



## Revista Española de Nutrición Humana y Dietética

Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics

### INVESTIGACIÓN – **versión post-print**

**Esta es la versión revisada por pares aceptada para publicación. El artículo puede recibir modificaciones de estilo y de formato.**

### Efectos fisiológicos y cognitivos de la cafeína en la infancia: Revisión sistemática de la literatura

### Physiological and cognitive effects of caffeine in childhood: A systematic review of the literature

**Yeyetzi Citlali Torres-Ugalde<sup>a</sup>, Angélica Romero-Palencia<sup>b,\*</sup>, Alma Delia Román-Gutiérrez<sup>c</sup>.**

<sup>a</sup> Área Académica de Nutrición, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. San Agustín Tlaxiaca, México.

<sup>b</sup> Área Académica de Psicología, Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. San Agustín Tlaxiaca, México.

<sup>c</sup> Área Académica de Química. Instituto de ciencias Básicas e Ingeniería, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Pachuca de Soto, México.

\* angelica\_romero@uaeh.edu.mx

Recibido: 13/04/2020; Aceptado: 06/07/2020; Publicado: 06/08/2020

**CITA:** Torres-Ugalde YC, Romero-Palencia A, Román-Gutiérrez AD. Efectos fisiológicos y cognitivos de la cafeína en la infancia: Revisión sistemática de la literatura. Rev Esp Nutr Hum Diet. 2020; 24(4). doi: 10.14306/renhyd.24.4.1041 [ahead of print]

La Revista Española de Nutrición Humana y Dietética se esfuerza por mantener a un sistema de publicación continua, de modo que los artículos se publiquen antes de su formato final (antes de que el número al que pertenecen se haya cerrado y/o publicado). De este modo, intentamos poner los artículos a disposición de los lectores/usuarios lo antes posible.

*The Spanish Journal of Human Nutrition and Dietetics strives to maintain a continuous publication system, so that the articles are published before its final format (before the number to which they belong is closed and/or published). In this way, we try to put the articles available to readers/users as soon as possible.*

## RESUMEN

**Introducción:** La cafeína es el psicoestimulante más consumido en el mundo. Su uso entre los niños es controvertido, aunque produce un aumento en la actividad cerebral, podría obstaculizar el crecimiento y el desarrollo en los consumidores jóvenes. El objetivo de esta revisión fue identificar cuáles son los efectos físicos y cognitivos del consumo de cafeína por niños.

**Materiales y métodos:** Los detalles del protocolo para esta revisión sistemática se registraron en PROSPERO y se puede acceder a ellos en [www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.asp?ID=CRDXXXXXXXXXX](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRDXXXXXXXXXX). Los motores de búsqueda utilizados, fueron EBSCO, ScienceDirect, Pub Med y Clarivate analytics. Los criterios de elegibilidad fueron sujetos menores de 12 años con ingesta o administración de cafeína que manifestaran cambios físicos o cognitivos.

**Resultados:** Inicialmente, se encontraron 5.453 artículos, de los que se seleccionaron 20 estudios experimentales u observacionales (transversales y longitudinales) para esta revisión, siguiendo la metodología PRISMA.

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos mostraron que el consumo de cafeína en esta población, puede provocar alteraciones en el crecimiento, al producir alteraciones en el ciclo del sueño, debido a que interfiere con la secreción de la hormona del crecimiento. Por otro lado, el rendimiento cognitivo fue mejor en niños con historial de uso de citrato de cafeína en casos de apnea del prematuro. Para las alteraciones psiquiátricas, se encontró evidencia de que la cafeína produce una mejor distribución de la energía cerebral, aunque puede exacerbar la sintomatología en el TDAH y el autismo.

**Palabras clave:** Cafeína; Niño; Preescolar; Lactante; Crecimiento y Desarrollo; Medición de Riesgo.

## ABSTRACT

**Introduction:** Caffeine is the most widely consumed psychostimulant worldwide. Its use among children is controversial: Although it produces an increase in brain activity, it could hamper growth and development in young consumers. The objective of this review was to identify the physical and cognitive effects of caffeine consumption in children.

**Material and methods:** Details of the protocol for this systematic review were registered on PROSPERO and can be accessed at [www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.asp?ID=CRDXXXXXXXXXX](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRDXXXXXXXXXX). The search engines used were EBSCO, ScienceDirect, Pub Med and Clarivate analytics. Eligible subjects were under 12 years of age with intake or administration of caffeine and who manifested physical or cognitive changes.

**Results:** Out of the 5,453 articles initially found, 20 experimental or observational studies (cross-sectional and longitudinal) were selected for this review, following the PRISMA methodology.

**Conclusions:** The results obtained show that the consumption of caffeine in this population could cause alterations in growth, producing alterations in the sleep cycle due to interference in the secretion of growth hormone. On the other hand, cognitive performance was better in children with a history of caffeine citrate use in apnea of prematurity. In paidopsychiatric disorders, evidence was found that caffeine produces a better distribution of brain energy, although it may exacerbate symptoms in ADHD and autism.

**Keywords:** Caffeine; Child; Child, Preschool; Infant; Growth and Development; Risk Assessment.

## **MENSAJES CLAVE**

- El consumo de cafeína en la infancia proviene principalmente de los refrescos de cola.
- No existe un consenso sobre las dosis de cafeína tolerables en la infancia.
- El consumo de cafeína en la infancia se ha relacionado con alteraciones en el ciclo del sueño, que podrían repercutir en el crecimiento y desarrollo.
- La administración de citrato de cafeína durante los primeros días de vida, se ha asociado con un mejor rendimiento cognitivo en edades posteriores.

## INTRODUCCIÓN

La cafeína es el psicoestimulante más consumido en el mundo [1]. Al respecto, La Unión Europea y América del Norte (Estados Unidos y Canadá), disponen de legislaciones sobre la cantidad máxima de consumo de cafeína por niños, así como reglas de etiquetado que son reguladas por el Códex Alimentario Europeo y la FDA (administración de alimentos y medicamentos, por sus siglas en inglés) [2-3]. En estos países, los productos con cafeína disponibles para el consumo por menores se expenden, sobre todo, en los supermercados y restaurantes, especialmente los de comida rápida [4], que se rigen bajo las normativas del país. En contraste, en otro tipo de contextos, no existe una legislación al respecto, lo que acarrea diferencias en la información, estrategias mercadológicas de ventas y consumo asociadas al producto [5]. Por lo tanto, se considera necesario explorar si la literatura actual sobre el tema, proviene de países con legislación sobre el consumo de cafeína o, si por el contrario, deriva de aquellos que no cuentan con normativa, pero que están influenciados por su contexto cultural en el que la ingesta ocurre de manera habitual.

