

Año 2015

**Efecto de las alteraciones
respiratorias en las mujeres
embarazadas y su correlación con
el resultado de la gestación y el parto**

Doctorando: Mikel Arroyo Vivar
Año 2015

Mikel Arroyo Vivar



NAZIOARTEKO
BIKANTASUN
CAMPUSA
CAMPUS DE
EXCELENCIA
INTERNACIONAL

**Efecto de las alteraciones respiratorias
en las mujeres embarazadas y su
correlación con el resultado de la
gestación y el parto**

Mikel Arroyo Vivar

Índice de la tesis

I. Introducción

1.1 El aparato respiratorio en el humano.	Página 8
1.2 Embriología del aparato respiratorio.	Página 9
1.2.1 Maduración de los pulmones.	Página 12
1.3 Fisiología del aparato respiratorio.	Página 15
1.3.1 Fases de la función pulmonar.	Página 16
1.4 Presiones del oxígeno y del dióxido de carbono en los pulmones, la sangre y los tejidos.	
1.4.1 Captación de oxígeno por la sangre pulmonar.	Página 18
1.4.2 Transporte del oxígeno en la sangre arterial.	Página 19
1.4.3 Difusión de oxígeno de los capilares periféricos al líquido tisular.	Página 19
1.4.4 Difusión de oxígeno de los capilares a las células.	Página 20
1.4.5 Difusión del dióxido de carbono desde las células de los tejidos a los capilares tisulares y de los capilares pulmonares a los alveolos.	Página 20
1.4.6 Transporte de oxígeno en la sangre.	Página 21
1.4.7 Combinación del oxígeno con la hemoglobina.	Página 21
1.4.8 Transporte del dióxido de carbono en la sangre.	Página 22
1.4.9 Efecto de Haldane.	Página 22
1.4.10 Relación de intercambio respiratorio	Página 23

2. Cambios en el sistema respiratorio durante el embarazo.	Página 24
2.1 Función pulmonar	Página 29
2.2 Equilibrio ácido básico	Página 33
2.3 Complicaciones respiratorias	Página 34
3. Espirometría:	
3.1 Espirometría simple	Página 35
3.1.1 Volúmenes pulmonares	Página 36
3.1.2 Capacidades pulmonares	Página 36
3.2 Espirometría forzada	Página 38
3.2.1 Valores de flujos y volúmenes	Página 38
3.2.2 Representación gráfica	Página 39
3.2.3 Curvas flujo-volumen	Página 40
3.2.3 Indicaciones	Página 41
3.2.4 Contraindicaciones	Página 41
3.2.5 Tipos de espirómetros	Página 42
3.2.6 Técnica de espirometría	Página 44
3.2.7 Realización de la maniobra	Página 44
3.2.8 Patrones espirométricos	Página 45
3.3 Medidor de flujo espiratorio máximo-Peak Flow Meter	
	Página 42

4. Enfermedades que afectan al sistema respiratorio durante el embarazo.	Página 50
4.1. Enfermedades de carácter agudo	Página 51
4.2. Enfermedades de carácter crónico	Página 53
4.3 Significancia en nuestro medio	Página 55
II. <u>Justificación del estudio</u>	Página 58
III. <u>Objetivos del estudio</u>	Página 63
IV. <u>Metodología y Análisis estadístico</u>	
4.1. Diseño del estudio	Página 64
4.2. Sujetos estudiados	Página 66
4.3. Criterios de inclusión y exclusión	Página 70
4.4. Análisis estadístico	Página 70
4.5. Parámetros medidos	Página 72
IV. <u>Resultados</u>	
4.1 Grupo total	Página 73
4.1.1 Grupos de 8 a 12, 18 a 21 y 36 a 42 semanas de gestación	Página 76
4.2 Efectos del tabaco sobre la función pulmonar	Página 80
4.2.1 Comienzo del embarazo	Página 82
4.2.2 Mitad del embarazo	Página 84
4.2.3 Final de embarazo	Página 87

4.3 Función pulmonar y peso fetal	Página 94
4.4 Adolescencia	Página 98
4.5 Función pulmonar y tipo de parto	Página 101
4.6 Función pulmonar y prematuridad	Página 104
4.7 Función pulmonar y fetos de bajo peso	Página 105
<u>V. Discusión</u>	
5.1 Curvas de referencia específicas para la gestación	Página 107
5.2 Efectos del tabaco sobre la función pulmonar	Página 109
5.3 Adolescencia	Página 113
5.4 Función pulmonar y peso fetal	Página 116
5.5 Función pulmonar y tipo de parto	Página 116
5.6 Función pulmonar y prematuridad	Página 116
<u>VI. Conclusiones</u>	Página 120
<u>VII. Bibliografía</u>	Página 124
<u>VIII. Anexo</u>	
1. Aceptación por comité de ética y hoja de consentimiento	Página 148
2.1 Valores de Regresión de PEF para la edad de gestación:	
Grupo no fumadores	Página 150
2.2 Valores de Regresión de PEF para la edad de gestación:	
Grupo fumadores	Página 163
3.1 Regresión de PEF para la altura 7-12 semanas	Página 170
3.2 Regresión de PEF para la altura 18-21 semanas	Página 176
3.3 Regresión de PEF para la altura 36-42 semanas	Página 181

Introducción

La mujer al quedarse embarazada experimenta unos cambios en su organismo que le ayudarán a sobrellevar las aportaciones energéticas, el intercambio de gases y otras necesidades de intercambio en el espacio intervelloso, para poder conseguir un adecuado desarrollo del feto.

