

DISCURSO DE INAUGURACIÓN
del curso 2015

**Tabaquismo en el embarazo:
efectos sobre madre y recién nacido**

por el Ilmo. Sr.

Dr. D. Agustín Llopis-González

EXCMO. SR. PRESIDENTE,
EXCMAS. E ILMAS. AUTORIDADES,
EXCMOS. E ILMOS. SEÑORAS Y SEÑORES ACADÉMICOS,
SEÑORAS Y SEÑORES:

HA RECAÍDO SOBRE MÍ el honor de haber sido designado por la Real Academia de Medicina y Ciencias Afines de la Comunidad Valenciana para pronunciar el discurso en la sesión inaugural del curso académico del año 2015.

Quiero expresar mi agradecimiento a su presidente y compañeros académicos por dicha designación; a mi esposa, María del Mar Morales, por su inestimable ayuda, así como a mi madre e hijos por su paciencia y comprensión.

Agradezco del mismo modo al profesor Jorn Olsen, de la Universidad de Aarhus (Dinamarca) y de la Universidad de California en Los Ángeles (UCLA, EE.UU.), a los miembros del equipo de investigación y al gobierno de Dinamarca por las facilidades y ayudas recibidas para poder desarrollar la línea de investigación sobre el tema elegido, así como a los miembros del CIBER en Epidemiología y Salud Pública (Grupo 17) y colaboradores que me han ayudado, en especial a los investigadores Núria Rubio y Carlos Vergara, y de forma destacada a mi padre (q.e.p.d.), mi maestro.

1 Introducción

Es conocido que las exposiciones que actúan en los primeros estadios de la vida junto con las exposiciones que se acumulan en la edad adulta, e incluso entre las generaciones, tienen consecuencias a largo plazo en la salud del adulto. Durante los primeros años de vida exis-

ten varios factores que pueden influir sobre la salud de los adultos, son los que actúan durante el periodo de desarrollo fetal (por ejemplo, los disruptores endocrinos, la dieta materna, el tabaquismo o el consumo de alcohol), aquellos que actúan en el periodo de lactancia (como la exposición al moho y a la humedad) y los del resto de la infancia y la adolescencia (como las toxinas ambientales, la dieta, los niveles de actividad física, la exposición pasiva al humo del tabaco y la propia iniciación al consumo de tabaco y alcohol). Casi todos los estudios de salud sobre las enfermedades cardiovasculares, varios tipos de cáncer, enfermedades respiratorias, deterioro cognitivo y la salud psicológica, se han asociado con las primeras exposiciones en la vida a un tipo u otro de los mencionados factores.

En Salud Pública suelen alcanzarse sólo aproximaciones cuando se trata de relaciones causa-efecto. Las enfermedades pueden tardar mucho tiempo en desarrollarse y durante nuestra vida estamos expuestos a una serie casi interminable de experiencias que podrían alterar el riesgo de desarrollar una enfermedad en particular (la dieta, la clase social, estilo de vida, economía, educación, etc.), así el único modo en el que podemos tener un razonable conocimiento sobre los riesgos para la salud es observar un gran número de personas durante un largo periodo de tiempo y estudiar lo que les sucede. Esto es costoso, e increíblemente lento, pero funciona y es la piedra angular de la investigación en Medicina Preventiva y Salud Pública. Los numerosos descubrimientos basados en pruebas de las últimas décadas, obtenidos de estudios longitudinales, han contribuido notablemente a los avances en medicina.

En los últimos años, se ha establecido en todo el mundo una serie de cohortes de nacimiento y se están ampliando. Un impulso para este desarrollo es la creciente concienciación de los efectos a largo plazo de lo sucedido en la vida intrauterina y la temprana, que influirá en el ciclo vital de la población humana.

La prevalencia del hábito de fumar durante el embarazo varía notablemente entre los países. En muchos países desarrollados las tasas de prevalencia parecen haber tocado techo y han comenzado a

disminuir, mientras que en otros países el hábito de fumar se está convirtiendo en un comportamiento cada vez más común entre las mujeres jóvenes. Ensayos clínicos aleatorizados y controlados han demostrado que las intervenciones sobre el hábito de fumar durante el embarazo han tenido un éxito limitado. Fumar durante el embarazo se reconoce en muchos países como uno de los más destacados factores de riesgo evitable de un embarazo, sin embargo el éxito en su prevención es muy bajo. El tabaquismo presenta una relación causal en el feto y hay pruebas acerca de un retraso del crecimiento relacionándosele también con la muerte fetal, parto prematuro, patología de la placenta, desprendimiento de la placenta y posiblemente con el síndrome de muerte súbita del lactante. Fumar durante el embarazo también se asocia generalmente con un mayor riesgo de abortos espontáneos, embarazos ectópicos y placenta previa, pudiendo aumentar el riesgo de trastornos de la conducta en la infancia.

1.1 Prevalencia del tabaquismo

La prevalencia del tabaquismo se define como el porcentaje de fumadores diarios en una población. Este apartado ofrece un resumen de los cambios en la prevalencia del hábito de fumar entre las mujeres en general, las mujeres jóvenes y las mujeres embarazadas. Se observan diferencias en la prevalencia del tabaquismo entre las naciones, grupos étnicos, diferentes niveles socioeconómicos y diferentes niveles educativos. Por último, se discuten las tasas de abandono del tabaco y los esfuerzos para mejorar el abandono del hábito tabáquico entre las mujeres jóvenes y las mujeres embarazadas.

1.2 Tendencias temporales en las tasas de tabaquismo entre las mujeres

A partir de 1935 encontramos diferentes estudios sobre la prevalencia del tabaquismo en determinadas áreas metropolitanas de los Estados Unidos, estos estudios se hicieron generalmente con fines

comerciales. Las personas incluidas en las encuestas correspondían con frecuencia a áreas urbanas, con mayor población joven que la correspondiente a la media del país, en este tiempo el tabaquismo era más frecuente en las zonas urbanas y entre los jóvenes, por lo tanto, el hábito de fumar muestra unas cifras de prevalencia, en dichas encuestas, sobreestimadas en relación con la media de la población. Según dichas encuestas entre 1935 y 1965 el 60% de los hombres eran fumadores. Entre las mujeres, el número de cigarrillos consumidos al día aumentó de manera constante desde el 20% en 1935 al 50% en 1965 (U.S. Department of Health and Human Services, 2001), el aumento fue especialmente pronunciado durante y después de la segunda guerra mundial. Este aumento de la prevalencia del tabaquismo entre las mujeres es probablemente debido a dos razones: en primer lugar, el aumento de manera espectacular en las jóvenes, por ejemplo, en las cohortes de nacimiento de mujeres de raza blanca nacidas entre 1900 y 1904, alrededor del 10% fumaba a la edad de 25 años, mientras que entre las mujeres nacidas entre 1920 y 1924 eran el 40% las que fumaban a esta misma edad (U.S. Department of Health and Human Services, 2001); en segundo lugar, parece que el éxito de la promoción de la industria del tabaco, durante y después de la segunda guerra mundial, influyó en el hábito de fumar, estableciéndolo como un hábito de moda que terminó influyendo en todas las edades (Carpenter, Wayne, & Connolly, 2005). Así en la cohorte de nacimiento 1900-1904, la prevalencia del consumo de tabaco siguió aumentando hasta los 50 años de edad, describiéndose una mayor prevalencia entre las mujeres blancas, con un 20% de fumadoras, mientras que en la cohorte de nacimiento 1920-24, la prevalencia del tabaquismo alcanzó su máximo en mujeres de edad de raza blanca, de alrededor de los 35 años con un 50% de fumadoras (U.S. Department of Health and Human Services, 2001). Algo similar pero menos pronunciado se observa en la prevalencia del tabaquismo entre las mujeres de raza negra. Por el contrario, entre las mujeres hispanas las tasas de prevalencia del tabaquismo en general fueron inferiores y no diferían sustancialmente entre las cohortes (U.S. Department of Health and Human Services, 2001).

Desde 1965, la Encuesta Nacional de Salud ha proporcionado estimaciones anuales de la prevalencia del tabaquismo en los Estados Unidos entre población de raza blanca y negra, y desde 1979 las tasas de prevalencia del tabaquismo se disponen por grupos de población y edad.

Durante las últimas cuatro décadas la prevalencia de fumadoras en las mujeres mayores de 18 años, ha sido bastante estable, en torno al 40% (U.S. Department of Health and Human Services, 2001), sin embargo, la prevalencia de tabaquismo se redujo del 34% en 1965 al 21% en el 2000. Esta disminución se observa en la mayoría de los grupos étnicos. Por el contrario, la prevalencia del tabaquismo no ha disminuido entre los nativos americanos y nativos de Alaska, la reducción de la prevalencia del tabaquismo en estas décadas predomina entre las mujeres en sus años reproductivos.

En 1965, el 38% de las mujeres entre 18 y 24 años fumaba, y el 44% de las mujeres entre 25 y 44 años. En el año 2000, las cifras correspondientes fueron del 25 y 23%, respectivamente (U.S. Department of Health and Human Services, 2001). Sin embargo, durante la última década, la reducción de la prevalencia del tabaquismo entre las mujeres jóvenes en los Estados Unidos parece que se ha estabilizado.

Desde mediados de 1960, la prevalencia del tabaquismo en mujeres ha disminuido en los Estados Unidos en casi todos los niveles educativos, aunque el descenso ha sido más pronunciado entre mujeres con educación superior, entre las mujeres que tienen un título de licenciatura o superior fue del 26% en el año 1974 y del 10% en el 2000 (U.S. Department of Health and Human Services, 2001).

El menor descenso en la prevalencia del tabaquismo se produjo entre las mujeres con educación básica, 32% en el año 1974 y 27% en el año 2000. La prevalencia del tabaquismo también es más alta entre las mujeres que se encuentran por debajo del nivel de pobreza, en comparación con las que están por encima (U.S. Department of Health and Human Services, 2001).

Existen grandes diferencias entre los patrones de consumo de tabaco en Europa. En el noroeste de Europa, la prevalencia del tabaquismo entre mujeres jóvenes se ha reducido durante las últimas décadas. Por ejemplo, en Suecia alrededor del 40% de las mujeres entre 16 y 24 años fumaban en 1980, en comparación con el 21% en el 2000 (Swedish National Data Service, 2002). Aunque la prevalencia del consumo de tabaco entre las mujeres jóvenes danesas es superior, Dinamarca está experimentando un rápido descenso de la prevalencia del tabaquismo. En 1980, el 50% de las danesas entre 20 y 29 años eran fumadoras mientras que en el año 2000 fue el 28%. En España, el tabaquismo era poco frecuente entre mujeres hasta finales de la década de los 60 y a partir de entonces fue aumentando sobre todo entre las mujeres con alto nivel de educación. Este gradiente social cambió a finales de los años 80, y fumar pasó a ser más común entre las mujeres con bajo nivel educativo en comparación con las de educación superior (Borras, Fernández, Schiaffino, Borrell, & La Vecchia, 2000). En Portugal la prevalencia del consumo diario de tabaco entre las mujeres de 15 a 24 años aumentó del 17% en 1984 al 31% en 1988 (Joossens & Sasco, 1999). En los antiguos países comunistas de Europa, se observa un rápido aumento en la prevalencia del tabaquismo entre las mujeres jóvenes. Así, por ejemplo, en la antigua Alemania Oriental la prevalencia del tabaquismo entre las mujeres jóvenes aumento del 27% en 1993 al 47% en 1997, mientras apenas variaba en Alemania Occidental, que pasaba del 36% al 38% respectivamente (Joossens & Sasco, 1999).

El tabaquismo en los países desarrollados tiende a descender (Cnattingius, 2004), en los Estados Unidos el porcentaje de las exfumadoras entre las mujeres de 18 años o más se duplicó pasando del 20% en 1965 al 40% en 1998 (U.S. Department of Health and Human Services, 2001). Las razones por las que dejan de fumar son multifactoriales.