El consumo de cafeína en forma de café, se ha relacionado con efectos benéficos a la salud en adultos en dosis bajas a moderadas (100-300 mg/d). Por ejemplo, se ha observado que puede reducir el riesgo de diabetes tipo 2, enfermedad cardiovascular y algunos tipos de cáncer como el colorrectal [6]. No obstante, su efecto en la población infantil sigue sin ser claro [7].

Las dosis difieren en niños y en adultos. Algunas guías de consumo de cafeína, como las canadienses, sugieren que los niños menores de 12 años, no sobrepasen los 85 mg al día [8]. Algunos autores reportan evidencia que sugiere que los niños menores de 12 años, deberían limitar el consumo de cafeína a 2,5 mg/kg/día debido a que este es el umbral tóxico, lo que se refiere a que si se sobrepasa esta cantidad y se mantiene por un período de tiempo, el alcaloide podría provocar alteraciones en la salud de los niños [9-10]. En otras investigaciones, se ha encontrado una clasificación de acuerdo con la cantidad de cafeína en tres grupos: consumo bajo 1 mg/kg/día, consumo medio 3 mg/kg/día, y consumo alto 5 mg/kg/día [9-11]. Si bien, se cuenta con esta forma de agrupación, son pocos los estudios que abordan los efectos que producen las diferentes dosis a nivel fisiológico [11] y no se han revisado a profundidad los efectos de la cafeína en niños a partir de esta agrupación por cantidad de consumo.

A pesar de no ser un producto recomendable para el consumo en la infancia de acuerdo con Bramstedt [12], Warzak [13] y James [14], diversos estudios dan cuenta de que el consumo en niños

es real. Las principales fuentes de cafeína en esta etapa del desarrollo son: los refrescos de cola (50% de la ingesta total) [15], algunas golosinas como las barras de chocolate y las bebidas energéticas (con un incremento en su consumo del 6% en la última década) [16-19].

El inicio de exposición de los niños a la cafeína, puede suceder desde el momento de la concepción a través de la placenta [20], durante el nacimiento ante circunstancias específicas de salud, o bien a lo largo de la infancia. No obstante, los efectos que produce *a posteriori*, no están bien establecidos debido a la dificultad de controlar las variables extrañas [21-22]. Al respecto, se considera necesario indagar en la literatura cuáles son los efectos cognitivos y fisiológicos en diferentes períodos de la niñez y en condiciones patológicas particulares como la apnea y alteraciones paidopsiquiátricas.

Por ejemplo el citrato de cafeína, se administra como parte del tratamiento de la apnea del prematuro [23], que es un desorden del desarrollo que produce hipoxemia y sus consecuentes efectos adversos. Existe evidencia que indica que su administración puede reducir la aparición de secuelas neurológicas y trastornos del movimiento en edades posteriores [24-28]. No obstante, no se ha encontrado evidencia sobre la existencia de efectos adversos derivados de la administración de este tratamiento.

Otro ejemplo de administración de cafeína como apoyo a algún tratamiento médico, sucede en el Trastorno de Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH). La literatura reporta que podría existir una mejora significativa en los síntomas propios de la patología [29-31]. Sin embargo, no se ha hallado evidencia del efecto de la cafeína en otro tipo de alteraciones paidopsiquiátricas. Por tanto, se considera pertinente ahondar más en los efectos del alcaloide en diversos tipos de alteraciones paidopsiquiátricas, debido a que el costo-beneficio a nivel fisiológico, no está bien esclarecido en este tipo de alteraciones.

En otro orden de ideas, cuando el consumo de cafeína por niños es de forma incidental (es decir, que no forma parte de ningún tratamiento médico), se convierte en un asunto controversial. Por un lado, existen estudios que muestran alteraciones en el crecimiento y desarrollo, tales como: síndromes serotoninérgicos, deficiencias de absorción de hierro y pérdida de peso [12, 32-33] y por otro, existen artículos que reportan efectos que podrían considerarse positivos como: incremento del rendimiento físico y mental, así como efectos neuroprotectores [12, 33-34]. Los trabajos citados previamente, son investigaciones originales que se desarrollaron en contextos controlados y no se especifican las características de cada población estudiada, por lo que se considera

necesaria mayor evidencia al respecto de cada postura, que tenga como fundamento la revisión de un conjunto de pruebas científicas de calidad.

Por esta razón, los objetivos de esta revisión sistemática de la literatura, son: identificar cuáles son los efectos físicos del consumo de cafeína por niños. Asimismo, se intenta identificar cuáles son los efectos cognitivos a largo plazo de la administración de cafeína durante los primeros días de vida como tratamiento para la apnea del prematuro. Finalmente, se desea comparar los efectos del consumo de cafeína en niños con y sin alguna patología paidopsiquiátrica asociada

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

Los detalles del protocolo para esta revisión sistemática se registraron en PROSPERO y se puede acceder a ellos en [www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display\\_record.asp?ID=CRDXXXXXXXXXXXX](http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.asp?ID=CRDXXXXXXXXXXXX).

Este trabajo utilizó el método PRISMA para revisiones sistemáticas de la literatura, adaptadas de Moher y cols. [35].

### **Criterios de elegibilidad**

Se incluyeron estudios experimentales y observacionales (transversales y longitudinales) que trataran cualquier aspecto relacionado con los cambios fisiológicos y cognitivos, producidos por la cafeína, publicados del 2010 al 2020. El idioma que se prefirió, fue el inglés y el español.

Solamente se consideraron trabajos experimentales en humanos publicados en revistas incluidas en Journal Citation Report (JCR).

Se omitieron los estudios en sujetos mayores de 12 años, así como revisiones, metaanálisis y trabajos antiguos.

### **Fuentes de información**

Se utilizaron cuatro motores de búsqueda en: EBSCO, ScienceDirect, PubMed y Clarivate analytics, seleccionados debido a su relevancia, ya que sus publicaciones poseen un factor de alto impacto.

### **Búsqueda de información**

Se realizó de enero a febrero de 2020.