Entre estos cambios están las modificaciones del sistema cardiorrespiratorio y hematológicos necesarios para que se realice un intercambio gaseoso adecuado y se transmitan los nutrientes requeridos al feto.

El estudio de la mujer embarazada se realiza comúnmente mediante la medición dinámica de los pulmones de la mujer embarazada. Este estudio puede realizarse mediante varios métodos, entre ellos el Medidor de flujo espiratorio máximo o Peak Flow Meter y la espirometría, y es cuestionable si debiera realizarse a todas las embarazadas ya que se considera que si la persona no presenta ningún problema respiratorio antes del embarazo lo esperable es que no sea portadora de ninguna patología y que por lo tanto el embarazo acontezca sin complicaciones. En este caso se medicalizaría en exceso un proceso natural, sin supuestos grandes beneficios para la madre y su feto. Sin embargo, sabemos que en la gran mayoría de la población acaecen cambios que aunque se puedan considerar fisiológicos acarrear disnea y la dificultad para mantener un ritmo de

vida similar al anterior al embarazo. Además, en el caso de que la mujer tuviese anteriormente algún problema respiratorio es posible que empeore hasta el punto de poner su vida y la vida de su hijo en riesgo o de que aparezca una patología de novo causada por el nuevo estrés que tiene que soportar el organismo.

Es posible, que un sencillo test como la medición del pico espiratorio máximo o la espirometría que no causan disconfort para la madre ni el feto, ni son costosos de efectuar, pudieran llevarse a cabo y podría ayudar a valorar una patología subyacente que, como en el caso del asma, si se trata correctamente, cursa con un feto de mayor peso y con menor patología y una madre con menor distress respiratorio.

Por todo ello es interesante repasar nuestros conocimientos sobre la función respiratoria y hemodinámica de la mujer embarazada, así como del estudio dinámico de los pulmones a través de la espirometría, valorando el significado de los diferentes parámetros a estudio.

1.1 Aparato Respiratorio

El aparato respiratorio tiene por función asegurar los cambios gaseosos entre el aire atmosférico y la sangre¹. Estos cambios se realizan a través de la membrana alveolar de los pulmones donde el aire y la sangre se hallan separados por una delgada barrera celular². Los pulmones son, pues, los órganos respiratorios esenciales. El aire y la sangre llegan a ellos por las vías aéreas y los vasos pulmonares.

1.2 Embriología del Aparato Respiratorio

Cuando el embrión tiene aproximadamente cuatro semanas, aparece el divertículo respiratorio (esbozo pulmonar) como una evaginación de la pared ventral del intestino anterior³. En consecuencia, el epitelio de revestimiento interno de la laringe, la traquea y los bronquios, lo mismo que el de los pulmones, tiene origen endodérmico. Los componentes cartilaginoso, muscular y conectivo de la traquea y los pulmones, derivan del mesodermo esplácnico que circunda el intestino anterior⁴.

En un periodo inicial, el esbozo pulmonar comunica ampliamente con el intestino anterior, pero cuando el divertículo se extiende en dirección caudal queda separado de este por la aparición de dos rebordes longitudinales, los rebordes traqueo esofágicos⁵. Al fusionarse más tarde, estos rebordes forman el tabique traqueo esofágico; de este modo el intestino anterior queda dividido en una porción dorsal, el esófago, y otra ventral, la traquea y los esbozos pulmonares. Sin embargo, el primordio respiratorio sigue comunicado con la faringe a través del orificio laríngeo⁶. El revestimiento interno de la laringe es de origen endodérmico, pero los cartílagos y los músculos provienen del mesénquima de los arcos faríngeos cuarto y sexto³. Como consecuencia de la rápida proliferación de este mesénquima, se modifica la conformación del orificio laríngeo, que de una hendidura sagital toma forma de T, en un periodo ulterior, cuando el mesénquima de los dos arcos se

transforma en los cartílagos tiroides, cricoides y aritenoides, puede identificarse la forma característica del orificio laríngeo en el adulto. Más o menos en la misma época en que se forman los cartílagos, también prolifera rápidamente el epitelio laríngeo, provocando la oclusión temporaria de la luz. Después, cuando tiene lugar la vacuolización y la recanalización, se forman un par de cavidades laterales, los ventrículos laríngeos⁷. Estos espacios están limitados por pliegues de tejido que no desaparecen sino que se convierten por diferenciación en las cuerdas vocales falsas y verdaderas. En el curso de la separación del intestino anterior, el esbozo pulmonar forma la traquea y dos evaginaciones laterales, los esbozos bronquiales⁸. Al comienzo de la quinta semana cada uno de estos esbozos se agranda para formar los bronquios principales derecho e izquierdo. El derecho se divide más tarde en tres bronquios secundarios y el izquierdo en dos, lo cual anuncia la presencia de tres lóbulos derechos y dos izquierdos.