Durante las últimas décadas la sociedad se ha vuelto más consciente de su responsabilidad en su estado de salud y aumenta su preocupación relacionada con el tabaco. Las medidas de prevención activas que se han desarrollado, muchas de ellas destinadas a reducir la pre-

valencia del tabaquismo, se consideran un éxito. Tales actividades incluyen la prohibición de anuncios y de consumo de tabaco en interiores públicos, en el trabajo, en los restaurantes, límites de edad para la compra de cigarrillos y mayores impuestos al tabaco (U.S. Department of Health and Human Services, 2001; Wakefield & Chaloupka, 2000). En España la Ley 42/2010, de 30 de diciembre, más conocida como nueva ley antitabaco, es una ley que entró en vigor el 2 de enero del 2011, como modificación de la anterior del 2006, aumentando las restricciones relacionadas con el tabaquismo.

Más del 80% de las fumadoras actuales comenzaron a fumar antes de los 18 años (U.S. Department of Health and Human Services, 2001). Por otra parte los fumadores que comienzan a fumar jóvenes tienen menos probabilidades de dejarlo. En los Estados Unidos, el tabaquismo entre los estudiantes de secundaria disminuyó de un 39% en 1976 al 33% en 1998 (U.S. Department of Health and Human Services, 2001). En Suecia, la prevalencia del tabaquismo ha disminuido poco entre las niñas, el 18% de las comprendidas entre la edad de 15 a 16 años fumaban en 1983, mientras que el 16% fumó en el año 2001. En este país, el tabaquismo es hoy en día más común entre las niñas que entre los niños de una edad similar (Swedish National Data Service, 2002). En los países de Europa del Este, como Rusia y Hungría, se está dando un aumento importante de la prevalencia del tabaquismo entre las jóvenes (Joossens & Sasco, 1999).

1.3 El hábito tabáquico durante el embarazo

Las estimaciones del comportamiento de la prevalencia del tabaquismo durante el embarazo generalmente se basan en una percepción de la información. La confirmación de dicha información, se realiza mediante el uso de marcadores bioquímicos, como la cotidina, un compuesto que resulta de la transformación de la nicotina que absorbemos al inhalar o fumar tabaco, y se ha demostrado en repetidas ocasiones que las mujeres embarazadas ocultan su hábito de fumar (Burstyn *et al.*, 2009). Por lo tanto, la información que disponemos

de la prevalencia del tabaquismo durante el embarazo esta probablemente subestimada.

Debido a que las actitudes negativas hacia el tabaco durante el embarazo han aumentado durante los últimos años, la validez de la autodeclaración del hábito de fumar es preocupante. Un estudio sueco investigó la asociación entre la autodeclaración de tabaquismo en el embarazo y el riesgo de nacidos con menor tamaño y bajo peso para su edad gestacional, entre nacidos en la década de los 80 y principios de los 90 (Cnattingius, 2004). La prevalencia de la autodeclaración de tabaquismo en el embarazo se redujo del 30% entre los años 1983-85 al 24% entre los años 1990-92. Sin embargo la prevalencia de nacidos con menor tamaño y bajo peso para su edad gestacional se mantenía prácticamente idéntica en los embarazos ocurridos entre los años 1983-85 en comparación con los años 1989-92, encontrándose diferencias de riesgos relativos moderados si se fumaba entre uno y nueve cigarrillos por día y más elevados si se fumaba más de 10 cigarrillos por día.

En los Estados Unidos, The National Natality Survey informó que el 40% de las mujeres embarazadas de raza blanca fumaban en 1997 y sólo el 25% en 1980, mientras que las cifras correspondientes entre las mujeres de raza negra fue del 33% y el 23%, respectivamente (Kleinman & Kopstein, 1987). Desde 1989, la información sobre la prevalencia del tabaquismo durante el embarazo está disponible en el U.S. Standard Certificate of Live Birth. Los certificados de nacimiento de los nacidos vivos indican que en 1989 el 20% de las mujeres de EE.UU. embarazadas fumaban. La prevalencia del tabaquismo se redujo a partir de entonces y en el 2000 ya sólo fumaba el 12% (U.S. Department of Health and Human Services, 2014). En Suecia, el Swedish Medical Birth Register incluye, a partir de 1983, auto declaración de información sobre el hábito tabáquico en la revisión prenatal, que por lo general es entre las 8 y 12 semanas de gestación. Desde entonces, la prevalencia de fumar durante el embarazo se ha reducido rápidamente. En 1983 el 31% de las mujeres suecas embarazadas fumaba, en 1989 el 26%, en 1993 el 20%, en 1997 el 15% y en el año 2000 el 13%. En Dinamarca también se ha experimentado

una considerable disminución del tabaquismo materno durante la pasada década.

La disminución del consumo de tabaco durante el embarazo en los Estados Unidos, Suecia y Dinamarca se debe probablemente a un descenso en la iniciación del hábito de fumar y no de dejar de fumar antes o durante el embarazo (Cnattingius, 2004; U.S. Department of Health and Human Services, 2001; Wisborg, Henriksen, Hedegaard, & Secher, 1996). Tanto en los Estados Unidos como en Suecia la prevalencia del tabaquismo durante el embarazo se ve muy afectada por el nivel de educación de la madre. Por ejemplo, en los Estados Unidos sólo el 2% de las mujeres con educación universitaria declaró fumar durante el embarazo en el año 2000, mientras que el 25% de las mujeres que asistieron a la universidad pero no completaron sus estudios fumaba (Martin, Hamilton, Ventura, Menacker, & Park, 2002). En los Estados Unidos a través de los certificados de nacimiento que también incluye información sobre sus antecedentes, fumar durante el embarazo es más frecuente entre los nativos americanos de Alaska (20% en el 2000) (Martin *et al.*, 2002). En general fumar durante el embarazo ha disminuido en los Estados Unidos y Suecia (Cnattingius, 2004; U.S. Department of Health and Human Services, 2001).

1.4 Cese del hábito tabáquico entre las mujeres embarazadas

Prácticamente todas las mujeres embarazadas que dejan de fumar lo hacen debido a su preocupación sobre la salud fetal e infantil de su hijo. Se estima que entre el 20% y el 40% de las fumadoras dejan de fumar durante el embarazo (Cnattingius, 2004; Fingerhut, Kleinman, & Kendrick, 1990; Wisborg *et al.*, 1996). Las que dejan de fumar mayormente lo hacen al principio del embarazo (Cnattingius, 2004; Fingerhut *et al.*, 1990; Wisborg *et al.*, 1996). En un estudio sueco el 18% de las mujeres embarazadas dejan de fumar antes de acudir a atención prenatal. El 11% deja de fumar durante el embarazo y el 6% también deja de fumar durante el embarazo pero de forma temporal (Cnattingius, 2004). Del mismo modo, Fingerhut *et al.* (1990) describe que el 39% de las mujeres embarazadas dejaron de fumar

durante el embarazo (27% al conocer que estaban embarazadas y 12% más tarde). En Dinamarca la mayoría de las fumadoras que dejan el tabaquismo lo hacen al principio del embarazo (Wisborg *et al.*, 1996). El riesgo de continuar fumando durante el embarazo es mayor entre las mujeres que han tenido anteriormente embarazos que entre las mujeres nulíparas y también es mayor entre las mujeres con bajo nivel educativo en comparación con aquellas que tienen estudios superiores. Las mujeres que se iniciaron en el hábito tabáquico muy jóvenes, las fumadoras intensas y las mujeres expuestas al tabaquismo pasivo en el hogar o en el trabajo, son las que tienen mayor probabilidad de seguir fumando durante el embarazo (Cnattingius, 2004; U.S. Department of Health and Human Services, 2001; Wisborg *et al.*, 1996). Aunque la relación entre el tabaquismo, el cáncer y las enfermedades cardiovasculares es conocida, la mayoría de las mujeres que dejan de fumar durante el embarazo reanudan este hábito en los siguientes seis meses después del parto (U.S. Department of Health and Human Services, 2001).

Dado que las mujeres embarazadas se preocupan por el bienestar del feto, y que dichas mujeres también en repetidas ocasiones acuden a las clínicas de atención prenatal durante su embarazo, se ha sugerido que puede ser este un momento adecuado para la intervención preventiva del tabaquismo. Chamberlain *et al.* (2013) realizaron un metaanálisis de 34 ensayos durante el embarazo y encontraron que la tasa media de abandono del tabaquismo era del 16% en los grupos de intervención y del 9% en los grupos de control.

Resultados similares para dejar de fumar se obtuvieron cuando el metaanálisis se limitó a 19 ensayos validados bioquímicamente.

En un ensayo de intervención danés sobre un grupo de mujeres que fumaba al menos 10 cigarrillos por día y fueron aleatorizadas para recibir un parche de nicotina o un parche placebo, utilizados durante once semanas y evaluando el tabaquismo mediante la presencia de cotinina en la saliva, no se observaron diferencias en los valores de cotinina entre los grupos (Wisborg, Henriksen, Jespersen, & Secher, 2000). Describiéndose riesgo de los efectos sobre el

feto en los que utilizan sustitutivos de la nicotina (Morales-Suárez-Varela, Bille, Christensen, & Olsen, 2006). Podemos afirmar que las estrategias de intervención han tenido un éxito limitado y no han descrito métodos eficaces para ser aplicados de forma rutinaria en los cuidados prenatales.

2 Tabaquismo y efectos sobre la reproducción

El tabaquismo se ha descrito que influye en la fecundidad (capacidad de concebir) y que presenta riesgo de infertilidad, que comúnmente se define como la incapacidad de concebir después de 12 meses consecutivos de relaciones sexuales sin protección. La literatura actual sobre la asociación entre el tabaco y los resultados del embarazo es amplia, describiéndose el riesgo de que el embarazo se interrumpa durante los primeros 3 meses, ya sea como un aborto espontáneo (aborto involuntario) o un embarazo ectópico; el riesgo de complicaciones de la placenta, los riesgos de otros resultados adversos del embarazo, incluyendo el crecimiento fetal, el parto prematuro, muerte fetal o infantil, malformaciones congénitas, asociadas con el tabaquismo durante el embarazo así como posteriores riesgos para el niño, incluyendo los riesgos de hospitalización, problemas de conducta, enfermedades psiquiátricas y de la infancia como el cáncer.

2.1 Infertilidad y complicaciones en el embarazo

En los estudios caso-control y a veces en los estudios de cohortes, la odds ratio se utiliza como una aproximación al riesgo relativo.

Las tasas de embarazo durante determinados períodos de tiempo son más bajas entre las fumadoras que entre las no fumadoras (Olsen, 1991), pero las tasas de concepción entre los no fumadores y ex fumadores parecen ser similares (Dechanet *et al.*, 2011). En un meta-análisis de 12 estudios de infertilidad, Augood, Duckitt, & Templeton (1998) encuentran que la razón de probabilidad de la infertilidad de

las fumadoras frente a las no fumadoras fue 1,60 (IC 95%: 1,34 - 1,91). En los estudios de infertilidad en mujeres sometidas a tratamiento de fecundación in vitro, fumar también parece estar asociado con una reducción de su fecundidad (Hughes & Brennan, 1996) y parece tener efectos antiestrogénicos (Dechanet *et al.*, 2011), en la estimulación ovárica presentando un menor pico de los niveles séricos de estradiol en las fumadoras (Gustafson, Nylund, & Carlström, 1996). La nicotina y los productos tóxicos de la combustión del cigarrillo también pueden interferir con la formación del cuerpo lúteo, el transporte en las trompas, o la implantación (Cnattingius, 2004).

Los resultados de los estudios descritos se muestran a favor de la hipótesis de que fumar tiene una relación causal con riesgo de desprendimiento de placenta.