Los términos de búsqueda, combinación y acrónimos, fueron a partir de DeCS, como se expresa a continuación:

- Primer nivel: Caffeine
- Segundo nivel: children, childhood
- Tercer nivel: effects, symptoms, physiological changes, pathology
- Cuarto nivel: ADHD, cognition, cognitive evaluation, neuropsychology, executive functions, newborns, growth and development.



El límite inferior de la búsqueda de información fue el año 2010, mientras que el límite superior fue el año 2020, considerando que los artículos publicados en este rango, fueron de mayor relevancia para esta revisión.

### **Selección de estudios**

Se realizó a través de dos revisores independientes, mediante la búsqueda de las palabras clave referidas en los cuatro motores de búsqueda mencionados en el apartado de fuentes de información. Posteriormente, se excluyeron experimentos en animales. De acuerdo con Ferreira [36], la unidad de análisis en las revisiones sistemáticas son los estudios originales primarios, por lo que en esta revisión se excluyeron editoriales, cartas al editor, comunicados breves, metaanálisis y otras revisiones sistemáticas. Después, se realizó una revisión cruzada manual para eliminar los informes duplicados y que no fueran artículos científicos. Finalmente, se procedió a hacer una última revisión y se excluyeron aquellos trabajos que no cumplieron con la puntuación mínima de la calidad, emitida por ambos revisores.

Los criterios de inclusión y de eliminación que condujeron a la selección de los trabajos incluidos en esta revisión sistemática, se describen en la Tabla 1.

**Tabla 1. Criterios de inclusión y de eliminación de los artículos incluidos en la revisión sistemática.**

<b>Variables</b>	<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de eliminación</b>
Edad	0-12 años	No cumplir con el puntaje mínimo establecido (17) para la evaluación de la calidad.
Población	Humanos	
Diseño	Transversales o longitudinales	
Instrumentos	Válidos y confiables	
Período	2010-2020	
Tipo de estudio	Artículos de revistas científicas	

## Recopilación de datos

Se diseñó una base de datos de extracción que permitió analizar la metodología, los resultados, la discusión y las conclusiones empleadas en cada uno de los trabajos seleccionados. Una vez que se obtuvo la información, se sintetizó, comparó y contrastó cualitativamente entre los artículos.

## Evaluación de la calidad

Para la evaluación de la calidad de los artículos incluidos en esta revisión, se tomaron como base algunos aspectos de la guía MOOSE para meta-análisis y revisiones sistemáticas de estudios observacionales [37]. Por las características de los estudios analizados, se designaron 11 ítems de evaluación tomados de Schloim y cols. [38] y Reale y cols. [39], para conocer los siguientes conceptos referentes a la calidad de los reportes en cuanto a la introducción, métodos, resultados y discusión:

1. ¿El estudio fue claro y relevante en lo que buscaba hacer y se presentó coherentemente en la introducción?
2. ¿Se presentaron claramente los objetivos?
3. ¿Las personas seleccionadas para participar en el estudio fueron representativas para la población objetivo?
4. ¿El tamaño de la muestra fue suficiente?
5. ¿El diseño del estudio, fue el adecuado para el objetivo?
6. ¿Las variables fueron representativas?
7. ¿Se establecieron con claridad los resultados a medir?
8. ¿Se demostró que las herramientas de recolección de datos eran válidas y confiables?
9. ¿Se midió la consistencia de la intervención realizada?
10. ¿El análisis y la interpretación de los resultados fue acorde con el objetivo del estudio?
11. ¿La discusión, conclusiones y recomendaciones se fundamentaron en los datos analizados?

Para poder calificar cada uno de los ítems, se utilizó una escala tipo Likert con valores de 0=no, 1=en parte, y 2=sí. La puntuación máxima obtenida fue de 22 puntos y en esta revisión se incluyeron únicamente aquellos documentos con una calificación de 17 o más puntos, como los hicieron los autores arriba citados [37-38].

### **Evaluación del riesgo de sesgo**

Además de la evaluación de la calidad de los reportes, se realizó la evaluación del riesgo de sesgo de cada uno de los estudios incluidos. Para tal efecto, se utilizó el EPHPP (Effective Public Health Practice Project Quality Assessment Tool) [40], debido a que permite la evaluación de una variedad de diseños de estudios, tales como estudios clínicos aleatorizados, pre y post test y estudios de casos y controles, por lo que adaptó mejor a los objetivos de nuestra revisión.

Los parámetros que se analizaron con la ayuda de la herramienta seleccionada, fueron:

- (a) sesgo de selección
- (b) diseño del estudio
- (c) factores de confusión
- (d) métodos de cegamiento
- (e) métodos de recolección de datos
- (f) Retiros/abandonos de la intervención

El análisis de cada uno de los incisos, permitió dar una calificación de la calidad como débil, moderada o fuerte [40].

La evaluación de cada estudio, se realizó por dos revisores diferentes. Al finalizar las evaluaciones, se compararon los resultados de cada revisor y se solicitó la ayuda de un tercer revisor en los casos en los que hubo duda sobre la calificación.

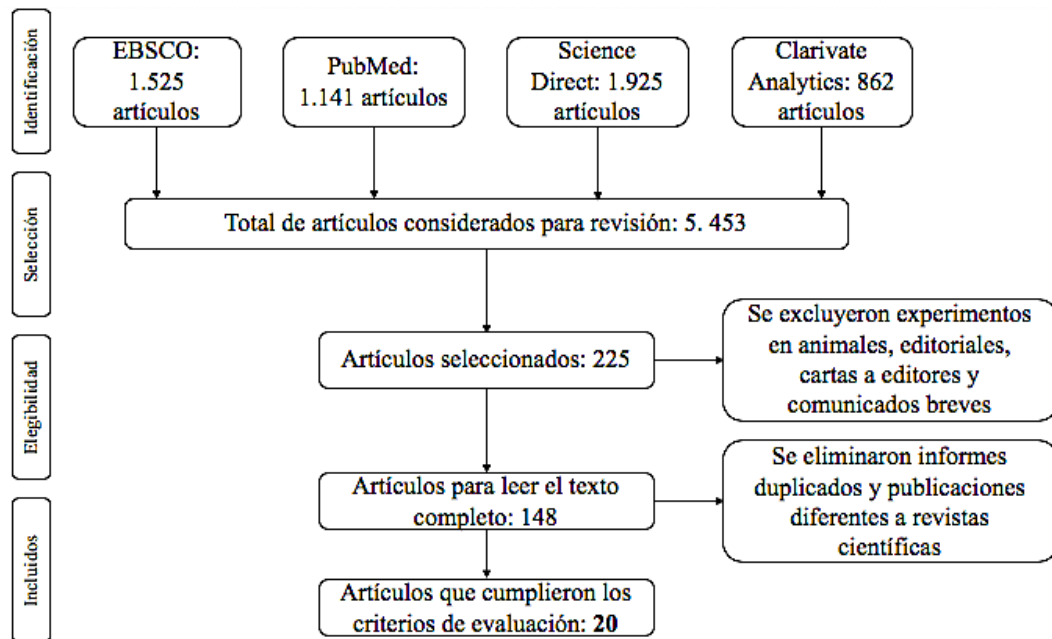
Las calificaciones de la evaluación del riesgo de sesgo, se muestran en la [Tabla MA1](http://www.renhyd.org/index.php/renhyd/article/view/1041/635) (<http://www.renhyd.org/index.php/renhyd/article/view/1041/635>).