Al producirse el crecimiento en dirección caudal y lateral, los esbozos pulmonares se introducen en la cavidad corporal, este espacio para los pulmones es bastante angosto y recibe el nombre de canales pericardio peritoneales. Se encuentran a cada lado del intestino anterior y gradualmente son ocupados por los esbozos pulmonares en crecimiento. Cuando los canales pericardio peritoneales son separados de las cavidades peritoneal y pericárdica por los pliegues pleuroperitoneal y pleuropericárdico, respectivamente, los espacios

que quedan son las cavidades pleurales primitivas⁹. El mesodermo, que recubre la parte externa del pulmón, evoluciona para convertirse en la pleura visceral. La hoja somática de mesodermo, que cubre la pared del cuerpo desde adentro, se transforma en la pleura parietal. El espacio que queda en la pleura parietal y visceral es la cavidad pleural.

En el desarrollo ulterior de los bronquios secundarios se dividen repetidamente por dicotomía y forman 10 bronquios terciarios (segmentarios) en el pulmón derecho y 8 en el izquierdo, con lo que se crean los segmentos bronco pulmonares del pulmón del adulto. Hacia el final del sexto mes han originado aproximadamente 17 generaciones de subdivisiones⁴. Antes de que el árbol bronquial alcance su forma definitiva, sin embargo, se forman seis divisiones adicionales en el periodo postnatal. Las ramificaciones son reguladas por interacciones epitelio – mesenquimáticas entre el endodermo de los esbozos pulmonares y el mesodermo esplácnico que los rodea⁹. Las señales para las ramificaciones, que se liberan desde el mesodermo, pueden involucrar a miembros de la familia del factor del crecimiento fibroblástico. Mientras se forman estas nuevas subdivisiones y el árbol bronquial se está desarrollando, los pulmones adoptan una posición más caudal y en el momento del nacimiento la bifurcación de la traquea se encuentra a la altura de la cuarta vértebra torácica.

1.2.1 Maduración de los pulmones

Hasta el séptimo mes de desarrollo intrauterino los bronquiólos se dividen continuamente en conductos cada vez mas pequeños y su vascularización aumenta en forma constante. Cuando algunas de las células de los bronquiólos respiratorios cúbicos se transforman en células delgadas y planas es posible la respiración. Estas células se hallan en estrecha relación con numerosos capilares sanguíneos y linfáticos y los espacios rodeados por ellas son sacos terminales o alvéolos primitivos⁷.

En el séptimo mes hay suficientes capilares como para que tenga lugar el normal intercambio de gases y para permitir la supervivencia del recién nacido pretérmino.

En los dos últimos meses de vida intrauterina y durante varios años después del nacimiento, aumenta de modo constante el número de sacos terminales.

Además, las células de revestimiento de los alvéolos primitivos, denominadas células epiteliales alveolares del tipo I, se adelgazan de manera que los capilares circundantes sobresalen hacia los sacos alveolares. El íntimo contacto que se establece entre las células epiteliales y endoteliales representa la barrera hematogaseosa. Antes del nacimiento no se observan alvéolos maduros característicos. Además de las células endoteliales y las células epiteliales alveolares planas, aparece hacia el final del sexto mes otro tipo de células: son las células epiteliales alveolares del tipo II, encargadas de la

producción del surfactante, líquido con alto contenido de fosfolípidos que tiene la facultad de disminuir la tensión superficial en la interfase aire – sangre alveolar¹⁰.

Antes del nacimiento, los pulmones se encuentran ocupados por líquido de alta concentración de cloro, escasas proteínas y algo de moco que proviene de las glándulas bronquiales, así como una sustancia surfactante formada por las células epiteliales alveolares tipo II. El volumen de surfactante va en aumento, sobre todo durante las últimas dos semanas de la vida intrauterina. Los movimientos respiratorios del feto a lo largo del embarazo ocasionan la aspiración del líquido amniótico y son importantes porque estimulan el desarrollo de los pulmones, así como el condicionamiento de los músculos de la respiración. Cuando se inicia la respiración en el momento del nacimiento, la mayor parte del líquido que ocupaba los pulmones es reabsorbido rápidamente por los capilares sanguíneos y linfáticos, mientras que es probable, que una pequeña cantidad sea expulsada por la traquea y los bronquios durante el parto⁴.

Los movimientos respiratorios después del nacimiento hacen que entre aire en los pulmones, los cuales se expanden y llenan la cavidad pleural. El crecimiento de los pulmones en el periodo postnatal obedece principalmente al incremento del número de bronquiólos respiratorios y alvéolos. Se calcula que en el momento del nacimiento solo existe una sexta parte de los alvéolos que

corresponden a una persona adulta. Los restantes se forman durante los 10 primeros años de vida postnatal por el proceso de aparición continua de alvéolos primitivos.

