendaciones para limitar el consumo de cafeína durante el embarazo.</p>
16	Ding, Q et al.	<ul style="list-style-type: none"> Hipermetilación de genes que alteran el eje hipotálamo-hipofisiario. 	<p>Entre los tres componentes bioactivos esenciales examinados en el café, es sorprendente que cada uno de ellos ejerza efectos epigenéticos distintos que, en última instancia, modulan las expresiones genéticas y desempeñan un papel vital en diversas enfermedades, lo que sugiere los beneficios del café para algunas personas, pero no para todas (especialmente las embarazadas).</p>
17	Yue, Y et al.	<ul style="list-style-type: none"> Defectos cardiovasculares. Defectos craneofaciales. Defectos del tracto alimentario Defectos de la pared abdominal y hernia. 	<p>Entre todos los defectos congénitos, el consumo materno de cafeína se asoció con un mayor riesgo de defectos cardiovasculares [odds ratio (OR) 1,17; Intervalo de confianza (IC) del 95%, 1,07-1,28], defectos craneofaciales (OR 1,09; IC del 95%, 1,02-1,17), defectos del tracto alimentario (OR 1,35; IC del 95%, 1,16-1,56) y defectos de la pared abdominal y hernia (OR 1,13; IC 95%, 1,03-1,25).</p> <p>No se encontró asociación entre la ingesta materna de cafeína y defectos del sistema musculoesquelético, defectos del sistema genitourinario, defectos del sistema nervioso o anomalías cromosómicas. Mientras tanto, las tres categorías de consumo de cafeína (bajo, moderado y alto) se asociaron con un mayor riesgo de defectos cardiovasculares y defectos del tracto alimentario.</p>
18	Charoenvicha, C et al.	<ul style="list-style-type: none"> Paladar hendido. Fisuras orofaciales. 	<p>El análisis multivariado identificó tres factores predisponentes (consumo de cafeína, tabaco y nivel socioeconómico) que aumentaron el riesgo de paladar hendido y fisuras orofaciales. El primer factor fue el consumo de cafeína con una cantidad total de 560 mg/semana (OR ajustado: 7,59; IC 95%: 2,48-23,23; $p < 0,001$). El estudio indica que el consumo de cafeína, la exposición al humo del cigarrillo y el bajo nivel socioeconómico se identificaron como factores negativos asociados con las fisuras orofaciales.</p>
19	Kapapa, M et al.	<ul style="list-style-type: none"> Atresia esofágica. 	<p>Las madres del grupo control cambiaron sus hábitos alimentarios con mayor consumo de carne ($p=0,032$) y cafeína ($p=0,012$) en comparación con las madres con atresia esofágica, que tuvieron mayores tasas de anomalías durante el embarazo ($p < 0,001$) y el</p>

			38,7% de ellas sufrieron =1 aborto. en el pasado. Conclusión: factores maternos (abortos previos, obesidad y predisposiciones inmunológicas) combinadas con un mayor consumo diario de lácteos influyeron en la aparición de atresia esofágica.
20	Mohamed, FA et al.	<ul style="list-style-type: none"> Defectos del tubo neural. 	<p>Se identificaron 59 casos de defecto del tubo neural (DTN) lo que representa una incidencia de DTN sea de 202,4/10.000 nacimientos. Se asoció el consumo de tres o más tazas de café por día durante el embarazo (AOR = 3,84: IC 95%: 1,23, 11,97) estadísticamente con los defectos del tubo neural.</p> <p>Conclusiones: en este estudio se identificaron determinantes modificables y no modificables como los principales contribuyentes al defecto del tubo neural.</p>
21	Alcorta-García MR et al.	<ul style="list-style-type: none"> Modular la actividad metabólica de CYP2E1. c 	<p>La tasa de ingesta de cafeína autoinformada fue del 97 %, la tasa confirmada por laboratorio fue del 93 %. La teobromina fue el metabolito predominante encontrado. El consumo de paracetamol se correlacionó significativamente con cambios en el metabolismo de la cafeína (paracetamol R² = 0,637, p = 0,01) debido a la activación de las vías alternativas de CYP2E1. La principal fuente de cafeína fueron los refrescos de cola.</p> <p>Conclusiones: las exposiciones ambientales, especialmente la ingestión de paracetamol durante el embarazo prematuro en humanos, pueden modular la actividad metabólica de CYP2E1 lo cual puede aumentar el metabolismo de sustancias como el café potenciando así sus efectos.</p>
22	Wierzejska R et al.	<ul style="list-style-type: none"> No afectó negativamente el crecimiento fetal. ^d 	<p>La ingesta media de cafeína entre las mujeres embarazadas fue de 68 ± 51 mg/día. Sólo el 2% de los encuestados superó la dosis segura de 200 mg. El té (principalmente negro) fue la fuente del 63% de toda la cafeína. No se encontraron relaciones entre la ingesta de cafeína y el peso, la longitud o la circunferencia de la cabeza y el pecho del recién nacido (p > 0,05).</p> <p>La ingesta de cafeína en la población de estudio fue relativamente baja y no afectó negativamente el crecimiento fetal.</p>
23	Kobayashi S et al.	<ul style="list-style-type: none"> Peso Bajo al nacer 	<p>La mediana estimada del consumo de cafeína durante el embarazo fue de 125,5 mg/día, según lo determinado por cuestionarios autoadministrados. Los bebés de madres cuyo</p>