## RESULTADOS

### Resultados de búsqueda

Se encontraron un total de 5.453 artículos: 1.525 en EBSCO; 1.141 en PubMed; 1.925 en Science-Direct y 862 en Clarivate Analytics (Figura 1).

**Figura 1.** Proceso de inclusión de artículos según PRISMA.



Posteriormente, se excluyeron experimentos en animales, editoriales, cartas a editores y comunicados breves, y se conservaron 255 artículos. Después de una verificación cruzada manual, se eliminaron los informes duplicados, así como publicaciones que no fueran de revistas científicas y se obtuvieron 148 artículos. 22 trabajos, cumplieron con los criterios de inclusión. Finalmente, se excluyeron 2 artículos que no cumplieron con el puntaje mínimo requerido en la evaluación de la calidad de los artículos, resultando en 20 artículos integrados a esta revisión sistemática de la literatura.

Los 20 artículos analizados, fueron trabajos observacionales y experimentales, que observaron los efectos del consumo de cafeína en alguno de los siguientes temas:

1. Efectos físicos durante el crecimiento
2. Efectos cognitivos en el desarrollo
3. Efectos de la cafeína en niños con alguna patología psiquiátrica.

Como se puede observar en la [Tabla MA1](#), los países de donde se obtuvo información de calidad sobre el consumo de cafeína en la infancia, son: EE.UU. (8 artículos), Australia (7 artículos), India (2 artículos), Holanda (1 artículo), Canadá (1 artículo) y Corea (1 artículo).

Por otro lado, se puede observar en la misma [Tabla MA1](#), que las dosis administradas varían de investigación en investigación. Se puede apreciar que la mayoría de los artículos presenta sus resultados con dosis que varían en cada uno.

### **Evaluación de la calidad metodológica**

Para evaluar la calidad metodológica de esta revisión sistemática de la literatura, se utilizó la lista de chequeo AMSTAR (*Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews*). Esta evaluación se realizó sobre los resultados finales de nuestra revisión. Se utilizó una lista de chequeo [41] que considera los criterios de inclusión, la realización de un protocolo, el diseño del estudio, las estrategias de búsqueda, la extracción de datos, la evaluación del riesgo de sesgo, las fuentes de financiamiento, la heterogeneidad del estudio, entre otros. La página mencionada califica de manera automática y la calificación que arrojó para esta revisión sistemática fue de un nivel de confianza alto.

### **Efectos físicos de la cafeína**

Se analizaron 4 artículos de diseño transversal [42-45], que trataron sobre alteraciones en el ciclo del sueño que podrían ser causados por la cafeína. Se observaron los efectos producidos en

un total de 1,221 infantes de 5 a 15 años, con un consumo aproximado de 50 a 250 mg de cafeína al día (de una a cinco latas de refrescos de cola [42-45]). Los instrumentos utilizados, fueron cuestionarios sobre la frecuencia de consumo de cafeína, sobre la calidad del sueño, sobre el comportamiento diurno, así como estudios médicos y pruebas de latencia múltiple del sueño. Los resultados obtenidos de estos estudios fueron que la cafeína puede retrasar el inicio del sueño cuatro minutos cada noche [44], así como que puede reducir hasta 15 minutos el tiempo total del ciclo del sueño por noche [43], sobre todo cuando se asocia con otros factores como el uso de algún dispositivo electrónico.

En el mismo orden de ideas, Watson y cols. [45], reportaron que el alcaloide podría estar directamente relacionado con trastornos del sueño, como el insomnio. No obstante, Cielo y cols. [46], indicaron que la cafeína no eleva la incidencia de otro tipo de trastornos del sueño, particularmente del síndrome de piernas inquietas (SPI).

Finalmente en el estudio de Turley y cols. [11], se reportaron los efectos de diferentes dosis de cafeína (baja= 1 mg/kg, media= 3 mg/kg y alta= 5 mg/kg) durante el ejercicio anaeróbico de un grupo de 26 niños, todos hombres, de 8 a 10 años. Los resultados que obtuvieron fueron que las dosis bajas de cafeína, no afectan el rendimiento físico de los menores en ningún parámetro. Mientras que las dosis medias y altas, provocaron incremento de la fuerza y del rendimiento físico en este grupo de niños.

### **Efectos cognitivos a largo plazo de la administración de cafeína**

En esta sección, se analizaron 11 artículos que pusieron de manifiesto los efectos cognitivos a largo plazo de la administración de citrato de cafeína en 9.150 niños menores de 12 años con historial de apnea del prematuro. Siete trabajos fueron controles aleatorizados [23-25,27,47-49], un ensayo retrospectivo [28], dos cohortes [50-51] y un estudio longitudinal [26]. Los resultados generales obtenidos, fueron que la cafeína:

1. Mejora el desarrollo de la materia blanca y extracción de oxígeno cerebral [24,49].
2. Reduce la tasa de deterioro cognitivo [25,46].
3. Reduce la aparición de alteraciones en la coordinación y motoras [23,26].
4. No produce alteraciones en el ciclo del sueño en edades posteriores, cuando se administra como parte del tratamiento de la apnea del prematuro [27].