1.3 Fisiología del Aparato Respiratorio

El aparato respiratorio consta de las vías aéreas y los pulmones. Las primeras iniciadas en la nariz, faringe, laringe, traquea y bronquios, representadas por los conductos por donde entra y sale el aire¹¹. También en la defensa y la limpieza a los pulmones, calentando el aire respirado e impidiendo o limitando la entrada de cuerpos extraños o bacterias al pulmón o bien expulsándolos cuando hayan entrado¹².

Para lograr estas múltiples funciones cuentan con una gran superficie cubierta por epitelio columnar ciliado, con células caliciformes, glándulas serosas y plexos nerviosos¹³.

La secreción de las glándulas serosas mantiene la humedad; el moco secretado por las glándulas caliciformes atrapa y engloba los cuerpos extraños o bacterias y los movimientos movilizan hacia la glotis¹⁴. Habitualmente se entiende por respiración a la serie de fenómenos mecánicos realizados en el tórax para renovar el aire alveolar y la difusión de los gases a nivel de las membranas alveolo capilar. En realidad, este fenómeno no es sino parte de una función mas amplia, la hematosis que tiene por objeto proveer de oxígeno a las células y quitar el CO₂ que resulta de la actividad metabólica¹⁵. Es tan íntima la relación que existe con el aparato cardiovascular que se considera que existen tres fases¹⁶: una fase pulmonar en la cual el oxígeno es captado del exterior y pasa a la sangre a través de la membrana alveolo capilar, en ésta fase debe de agregarse la

eliminación simultánea del CO₂, una fase hemática en la que el oxígeno es transportado a los tejidos, y una última fase, la tisular, en la que el oxígeno es utilizado por las células en los procesos metabólicos.

Para que la respiración extrínseca o pulmonar se realice de forma eficaz se necesita contar con una buena cantidad de aire respirado, permeabilidad de las vías respiratorias, movimientos eficaces de la jaula torácica que permitan la entrada y salida de aire en volúmenes suficientes.

La respiración pulmonar comprende tres fases¹⁷.

1. Ventilación: Mecanismos que comprenden la entrada y salida de corriente suficiente de aire que permita la renovación de gases.
2. Perfusión: Llegada de sangre venosa proveniente del ventrículo derecho a través de las arterias pulmonares.
3. Difusión: Paso de oxígeno del aire alveolar a la sangre y del dióxido de carbono de la sangre al aire alveolar.

El centro respiratorio también está sujeto a la influencia de la corteza cerebral¹⁸. Los cambios en la temperatura también influyen: el frío inhibe el centro respiratorio y el calor lo excita.

El pulmón en reposo tiene un volumen inferior a la de la cavidad torácica en la que se encuentra alojado, por lo que está en constante distensión baja la acción de la presión pleural que lo obliga a mantenerse adosado a la pared torácica¹⁹.

Las membranas que son normalmente tersas, delgadas, flexibles, permiten el deslizamiento pulmonar durante la inspiración y la espiración; estas dos hojas en íntimo contacto se encuentran normalmente adosadas por el fenómeno de cohesión.

El pulmón es elástico y esta cualidad tradicionalmente se ha explicado por la presencia de fibras elásticas a lo largo del árbol traqueo bronquial.

Si bien es cierto que la respiración provee de oxígeno al organismo, también debe de tomarse en consideración que la realización del proceso ventilatorio que implica la intervención de varios músculos, significa el consumo de cierta cantidad de oxígeno²⁰.

En la respiración normal el trabajo pulmonar se lleva a cabo durante la inspiración por ser mas activa.

En resumen, para el desarrollo de la ventilación pulmonar el organismo efectúa un trabajo que significa consumo de energía.

Cuando la ventilación aumenta por algún esfuerzo o hiperventilación voluntaria, el trabajo respiratorio aumenta²¹.

1.4 Presiones del oxígeno y de dióxido de carbono en los pulmones, la sangre y los tejidos.

Los gases pueden moverse desde un punto a otro por difusión, y la causa de este movimiento es una diferencia de presión entre el primer punto y el segundo. Por tanto, el oxígeno difunde de los alvéolos a la sangre capilar debido a que la presión de oxígeno en los alvéolos es superior a la de la sangre pulmonar. Después, en los tejidos una presión de oxígeno mas elevada en la sangre capilar hace que el oxígeno difunda a las células²².

A la inversa, cuando se metaboliza oxígeno en las células para formar dióxido de carbono, la presión del dióxido de carbono aumenta a un valor alto, que hace que el dióxido de carbono difunda a los capilares tisulares. De forma similar, sale de la sangre a los alvéolos debido a que la presión del dióxido de carbono en la sangre capilar pulmonar es mayor que en la de los alvéolos.

1.4.1 Captación de oxígeno por la sangre pulmonar

La presión de oxígeno gaseoso del alvéolo es de 104 mm Hg en promedio, mientras que la presión de oxígeno de la sangre venosa que penetra en el capilar solo es de 40 mm Hg, debido a que una gran cantidad de oxígeno ha sido extraída de esta sangre a su paso por lo tejidos periféricos. Por tanto la diferencia de la presión inicial que hace que el oxígeno difunda al capilar pulmonar es de 104 a 40,

o de 64 mm Hg. A medida que la sangre pasa por el capilar se muestra un rápido ascenso de la presión de oxígeno en ella, cuando la sangre ya ha recorrido un tercio del trayecto del capilar, alcanza casi 104 mm Hg²³.