2.2 Retraso en la concepción y la infertilidad. El embarazo ectópico

Los embarazos ectópicos, por lo general en la trompa de Falopio, suponen un 10% de todas las muertes maternas en los Estados Unidos (Atrash, Hughes, & Hogue, 1986; Creanga *et al.*, 2011). La enfermedad inflamatoria pélvica es uno de los factores de riesgo más importante para el embarazo ectópico. El tabaquismo está asociado con un mayor riesgo de dicha enfermedad y explica en parte por qué el fumar aumenta el riesgo de embarazo ectópico (U.S. Department of Health and Human Services, 2001). Sin embargo, el fumar también se asocia con un mayor riesgo de embarazo ectópico independiente de las enfermedades inflamatorias ya que fumar dificulta el transporte del óvulo a través de la trompa y podría predisponer a las mujeres fumadoras a presentar embarazos ectópicos.

2.3 Abortos espontáneos

Aunque muchos estudios han encontrado una asociación positiva entre el consumo bajo de cigarrillos de la madre y el riesgo de aborto espontáneo, las asociaciones dosis-respuesta sólo se han descrito en

algunos estudios, no encontrándose dicha asociación en otros (U.S. Department of Health and Human Services, 2001). La cotinina es un metabolito de la nicotina que se puede medir en muchos tejidos humanos y se considera una medida más correcta de la exposición al tabaco que la autodeclaración. Ness *et al.* (1999) encontraron que el riesgo de aborto espontáneo relacionado con el hábito de fumar probablemente se subestima cuando se utiliza la autodeclaración (OR 1.4) en comparación a cuando se determina la presencia de cotinina en muestras de cabello (OR 1.9). Debido a que fumar generalmente no se asocia con una anomalía fetal, el riesgo relacionado con el tabaquismo de aborto espontáneo puede ocurrir principalmente entre los abortos espontáneos en feto con cariotipo normal. Esta conclusión está apoyada en parte por los resultados de Kline *et al.* (1995). El tabaquismo, definido como fumar por lo menos 14 cigarrillos al día, se incrementó entre las mujeres con abortos espontáneos con cariotipo fetal normal en comparación con las mujeres con fetos vivos (OR 1.3, 95% OR 1,1 - 1,7). Fumar habitualmente tiende a ser más común entre las mujeres con historia de aborto espontáneo con cariotipo normal del feto que entre las mujeres con aborto espontáneo con cariotipo fetal anormal (OR 1.2, y el 95% OR 0.8-1.8). Los mecanismos subyacentes a una posible asociación entre el tabaquismo y el riesgo de aborto espontáneo con cariotipo fetal normal pueden involucrar a los efectos tóxicos de la nicotina, el monóxido de carbono, y otros componentes del humo del tabaco.

2.4 Complicaciones de la placenta

El desprendimiento de placenta se produce entre el 0,4% y el 2% de todos los embarazos y es una de las causas de muerte materna y de muerte perinatal (Kyrklund-Blomberg, Gennser, & Cnattingius, 2001; U.S. Department of Health and Human Services, 2001). En los embarazos con desprendimiento de la placenta, las tasas de mortalidad perinatal oscilan entre el 10% y el 25% (Kyrklund-Blomberg *et al.*, 2001). Fumar durante el embarazo en varios periodos se asocia a un desprendimiento de la placenta. En comparación con las no fumadoras, las fumadoras presentan el doble de riesgo de desprendi-

miento de placenta, y el riesgo aumenta con la intensidad y cantidad fumada (Ananth, 1999; Cnattingius, 2004; U.S. Department of Health and Human Services, 2001). El riesgo de desprendimiento de la placenta asociado al tabaco es tanto en embarazos únicos como múltiples (Ananth, 2001). Por otra parte, un estudio describió que las mujeres que dejan de fumar durante el embarazo tienen un riesgo más bajo de desprendimiento de placenta en comparación con las mujeres que continúan fumando (Naeye, 1980). En los embarazos complicados con desprendimiento de placenta, el tabaquismo también se ha asociado con un aumentado de riesgo de muerte perinatal (Kyrklund-Blomberg *et al.*, 2001). Fumar puede aumentar el riesgo de desprendimiento de la placenta por varios posibles mecanismos. Alteraciones degenerativas e inflamatorias de la placenta se asocian con el tabaquismo (Rasmussen, Irgens, & Dalaker, 1999). Las mujeres con desprendimiento de placenta también presentan bajos los niveles en sangre de ácido ascórbico, que es importante en la síntesis del colágeno. Los niveles plasmáticos de ácido ascórbico son menores en las fumadoras que en no fumadoras, y esta situación puede predisponer al desprendimiento de la placenta (Alberg, 2002). Fumar también está asociado con la rotura prematura de membranas, que aumenta el riesgo de desprendimiento de placenta (Kyrklund-Blomberg *et al.*, 2001). La placenta previa, que se define como una placenta que en parte o totalmente cubre el orificio cervical interno, se produce en torno a 5 por cada 1.000 partos (Faiz & Ananth, 2003). Las mujeres con embarazos complicados por presentar placenta previa tienen mayor riesgo de graves hemorragias vaginales antes o durante el parto, de parto prematuro, y de muerte materna. El riesgo de muerte perinatal también se incrementa. El tabaquismo está asociado con placenta previa con riesgos relativos entre 1,5 y 3,0, encontrándose generalmente relaciones dosis-respuesta (U.S. Department of Health and Human Services, 2001). En las fumadoras los niveles de monóxido de carbono se incrementan, por lo tanto las fumadoras por lo general, tienen menor cantidad de oxígeno unido a la hemoglobina en la sangre en comparación con las no fumadoras. Inducida por el tabaco se describe una hipoxemia crónica que se considera puede dar lugar a alteración de la placenta.

2.5 Enfermedades hipertensivas inducidas por el embarazo

Preeclampsia se define como la hipertensión inducida por el embarazo combinado con proteinuria. Si la preeclampsia se complica con convulsiones, la condición se llama eclampsia. Preeclampsia es la principal causa de mortalidad materna en los Estados Unidos (Berg, Atrash, Koonin, & Tucker, 1996; Berg, Callaghan, Syverson, & Henderson, 2010; Berg, 2003), y también puede causar una reducción del crecimiento fetal, desprendimiento placentario y la muerte perinatal (Cnattingius, 2004). Un sorprendente y no muy bien entendido hallazgo es que fumar es inversamente proporcional al riesgo de preeclampsia, y la mayoría de los estudios no encuentran ninguna relación dosis respuesta entre la cantidad fumada y la reducción en el riesgo (U.S. Department of Health and Human Services, 2001). Un estudio noruego encontró que el riesgo relacionado con el tabaquismo reduce la preeclampsia durante el embarazo pero desarrolla preeclampsia a término (Odegård, Vatten, Nilsen, Salvesen, & Austgulen, 2000). La mayoría, pero no todos de los estudios encuentran una reducción moderada en el riesgo de hipertensión gestacional asociada con el hábito tabáquico (Ros, Cnattingius, & Lipworth, 1998). No se conocen bien cuáles son las posibles razones para la reducción de los riesgos de preeclampsia o hipertensión gestacional entre las fumadoras. McGillivray (1983) postula la hipótesis de que entre las fumadoras se da una mayor reducción del volumen del plasma que entre las no fumadoras. En el humo del cigarrillo también se encuentran otros productos químicos como el tiocinato, que tiene efectos hipotensores (H. Klonoff-Cohen, Edelstein, & Savitz, 1993). Por otra parte, la nicotina puede inhibir la producción de tromboxano, que es un potente vasoconstrictor y estimulador de la agregación plaquetaria (Ylikorkala, Viinikka, & Lehtovirta, 1985). La preeclampsia también puede conducir a una reducción de los niveles de oxígeno en el tejido placentario (hipoxia placentaria). En embarazos con preeclampsia, la vasoconstricción aumenta la presión arterial y resistencia útero-placentaria, que puede causar hipoxia placentaria (Harris, 1988). Si las fumadoras desarrollan preeclampsia, la hipoxia placentaria puede ser especialmente pronunciada, lo que da lugar a un aumento sustancial de los riesgos de la hipoxia fetal, desprendimiento de placenta y de muerte fetal.

3 Tabaquismo y efectos sobre el feto

3.1 Restricción del crecimiento fetal

Simpson (1957) describen que los bebés nacidos de madres que fumaron 10 cigarrillos o más al día pesan un promedio de 200 g menos que los bebés de las no fumadoras. Más tarde diferentes estudios encontraron que la reducción del peso al nacer se relaciona con el tabaco y es consecuencia principalmente de la restricción del crecimiento del feto (Cnattingius, 2004). El riesgo de niños de bajo peso al nacer aumenta con la cantidad de tabaco consumido. A partir de estudios de diferente diseño epidemiológico se ha demostrado que el cese del tabaquismo mejora el crecimiento fetal. Por ejemplo, Nordström & Cnattingius (1994) estudiaron los hábitos de fumar en dos nacimientos sucesivos, entre las mujeres que fumaron durante el primer embarazo pero dejan de fumar durante el segundo embarazo, en el segundo nacimiento el peso era el mismo que entre las mujeres que nunca habían fumado. Entre las mujeres que dejan de fumar a principios del embarazo el peso al nacer es en esencia el mismo que el peso al nacer de los recién nacidos de las no fumadoras (Dollan-Mullen, Ramírez, & Groff, 1994). Por último, en un ensayo controlado aleatorio de la intervención de fumar durante el embarazo, Hebel, 1984 encontró que, en comparación con los controles, las mujeres intervenidas contra el tabaquismo más intenso con frecuencia dejan de fumar y sus hijos también presentan mayores pesos al nacer.

El efecto del tabaquismo sobre el crecimiento fetal también puede interactuar con otros factores, por ejemplo, existen investigaciones que han encontrado que el riesgo de bajo peso al nacer aumenta con la edad materna (Cnattingius, 2004). Wang *et al.* (2002) consideran que se debería investigar si los factores genéticos pueden modificar el riesgo relacionado con el tabaquismo y el peso al nacer, ya que algunas investigaciones encuentran que en determinados genotipos maternos la influencia del tabaquismo sobre el crecimiento no es clara.

Dada su alta prevalencia, el tabaquismo es el factor de riesgo más importante de restricción del crecimiento intrauterino en la mayoría

de los países en Europa y América del Norte, por ejemplo, en Suecia el 22% de las mujeres embarazadas fumaba en el periodo 1990-1992, si estas mujeres hubieran dejado de fumar la tasa global de nacimientos de bajo peso para su edad estacional de la población se habría reducido en una quinta parte (Cnattingius & Haglund, 1997). El parto prematuro se define comúnmente como un parto que se produce por lo menos cuatro semanas antes de la fecha prevista de parto (es decir, la edad gestacional es menor de 37 semanas completas). El nacimiento prematuro es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad neonatal en los países desarrollados. Sin embargo, debido a las mejoras en la atención neonatal la mayoría de las muertes se producen hoy en día entre los recién nacidos muy prematuros (menores de 32 semanas de gestación) (Cnattingius, 2004; Robert L Goldenberg, Culhane, Iams, & Romero, 2008). Los programas de intervención dirigidos a la prevención de nacimientos prematuros, no han tenido éxito (R L Goldenberg & Andrews, 1996), y se considera que uno de los factores de riesgo potencialmente prevenibles es el tabaquismo, pudiendo ser una forma de reducir la incidencia de parto prematuro (Cnattingius, 2004; Zeitlin, Ancel, Saurel-Cubizolles, & Papiernik, 2001). El riesgo relativo de parto prematuro entre las fumadoras, en comparación con las no fumadoras, por lo general oscila entre 1,2 y 1,6 (U.S. Department of Health and Human Services, 2001).