5. Aumenta el rendimiento cognitivo, así como la organización motora, espacial y perceptual [48-49,51].

En otro estudio, Manley y cols. [28] reportaron que la presencia de por lo menos tres de los siguientes cuatro factores sociales de ventaja: educación materna y paterna avanzada, empleo de los cuidadores y que ambos padres habitaran en el mismo hogar, en niños con historial de administración de citrato de cafeína por apnea, puede generar un incremento promedio de 11 puntos en pruebas cognitivas en comparación con aquellos niños que no las tuvieron.

En el estudio longitudinal realizado por Doyle y cols. [26], en donde se siguieron hasta los 5 años a 1.433 niños con antecedentes de apnea, encontraron que la tasa de alteraciones motoras fue menor en aquellos con tratamiento de citrato de cafeína en comparación con el placebo.

### **Efectos de la cafeína en patologías paidopsiquiátricas**

Barry y cols. [31], indicaron que la alteración en el despertar observado en el TDAH, podría ser el resultado de dos circunstancias específicas: 1. un defecto en la vía de distribución de energía; y 2. una alteración en el sistema de excitación. Los autores observaron mejoría en la distribución energética cerebral cuando su población consumió cafeína en comparación con el placebo.

En el mismo sentido, Kim y cols. [52], encontraron que el consumo de refrescos de cola (con cafeína), considerados como productos “no saludables”, incrementa la aparición de síntomas de TDAH.

Finalmente, Priyadarsini y cols. [53], encontraron que el consumo de cafeína estaba directamente relacionado con el incremento de trastornos del sueño en población con trastornos del espectro autista.

## DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática de la literatura, se encontraron inicialmente 5.453 artículos sobre los efectos de la cafeína en niños, de los cuáles 21 cumplieron con los criterios de inclusión y la evaluación de calidad aplicada. En los artículos descartados, se evidenciaron algunos de los siguientes problemas metodológicos:

1. Los efectos del consumo de cafeína en menores, no eran claros.
2. No consideraron los diferentes procesos metabólicos entre niños y adultos.
3. Las muestras fueron pequeñas.
4. No especificaban el proceso de aleatorización.
5. Los instrumentos que utilizaron no fueron válidos y/o confiables.

Asimismo, los estudios que sí se incluyeron en esta revisión, presentaron ciertas dificultades que se reflejaron en la disminución de puntos de su evaluación de calidad. Por ejemplo: son pocos los estudios que reportaron suficiente variabilidad en la muestra, ya que la mayoría fue realizado en población de países de primer mundo como EE.UU. (8 artículos), Australia (7 artículos), Canadá (1 artículo) y Holanda (1 artículo), como se puede observar en la [Tabla MA1](#). Dada la poca variabilidad de las muestras, es difícil conocer si las cuestiones socioculturales realmente influyen en los patrones de consumo de la cafeína. Por tanto, se considera necesaria mayor investigación en otro tipo de escenarios, en otras poblaciones (latinos, por ejemplo) y en otros países.

Para lograr la evaluación del riesgo de sesgo, se utilizó como herramienta el EPHPP, por ser el instrumento que se adaptaba mejor a las características metodológicas de los trabajos incluidos en esta revisión. Los parámetros específicos que se analizaron para lograr esta calificación, fueron el sesgo de selección, el diseño del estudio, los factores de confusión, los métodos de cegamiento, los métodos de recolección de datos y los retiros/abandonos de la intervención.

De las 20 investigaciones analizadas, 16 tuvieron una calificación de calidad fuerte. Las cuatro restantes [45-46,50,53], lograron una calificación moderada. Dos de estos estudios [45-46], corresponden a los efectos fisiológicos, uno [50] versa sobre los efectos cognitivos de la cafeína, y uno más [53], trata sobre los efectos del alcaloide en los trastornos psicopatológicos.

En todos los casos de los trabajos que obtuvieron una calificación moderada, la causa fue el diseño de los estudios. Específicamente, que no manifestaron con claridad el proceso de aleatorización de sus estudios o no describieron el método empleado. Además, los evaluadores de calidad

de esta revisión, consideraron que uno de los artículos [53] no contaba con la suficiente heterogeneidad de su muestra.

Por tanto, se considera necesario que en investigaciones futuras de este tipo, se incluyan poblaciones suficientemente aleatorizadas y heterogéneas para que se puedan generalizar los resultados o que puedan ser aplicables en distintas circunstancias.

En este trabajo, se encontraron 15 artículos publicados en el período de tiempo seleccionado, que son revisiones asociadas a cafeína, que se excluyeron dando cuenta de que la evidencia experimental reportada, es poca. Se piensa que la disminución en el número de artículos experimentales, podría ser debida a las actualizaciones en normas éticas, que impiden la administración de cafeína a los menores de edad. Podría resultar enriquecedor, la realización de trabajos experimentales, tomando como base la cantidad de cafeína que consumen los niños a través de las fuentes ya mencionadas. Asimismo, se podría acortar la brecha al hacer comparaciones con las diferentes dosis consumidas en esta población.

Además, el diseño de los estudios observacionales, fue en su mayoría de corte transversal. Únicamente se analizó un estudio longitudinal [26], por lo que no fue posible conocer los efectos de la cafeína a largo plazo en la fisiología de los niños con suficiente evidencia. Se considera una fuente de oportunidad, la realización de más estudios longitudinales sobre los efectos de la cafeína tanto a nivel perceptual y motor, como en otros parámetros, incluidos los metabólicos, en niños.

Por otro lado, en esta revisión sistemática se excluyeron los estudios que trataran de la exposición a la cafeína en útero, debido a que se consideró que el poco control experimental sobre las variables extrañas, podría ser un factor de sesgo en los resultados en los escolares. No obstante, las autoras de esta revisión consideran que los trabajos descartados sobre el tema [20-22], podrían ser analizados para futuras investigaciones.

Esta revisión, permitió evidenciar que los niños que consumen cafeína, podrían tener efectos fisiológicos, con probable alteración en su crecimiento y desarrollo [42-46].

Partiendo de lo cual, se observa necesario una normativa de regulación de venta de estos productos entre la población infantil. El grueso de los resultados disponibles el día de hoy, viene de los países donde hay una reglamentación y contextos específicos para expender productos con cafeína y hace falta en otros donde la legislación es más laxa y el consumo de cafeína se puede dar en múltiples situaciones, como Latinoamérica.