1.4.2 Transporte del oxígeno en la sangre arterial

Aproximadamente el 98% de la sangre que penetra en la aurícula izquierda procedente de los pulmones ha pasado por los capilares alveolares y se ha oxigenado hasta una presión de oxígeno de unos 104 mm Hg. Otro 2% de la sangre ha pasado directamente desde la aorta a través de la circulación bronquial.

Al abandonar los pulmones, la presión de esta sangre es aproximadamente igual a la de la sangre venosa. Esta sangre se combina en las venas pulmonares con la sangre oxigenada procedente de los capilares pulmonares haciendo que la presión de Oxígeno de la sangre descienda a 95mm Hg²³.

1.4.3 Difusión de oxígeno de los capilares periféricos al líquido tisular

Cuando la sangre arterial alcanza los tejidos periféricos, su presión de oxígeno es de 95 mm Hg. Por otra parte el líquido intersticial que rodea las células de los tejidos solo es en promedio 40 mm Hg. Por tanto existe una gran diferencia de presión que hace que el oxígeno rápidamente de la sangre a los tejidos, tan rápidamente que la presión de oxígeno capilar cae hasta igualar los 40 mm Hg de presión

del intersticio. Por tanto, la presión de oxígeno de la sangre que abandona los capilares tisulares y penetra en las venas es también de unos 40 mm Hg.

1.4.4 Difusión de oxígeno de los capilares a las células

Las células siempre están utilizando oxígeno. Por tanto, la presión de oxígeno intracelular siempre es menor que la presión de oxígeno capilar. La presión de oxígeno intracelular varía entre 5 mm Hg y 40 mm Hg, siendo el promedio 23 mm Hg.

1.4.5 Difusión del dióxido de carbono desde las células de los tejidos a los capilares tisulares y de los capilares pulmonares a los alvéolos

Cuando las células utilizan oxígeno, este se convierte en dióxido de carbono y debido a ello, aumenta la presión de dióxido de carbono intracelular²⁴. Por tanto, el dióxido de carbono difunde de las células a los capilares tisulares y después es transportado por la sangre a los pulmones. En los pulmones difunde desde los capilares pulmonares a los alvéolos. Por consiguiente, en cada punto de la cadena de transporte de gases, el dióxido de carbono difunde exactamente en la dirección opuesta a la difusión del oxígeno. Sin embargo, existe una importante diferencia entre la difusión del oxígeno y del dióxido de carbono: el dióxido de carbono puede difundir unas 20 veces más deprisa que el oxígeno. Por tanto, las diferencias de presión que producen la difusión de dióxido de carbono son, en todos los casos,

mucho menores que las diferencias de presión necesarias para producir la difusión del oxígeno.

1.4.6 Transporte de oxígeno en la sangre

Normalmente, cerca del 97% del oxígeno conducido desde los pulmones a los tejidos es transportado en combinación química con la hemoglobina en los hematíes. El 3% restante circula disuelto en el agua del plasma y de las células. Por tanto, en condiciones normales, el oxígeno es transportado a los tejidos casi en su totalidad por la hemoglobina.

1.4.7 Combinación del oxígeno con la hemoglobina

La sangre contiene unos 15 gramos de hemoglobina por cada 100 mililitros de sangre, y cada gramo de hemoglobina puede liberar como máximo 1.34 mls. de oxígeno. Por tanto, por término medio, la hemoglobina de 100 mls. de sangre se puede combinar con un total de 20 mls. de oxígeno cuando la hemoglobina esta saturada al 100% La cantidad de oxígeno ligado a la hemoglobina en la sangre arterial normal, que esta saturada al 97%, es de unos 19.4 mls. por cada 100 mls. Al pasar por los capilares esta cantidad se reduce, por término medio, a 14.4 mls²⁵. Por consiguiente, en condiciones normales, se transportan unos 5 mililitros de oxígeno a los tejidos por cada 100 mls.

1.4.8 Transporte del dióxido de carbono en la sangre

El transporte de dióxido de carbono en la sangre esta lejos de ser un problema tan grande como el transporte de oxígeno, debido a que, incluso en las situaciones más anormales, el dióxido de carbono puede ser transportado en cantidades muy superiores. Sin embargo, la cantidad de dióxido de carbono en la sangre tiene mucho que ver con el equilibrio acido – básico de los líquidos corporales.

1.4.9 Efecto de Haldane

El efecto Haldane es el resultado del simple hecho de que la combinación del oxígeno con la hemoglobina en los pulmones hace que la hemoglobina se convierta en un ácido más fuerte. Esto a su vez desplaza el dióxido de carbono de la sangre al interior de los alvéolos de dos maneras.

En los capilares tisulares, el efecto Haldane produce un aumento de la toma de dióxido de carbono, debido a que el oxígeno sale de la hemoglobina, y en los pulmones produce un aumento en la liberación de dióxido de carbono, por que la hemoglobina toma oxígeno. Por tanto, el efecto Haldane duplica aproximadamente la cantidad de dióxido de carbono liberada por la sangre en los pulmones y duplica aproximadamente la cantidad de dióxido de carbono tomada en los tejidos²⁶.