Aproximadamente dos tercios de todos los nacimientos prematuros se producen espontáneamente y una tercera parte son debidos a la situación de salud de la madre (Kyrklund-Blomberg & Cnattingius, 1998). El fumar aumenta el riesgo de ambos tipos (Kyrklund-Blomberg & Cnattingius, 1998). El parto espontáneo pretérmino también se asocia al tabaquismo (Savitz, Blackmore, & Thorp, 1991).

Fumar se asocia a un aumento del riesgo de infección intrauterina, alteraciones de la inmunidad materna, inflamación aguda en el cordón umbilical y de la placenta en las madres que fuman (Cnattingius, 2004).

Fumar también puede aumentar el riesgo de parto prematuro a través de una mayor producción de prostaglandinas en las membranas fetales (Hoffman, Romero, & Johnston, 1990).

Ruptura prematura de membranas pretérmino, se define como la pérdida de líquido amniótico que ocurre antes de las 37 semanas de gestación. Prematuro pretérmino es la segunda causa más común de parto prematuro espontánea y en algún momento es difícil separado de parto prematuro (Spinillo *et al.*, 1994). Fumar se asocia con neonatos prematuros pretérmino (Lee & Silver, 2001). Las mujeres fumadoras presentan unos riesgos de 2,0 a 3,0 de rotura prematura de membrana en momentos similares de sus embarazos (Hadley, Main, & Gabbe, 1990; Harger *et al.*, 1990). Fumar reduce los niveles de cobre y ácido ascórbico en el plasma sanguíneo, que son importante para la síntesis de colágeno (Hadley *et al.*, 1990), estas reducciones pueden dar lugar a una reducción de las propiedades elásticas de las membranas fetales, pero el aumento de la susceptibilidad relacionada con el tabaco a las infecciones también puede favorecer el riesgo de rotura prematura de membrana pretérmino (Holt, 1987). El riesgo relacionado con el tabaquismo y el parto prematuro también se atribuye a otros riesgos relacionados con el tabaco. Como se mencionó anteriormente, el incremento en el hábito de fumar aumenta el riesgo de desprendimiento de placenta, placenta previa y alteraciones del crecimiento fetal, condiciones que pueden requerir un parto prematuro electivo.

Aunque el riesgo relacionado con el tabaco de parto prematuro es relativamente modesto, la consistencia de los hallazgos en los que generalmente se han obtenido relaciones dosis-respuesta, justifican suficientemente la hipótesis de que fumar puede ser una relación causal con el parto prematuro. Por otra parte las mujeres, que dejan el hábito de fumar de un embarazo a otro reducen el riesgo de parto prematuro en el embarazo posterior a niveles de las no fumadoras en los dos embarazos (Cnattingius, Granath, Petersson, & Harlow, 1999). En un ensayo clínico controlado aleatorizado las mujeres que dejaron de fumar durante el embarazo tenían períodos de gestación más largos que los de las madres que fumaron a lo largo del embarazo.

3.2 Mortalidad fetal

La muerte fetal es relativamente poco frecuente, y cuando se define como la muerte fetal a las 28 semanas o más tarde, las tasas varían de 3 a 8 por cada 1.000 embarazos en Europa y América del Norte (Andersen, 2001; Stephansson, 2001). Fumar se ha relacionado repetidamente con riesgo de muerte fetal y un estudio noruego encontró que el tabaquismo se asoció sobre todo con el riesgo de muerte fetal no explicada (Frøen *et al.*, 2001). Aunque el riesgo de muerte fetal relacionada con el tabaco es relativamente bajo (1,2 a 1,8), la mayoría de los estudios concluyen que el riesgo aumenta con la cantidad de tabaco fumado (U.S. Department of Health and Human Services, 2001). Fumar parece influir en el riesgo de muerte fetal principalmente en prematuros (Stephansson, Dickman, Johansson, & Cnattingius, 2001), y la proporción de retraso del crecimiento también es mayor entre los mortinatos prematuros, en comparación con los mortinatos que se producen más tardíamente (Gardosi, Mul, Mongelli, & Fagan, 1998).

En un estudio realizado en EE.UU., el elevado riesgo de muerte fetal en las fumadoras se debió principalmente a altas tasas de desprendimiento de la placenta y a placenta previa (Meyer & Tonascia, 1977). Del mismo modo, en un estudio sueco, el tabaquismo se asoció con un riesgo 40% mayor de muerte fetal y este riesgo se ha explicado por los riesgos relacionados con el tabaco de restricción del crecimiento fetal y las complicaciones de la placenta (Raymond, Cnattingius, & Kiely, 1994). Un estudio danés encontró que las mujeres que dejaron de fumar al principio del embarazo reducen el riesgo de muerte fetal al nivel de las no fumadoras (Wisborg, Kesmodel, Henriksen, Olsen, & Secher, 2000).

3.3 Malformaciones congénitas

Las malformaciones congénitas son una variedad de anomalías que pueden tener distintas causas. La mayoría de los estudios no han encontrado ninguna asociación entre el tabaquismo durante el embarazo y riesgo en la mayoría de las malformaciones congénitas

(Hackshaw, Rodeck, & Boniface, 2011; Morales-Suárez-Varela *et al.*, 2006; Morales-Suárez-Varela, Nohr, Llopis-González, Andersen, & Olsen, 2009; Morales-Suárez-Varela, Toft, *et al.*, 2011), sin embargo sí se ha asociado con un mayor riesgo de malformaciones bucofaciales. La asociación entre el tabaquismo materno y el riesgo de fisura oral, se resumió en un meta-análisis (Wyszynski, Duffy, & Beaty, 1997). Para el labio leporino con o sin paladar hendido, la odds ratio fue de 1,29 (IC 95% 1.18 a 1.42). Para el paladar hendido aislado, la odds ratio fue de magnitud similar (1,32, IC 95% 1.10-1.62). En un estudio sueco, basado en la mayor serie de casos de fisura oral publicados hasta la fecha, el riesgo relacionado con el tabaquismo de paladar hendido solo fue de 1,29 (95% CI 1.08-1.54), mientras que el correspondiente riesgo de labio leporino con o sin paladar hendido fue de 1,16 (IC del 95% IC 1.02 a 1.32) (Källén, 1997). Se ha sugerido que las inconsistencias entre los estudios de la madre fumadora y el riesgo de fisuras orales puede explicarse en parte por las diferencias en los factores genéticos. Dos estudios han descrito que las características genéticas para la transformación del factor de crecimiento pueden modificar el riesgo estimado que relaciona el tabaco y las fisuras orales (Hartsfield *et al.*, 2001; Hwang *et al.*, 1995). Los resultados que relacionan posibles asociaciones entre el tabaquismo materno y otras malformaciones congénitas, incluyendo la reducción de las extremidades y defectos cardíacos, no son concluyentes (U.S. Department of Health and Human Services, 2001).

4 Tabaquismo y efectos sobre el recién nacido

4.1 Mortalidad perinatal

El tabaquismo se asocia consistentemente con mayor riesgo de mortalidad perinatal y neonatal. Cuando se comparan las tasas estandarizadas de mortalidad con el peso al nacimiento, utilizando una escala de puntuación Z, los niños nacidos de las fumadoras tienen un mayor riesgo de mortalidad perinatal, con independencia del peso al nacer (Wilcox, 1993). Wilcox propuso dos hipótesis que explican estos

resultados sobre la mortalidad perinatal, una es la restricción del crecimiento fetal, y la otra es que las fumadoras tienen un mayor riesgo de tener a los recién nacidos prematuros muy pequeños, debido a la estrecha asociación entre la restricción del crecimiento fetal y muerte fetal, por un lado, y el parto prematuro y la mortalidad neonatal por otra parte (Wilcox, 1993).

4.2 Mortalidad neonatal

El tabaquismo se ha asociado con un mayor riesgo de mortalidad neonatal temprana (la muerte de un bebé nacido vivo durante la primera semana de vida), así como la mortalidad neonatal (muerte durante las primeras 4 semanas de vida), y el riesgo relativo en general oscila desde 1,2 hasta 1,4 (U.S. Department of Health and Human Services, 2001). Meyer & Tonascia (1977) encontraron que el aumento del riesgo de mortalidad neonatal asociada con el tabaquismo materno se debió a un aumento del riesgo de un parto muy prematuro.

4.3 Fumar y el síndrome de muerte súbita del lactante

El diagnóstico de muerte súbita del lactante (MSL) está generalmente restringida a muertes inesperadas entre los niños de 4 semanas a 1 año. Durante la última década, las tasas de MSL han disminuido en la mayoría de los países desarrollados. Este descenso ha sido atribuido principalmente a un cambio de tendencia en la posición de dormir del bebé (Mitchell, Thach, Thompson, & Williams, 1999). Sin embargo, parece que la prevalencia de muerte súbita sigue disminuyendo. Por ejemplo, las tasas de prevalencia en los Estados Unidos disminuyeron un 7% entre 1999 y 2000 (Martin *et al.*, 2002; Mathews, Menacker, & MacDorman, 2002).

A pesar de la rápida disminución de las tasas de MSL esta sigue siendo la causa más común de muerte postneonatal en los países desarrollados, y la mayoría de los casos de MSL se producen entre los 2-3 meses de vida (U.S. Department of Health and Human Ser-

vices, 2001). En los Estados Unidos las tasas de MSL varían sustancialmente según la etnia (Mathews *et al.*, 2002).

Los estadounidenses se enfrentan a un riesgo dos veces mayor de muerte súbita, con respecto a los asiáticos y a la población de las islas del Pacífico, las razones de estas diferencias no se comprenden totalmente, pero los factores sociales y el estilo de vida pueden desempeñar un papel destacado (Cnattingius, 2004; DiFranza, Aligne, & Weitzman, 2004; Morales-Suárez-Varela *et al.*, 2009; Morales-Suárez-Varela, Kaerlev, *et al.*, 2011; Morales-Suárez-Varela, Toft, *et al.*, 2011).

A pesar de la disminución en las tasas de MSL durante la década de 1990 atribuidas en gran parte al cambio en la posiciones para dormir de los bebés, el descenso también coincide en muchos países con tasas de descenso del consumo de cigarrillos durante el embarazo. Fumar durante el embarazo se ha asociado con la MSL, y las relaciones dosis-respuesta se han estudiado en diferentes poblaciones (DiFranza *et al.*, 2004), observándose un riesgo de muerte súbita entre los bebés de fumadoras habituales el doble, triple e incluso superior en comparación con las no fumadoras (DiFranza *et al.*, 2004). La mayoría de estos estudios son de diseño de cohorte o de caso control, obteniéndose resultados similares en ambos casos (Wisborg, Henriksen, *et al.*, 2000). En un metaanálisis, DiFranza *et al.* (2004) estimó el odds ratio global de 3.0 (IC 95%: 2.8-3.2).

Debido a que las fumadoras difieren de las no fumadoras respecto a otros factores, la confusión residual podría influir en el riesgo relacionado con el tabaquismo en los diferentes estudios. Muchos estudios han encontrado que la asociación entre fumar y el estado de salud del neonato se mantiene incluso cuando la situación socioeconómica, la educación o el alcohol fueron incluidos como cofactores (Nordström, Cnattingius, & Haglund, 1993; Wisborg, Kesmodel, *et al.*, 2000), aunque Malloy, Kleinman, Land, & Schramm (1988) encontraron que el riesgo relacionado con el tabaquismo y el estado de salud de los neonatos se redujo desde 2.9 hasta 1.9 después de ajustar por los factores de confusión.