			<p>consumo de cafeína estuvo en el cuartil más alto 4 (205,5-5080,0 mg/día) tenían un mayor riesgo de PEG (riesgo relativo [RR] 1,18; intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,10, 1,27)</p> <p>Conclusiones: El consumo prenatal de cafeína se asoció con el tamaño al nacer. Sin embargo, como la asociación entre el consumo prenatal de cafeína y el tamaño del nacimiento probablemente se vio confundida por factores potenciales imprevistos, la confianza en la verdadera causalidad de la asociación es moderada.</p>
--	--	--	---

Nota: **a:** altera la expresión de proteínas como BDNF y CREB en el hipocampo y la corteza; esto conduce a la alteración de las funciones de aprendizaje y memoria. **b:** altera la sensibilidad de recompensa a los alimentos, aumentando así el riesgo de ingesta total de azúcar elevado y obesidad. **c:** puede aumentar el metabolismo de sustancias como el café potenciando así sus efectos. **d:** el estudio se realizó con dosis muy bajas de cafeína.

Fuente: elaboración propia.

DISCUSIÓN

Es interesante que al observar los datos sobre las malformaciones orales y craneofaciales, las malformaciones genitales y las alteraciones del crecimiento fetal se hallan resultados completamente opuestos. Al analizar estos datos podemos identificar que la mayor parte de resultados sobre la afirmación de estos problemas parten de estudios amplios (9–13), bien organizados y con bajo o moderado riesgo de sesgo. De manera opuesta, el único estudio que niega esto de manera parcial (malformaciones genitales) y tiene un adecuado nivel de credibilidad o un bajo nivel de sesgo es el estudio de Kjersgaard et al (23), mientras que, los estudios que niegan la relación entre el consumo de café y las fisuras orales (14) o la influencia negativa del consumo de cafeína en el crecimiento fetal (21) se califican como estudios con alto riesgo de sesgo según la herramienta ROBINS-I del Grupo Cochrane. Tomando esto en cuenta, se puede afirmar que existe evidencia que respalda la relación entre el consumo de cafeína con las malformaciones orales y craneofaciales, las malformaciones genitales y las alteraciones del crecimiento fetal; y solamente existe evidencia de lo contrario para el caso de las malformaciones genitales. Como resultado de estas afirmaciones lo ideal sería realizar investigaciones más profundas con respecto a la relación de la cafeína con las malformaciones genitales.