Como consecuencia de la poca literatura encontrada sobre los patrones de consumo de cafeína por niños en Latinoamérica, así como a que los artículos analizados son desarrollados, en su mayoría, en países anglosajones [11,23-28,31,42-47,49,51], se dificulta conocer cuál es la postura de investigación de los países donde no existe regulación sobre la ingesta o si existe investigación formal al respecto. El desconocimiento sobre el tema, podría repercutir en la toma de decisiones sobre los alimentos que se les proporcionan a los infantes. Además, el sesgo podría estar influenciado por las estrategias mercadológicas implementadas para el expendio de productos con cafeína y las normas y legislaciones disponibles [2,3].

Otra problemática identificada aquí, fue la poca diferenciación entre las distintas dosis de consumo. Si bien es cierto que algunos autores, marcaron una pauta para poder clasificar el consumo como bajo, medio y alto [8-11], no se encontró una correspondencia entre estos niveles y los efectos que producen, por lo que no se pudo realizar alguna comparación.

Esta revisión sistemática permitió la clasificación de los efectos producidos por la cafeína en tres bloques: fisiológicos durante el crecimiento, cognitivos a largo plazo cuando se administra durante los primeros días de vida y en paidopsiquiatría. La mayor evidencia sobre los efectos fisiológicos durante el crecimiento analizado, está relacionada con las alteraciones en el ciclo del sueño que provoca el alcaloide, debida a la relación que existe entre la liberación de la hormona del crecimiento durante las primeras horas de la noche, y un adecuado crecimiento ponderal y desarrollo físico de los menores.

De esta manera, se podría evidenciar que cualquier sustancia que altere el ciclo de sueño en la infancia, podría interferir con la liberación de la hormona del crecimiento [54]. Los resultados obtenidos en este contexto, mostraron que la cafeína puede retrasar el inicio del ciclo del sueño, acortar el tiempo total del ciclo y provocar trastornos del sueño que pueden interrumpir el mismo [42-44].

En otro orden de ideas, se sabe que la cafeína es un ergogénico, por lo que puede aumentar la resistencia física de los consumidores, incluidos los niños, como se pudo observar en el estudio realizado por Turley y cols. [11], sobre los efectos que produce el alcaloide en el ejercicio anaeróbico. Si bien es cierto que la ingesta de cafeína a dosis moderadas y altas provocó el aumento de la fuerza y el rendimiento físico, en su estudio no se consideraron otros marcadores fisiológicos o bioquímicos que permitieran conocer algún tipo de alteración como el estrés oxidativo o daño tisular que puede producir el consumo de cafeína a estas dosis. Por tal razón, se considera necesari-

ria mayor investigación sobre los efectos fisiológicos, tisulares y oxidativos que pueden producir las distintas dosis de cafeína.

Desde otra perspectiva, se revisaron artículos sobre la exposición de cafeína en los primeros días de vida. El citrato de cafeína se utiliza con frecuencia como tratamiento de la apnea del prematuro. Se pudo observar que los niños que recibieron tratamiento con cafeína, tuvieron un rendimiento cognitivo, motor y perceptual, mejor en comparación con los niños que recibieron placebo. Asimismo, se analizó un estudio [46], que evidenció que el tratamiento con el citrato no es un factor de riesgo para el desarrollo de alteraciones en el ciclo del sueño en etapas posteriores. No obstante, se considera necesaria mayor investigación sobre otros efectos adversos que se podrían presentar en el desarrollo cognitivo en los niños con antecedente de apnea del prematuro y que fueron tratados con cafeína.

Cabe resaltar, que los efectos observados cuando se administra cafeína al nacimiento, difieren con los que se producen cuando la cafeína se ingiere de manera intencional en etapas escolares, como lo reportó Marcus y cols. [27]. En su estudio, los autores evidenciaron que la cafeína que se administra para la apnea del prematuro no afecta la calidad del sueño en niños de 5-12 años de edad, como sí ocurre con la ingesta ya mencionada, por lo que se puede considerar segura.

Para continuar con los efectos de la cafeína administrada en los prematuros, Manley y cols. [28], reportaron que existen otros factores de índole social, que se relacionan con la mejora cognitiva que produce el alcaloide. Por ejemplo: educación materna y paterna avanzada, empleo de los cuidadores y que ambos padres habitaran en el mismo hogar. No obstante, los autores no especificaron en su estudio, si estos mismos factores sociales, podrían mejorar el rendimiento cognitivo en niños sin el antecedente de la apnea del prematuro, por lo que se considera una brecha de información que requiere ser analizada a profundidad en otro tipo de estudios.

Con respecto a los efectos de la cafeína en condiciones médicas psiquiátricas, en esta revisión se analizó lo que ocurre en el TDAH y el autismo. Los reportes de la administración de cafeína en el TDAH, son mayores. Los estudios que cumplieron con la inclusión en esta revisión, son escasos, probablemente debido a los avances en materia ética sobre la administración del alcaloide a menores de edad. En el estudio de Barry y cols. [31] se encontró que la cafeína mejora la distribución de energía cerebral. No obstante el estudio de Kim y cols. [52] y Priyadarsani y cols. [53], revelaron que el alcaloide puede exacerbar los síntomas del TDAH y del autismo, lo que abre una ventana al debate sobre las fuentes de ingesta y los diferentes efectos que producen.

Las autoras de esta revisión, consideran necesaria mayor investigación sobre el impacto que tiene el consumo voluntario del alcaloide en las patologías paidopsiquiátricas en ambientes no controlados.

## **CONCLUSIONES**

Los trabajos incluidos en esta revisión sistemática de la literatura, permitieron evidenciar que los efectos producidos por el consumo de cafeína en la infancia, se pueden diferenciar en físicos, cognitivos y en patologías paidopsiquiátricas, principalmente en los contextos anglosajones en donde existe una mayor producción científica y regulación al respecto. Cuando la ingesta ocurre de manera voluntaria durante la edad escolar, podría mermar su crecimiento físico y desarrollo mental, aunque aún no se ha llegado a un consenso sobre cuáles son las dosis de bajo, medio y alto riesgo para los niños. Por otro lado, cuando se administra el alcaloide como parte del tratamiento de la apnea del prematuro, produce un mejor desempeño cognitivo a nivel perceptual, motor e intelectual, a largo plazo. En el caso de las alteraciones paidopsiquiátricas, existe evidencia de que mejora la distribución energética cerebral. No obstante, existen variaciones de los efectos dependientes de la dosis, la fuente de ingesta, o vía de administración.