Una relación entre el tabaquismo y el riesgo de MSL se confirmó a través de diferentes estudios realizados en diferentes poblaciones. Como la mayoría de las mujeres que fuman durante el embarazo continúan fumando después del parto, se ha planteado si la relación entre el tabaco y el riesgo de MSL podría ser debida a la exposición prenatal, postnatal o ambas combinadas. Anderson & Cook (1997) realizaron una revisión sistemática de las asociaciones entre el tabaquismo materno prenatal y postnatal y el riesgo de MSL. Dieciséis de los estudios incluían información sobre tabaquismo prenatal y una sería de posibles factores de confusión y la estimación global para el ajuste odds ratio de fumar durante el periodo prenatal fue de 2.11 (IC95%: 1.83-2.38). De cuatro estudios sobre el tabaquismo postnatal, después de controlar el tabaquismo prenatal, tres de estos observaron que la madre después del parto aumenta el hábito de fumar y el riesgo de MSL es independiente del tabaquismo prenatal (H. S. Klohnoff-Cohen *et al.*, 1995; Mitchell *et al.*, 1993), obteniendo un odds ratio combinado de 1.94 (IC95%: 1.55-2.43). Blair *et al.* (1996) describen que el riesgo de morbilidad infantil se incrementó notablemente entre los niños nacidos de madres que eran fumadoras y compartían habitación con sus bebés, mientras que compartir la habitación entre las no fumadoras no suponía un riesgo de morbilidad infantil. Resultados similares han sido aportados por Fleming *et al.* (1996), aunque un estudio realizado en Estados Unidos no encontró riesgo de morbilidad infantil entre el consumo de tabaco y compartir la habitación con él bebe (Hauck *et al.*, 2003). Dwyer, Ponsonby, & Couper (1999) realizó un estudio prospectivo de cohorte de cerca de 10.000 niños en un población de alto riesgo, de los cuales 53 recién nacidos posteriormente murieron de MSL. Ellos encontraron que el nivel de cotinina en la orina de los bebés se redujo en un 50%, si las madres no fumaban en la habitación de los bebés, lo que claramente indica que el fumar en la habitación de un bebé supone un riesgo para el lactante. Sin embargo, este hallazgo no fue acompañado por una reducción del riesgo de morbilidad infantil. Por lo tanto, la evidencia hasta la fecha es que tanto la exposición prenatal como postnatal al humo del tabaco influyen en el riesgo de muerte súbita (Anderson & Cook, 1997; DiFranza *et al.*, 2004; Fleming *et al.*, 1996).

4.4 Riesgos de los trastornos respiratorios y de hospitalización

Durante los primeros años de la vida, los hijos de mujeres fumadoras durante el embarazo tienen un mayor riesgo de hospitalización (Duijts *et al.*, 2008; Håberg, Stigum, Nystad, & Nafstad, 2007; Li, Langholz, Salam, & Gilliland, 2005; Wisborg, Henriksen, Obel, Skajaa, & Ostergaard, 1999). El tabaquismo materno durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo de enfermedades respiratorias de vías aéreas bajas (Duijts *et al.*, 2008; Håberg *et al.*, 2007; Wisborg *et al.*, 1999), y en un ensayo clínico se identifica un incremento del riesgo de asma en la infancia (Li *et al.*, 2005). Wisborg *et al.* (1999) de hospitalización por patología gastrointestinal y síntomas dermatológicos. Sin embargo, es difícil determinar si estas asociaciones, son causales, y si se deben a la exposición al humo, antes o después del nacimiento.

4.5 Las enfermedades psiquiátricas y del comportamiento

El tabaquismo materno durante el embarazo y el retraso del crecimiento del feto han sido asociados con varios trastornos infantiles del comportamiento. Por ejemplo, Milberger, Biederman, Faraone, Chen, & Jones (1996) encontraron que, en comparación con los bebés nacidos de no fumadoras, los bebés nacidos de madres fumadoras presentaban casi tres veces más riesgo de déficit de atención o hiperactividad, y esta asociación positiva siguió siendo significativa después de ajustar el nivel socioeconómico, el coeficiente intelectual, el estado de salud y el estado de déficit de atención o hiperactividad de los padres (Milberger *et al.*, 1996). En un estudio prospectivo realizado en Nueva Zelanda, los niños expuestos al tabaquismo materno en el útero tenían mayores tasas de síntomas psiquiátricos de trastorno de conducta, abuso de alcohol, abuso de sustancias y de depresión (Fergusson, Woodward, & Horwood, 1998). A pesar de que fumar durante el embarazo se asocia con otros factores, incluyendo bajo nivel socioeconómico, desarrollo de los niños con conductas discapacitantes y con problemas familiares, el riesgo del tabaco en estos

resultados adversos se mantuvo estadísticamente significativo. Estos efectos del tabaquismo materno fue más pronunciado para niños que para niñas adolescentes (Fergusson *et al.*, 1998).

Trastornos del espectro autista en niños se manifiestan por el deterioro en la interacción social, la desviación de comunicación, conductas estereotipadas y patrones de comportamiento. La causa de estos trastornos se cree que son en gran medida de origen genético (Folstein & Rosen-Sheidley, 2001), pero en los niños con autismo se ha descrito que tuvieron con mayor frecuencia de complicaciones pre y perinatales (Kolevzon, Gross, & Reichenberg, 2007). En un estudio de análisis univariado se encontró que los niños pequeños para su edad gestacional tenían un riesgo casi triplicado (OR 2,8) de desarrollar autismo (Hultman, Sparén, & Cnattingius, 2002). Al relacionar este riesgo con el tabaquismo en un análisis multivariado, con factores de confusión, los niños pequeños para su edad gestacional tenían un riesgo dos veces mayor de desarrollar el autismo infantil (OR 2.0) en comparación con los niños nacidos de madres no fumadoras. Los niños nacidos de mujeres que fueron fumadoras diarias durante el embarazo, presentaron un 40% mayor de riesgo de desarrollar autismo (Hultman *et al.*, 2002). Aunque los resultados de este estudio sugieren que el crecimiento fetal y el hábito de fumar de forma independiente pueden influir en el riesgo de autismo, estos resultados requieren otros estudios que lo confirmen.

4.6 Los cánceres infantiles

Los componentes del tabaco cancerígenos, tales como el benceno o las nitrosaminas, probablemente pasen a través de la barrera de la placenta al feto (Norman, Holly, & Preston-Martin, 1996). Los experimentos con animales apoyan la hipótesis de que la exposición al humo del tabaco durante el embarazo puede aumentar el riesgo de que el feto desarrolle tumores e hiperplasias (Pershagen, 1989). Los experimentos con animales han demostrado que la exposición a las nitrosaminas durante el embarazo puede causar cáncer en el sistema nervioso central de las crías (Rice & Ward, 1982).

En cuatro estudios sobre el riesgo de cáncer en la infancia y tabaquismo durante el embarazo, con datos recogidos previamente (Golding, Paterson, & Kinlen, 1990; Klebanoff, Clemens, & Read, 1996; Neutel & Buck, 1971; Pershagen, Ericson, & Otterblad-Olausson, 1992). Sólo en uno de dichos estudios, que incluye 33 casos, se encontró el tabaquismo materno asociado con un mayor riesgo de cáncer infantil (Golding *et al.*, 1990). Los resultados de los estudios caso-control del tabaquismo durante el embarazo y cáncer infantil son contradictorios. En un amplio estudio caso-control, incluyendo 555 casos, (McKinney, 1986) no encontraron asociación entre el tabaquismo materno y el riesgo de cáncer en la infancia. John, Savitz, & Sandler (1991) investigaron 323 casos y encontraron que fumar durante el embarazo se asoció con un riesgo 30% mayor de cáncer infantil, pero los resultados no fueron estadísticamente significativos. Schwartzbaum, George, Pratt, & Davis (1991) encontraron una asociación positiva entre el tabaquismo durante el embarazo y el riesgo de cáncer infantil en un gran estudio que incluyó 1.270 casos.

Debido a que el humo del tabaco incluye sustancias cancerígenas, el tabaquismo materno durante el embarazo ha sido estudiado principalmente en relación con el riesgo de leucemia y otros tipos de cáncer hematológico y del tejido linfático, otros estudios no han encontrado que el tabaquismo está asociado con el aumento del riesgo de leucemia linfática en la infancia (Trédaniel, Boffetta, Little, Saracci, & Hirsch, 1994).

Los resultados de los estudios sobre el tabaquismo materno y leucemia mieloide no son concluyentes, esto puede ser debido principalmente al bajo número de casos incluidos en dichos estudios (Klimentopoulou *et al.*, 2012; Puumala, Ross, Aplenc, & Spector, 2013; Shu *et al.*, 1988; van Duijn, van Steensel-Moll, Coebergh, & van Zanen, 1994). Asimismo, la asociación entre el tabaquismo materno y riesgo de linfoma no Hodgkin debe abordarse en estudios más amplios (Crump, Sundquist, Sieh, Winkleby, & Sundquist, 2012). La mayoría de los estudios no han encontrado una asociación entre el tabaquismo materno y riesgo de cáncer cerebral infantil (Linet *et al.*, 1996). En un estudio de diseño casos-control, Buck, Mi-

chalek, Chen, Nasca, & Baptiste (2001) encontraron que el tabaquismo materno puede aumentar el riesgo de neuroblastoma (OR 1.6; IC 95%: 0,9-2,8).

En general se considera que hasta el momento no se observa una relación clara entre tabaquismo materno y cáncer infantil, lo que sugiere que deben realizarse más estudios con muestras más amplias.

5 Hábito tabáquico en embarazadas en Valencia

En estos momentos estamos llevando a cabo un estudio de casos-control sobre hábito tabáquico y embarazo en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe, con una muestra de 600 casos en el que investigamos la relación entre el hábito tabáquico durante la gestación y las características socioculturales y obstétricas de la embarazada con las antropométricas de los recién nacidos.

Hemos encontrado que la prevalencia de tabaquismo entre las mujeres incluidas en nuestro estudio es de un 29,03%, de las cuales un 22,3% continuó consumiendo tabaco durante la gestación, siendo por tanto la tasa de abandono del hábito tabáquico, al conocer el estado de gestación, de un 6,73%. Estos datos de prevalencia obtenidos son superiores a los publicados en la encuesta del INE (2006). Lo que nos hace suponer, coincidiendo con otros autores (Reeves & Bernstein, 2008), que en los últimos años apenas ha variado la prevalencia del tabaquismo en la gestación, incluso más bien la tendencia camina hacia un incremento del consumo o un descenso del abandono del tabaco.

En cuanto a la relación del tabaquismo en embarazadas con sus características socioculturales se observa un perfil diferencial, tratándose estas de mujeres jóvenes, con una alta actividad, bajo nivel socioeconómico y cultural, siendo el abandono del tabaquismo menor entre mujeres múltiparas que primíparas y en aquellas que declaran tener un cónyuge consumidor de tabaco. Así mismo la prevalencia

tabáquica entre las mujeres embarazadas es mucho mayor entre las de nacionalidad española que entre las de otras nacionalidades. Este perfil encontrado coincide, en parte, con el hallado en otras investigaciones nacionales e internacionales (Martínez-Frías, Rodríguez-Pinilla, & Bermejo, 2005; Reeves & Bernstein, 2008).

En nuestro estudio hemos encontrado significación estadística entre el consumo de tabaco durante la gestación y la talla del recién nacido siendo más elevada en los recién nacidos no expuestos al tabaco respecto a los expuestos, coincidiendo con la información recogida en estudios anteriormente mencionados.

Aunque también encontramos diferencias entre el tabaquismo gestacional con el peso al nacer y con el parto prematuro, en estos casos no obtuvimos significación estadística, ello puede ser debido al tamaño de la muestra que todavía es relativamente pequeña.

El embarazo es una situación que motiva a que la mujer deje de fumar, aunque es evidente, por la tasa de abandono obtenida (6.7%), que esta motivación no es suficiente y el hecho de que la mayoría que abandonó el hábito tabáquico lo hizo al inicio de la gestación podría relacionarse con el efecto del consejo ofrecido por los profesionales de la salud, por ello consideramos que es importante la formación e información proporcionada, sobre el tabaquismo por dichos profesionales, ofreciendo consejos lo menos ambiguos posibles a las futuras madres. Para concluir, cabe destacar que las intervenciones frente al tabaquismo deberían aplicarse más allá de esta etapa reproductiva abarcando las diferentes etapas de la vida de la mujer e intentar, de este modo, disminuir la tasa global de tabaquismo entre las mujeres. Hecho que contribuiría, no sólo a la mejora de la salud reproductiva, sino a la mejora de la salud en general y a la prevención de las enfermedades ligadas al consumo de tabaco.