Dentro del normal desarrollo de una investigación se pueden presentar hallazgos no planificados como es el caso del estudio de Madendag et al (18) que tenía como objetivo inicial el estudio del efecto del consumo de café sobre el flujo sanguíneo de la arteria renal fetal y el índice de líquido amniótico (ILA) en el tercer trimestre del embarazo. Como se conoce el líquido amniótico es necesario para la comodidad, el crecimiento y el desarrollo del feto (evitando malformaciones de extremidades, nariz o mentón) (33). Una fuente importante de líquido amniótico es la orina fetal (800-1200 ml/día) y el líquido pulmonar fetal (170 ml/día) en el tercer trimestre (34,35). En el estudio citado los índices de flujo sanguíneo de la arteria renal fetal no cambiaron significativamente debido a la ingesta de café, sin embargo, el ILA aumentó significativamente seis horas después del consumo de café (18). El aumento del ILA puede ocurrir debido al efecto diurético de la cafeína. Las metilxantinas como la cafeína pueden restringir la actividad de la fosfodiesterasa en el túbulo proximal del riñón fetal, lo que puede provocar un efecto diurético (36). La cafeína no aumenta el índice de filtración glomerular de los riñones, pero la influencia diurética puede estar asociada con la influencia natriurética después de

la inhibición del receptor de adenosina; por lo tanto, aumenta la excreción de sustancias disueltas y agua (37). Actualmente, no existe un tratamiento eficaz a largo plazo para el oligohidramnios, pero existe un tratamiento a corto plazo, como la terapia de rehidratación oral para mejorar el volumen de líquido amniótico y prolongar la gestación para el bienestar fetal (38). Tomando en cuenta los hallazgos del estudio, el consumo de café puede ofrecer una nueva alternativa para mejorar el ILA en mujeres embarazadas con oligohidramnios limítrofes.

Con respecto a las alteraciones genéticas, existe escasa evidencia que respalda esta afirmación (27,29–31). Sin embargo, al adentrarnos en estos estudios se observa que uno de los mecanismos epigenéticos para explicar estas alteraciones es el llamado metilación del ADN (ADN). Esta puede ser una posible explicación biológica de cómo la ingesta de cafeína durante el embarazo influye en el desarrollo de la salud (39). El ADNm puede "activar" o "desactivar" genes en respuesta a influencias ambientales y, por lo tanto, actuar como un puente entre los genes y el medio ambiente. Los estudios han descubierto que fumar durante el embarazo está relacionado con más de 6.000 cambios en el ADN al nacer, con efectos duraderos hasta la edad adulta (39–41). De una manera mucho más técnica, la explicación para estos cambios puede venir dada de la mano de la expresión de ciertos genes como el gen cg09002832 (GLIS3), mismo que se asoció con el consumo de bebidas con cafeína antes de la concepción (42). El gen GLIS3 codifica una proteína importante en la transcripción y participa en el desarrollo temprano de los tejidos, incluidas las células beta pancreáticas y la tiroides, el cerebro, el hígado y los riñones (42,43). Este gen está ubicado en islas CpG, lo que sugiere un papel en la regulación de la expresión genética, aunque esto debe confirmarse con datos de transcripción genética (44). Aunque se necesita replicación, nuestro estudio proporciona evidencia novedosa pero limitada de asociaciones entre la exposición materna a la cafeína y las alteraciones del ADNm (42,45). Como se identifica en estos estudios la genética detrás del desarrollo de malformaciones inducidas por la cafeína de momento tiene teorías que deben ser desarrolladas y pulidas a medidas que se realicen más estudios y se innove en el área de la biología molecular.

Existen estudios que han relacionado el consumo de cafeína con alteraciones neurológicas (24–28), sin embargo, es fundamental recalcar que 4 de estos estudios tienen un riesgo moderado de sesgo motivo por el cual la información obtenida debe ser manejada con

precaución. Además, debido al riesgo de sesgo es fundamental que se realicen estudios más estrictos que puedan fundamentar estas malformaciones para así poder realizar un análisis de calidad con información lo más adecuada posible.