1.4.10 Relación de intercambio respiratorio

En condiciones normales de reposo, solo se elimina por los pulmones una cantidad de dióxido de carbono del 82% respecto a la cantidad inspirada de oxígeno. Esta relación de la eliminación de dióxido de carbono con respecto a la captación de oxígeno es la relación del intercambio respiratorio²⁷.

1.5 Cambios fisiológicos del Sistema Respiratorio durante el embarazo

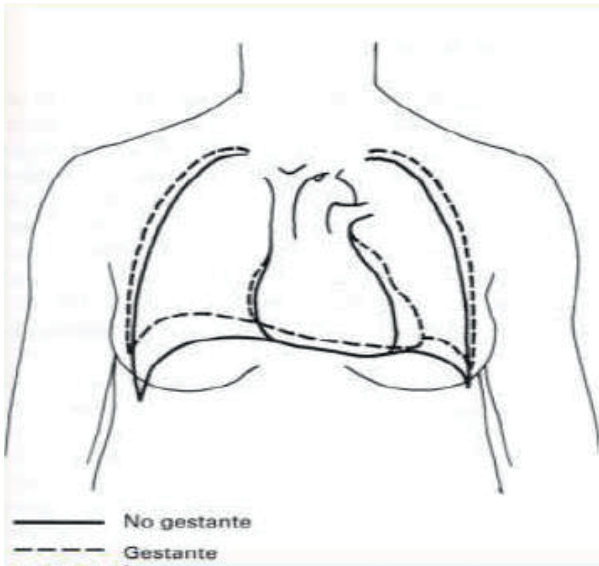
Los principales cambios respiratorios del embarazo se ocasionan por los efectos mecánicos del mayor tamaño del útero, el aumento de consumo total de oxígeno del cuerpo y los efectos estimulantes respiratorios de la progesterona²⁸ (cuadro y figura 1). A medida que el embarazo progresa, el útero en crecimiento ocasiona presión ascendente en los pulmones y eleva la posición del diafragma hasta en unos 4 cm., lo cual produce reducción de la presión intratorácica y del volumen de los pulmones en reposo, con reducción de la capacidad residual funcional. El ángulo subcostal se amplía apreciablemente conforme el diámetro transversal de la caja torácica aumenta casi 2cm. La circunferencia torácica aumenta casi 6cm pero no lo suficiente para impedir una disminución en el volumen de aire residual en los pulmones creado por la elevación del diafragma. La excursión del diafragma es mayor durante el embarazo que fuera de él. (cuadros 2,3 y 4)

Las reducciones del volumen de reserva espiratorio y de volumen residual de los pulmones contribuyen a la reducción de la capacidad residual funcional. (Gráfica 1) El movimiento del diafragma y los músculos torácicos no se ve afectado por el aumento de tamaño del útero, y por lo tanto la capacidad vital permanece sin cambio²⁹.

Cuadro 1. Cambios de volumen y capacidad pulmonar durante el embarazo

Prueba	Descripción	Cambios en el embarazo
Frecuencia Respiratoria	Respiraciones por minuto	Sin cambio
Capacidad inspiratoria	Volumen máximo de aire que se inspira a partir de reposo	Aumenta 5%
Capacidad residual funcional	Volumen de aire en los pulmones durante la espiración en reposo	Se reduce aproximadamente 18%
Capacidad vital	Volumen máximo de aire que puede inspirarse	Permanece sin cambios, puede haber ligera terminación a termino
Ventilación por minuto	Volumen de aire que se inspira o espira en un minuto	Aumenta aproximadamente 40%
Volumen espiratorio de reserva	Volumen máximo de aire que se espira tras la espiración normal	Disminuye aproximadamente 15%
Volumen residual	Volumen de aire que queda tras la espiración máxima	Disminuye en forma considerable
Volumen corriente	Volumen de aire que se inspira o espira en cada respiración	Aumenta durante el embarazo hasta 40% (0.1-0.2L)

Figura 1



Cuadro 2.

CAMBIOS ANATÓMICOS EN LA CAVIDAD TORÁCICA

Diafragma	Elevado 4 cm
Excursión diafragmática	Aumentada
Ángulo Subesternal	Aumentado de 69° a 103°
Diámetro transversal	Aumentado 2 cm
Volumen de cierre	Aumentado o igual
Rigidez de la pared torácica	Disminuida