Como experto en Salud Pública tengo que expresar mi tristeza al observar que a pesar del esfuerzo llevado a cabo por los investigadores en este campo, con aportación de factores de riesgo y su posible aplicación a través de medidas preventivas que pueden ser cada vez más eficaces según avanzan los conocimientos, la influencia real

sobre la salud de la población es en muchos casos, como hemos visto en la prevención del tabaquismo, lenta y de eficacia relativa, es verdad que en este caso, como en la de otras drogas influyen factores como la adicción, pero considero que a pesar de ello en algo estamos fallando los salubristas y es posible que además de dedicar nuestro esfuerzo en avanzar en los conocimientos indicados, también debemos dedicar tiempo y esfuerzo en investigar cómo hacer llegar y sensibilizar a la población para que colabore en su aplicación y obtener así una mayor eficacia de los mismos en la mejora del nivel de salud de dicha población y por tanto de un mejor aprovechamiento de estas investigaciones.

Sabemos y tenemos claro que sin el estímulo y colaboración de la población la eficacia de las actuaciones en el campo de la Salud Pública será poco eficaz.

Referencias bibliográficas

ALBERG, A. J. (2002). The influence of cigarette smoking on circulating concentrations of antioxidant micronutrients. *Toxicology*, 180 (2), 121–137. doi:10.1016/S0300-483X(02)00386-4

ANANTH, C. (1999). Incidence of placental abruption in relation to cigarette smoking and hypertensive disorders during pregnancy: a meta-analysis of observational studies. *Obstetrics & Gynecology*, 93 (4), 622–628. doi:10.1016/S0029-7844(98)00408-6

ANANTH, C. V. (2001). Placental Abruption among Singleton and Twin Births in the United States: Risk Factor Profiles. *American Journal of Epidemiology*, 153 (8), 771–778. doi:10.1093/aje/153.8.771

ANDERSEN, A.-M. N. (2001). Commentary: Social inequalities in risk of stillbirth—the price of success? *International Journal of Epidemiology*, 30 (6), 1301–1302. doi:10.1093/ije/30.6.1301

ANDERSON, H. R., & COOK, D. G. (1997). Passive smoking and sudden infant death syndrome: review of the epidemiological evidence. *Thorax*, *52* (11), 1003–1009. doi:10.1136/thx.52.11.1003

ATRASH, H. K., HUGHES, J. M., & HOGUE, C. J. (1986). Ectopic pregnancy in the United States, 1970-1983. CDC Surveillance Summaries: *Morbidity and Mortality Weekly Report*, *35* (2), 29SS–37SS.

AUGOOD, C., DUCKITT, K., & TEMPLETON, A. A. (1998). Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction*, *13* (6), 1532–9.

BERG, C. (2003). Pregnancy-related mortality in the United States, 1991–1997. *Obstetrics & Gynecology*, *101* (2), 289–296. doi:10.1016/S0029-7844(02)02587-5

BERG, C., ATRASH, H. K., KOONIN, L. M., & TUCKER, M. (1996). Pregnancy-related mortality in the United States, 1987-1990. *Obstetrics & Gynecology*, *88* (2), 161–7. doi:10.1016/0029-7844(96)00135-4

BERG, C., CALLAGHAN, W. M., SYVERSON, C., & HENDERSON, Z. (2010). Pregnancy-related mortality in the United States, 1998 to 2005. *Obstetrics & Gynecology*, *116* (6), 1302–9. doi:10.1097/AOG.0b013e3181fdbf11

BLAIR, P. S., FLEMING, P. J., BENSLEY, D., SMITH, I., BACON, C., TAYLOR, E., ... TRIPP, J. (1996). Smoking and the sudden infant death syndrome: results from 1993-5 case-control study for confidential inquiry into stillbirths and deaths in infancy. Confidential Enquiry into Stillbirths and Deaths Regional Coordinators and Researchers. *BMJ*, *313* (7051), 195–8.

BORRAS, J. M., FERNÁNDEZ, E., SCHIAFFINO, A., BORRELL, C., & LA VECCHIA, C. (2000). Pattern of smoking initiation in Catalonia, Spain, from 1948 to 1992. *American Journal of Public Health*, *90* (9), 1459–1462. doi:10.2105/AJPH.90.9.1459.

BUCK, G. M., MICHALEK, A. M., CHEN, C. J., NASCA, P. C., & BAPTISTE, M. S. (2001). Perinatal factors and risk of neuroblastoma. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, *15* (1), 47–53. doi:10.1046/j.1365-3016.2001.00307.x

BURSTYN, I., KAPUR, N., SHALAPAY, C., BAMFORTH, F., WILD, T. C., LIU, J., & LEGATT, D. (2009). Evaluation of the accuracy of self-reported smoking in pregnancy when the biomarker level in an active smoker is uncertain. *Nicotine & Tobacco Research*, *11*(6), 670–8. doi:10.1093/ntr/ntp048

CARPENTER, C. M., WAYNE, G. F., & CONNOLLY, G. N. (2005). Designing cigarettes for women: new findings from the tobacco industry documents. *Addiction*, *100* (6), 837–51. doi:10.1111/j.1360-0443.2005.01072.x

CHAMBERLAIN, C., O'MARA-EVES, A., OLIVER, S., CAIRD, J. R., PERLEN, S. M., EADES, S. J., & THOMAS, J. (2013). Psychosocial interventions for supporting women to stop smoking in pregnancy. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, *10*, CD001055. doi:10.1002/14651858. CD001055.pub4

CNATTINGIUS, S. (2004). The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine & Tobacco Research*, *6 Suppl 2*, S125–40. doi:10.1080/14622200410001669187

CNATTINGIUS, S., GRANATH, F., PETERSSON, G., & HARLOW, B. L. (1999). The influence of gestational age and smoking habits on the risk of subsequent preterm deliveries. *New England Journal of Medicine*, *341* (13), 943–8. doi:10.1056/NEJM199909233411303

CNATTINGIUS, S., & HAGLUND, B. (1997). Decreasing smoking prevalence during pregnancy in Sweden: the effect on small-for-gestational-age births. *American Journal of Public Health*, *87* (3), 410–3. doi:10.2105/AJPH.87.3.410

CREANGA, A. A., SHAPIRO-MENDOZA, C. K., BISH, C. L., ZANE, S., BERG, C. J., & CALLAGHAN, W. M. (2011). Trends in ectopic pregnancy mortality in the United States: 1980-2007. *Obstetrics & Gynecology*, *117* (4), 837–43. doi:10.1097/AOG.0b013e3182113c10

CRUMP, C., SUNDQUIST, K., SIEH, W., WINKLEBY, M. A., & SUNDQUIST, J. (2012). Perinatal and family risk factors for non-Hodgkin lymphoma in early life: a Swedish national cohort study. *Journal of the National Cancer Institute*, *104* (12), 923–30. doi:10.1093/jnci/djs225

DECHANET, C., ANAHORY, T., MATHIEU DAUDE, J. C., QUANTIN, X., REYFTMANN, L., HAMAMAH, S., ... DECHAUD, H. (2011). Effects of cigarette smoking on reproduction. *Human Reproduction Update*, *17* (1), 76–95. doi:10.1093/humupd/dmq033

DI FRANZA, J. R., ALIGNÉ, C. A., & WEITZMAN, M. (2004). Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure and children's health. *Pediatrics*, *113* (4), 1007–1015. Retrieved from <http://pediatrics.aappublications.org/>

DOLLAN-MULLEN, P., RAMÍREZ, G., & GROFF, J. Y. (1994). A meta-analysis of randomized trials of prenatal smoking cessation interventions. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *171* (5), 1328–1334. doi:10.1016/0002-9378(94)90156-2

DUIJTS, L., JADDOE, V. W. V., HOFMAN, A., STEEGERS, E. A. P., MACKENBACH, J. P., DE JONGSTE, J. C., & MOLL, H. A. (2008). Maternal smoking in prenatal and early postnatal life and the risk of respiratory tract infections in infancy. The Generation R study. *European Journal of Epidemiology*, *23* (8), 547–55. doi:10.1007/s10654-008-9264-0

DWYER, T., PONSONBY, A.-L., & COUPER, D. (1999). Tobacco Smoke Exposure at One Month of Age and Subsequent Risk of SIDS—A Prospective Study. *American Journal of Epidemiology*, *149* (7), 593–602. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009857

FAIZ, A. S., & ANANTH, C. V. (2003). Etiology and risk factors for placenta previa: an overview and meta-analysis of observational studies. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 13 (3), 175–90. doi:10.1080/jmf.13.3.175.190

FERGUSON, D. M., WOODWARD, L. J., & HORWOOD, L. J. (1998). Maternal smoking during pregnancy and psychiatric adjustment in late adolescence. *Archives of General Psychiatry*, 55 (8), 721–7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9707383>

FINGERHUT, L. A., KLEINMAN, J. C., & KENDRICK, J. S. (1990). Smoking before, during, and after pregnancy. *American Journal of Public Health*, 80 (5), 541–4. doi:10.2105/AJPH.80.5.541

FLEMING, P. J., BLAIR, P. S., BACON, C., BENSLEY, D., SMITH, I., TAYLOR, E., ... TRIPP, J. (1996). Environment of infants during sleep and risk of the sudden infant death syndrome: results of 1993-5 case-control study for confidential inquiry into stillbirths and deaths in infancy. *BMJ*, 313 (7051), 191–195. doi:10.1136/bmj.313.7051.191

FOLSTEIN, S. E., & ROSEN-SHEIDLEY, B. (2001). Genetics of autism: complex aetiology for a heterogeneous disorder. *Nature Reviews. Genetics*, 2 (12), 943–55. doi:10.1038/35103559

FRØEN, J. F., ARNESTAD, M., FREY, K., VEGE, Å., SAUGSTAD, O. D., & STRAY-PEDERSEN, B. (2001). Risk factors for sudden intrauterine unexplained death: Epidemiologic characteristics of singleton cases in Oslo, Norway, 1986-1995. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 184 (4), 694–702. doi:10.1067/mob.2001.110697

GARDOSI, J., MUL, T., MONGELLI, M., & FAGAN, D. (1998). Analysis of birthweight and gestational age in antepartum stillbirths. *BJOG*, 105 (5), 524–30. doi:10.1111/j.1471-0528.1998.tb10153.x

GOLDENBERG, R. L., & ANDREWS, W. W. (1996). Intrauterine infection and why preterm prevention programs have failed. *American Journal of Public Health*, 86 (6), 781–3. doi:10.2105/AJPH.86.6.781

GOLDENBERG, R. L., CULHANE, J. F., IAMS, J. D., & ROMERO, R. (2008). Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*, *371* (9606), 75–84. doi:10.1016/S0140-6736(08)60074-4

GOLDING, J., PATERSON, M., & KINLEN, L. J. (1990). Factors associated with childhood cancer in a national cohort study. *British Journal of Cancer*, *62* (2), 304–8. doi:10.1038/bjc.1990.283

GUSTAFSON, O., NYLUND, L., & CARLSTRÖM, K. (1996). Does hyperandrogenism explain lower in vitro fertilization (IVF) success rates in smokers? *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, *75* (2), 149–56. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8604602>

HÅBERG, S. E., STIGUM, H., NYSTAD, W., & NAFSTAD, P. (2007). Effects of pre- and postnatal exposure to parental smoking on early childhood respiratory health. *American Journal of Epidemiology*, *166* (6), 679–86. doi:10.1093/aje/kwm134