Finalmente se pretende recabar información necesaria para todos los profesionales con el fin de promover una guía sobre las cantidades de cafeína que se encuentran en algunos alimentos. La cafeína es un componente natural que se encuentra en las plantas de café, cacao y guaraná, presente en sus frutos, hojas y frijoles. También se añade a bebidas y suplementos. La cafeína se puede consumir en múltiples formas, incluido café, espresso, té, refrescos, chocolate amargo y cereales para el desayuno (46). Por ejemplo, una taza de café preparado, que equivale a ocho onzas, contiene aproximadamente 95 miligramos (mg) de cafeína. El café instantáneo, en la misma cantidad, tiene alrededor de 60 mg de cafeína. El café descafeinado, por el contrario, contiene aproximadamente 4 mg de cafeína. Pasando al expreso, un trago, que equivale a 1,5 onzas, contiene aproximadamente 65 mg de cafeína. El té negro, en una taza, contiene alrededor de 47 mg de cafeína, mientras que el té verde tiene alrededor de 28 mg. En cuanto a los refrescos, una lata de 12 onzas de cola oscura normal o dietética contiene aproximadamente 40 mg de cafeína. La misma cantidad de Mountain Dew contiene 55 mg de cafeína. Pasando al chocolate, una onza de chocolate amargo tiene aproximadamente 24 mg de cafeína, mientras que el chocolate con leche contiene una cuarta parte de esa cantidad. El guaraná, una semilla extraída de una planta sudamericana y procesada para su uso en diversos alimentos, bebidas energéticas y suplementos, contiene aproximadamente cuatro veces la cantidad de cafeína que se encuentra en los granos de café. Algunas bebidas que incorporan extractos de estas semillas pueden contener hasta 125 mg de cafeína por ración. Incluso una bebida energética de ocho onzas contiene alrededor de 85 mg de cafeína. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el tamaño de porción estándar de bebidas energéticas es de 16 onzas, lo que efectivamente duplica el contenido de cafeína a 170 mg. Las inyecciones energéticas, por otro lado, son significativamente más concentradas: una pequeña inyección de dos onzas contiene alrededor de 200 mg de cafeína (47,48).

CONCLUSIONES

El estudio realizado clasificó los estudios según diversos criterios y reveló una asociación significativa entre el consumo de café y varias malformaciones orales y craneofaciales, como craneosinostosis y fisuras orofaciales. Sin embargo, algunos estudios no encontraron esta relación. En cuanto a alteraciones cardíacas y vasculares, se observó que la cafeína afecta negativamente el flujo sanguíneo fetal, el metabolismo y puede provocar anomalías cardíacas y un bajo peso al nacer, aunque algunos estudios indican que dosis bajas de cafeína no tienen estos efectos. También se relaciona el consumo de café con una disminución en la densidad ósea fetal y, en menor medida, con alteraciones genitales. Además, varios estudios reportan efectos negativos de la cafeína en el desarrollo neurológico fetal. Finalmente, aunque la evidencia es limitada, se sugiere la posibilidad de alteraciones genéticas asociadas al consumo de café.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alexander PG, Clark KL, Tuan RS. Prenatal exposure to environmental factors and congenital limb defects. *Birth Defects Res C Embryo Today* [Internet]. el 1 de septiembre de 2016 [citado el 10 de octubre de 2023];108(3):243–73. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27768243/>
2. Brent RL, Christian MS, Diener RM. Evaluation of the Reproductive and Developmental Risks of Caffeine. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* [Internet]. abril de 2011 [citado el 10 de octubre de 2023];92(2):152. Disponible en: [/pmc/articles/PMC3121964/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21111111/)
3. Miguel PM, Pereira LO, Silveira PP, Meaney MJ. Early environmental influences on the development of children’s brain structure and function. *Dev Med Child Neurol* [Internet]. el 1 de octubre de 2019 [citado el 10 de octubre de 2023];61(10):1127–33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30740660/>
4. Nelson MM, Forfar JO. Associations between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus. *Br Med J* [Internet]. el 6 de marzo de 1971 [citado el 10 de octubre de 2023];1(5748):523–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4396080/>
5. Bille C, Olsen J, Vach W, Knudsen VK, Olsen SF, Rasmussen K, et al. Oral clefts and life style factors--a case-cohort study based on prospective Danish data. *Eur J Epidemiol* [Internet]. marzo de 2007 [citado el 10 de octubre de 2023];22(3):173–81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17295096/>
6. Christensen ZP, Freedman EG, Foxe JJ. Caffeine exposure in utero is associated with structural brain alterations and deleterious neurocognitive outcomes in 9–10 year old children. *Neuropharmacology* [Internet]. el 15 de marzo de 2021 [citado el 10 de octubre de 2023];186. Disponible en: <https://www.urmc.rochester.edu/news/story/brain-changed-by-caffeine-in-utero-study-finds>
7. Goldstein A, Warren R. Passage of caffeine into human gonadal and fetal tissue. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 1962 [citado el 10 de octubre de 2023];11(2):166–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13899873/>