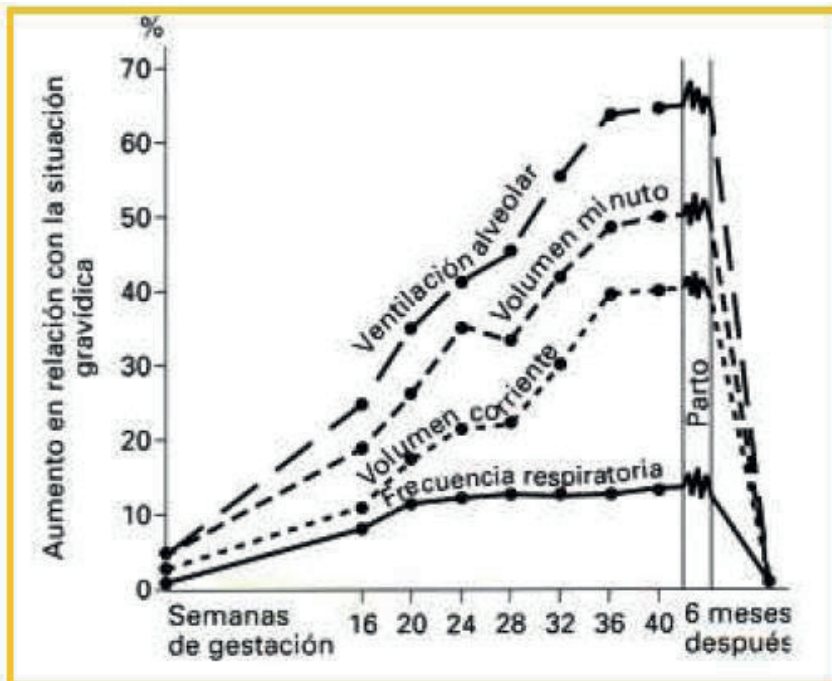
Cuadro 3.**Cambios en volúmenes y capacidades producidos en la segunda mitad del embarazo**

Volumenes	Modificación	Cantidad
Volumen inspiratorio de reserva (VIR)	Aumentado	300 ml
Volumen Corriente (VC)	Aumentado	200 ml
Volumen espiratorio de reserva (VER)	Disminuido	200 ml
Volumen Residual (VR)	Disminuido	300 ml

Cuadro 4.**Cambios en volúmenes y capacidades producidos en la segunda mitad del embarazo**

Capacidades	Modificación	Cantidad
Capacidad Inspiratoria de reserva (VC + VIR)	Aumentada	500 ml
Capacidad Residual Funcional (VR + VER)	Disminuida	500 ml
Capacidad Vital (VC + VIR + VER)	Aumentada	300 ml
Capacidad Pulmonar Total	No Alterada	

Gráfica 1



Función pulmonar

Hay cambios que se pueden comprender mejor, si se entiende que la embarazada debe captar oxígeno y expulsar bióxido de carbono para dos seres. La frecuencia respiratoria aumenta, debido fundamentalmente a que los requerimientos fetales de oxígeno se incrementan de manera exponencial durante la gestación y por lo tanto hay una adición progresiva del volumen minuto.

La frecuencia respiratoria cambia poco durante el embarazo, pero el volumen de ventilación pulmonar, el volumen ventilatorio por minuto y la captación por minuto de oxígeno aumentan mucho conforme aumenta la gestación. La capacidad respiratoria máxima y la capacidad vital programada o forzada no se modifican de manera notoria. La capacidad funcional residual y el volumen residual de aire están disminuidos como consecuencia de la elevación del diafragma.

La distensibilidad pulmonar no se afecta durante el embarazo. La conducción de las vías respiratorias está aumentada y la resistencia pulmonar total, disminuida tal vez como resultado de la acción de la progesterona. El volumen crítico de cierre o aquel volumen al que las vías respiratorias en partes declives del pulmón empiezan a cerrarse durante la espiración se ha considerado más alto durante la gestación según algunos investigadores, pero no otros³⁰ (De Swiet, 1991). El mayor requerimiento de oxígeno y, tal vez, el mayor volumen de

cierre impuestos durante el embarazo tienden a hacer más graves las enfermedades respiratorias durante la gestación.

Durante el embarazo ocurre el desplazamiento de abdomen hacia arriba presionando el diafragma y disminuyendo levemente la capacidad pulmonar. Se observan mayores necesidades de oxígeno durante el embarazo, sobre todo debido al útero y su contenido. Se requiere más oxígeno porque hay más trabajo renal y cardíaco y también en pequeña proporción incrementos para el trabajo de los músculos respiratorios y las mamas. El consumo total de oxígeno del organismo aumenta en 15 a 20%. Durante la gestación, el aumento de gasto cardíaco y la ventilación alveolar es mayor de lo necesario para cubrir el aumento de consumo de oxígeno. Por tanto, a pesar del aumento en el consumo total de oxígeno, se observa una reducción en la diferencia de oxígeno arteriovenosa y descenso de la PCO_2 arterial, lo que indica hiperventilación.

La progesterona aumenta la ventilación, pues hace que el centro respiratorio sea más sensible al CO_2 . Tal vez a esto se deba la hiperventilación del embarazo.

En la hiperventilación del embarazo, la PCO_2 desciende entre 27 y 32 mm Hg y produce alcalosis respiratoria. Se observa un aumento correspondiente en la PO_2 hasta cerca de 106 a 108 mm Hg en el primer trimestre, y con tendencia a reducirse levemente a medida que la gestación progresa. Sin embargo a ese nivel, la hemoglobina

materna esta saturada con oxígeno al 100%, haciendo posible con ello que los eritrocitos maternos cedan oxígeno fácilmente al feto.