## **CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA**

Todas las autoras de este trabajo (YCTU, ARP y ADRG) han participado en la concepción y el diseño, en la adquisición e interpretación de los datos que ha dado como resultado el presente artículo; han participado en la redacción del texto y en las revisiones realizadas; y, finalmente, han aprobado la versión presentada.

## **FINANCIACIÓN**

La realización de esta investigación se financió por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) a través de la Beca Nacional de Inversión en el Conocimiento número 473178. El único rol del financiador de la revisión, fue otorgar la beca para estudios de posgrado a la primera autora de esta revisión. Se declara que no hubo ningún otro tipo de injerencia financiera.

## **AGRADECIMIENTOS**

Torres-Ugalde agradece al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por la Beca Nacional de Inversión en el Conocimiento.

## **CONFLICTO DE INTERESES**

Las autoras expresan que no existen conflictos de interés al redactar el manuscrito.

## REFERENCIAS

- (1) Ali F, Rehman H, Babayan Z, Stapleton D, Joshi DD. Energy drinks and their adverse health effects: A systematic review of the current evidence. *Postgrad Med*. 2015: 308-22.
- (2) EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2015. Scientific Opinion on the safety of caffeine. *EFSA Journal*. 2015;13(5):4102, 120 pp.
- (3) Mitchell DC, Knight CA, Hockenberry J, Teplansky R, Hartman TJ. Beverage caffeine intakes in the U.S. *Food Chem Toxicol*. 2014; 63:136-142.
- (4) Drewnowski A, Rehm CD. Sources of Caffeine in Diets of US Children and Adults: Trends by Beverage Type and Purchase Location. *Nutrients*. 2016:1-13.
- (5) Pollard CM, McStay CL, Meng X. Public concern about the sale of high-caffeine drinks to children 12 years or younger: An Australian regulatory perspective. *BioMed Res Int*. 2015: -8.
- (6) Gökçen BB, Şanlıer N. Coffee consumption and disease correlations. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017: 1-13.
- (7) Higdon JV, Frei B. Coffee and health: A review of recent human research. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2006: 101-23.
- (8) Ruxton C. Health aspects of caffeine: benefits and risks. *Nurs Stand*. 2009; 24 (9): 41-48.
- (9) Ruxton CHS. The suitability of caffeinated drinks for children: A systematic review of randomised controlled trials, observational studies and expert panel guidelines. *J Hum Nutr Diet*. 2013; 27:342-57.
- (10) Seifert SM, Seifert SA, Schaechter JL, Bronstein AC, Benson BE, Hershorin ER, et al. An analysis of energy-drink toxicity in the National Poison Data System. *Clin Toxicol*. 2013; 51(7): 566-74.
- (11) Turley K, Eusse P, Thomas M, Townsend JR, Morton AB. Effects of Different Doses of Caffeine on Anaerobic Exercise in Boys. *Pediatr Exerc Sci*. 2015; 27:1-22. DOI: 10.1123/pes.2014-0032.
- (12) Bramstedt, K. A. Caffeine Use by Children: The Quest for Enhancement. *Subst Use Misuse*. 2007; 42:1237-51.
- (13) Warzak WJ, Evans S, Floress MT, Gross AC, Stoolman S. Caffeine Consumption in Young Children. *J Pediatr*. 2011; 158(33):508-9.
- (14) James JE, Kristjansson AL, Sigfusdottir ID. A Gender-Specific Analysis of Adolescent Dietary Caffeine, Alcohol Consumption, Anger, and Violent Behavior. *Subst Use Misuse*. 2014:1-11.
- (15) Verster JC, Kuening J. Caffeine intake and its sources: A review of national representative studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018: 1250-59.



- (16) Heckman MA, Weil J, Gonzalez de Mejia E. Caffeine (1, 3, 7-trimethylxanthine) in Foods: A Comprehensive Review on Consumption, Functionality, Safety, and Regulatory Matters. *J Food Sci.* 2010:77-87.
- (17) Fitt E, Pell D, Cole D. Assessing caffeine intake in the United Kingdom diet. *Food Chem.* 2013; 421-26.
- (18) Ahluwalia N, Herrick K. Caffeine Intake from Food and Beverage Sources and Trends among Children and Adolescents in the United States: Review of National Quantitative Studies from 1999 to 2011. *Adv Nutr.* 2015:102-11.
- (19) Branum AM, Rossen LM, Schoendorf KC. Trends in caffeine intake among US children and adolescents. *Peds.* 2014:386-93.
- (20) Galéra C, Bernard JY, Van der Waerden J, Bouvard MP, Lioret S, Forhan A, et al. Prenatal caffeine exposure and child intelligence quotient at age 5.5 years: The eden mother-child cohort. *Biol Psychiatry.* 2015; 80(9):1-20.
- (21) Modzelewska D, Belloco R, Elfvin A, Brantsæter AL, Meltzer HL, Jacobsson B, et al. Caffeine exposure during pregnancy, small for gestational age birth and neonatal outcome – results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019; 19(80):1-11.
- (22) Wierzejska R, Jarosz M, Wojda B. Caffeine Intake During Pregnancy and Neonatal Anthropometric Parameters. *Nutrients.* 2019; 11 (806):1-9.
- (23) Schmidt B, Roberts RS, Anderson PJ, Asztalos EV, Constantini L, Davis PG, et al. Academic Performance, Motor Function, and Behavior 11 Years After Neonatal Caffeine Citrate Therapy for Apnea of Prematurity. An 11-Year Follow-up of the CAP Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2017:E1-10.
- (24) Doyle LW, Cheong J, Hun RW, Lee KJ, Thompson DK, Davis PG, et al. Caffeine and Brain Development in Very Preterm Infants. *Ann Neurol.* 2010; 68(5):734-42.
- (25) Gray PH, Flenady VJ, Charles BG, Steer PA. Caffeine citrate for very preterm infants: Effects on development, temperament and behaviour. *J Paediatr Child Health.* 2011; 47(4):167-72.
- (26) Doyle LW, Schmidt B, Anderson PJ, Davis PG, Moddemann D, Grunau RE, et al. Reduction in Developmental Coordination Disorder with Neonatal Caffeine Therapy. *J Peds.* 2014; 165(2):356-59.