HACKSHAW, A., RODECK, C., & BONIFACE, S. (2011). Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Human Reproduction Update*, *17* (5), 589–604. doi:10.1093/humupd/dmr022

HADLEY, C. B., MAIN, D. M., & GABBE, S. G. (1990). Risk factors for preterm premature rupture of the fetal membranes. *American Journal of Perinatology*, *7* (4), 374–9. doi:10.1055/s-2007-999527

HARGER, J. H., HSING, A. W., TUOMALA, R. E., GIBBS, R. S., MEAD, P. B., ESCHENBACH, D. A., ... POLK, B. F. (1990). Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *163* (1 Pt 1), 130–7. doi:10.1016/S0002-9378(11)90686-3

HARRIS, B. A. (1988). Peripheral placental separation: a review. *Obstetrical & Gynecological Survey*, *43* (10), 577–81. doi:10.1097/00006254-198810000-00001

HARTSFIELD, J. K., HICKMAN, T. A., EVERETT, E. T., SHAW, G. M., LAMMER, E. J., & FINNELL, R. A. (2001). Analysis of the EPHX1 113 polymorphism and GSTM1 homozygous null polymorphism and oral clefting associated with maternal smoking. *American Journal of Medical Genetics*, *102* (1), 21–4. doi:10.1002/1096-8628(20010722)102:1<21::AID-AJMG1409>3.0.CO;2-T

HAUCK, F. R., HERMAN, S. M., DONOVAN, M., IYASU, S., MERRICK MOORE, C., DONOGHUE, E., ... WILLINGER, M. (2003). Sleep environment and the risk of sudden infant death syndrome in an urban population: the Chicago Infant Mortality Study. *Pediatrics*, *111* (5 Pt 2), 1207–14. Retrieved from <http://pediatrics.aappublications.org/>

HOFFMAN, D. R., ROMERO, R., & JOHNSTON, J. M. (1990). Detection of platelet-activating factor in amniotic fluid of complicated pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *162* (2), 525–8. doi:10.1016/0002-9378(90)90423-5

HOLT, P. G. (1987). Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax*, *42* (4), 241–9. doi:10.1136/thx.42.4.241

HUGHES, E. G., & BRENNAN, B. G. (1996). Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity?. *Fertil Steril*. *66* (5), 679–89.

HULTMAN, C. M., SPARÉN, P., & CNATTINGIUS, S. (2002). Perinatal risk factors for infantile autism. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, *13* (4), 417–23. doi:10.1097/01.EDE.0000016968.14007.E6

HWANG, S. J., BEATY, T. H., PANNY, S. R., STREET, N. A., JOSEPH, J. M., GORDON, S., ... FRANCOMANO, C. A. (1995). Association study of transforming growth factor alpha (TGF alpha) TaqI polymorphism and oral clefts: indication of gene-environment interaction in a population-based sample of infants with birth defects. *American Journal of Epidemiology*, *141* (7), 629–36.

JOHN, E. M., SAVITZ, D. A., & SANDLER, D. P. (1991). Prenatal exposure to parents' smoking and childhood cancer. *American Journal of Epidemiology*, *133* (2), 123–32.

JOOSSENS, L., & SASCO, A. (1999). *Some like it "light". Women and smoking in the European Union*. Bruselas: European Network for Smoking Prevention.

KÄLLÉN, K. (1997). Maternal smoking and orofacial clefts. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 34 (1), 11–6. doi:10.1597/1545-1569 (1997)034<0011:MSAOC>2.3.CO;2

KLEBANOFF, M. A., CLEMENS, J. D., & READ, J. S. (1996). Maternal smoking during pregnancy and childhood cancer. *American Journal of Epidemiology*, 144 (11), 1028–33.

KLEINMAN, J. C., & KOPSTEIN, A. (1987). Smoking during pregnancy, 1967-80. *American Journal of Public Health*, 77 (7), 823–5. doi:10.2105/AJPH.77.7.823

KLIMENTOPOULOU, A., ANTONOPOULOS, C. N., PAPADOPOULOU, C., KANAVIDIS, P., TOURVAS, A.-D., POLYCHRONOPOULOU, S., ... PETRIDOU, E. T. (2012). Maternal smoking during pregnancy and risk for childhood leukemia: a nationwide case-control study in Greece and meta-analysis. *Pediatric Blood & Cancer*, 58 (3), 344–51. doi:10.1002/pbc.23347

KLINE, J., LEVIN, B., KINNEY, A., STEIN, Z., SUSSER, M., & WARBURTON, D. (1995). Cigarette smoking and spontaneous abortion of known karyotype. Precise data but uncertain inferences. *American Journal of Epidemiology*, 141 (5), 417–27.

KLONOFF-COHEN, H., EDELSTEIN, S., & SAVITZ, D. (1993). Cigarette smoking and preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*, 81 (4), 541–4. doi:10.1016/0020-7292(94)90051-5

KLONOFF-COHEN, H. S., EDELSTEIN, S. L., LEFKOWITZ, E. S., SRINIVASAN, I. P., KAEGI, D., CHANG, J. C., & WILEY, K. J. (1995). The effect of passive smoking and tobacco exposure through breast milk on sudden infant death syndrome. *JAMA*, 273 (10), 795–8. doi:10.1001/jama.1995.03520340051035

KOLEVZON, A., GROSS, R., & REICHENBERG, A. (2007). Prenatal and perinatal risk factors for autism: a review and integration of findings. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 161 (4), 326–33. doi:10.1001/archpedi.161.4.326

KYRKLUND-BLOMBERG, N. B., & CNATTINGIUS, S. (1998). Preterm birth and maternal smoking: risks related to gestational age and onset of delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 179 (4), 1051–5. doi:10.1016/S0002-9378(98)70214-5

KYRKLUND-BLOMBERG, N. B., GENNSER, G., & CNATTINGIUS, S. (2001). Placental abruption and perinatal death. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 15 (3), 290–7. doi:10.1046/j.1365-3016.2001.00352.x

LEE, T., & SILVER, H. (2001). Etiology and epidemiology of preterm premature rupture of the membranes. *Clinics in Perinatology*, 28 (4), 721–34. doi:10.1016/S0095-5108(03)00073-3

LI, Y.-F., LANGHOLZ, B., SALAM, M. T., & GILLILAND, F. D. (2005). Maternal and grandmaternal smoking patterns are associated with early childhood asthma. *Chest*, 127(4), 1232–41. doi:10.1378/chest.127.4.1232

LINET, M. S., GRIDLEY, G., CNATTINGIUS, S., NICHOLSON, H. S., MARTINSSON, U., GLIMELIUS, B., ... ZACK, M. (1996). Maternal and perinatal risk factors for childhood brain tumors (Sweden). *Cancer Causes & Control*, 7 (4), 437–48. doi:10.1007/BF00052670

MALLOY, M. H., KLEINMAN, J. C., LAND, G. H., & SCHRAMM, W. F. (1988). The association of maternal smoking with age and cause of infant death. *American Journal of Epidemiology*, 128 (1), 46–55.

MARTIN, J. A., HAMILTON, B. E., VENTURA, S. J., MENACKER, F., & PARK, M. M. (2002). Births: final data for 2000. *National Vital Statistics Reports*, 50 (5), 1–101. Retrieved from http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr50/nvsr50_05.pdf

MARTÍNEZ-FRÍAS, M. L., RODRÍGUEZ-PINILLA, E., & BERMEJO, E. (2005). [Tobacco smoking during pregnancy in Spain: an analysis according to years, autonomous communities and maternal characteristics]. *Medicina Clínica*, 124 (3), 86–92.

MATHEWS, T. J., MENACKER, F., & MACDORMAN, M. F. (2002). Infant mortality statistics from the 2000 period linked birth/infant death data set. *National Vital Statistics Reports*, 50 (12), 1–28. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12224408>

McGILLIVRAY, L. (1983). *Reclampsia: The hypertensive diseases of pregnancy*. Philadelphia (PA): Saunders.

McKINNEY, P. (1986). Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood cancer. *Lancet*, 328 (8505), 519–520. doi:10.1016/S0140-6736(86)90393-4

MEYER, M. B., & TONASCIA, J. A. (1977). Maternal smoking, pregnancy complications, and perinatal mortality. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 128 (5), 494–502.

MILBERGER, S., BIEDERMAN, J., FARAONE, S. V, CHEN, L., & JONES, J. (1996). Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder in children? *The American Journal of Psychiatry*, 153 (9), 1138–42. doi:10.1176/ajp.153.9.1138

MITCHELL, E. A., FORD, R. P., STEWART, A. W., TAYLOR, B. J., BECROFT, D. M., THOMPSON, J. M., ... ALLEN, E. M. (1993). Smoking and the sudden infant death syndrome. *Pediatrics*, 91 (5), 893–6.

MITCHELL, E. A., THACH, B. T., THOMPSON, J. M., & WILLIAMS, S. (1999). Changing infants' sleep position increases risk of sudden infant death syndrome. New Zealand Cot Death Study. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 153 (11), 1136–41. doi:10.1001/archpedi.153.11.1136

MORALES-SUÁREZ-VARELA, M. M., BILLE, C., CHRISTENSEN, K., & OLSEN, J. (2006). Smoking habits, nicotine use, and congenital mal-

formations. *Obstetrics and Gynecology*, 107 (1), 51–7. doi:10.1097/01.AOG.0000194079.66834.d5

MORALES-SUÁREZ-VARELA, M. M., KAERLEV, L., ZHU, J. L., BONDE, J. P., NOHR, E. A., LLOPIS-GONZÁLEZ, A., ... OLSEN, J. (2011). Unemployment and pregnancy outcomes: a study within the Danish National Birth Cohort. *Scandinavian Journal of Public Health*, 39 (5), 449–56. doi:10.1177/1403494811407672

MORALES-SUÁREZ-VARELA, M. M., NOHR, E. A., LLOPIS-GONZÁLEZ, A., ANDERSEN, A.-M. N., & OLSEN, J. (2009). Socio-occupational status and congenital anomalies. *European Journal of Public Health*, 19 (2), 161–7. doi:10.1093/eurpub/ckp003

MORALES-SUÁREZ-VARELA, M. M., TOFT, G. V, JENSEN, M. S., RAMLAU-HANSEN, C., KAERLEV, L., THULSTRUP, A.-M., ... BONDE, J. P. (2011). Parental occupational exposure to endocrine disrupting chemicals and male genital malformations: a study in the Danish National Birth Cohort study. *Environmental Health*, 10 (1), 3. doi:10.1186/1476-069X-10-3

NAEYE, R. L. (1980). Abruptio placentae and placenta previa: frequency, perinatal mortality, and cigarette smoking. *Obstetrics & Gynecology*, 55 (6), 701–4.

NESS, R. B., GRISSO, J. A., HIRSCHINGER, N., MARKOVIC, N., SHAW, L. M., DAY, N. L., & KLINE, J. (1999). Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. *New England Journal of Medicine*, 340 (5), 333–9. doi:10.1056/NEJM199902043400501

NEUTEL, C. I., & BUCK, C. (1971). Effect of smoking during pregnancy on the risk of cancer in children. *Journal of the National Cancer Institute*, 47 (1), 59–63.

NORDSTRÖM, M. L., & CNATTINGIUS, S. (1994). Smoking habits and birthweights in two successive births in Sweden. *Early Human Development*, 37 (3), 195–204. doi:10.1016/0378-3782(94)90079-5

NORDSTRÖM, M. L., CNATTINGIUS, S., & HAGLUND, B. (1993). Social differences in Swedish infant mortality by cause of death, 1983 to 1986. *American Journal of Public Health*, 83 (1), 26–30. doi:10.2105/AJPH.83.1.26

NORMAN, M. A., HOLLY, E. A., & PRESTON-MARTIN, S. (1996). Childhood brain tumors and exposure to tobacco smoke. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 5 (2), 85–91.