8. Peck JD, Leviton A, Cowan LD. A review of the epidemiologic evidence concerning the reproductive health effects of caffeine consumption: a 2000-2009 update. *Food Chem Toxicol* [Internet]. octubre de 2010 [citado el 10 de octubre de 2023];48(10):2549–76. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20558227/>
9. Williford EM, Howley MM, Fisher SC, Conway KM, Romitti PA, Reeder MR, et al. Maternal dietary caffeine consumption and risk of birth defects in the National Birth Defects Prevention Study, 1997-2011. *Birth Defects Res* [Internet]. el 15 de mayo de 2023 [citado el 19 de mayo de 2024];115(9):921–32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36942611/>
10. Tajrin A, Ruslin M, Rasul MI, Nurwahida, Hadira, Mubarak H, et al. Distribution of maternal risk factors for orofacial cleft in infants in Indonesia: a multicenter prospective study. *Arch Craniofac Surg*. el 1 de febrero de 2024;25(1):11–6.
11. Yue Y, Li W, Tang J, Zeng Y, Xiong T, Qiu X, et al. Maternal intake of caffeinated products and birth defects: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2021 [citado el 19 de mayo de 2024];61(22):3756–70. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32799539/>
12. Charoenvicha C, Wongkawinwoot K, Sirikul W, Khwanngern K, Sirimaharaj W. Predisposing factors of non-syndromic cleft lip and cleft palate in the northern Thai population: A 10-year retrospective case-control study. *Congenit Anom (Kyoto)* [Internet]. septiembre de 2023 [citado el 19 de mayo de 2024];63(5):147–53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37515453/>
13. Kapapa M, Weber D, Serra A. Parental risk factors for oesophageal atresia. *J Formos Med Assoc* [Internet]. el 1 de septiembre de 2023 [citado el 19 de mayo de 2024];122(9):932–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36925362/>
14. de Andrade RS, Oliveira FES de, Martelli DRB, de Barros LM, Martelli Júnior H. Maternal consumption of caffeine and second-hand tobacco smoke as risk factors for the development of oral clefts. *Clinics (Sao Paulo)* [Internet]. el 1 de enero de 2023 [citado el 19 de mayo de 2024];78. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37567043/>
15. Abdel Wahed MA, Issa HM, Khafagy SM, Abdel Raouf SM. Effect of caffeine on superior mesenteric artery blood flow velocities in preterm neonates. *Journal of Maternal-*

Fetal and Neonatal Medicine [Internet]. el 1 de febrero de 2019 [citado el 19 de mayo de 2024];32(3):357–61. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/319626799_Effect_of_caffeine_on_superior_mesenteric_artery_blood_flow_velocities_in_preterm_neonates