- (27) Marcus CL, Meltzer LJ, Roberts RS, Traylor J, Dix J, D'Ilario J, et al. Long-Term Effects of Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity on Sleep at School Age. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(7):791-799.
- (28) Manley BJ, Roberts RS, Doyle LW, Schmidt B, Anderson PJ, Barrington KJ, et al. Social Variables Predict Gains in Cognitive Scores across the Preschool Years in Children with Birth Weights 500 to 1250 Grams. *J Pediatr.* 2015; 166:870-6.
- (29) Temple JL. Caffeine use in children: What we know, what we have left to learn, and why we should worry. *Neurosci BioBehav R.* 2009; 33:793-806.
- (30) Barry RJ, Clarke AR, Johnstone SJ, Brown CR, Bruggemann JM, van Rijbroek I. Caffeine effects on resting-state arousal in children. *Int J Psychophysiol.* 2009; 73(3):355-61.
- (31) Barry RJ, Clarke AR, McCarthy R, Selikowitz M, MacDonald B, Dupuy FE. Caffeine effects on resting-state electrodermal levels in AD/HD suggest an anomalous arousal mechanism. *Biol Psychol.* 2012;89(3):606-8.
- (32) Martínez-Salgado H, Casanueva E, Rivera-Dommarco J, Viteri FE, BourgesRodríguez H. La deficiencia de hierro y la anemia en niños mexicanos. Acciones para prevenirlas y corregirlas. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2008: 86-99.
- (33) Shrestha B, Jawa G. Caffeine citrate - Is it a silver bullet in neonatology? *Pediatrics and Neonatology.* 2017; 59: 391-97.
- (34) Seifert SM, Schaechter JL, Hershorin ER, Lipshultz SE. Health Effects of Energy Drinks on Children, Adolescents, and Young Adults. *Peds.* 2011: 511-29.
- (35) Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, grupo PRISMA. Ítems de referencia para publicar Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis: La Declaración PRISMA. *Rev Esp Nutr Hum Diet.* 2014; 18(3):172-181.
- (36) Ferreira GI, Urrutia G, Alonso-Coello P. Revisiones sistemáticas y metaanálisis: bases conceptuales e interpretación. *Rev Esp Cardiol.* 2011; 64(8):688-696.
- (37) Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Metaanalysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Metaanalysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA* 2000;283:2008-12.
- (38) Schloim N, Edelson RL, Martin N, Hetherington MM. Parenting Styles, Feeding Styles, Feeding Practices, and Weight Status in 4-12 Year-Old Children: A Systematic Review of the Literature. *Front Psychol.* 2015; 6(1849):1-20.

- (39) Reale S, Hamilton J, Akparibo R, Hetherington MM, Cecil JE, Caton SJ. The effect of food type on the portion size effect in children aged 2-12 years: A systematic review and meta-analysis. *Appetite*. 2019; 137:47-61.
- (40) Armijo-Olivo S, Stiles CR, Hagen NA, Biondo PD, Cummings GG. Assessment of study quality for systematic reviews: a comparison of the Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool and the Effective Public Health Practice Project Quality Assessment Tool: methodological research. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. 2010; 18(2012):12-18.
- (41) Amstar.ca [Internet]. Canadá: Beverley Julia Shea; 2017. Disponible en: [https://amstar.ca/Amstar\\_Checklist.php](https://amstar.ca/Amstar_Checklist.php).
- (42) Calhoun SL, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Mayes SD, Tsaoussoglou M, Basta M, et al. Prevalence and Risk Factors of Excessive Daytime Sleepiness in a Community Sample of Young Children: The Role of Obesity, Asthma, Anxiety/Depression, and Sleep. *Sleep*. 2011;503-507.
- (43) Calamaro CJ, Yang K, Ratcliffe S, Chasens RE. Wired at a Young Age: The Effect of Caffeine and Technology on Sleep Duration and Body Mass Index in School-Aged Children. *J Pediatr Health Care*. 2012; 26(4):276-82.
- (44) Katz ES, Maski K, Jenkins AJ. Drug Testing in Children with Excessive Daytime Sleepiness During Multiple Sleep Latency Testing. *J Clin Sleep Med*. 2014; 897901.
- (45) Watson EJ, Banks S, Coates AM, Kohler MJ. The Relationship Between Caffeine, Sleep, and Behavior in Children. *J Clin Sleep Med*. 2017; 533-43.
- (46) Cielo CM, DelRosso LM, Tapia IE, Biggs SN, Nixon GM, Meltzer LJ, et al. Periodic limb movements and restless legs syndrome in children with a history of prematurity. *Sleep Med*. 2015:1-20.
- (47) Schmidt B, Anderson PJ, Doyle LW, Dewey D, Grunau RE, Asztalos EV, et al. Survival Without Disability to Age 5 Years After Neonatal Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. *JAMA*. 2012; 307(3):275-282.
- (48) Khurana S, Shivakumar M, Sujith KRGV, Jayashree P, Ramesh BY, Lewis LES, et al. Long-term neurodevelopment outcome of caffeine versus aminophylline therapy for apnea of prematurity. *J Neonat-Perinat Med*. 2017; 10:355-62.
- (49) Mürner-Lavanchy IM, Doyle LW, Schmidt B, Roberts RS, Asztalos EV, Constantini L, et al. Neurobehavioral Outcomes 11 years after Neonatal Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. *Pediatrics*. 2018; 1-13.

- (50) Dix LML, van Bel F, Baerts W, Lemmers PMA. Effects of caffeine on the preterm brain: An observational study. *Early Hum Dev.* 2018; 120:17-20.
- (51) Lodha A, Entz R, Synnes A, Creighton E, Yusuf K, Lapointe A, et al. Early Caffeine Administration and Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2019; 143(1):1-10.
- (52) Kim KM, Lim MH, Kwon HJ, Yoo SJ, Kim EJ, Kim JW, et al. Associations between attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms and dietary habits in elementary school children. *Appetite.* 2018; 127:274-9. 53.
- (53) Priyadarsini S, Mishra DP, Panigrahi A, Mishra J, Senapati LK, Ravan JR. Sleep disturbances and associated factors among 2-6-year-old male children with autism in Bhubaneswar, India. *Sleep Med.* 2019:1-24.
- (54) Sánchez González MA. *La naturaleza del sueño.* National Geographic. México: RBA Editores; 2017.