ODEGÅRD, R. A., VATTEN, L. J., NILSEN, S. T., SALVESEN, K. A., & AUSTGULEN, R. (2000). Risk factors and clinical manifestations of pre-eclampsia. *BJOG*, 107 (11), 1410–6. doi:10.1111/j.1471-0528.2000.tb11657.x

OLSEN, J. (1991). Cigarette smoking, tea and coffee drinking, and subfecundity. *American Journal of Epidemiology*, 133 (7), 734–9.

PERSHAGEN, G. (1989). Childhood cancer and malignancies other than lung cancer related to passive smoking. *Mutation Research*, 222 (2), 129–35. doi:10.1016/0165-1218(89)90026-8

PERSHAGEN, G., ERICSON, A., & OTTERBLAD-OLAUSSON, P. (1992). Maternal smoking in pregnancy: does it increase the risk of childhood cancer? *International Journal of Epidemiology*, 21 (1), 1–5. doi:10.1093/ije/21.1.1

PUUMALA, S. E., ROSS, J. A., APLENC, R., & SPECTOR, L. G. (2013). Epidemiology of childhood acute myeloid leukemia. *Pediatric Blood & Cancer*, 60 (5), 728–33. doi:10.1002/pbc.24464

RASMUSSEN, S., IRGENS, L. M., & DALAKER, K. (1999). A history of placental dysfunction and risk of placental abruption. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 13 (1), 9–21. doi:10.1046/j.1365-3016.1999.00159.x

RAYMOND, E. G., CNATTINGIUS, S., & KIELY, J. L. (1994). Effects of maternal age, parity, and smoking on the risk of stillbirth. *BJOG*, 101 (4), 301–6. doi:10.1111/j.1471-0528.1994.tb13614.x

REEVES, S., & BERNSTEIN, I. (2008). Effects of maternal tobacco-smoke exposure on fetal growth and neonatal size. *Expert Review of Obstetrics & Gynecology*, 3 (6), 719–730. doi:10.1586/17474108.3.6.719

RICE, J. M., & WARD, J. M. (1982). Age dependence of susceptibility to carcinogenesis in the nervous system. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 381, 274–89. doi:10.1111/j.1749-6632.1982.tb50392.x

ROS, H. S., CNATTINGIUS, S., & LIPWORTH, L. (1998). Comparison of risk factors for preeclampsia and gestational hypertension in a population-based cohort study. *American Journal of Epidemiology*, 147 (11), 1062–70.

SAVITZ, D. A., BLACKMORE, C. A., & THORP, J. M. (1991). Epidemiologic characteristics of preterm delivery: etiologic heterogeneity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 164 (2), 467–71. doi:10.1016/S0002-9378(11)80001-3

SCHWARTZBAUM, J. A., GEORGE, S. L., PRATT, C. B., & DAVIS, B. (1991). An exploratory study of environmental and medical factors potentially related to childhood cancer. *Medical and Pediatric Oncology*, 19 (2), 115–21. doi:10.1002/mpo.2950190209

SHU, X. O., GAO, Y. T., BRINTON, L. A., LINET, M. S., TU, J. T., ZHENG, W., & FRAUMENI, J. F. (1988). A population-based case-control study of childhood leukemia in Shanghai. *Cancer*, 62 (3), 635–44. doi:10.1002/1097-0142(19880801)62:3%3C635::AID-CNCR2820620332%3E3.0.CO;2-3

SIMPSON, W. J. (1957). A preliminary report on cigarette smoking and the incidence of prematurity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 73 (4), 807–15. doi:10.1097/00006254-195712000-00016

SPINILLO, A., NICOLA, S., PIAZZI, G., GHAZAL, K., COLONNA, L., & BALTARO, F. (1994). Epidemiological correlates of preterm premature rupture of membranes. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 47 (1), 7–15. doi:10.1016/0020-7292(94)90454-5

STEPHANSSON, O. (2001). The influence of socioeconomic status on stillbirth risk in Sweden. *International Journal of Epidemiology*, 30 (6), 1296–1301. doi:10.1093/ije/30.6.1296

STEPHANSSON, O., DICKMAN, P. W., JOHANSSON, A., & CNATTINGIUS, S. (2001). Maternal weight, pregnancy weight gain, and the risk of antepartum stillbirth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 184 (3), 463–9. doi:10.1067/mob.2001.109591

SWEDISH NATIONAL DATA SERVICE. (2002). *Survey on Swedish living conditions*. Retrieved from <http://snd.gu.se/en/catalogue/study/596>

TRÉDANIEL, J., BOFFETTA, P., LITTLE, J., SARACCI, R., & HIRSCH, A. (1994). Exposure to passive smoking during pregnancy and childhood, and cancer risk: the epidemiological evidence. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 8 (3), 233–55. doi:10.1111/j.1365-3016.1994.tb00455.x

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. (2001). *Women and smoking*. Atlanta (GA). Retrieved from http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/2001/complete_report/index.htm

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. (2014). *The Health Consequences of Smoking-50 Years of Progress*. Atlanta (GA). Retrieved from <http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/full-report.pdf>

VAN DUJN, C. M., VAN STEENSEL-MOLL, H. A., COEBERGH, J. W., & VAN ZANEN, G. E. (1994). Risk factors for childhood acute non-lymphocytic leukemia: an association with maternal alcohol consumption during pregnancy? *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 3 (6), 457–60. Retrieved from <http://cebp.aacrjournals.org/>

WAKEFIELD, M., & CHALOUKKA, F. (2000). Effectiveness of comprehensive tobacco control programmes in reducing teenage smoking in the USA. *Tobacco Control*, 9 (2), 177–86. doi:10.1136/tc.9.2.177

WANG, X., ZUCKERMAN, B., PEARSON, C., KAUFMAN, G., CHEN, C., WANG, G., ... XU, X. (2002). Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and infant birth weight. *JAMA*, *287* (2), 195–202. doi:10.1001/jama.287.2.195

WILCOX, A. J. (1993). Birth weight and perinatal mortality: the effect of maternal smoking. *American Journal of Epidemiology*, *137* (10), 1098–104.

WISBORG, K., HENRIKSEN, T. B., HEDEGAARD, M., & SECHER, N. J. (1996). [Smoking among pregnant women and the significance of sociodemographic factors on smoking cessation]. *Ugeskrift for Laeger*, *158* (26), 3784–8.

WISBORG, K., HENRIKSEN, T. B., JESPERSEN, L. B., & SECHER, N. J. (2000). Nicotine patches for pregnant smokers: a randomized controlled study. *Obstetrics & Gynecology*, *96* (6), 967–71. doi:10.1016/S0029-7844(00)01071-1

WISBORG, K., HENRIKSEN, T. B., OBEL, C., SKAJAA, E., & OSTERGAARD, J. R. (1999). Smoking during pregnancy and hospitalization of the child. *Pediatrics*, *104* (4), e46. doi:10.1542/peds.104.4.e46

WISBORG, K., KESMODEL, U., HENRIKSEN, T. B., OLSEN, S. F., & SECHER, N. J. (2000). A prospective study of smoking during pregnancy and SIDS. *Archives of Disease in Childhood*, *83* (3), 203–6. doi:10.1136/adc.83.3.203

WYSZYNSKI, D. F., DUFFY, D. L., & BEATY, T. H. (1997). Maternal cigarette smoking and oral clefts: a meta-analysis. *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, *34* (3), 206–10. doi:10.1597/1545-1569(1997)034<0206:MCSAOC>2.3.CO;2

YLIKORKALA, O., VIINIKKA, L., & LEHTOVIRTA, P. (1985). Effect of nicotine on fetal prostacyclin and thromboxane in humans. *Obstetrics and Gynecology*, *66* (1), 102–5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3839296>

ZEITLIN, J. A., ANCEL, P. Y., SAUREL-CUBIZOLLES, M. J., & PAPIERNIK, E. (2001). Are risk factors the same for small for gestational age versus other preterm births? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 185 (1), 208–15. doi:10.1067/mob.2001.114869

Anexo: imagen y tablas

Figura 1. Mecanismo de acción de la nicotina

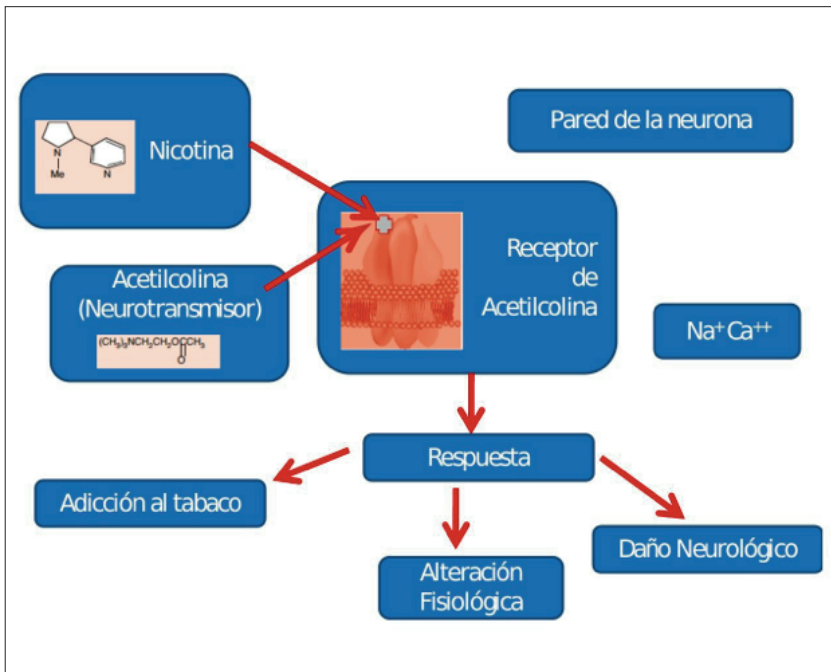


Tabla 1. Efectos del tabaquismo sobre la madre

	<i>Riesgo Relativo*</i>	<i>Dosis - Respuesta</i>	<i>Consistencia entre los estudios</i>	<i>Influencia del cese del riesgo</i>
Infertilidad	1.2-3.6	?	Muchos estudios	Sí
Embarazo ectópico	1.5-2.5	?	Muchos estudios	?
Aborto espontáneo	1.0-1.8	?	No	?
Desprendimiento de placenta	1.4-2.4	Sí	Sí	Sí
Placenta previa	1.5-3.0	?	Sí	?
Preeclampsia	0.5-0.7	No	Sí	?

*Fumadores Vs. No fumadores

Tabla 2. Efectos del tabaquismo sobre el niño

	<i>Riesgo Relativo*</i>	<i>Dosis - Respuesta</i>	<i>Consistencia entre los estudios</i>	<i>Influencia del cese del riesgo</i>
Pequeño para la edad gestacional	1.5-2.9	Sí	Sí	Sí
Prematuro	1.2-1.6	Sí	Sí	Sí
Muerte	1.3-1.8	Sí	Sí	Sí
Muerte neonatal	1.2-1.4	?	Sí	?
Malformaciones congénitas	¿No?	-	No	-
MC Paladar	1.2-1.6	¿Sí?	Sí	?
Muerte súbita del lactante	2.0-3.0	Sí	Sí	?
Hospitalización	1.5-2.0	?		?
Desórdenes psiquiátricos				
<i>Déficit de atención</i>	1.0-2.0	?	No	?
<i>Autismo</i>	¿Incremento?	-	?	-
Cáncer				
<i>Todos</i>	¿No?	-	No	-
<i>Leucemia linfática</i>	¿No?	?	No	-
<i>Leucemia mieloide</i>	¿Incremento?	?	No	?
<i>Linfoma No-Hodking</i>	¿Incremento?	?	No	?
<i>SNC</i>	¿No?	-	No	-

* Fumadores Vs. No fumadores