16. Lakin H, Sheehan P, Soti V. Maternal Caffeine Consumption and Its Impact on the Fetus: A Review. *Cureus* [Internet]. el 4 de noviembre de 2023 [citado el 19 de mayo de 2024];15(11). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37929268/>
17. Rohweder R, de Oliveira Schmalfluss T, dos Santos Borniger D, Ferreira CZ, Zanardini MK, Lopes GPTF, et al. Caffeine intake during pregnancy and adverse outcomes: An integrative review. *Reprod Toxicol* [Internet]. el 1 de enero de 2024 [citado el 19 de mayo de 2024];123. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38042437/>
18. Madendag IC, Sahin ME, Aydin E, Madendag Y. Effect of coffee consumption on fetal renal artery blood flow and amniotic fluid volume in third trimester of pregnancy. *Pak J Med Sci* [Internet]. el 1 de mayo de 2020 [citado el 19 de mayo de 2024];36(4):735. Disponible en: </pmc/articles/PMC7260913/>
19. Soltani S, Salari-Moghaddam A, Saneei P, Askari M, Larijani B, Azadbakht L, et al. Maternal caffeine consumption during pregnancy and risk of low birth weight: a dose-response meta-analysis of cohort studies. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2023 [citado el 19 de mayo de 2024];63(2):224–33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34224282/>
20. Kobayashi S, Sata F, Murata K, Saijo Y, Araki A, Miyashita C, et al. Dose-dependent associations between prenatal caffeine consumption and small for gestational age, preterm birth, and reduced birthweight in the Japan Environment and Children's Study. *Paediatr Perinat Epidemiol* [Internet]. el 1 de mayo de 2019 [citado el 19 de mayo de 2024];33(3):185–94. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31020683/>
21. Wierzejska R, Jarosz M, Wojd B. Caffeine Intake During Pregnancy and Neonatal Anthropometric Parameters. *Nutrients* [Internet]. el 1 de abril de 2019 [citado el 19 de mayo de 2024];11(4). Disponible en: </pmc/articles/PMC6520888/>
22. Ismail RIH, Awad HA, Saber M, Shehata BM. Bone mineral content for preterm neonates treated with caffeine using dual energy X-ray absorptiometry: An observational study. *J*

- Neonatal Perinatal Med [Internet]. 2023 [citado el 19 de mayo de 2024];16(1):129–35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36872800/>
23. Kjersgaard CL, Arendt LH, Ernst A, Lindhard MS, Olsen J, Henriksen TB, et al. Lifestyle in Pregnancy and Hypospadias in Sons: A Study of 85,923 Mother-Son Pairs from Two Danish Pregnancy Cohorts. *Clin Epidemiol* [Internet]. 2022 [citado el 19 de mayo de 2024];14:149–57. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35173488/>
 24. Alhowail A, Aldubayan M. Mechanisms underlying cognitive impairment induced by prenatal caffeine exposure. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2020 [citado el 19 de mayo de 2024];24(22):11909–13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33275262/>
 25. Christensen ZP, Freedman EG, Foxe JJ. Caffeine exposure in utero is associated with structural brain alterations and deleterious neurocognitive outcomes in 9-10 year old children. *Neuropharmacology* [Internet]. el 15 de marzo de 2021 [citado el 19 de mayo de 2024];186. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33529676/>
 26. Agarwal K, Manza P, Tejeda HA, Courville AB, Volkow ND, Joseph P V. Prenatal Caffeine Exposure Is Linked to Elevated Sugar Intake and BMI, Altered Reward Sensitivity, and Aberrant Insular Thickness in Adolescents: An ABCD Investigation. *Nutrients* [Internet]. el 1 de noviembre de 2022 [citado el 19 de mayo de 2024];14(21). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36364905/>
 27. Ding Q, Xu YM, Lau ATY. The Epigenetic Effects of Coffee. *Molecules* [Internet]. el 1 de febrero de 2023 [citado el 19 de mayo de 2024];28(4):1770. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40158838/>
 28. Mohamed FA, Dheresa M, Raru TB, Yusuf N, Hassen TA, Mehadi A, et al. Determinants of neural tube defects among newborns in public referral hospitals in Eastern Ethiopia. *BMC Nutr* [Internet]. el 1 de diciembre de 2023 [citado el 19 de mayo de 2024];9(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37491389/>
 29. Schellhas L, Monasso GS, Felix JF, Jaddoe VWV, Huang P, Fernández-Barrés S, et al. Maternal caffeine consumption during pregnancy and offspring cord blood DNA methylation: an epigenome-wide association study meta-analysis. *Epigenomics*

- [Internet]. el 1 de noviembre de 2023 [citado el 19 de mayo de 2024];15(22):1179–93. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38018434/>
30. Alcorta-García MR, López-Villaseñor CN, Sánchez-Ferrer G, Flores-Mendoza H, Castorena-Torres F, Aguilar-Torres MA, et al. Modulation of CYP2E1 metabolic activity in a cohort of confirmed caffeine ingesting pregnant women with preterm offspring. *Mol Cell Pediatr* [Internet]. diciembre de 2020 [citado el 19 de mayo de 2024];7(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32476096/>
 31. Polinski KJ, Purdue-Smithe A, Robinson SL, Zhao SK, Schliep KC, Silver RM, et al. Maternal caffeine intake and DNA methylation in newborn cord blood. *Am J Clin Nutr* [Internet]. el 1 de febrero de 2022 [citado el 19 de mayo de 2024];115(2):482. Disponible en: [/pmc/articles/PMC8827095/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/361827095/)
 32. Yakoob MY, Lo CW. Nutrition (Micronutrients) in Child Growth and Development: A Systematic Review on Current Evidence, Recommendations and Opportunities for Further Research. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics*. el 1 de octubre de 2017;38(8):665–79.
 33. Hughes DS, Magann EF. Antenatal fetal surveillance “Assessment of the AFV”. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. el 1 de enero de 2017 [citado el 19 de mayo de 2024];38:12–23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27756534/>
 34. Jellyman JK, Cheung CY, Brace RA. Amniotic fluid volume responses to esophageal ligation in fetal sheep: contribution of lung liquid. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2009 [citado el 19 de mayo de 2024];200(3):313.e1-313.e6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19114273/>
 35. Stigter RH, Mulder EJH, Bruinse HW, Visser GHA. Fetal urine production in late pregnancy. *ISRN Obstet Gynecol* [Internet]. el 30 de junio de 2011 [citado el 19 de mayo de 2024];2011:1–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21776399/>
 36. Bird ET, Parker BD, Kim HS, Coffield KS. Caffeine ingestion and lower urinary tract symptoms in healthy volunteers. *Neurourol Urodyn* [Internet]. 2005 [citado el 19 de mayo de 2024];24(7):611–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16167356/>
 37. Shirley DG, Walter SJ, Noormohamed FH. Natriuretic effect of caffeine: assessment of segmental sodium reabsorption in humans. *Clin Sci (Lond)* [Internet]. el 1 de noviembre

- de 2002 [citado el 19 de mayo de 2024];103(5):461–6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12401118/>
38. Gizzo S, Noventa M, Vitagliano A, Dall’Asta A, D’Antona D, Aldrich CJ, et al. An Update on Maternal Hydration Strategies for Amniotic Fluid Improvement in Isolated Oligohydramnios and Normohydramnios: Evidence from a Systematic Review of Literature and Meta-Analysis. *PLoS One* [Internet]. el 1 de diciembre de 2015 [citado el 19 de mayo de 2024];10(12). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26658482/>
 39. Franzago M, Fraticelli F, Stuppia L, Vitacolonna E. Nutrigenetics, epigenetics and gestational diabetes: consequences in mother and child. *Epigenetics* [Internet]. el 4 de marzo de 2019 [citado el 19 de mayo de 2024];14(3):215–35. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30865571/>
 40. Qian J, Chen Q, Ward SM, Duan E, Zhang Y. Impacts of Caffeine during Pregnancy. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. el 1 de marzo de 2020 [citado el 19 de mayo de 2024];31(3):218–27. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31818639/>
 41. Murphy VE, Karmaus W, Mattes J, Brew BK, Collison A, Holliday E, et al. Exposure to Stress and Air Pollution from Bushfires during Pregnancy: Could Epigenetic Changes Explain Effects on the Offspring? *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. el 2 de julio de 2021 [citado el 19 de mayo de 2024];18(14). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34299914/>
 42. Scoville DW, Jetten AM. GLIS3: A Critical Transcription Factor in Islet β -Cell Generation. *Cells* [Internet]. el 1 de diciembre de 2021 [citado el 19 de mayo de 2024];10(12). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34943978/>
 43. Scoville DW, Kang HS, Jetten AM. Transcription factor GLIS3: Critical roles in thyroid hormone biosynthesis, hypothyroidism, pancreatic beta cells and diabetes. *Pharmacol Ther* [Internet]. el 1 de noviembre de 2020 [citado el 19 de mayo de 2024];215. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32693112/>
 44. Rurale G, Marelli F, Duminuco P, Persani L. Glis3 as a Critical Regulator of Thyroid Primordium Specification. *Thyroid* [Internet]. el 1 de febrero de 2020 [citado el 19 de mayo de 2024];30(2):277–89. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31797737/>

45. Wen X, Yang Y. Emerging roles of GLIS3 in neonatal diabetes, type 1 and type 2 diabetes. *J Mol Endocrinol* [Internet]. el 1 de febrero de 2017 [citado el 19 de mayo de 2024];58(2):R73–85. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27899417/>
46. Danielewicz H, Myszczyzyn G, Dębińska A, Myszkal A, Boznański A, Hirnle L. Diet in pregnancy-more than food. *Eur J Pediatr* [Internet]. el 1 de diciembre de 2017 [citado el 19 de mayo de 2024];176(12):1573–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29101450/>
47. Gahr M. [Caffeine, the most frequently consumed psychostimulant: a narrative review article]. *Fortschr Neurol Psychiatr* [Internet]. el 1 de mayo de 2020 [citado el 19 de mayo de 2024];88(5):318–30. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31610604/>
48. American College of Obstetricians. ACOG Committee Opinion No. 462: Moderate caffeine consumption during pregnancy. *Obstetrics and gynecology* [Internet]. agosto de 2010 [citado el 19 de mayo de 2024];116(2 Pt 1):467–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20664420/>

ANEXOS

Anexo 1. Riesgo de sesgo de los estudios individuales

Study	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Williford et al.	-	+	+	+	+	-	+	+
Tajrin et al.	+	X	+	+	-	+	-	-
Ismail et al.	-	+	+	+	+	-	+	+
Abdel et al.	-	+	-	+	+	+	+	+
Schellhas, L et al.	+	X	+	-	+	+	+	-
Lakin, H et al.	+	-	+	+	-	+	+	+
Rohweder, R et al.	-	-	-	+	-	X	+	-
Polinski, KJ et al.	+	-	+	+	+	+	+	+
Alhowail, A y Aldubayan, M	-	-	X	+	-	+	X	-
Soltani S et al.	+	+	-	+	+	+	+	+
Kjersgaard, CL et al.	+	+	+	-	+	+	+	+
Madendag, IC et al.	+	+	-	+	-	+	-	-
Christensen, ZP et al.	+	+	+	-	+	+	+	-
de Andrade, RS et al.	-	+	+	X	-	+	+	X
Agarwal, K et al.	+	-	+	+	+	-	+	-
Ding, Q et al.	-	-	-	+	-	+	+	-
Yue, Y et al.	+	-	+	+	-	+	+	-
Charoenvicha, C et al.	+	-	+	-	+	+	+	+
Kapapa, M et al.	-	X	+	+	+	+	-	-
Mohamed, FA et al.	+	+	+	-	+	+	+	+
Alcorta-García MR et al.	X	-	+	+	-	+	+	X
Wierzejska R et al.	-	+	+	+	-	+	+	+
Kobayashi S et al.	+	+	+	+	-	+	+	+

Domains:

D1: Bias due to confounding.

D2: Bias due to selection of participants.

D3: Bias in classification of interventions.

D4: Bias due to deviations from intended interventions.

D5: Bias due to missing data.

D6: Bias in measurement of outcomes.

D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement

X Serious

- Moderate

+ Low

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

JORGE THOMAS URGILES ROLLAND portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **3040090023** y **KIMBERLY ANIANA RIOS ROMERO** portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1719559484**. En calidad de autores y titulares de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación “**Consumo de cafeína y anomalías congénitas: Revisión sistemática**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconocemos a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizamos además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, **8 de Septiembre de 2025**



Firmado electrónicamente por
**JORGE THOMAS
URGILES ROLLAND**

Validar electrónicamente con FirmasE

F:

JORGE THOMAS URGILES ROLLAND

C.I. 3040090023



Firmado electrónicamente por
**KIMBERLY ANIANA
RIOS ROMERO**

Validar electrónicamente con FirmasE

F:

KIMBERLY ANIANA RIOS ROMERO

C.I. 1719559484