El revestimiento del aparato respiratorio recibe más sangre y se produce cierto grado de congestión. En algunas ocasiones, la nariz y la garganta se obstruyen de forma parcial debido a esta congestión y, por ello, la mujer nota en ciertos momentos la nariz tapada y las trompas de Eustaquio bloqueadas. El tono y la calidad de la voz pueden cambiar de modo sutil. Prácticamente todas las mujeres embarazadas tienen sensación de ahogo cuando realizan algún esfuerzo y a medida que el embarazo progresa y debido a la presión del abdomen, es normal que la respiración sea algo más dificultosa y corta. Puede ser necesario por ejemplo dormir con la cabecera levantada, de manera de ayudar, por medio de la fuerza de gravedad, el movimiento respiratorio.

En cualquier etapa del embarazo normal, la cantidad de oxígeno que entra en los pulmones por el incremento del volumen de ventilación claramente rebasa la necesidad de oxígeno impuesta por el embarazo. Es más, la cantidad de hemoglobina circulante y a su vez la capacidad total de acarreo de oxígeno aumenta mucho durante el embarazo normal, al igual que el gasto cardiaco. Como consecuencia la diferencia arteriovenosa de oxígeno materno disminuye.

Hankins et al. 1999 utilizaron catéteres en arteria pulmonar y radial para medir el transporte de oxígeno en 10 mujeres normales entre las 36 y 38 semanas de gestación, y de nuevo a las 12 semanas

postparto³¹. El contenido de oxígeno de sangre arterial fue mucho menor en el tercer trimestre de embarazo que en el postparto, 12 a diferencia de 16 ml/100ml, respectivamente. Si bien el gasto cardiaco estaba muy aumentado en relación con el embarazo normal, sus efectos sobre el aporte de oxígeno fueron contrarrestados por un contenido mucho menor de hemoglobina. Así la anemia relativa llamada fisiológica del embarazo contribuyó al menor contenido arterial de oxígeno.

Mc Auliffe et al 2002 compararon la función pulmonar en 140 mujeres sanas con embarazos de producto único, con 68 que llevaban un embarazo gemelar y 22 que no estaban embarazadas³². No se observaron diferencias significativas en la función respiratoria en aquéllas con embarazo gemelar y las de producto único. A diferencia de las mujeres no embarazadas, la capacidad de reserva funcional y el volumen de reserva espiratorio durante el tercer trimestre fueron casi 20 y 30% menores, respectivamente. Es más, la ventilación por minuto aumento casi un 30% y ello fue demostrable en una etapa tan temprana como el primer trimestre.

Equilibrio ácido básico

Una mayor percepción del deseo de respirar es frecuente incluso en etapas tempranas del embarazo²⁴, lo que pudiera interpretarse como disnea y a su vez sugerir anomalías cardíacas cuando no hay ninguna. Se cree que el mecanismo de la disnea fisiológica es un aumento del volumen de ventilación pulmonar, que aminora ligeramente la Pco₂ sanguínea durante el embarazo con toda probabilidad son inducidos en gran parte por la progesterona y en menor grado por los estrógenos. El sitio de acción de la progesterona parece ser central, por un efecto estimulador directo del centro respiratorio. Los niveles de oxígeno fetales son mucho mas bajos, 25 a 35 mm Hg. La hemoglobina fetal, por otra parte, tiene una afinidad para el oxígeno sumamente elevada, y el gradiente de oxígeno materno-fetal aumenta la captación fetal.

Para compensar la alcalosis respiratoria resultante, las concentraciones plasmáticas de bicarbonato sódico decrecen de 26 a casi 22 mmol/l. El Ph materno permanece estable aproximadamente de 7.40 a 7.42, porque el bicarbonato es eliminado eficientemente por los riñones. Ese incremento desvía la curva de disociación de oxígeno a la izquierda y aumenta la afinidad de hemoglobina materna por el oxígeno²³, el efecto Bhor, disminuyendo así la capacidad de liberación de oxígeno de la sangre materna. Por tanto, la hiperventilación que causa disminución de la Pco₂ materna facilita

el transporte de dióxido de carbono del feto a la madre, pero parece alterar el transporte de oxígeno desde la madre hacia el feto. El aumento del pH sanguíneo, aunque mínimo, estimula un incremento del 2,3 difosfoglicerato en eritrocitos maternos³³, lo que contrarresta el efecto Bohr al desviar la curva de disociación de oxígeno de regreso a la derecha, facilitando así el paso de oxígeno al feto.

Complicaciones Respiratorias

Los cambios fisiológicos normales del embarazo pueden producir descompensación en la mujer que tiene antecedentes de trastornos respiratorios. Los resultados en una embarazada con complicaciones respiratorias dependen de la suficiencia de la ventilación y de la oxigenación, lo mismo que de la identificación oportuna de la descompensación³⁴. La hipoxia es la amenaza fetal principal.

Espirometría

Espirometría "Spiros" soplar, respirar y "metría" medida es la técnica que mide la cantidad de aire que entra en el pulmón para una correcta ventilación tanto en una respiración normal como en una forzada, midiendo los flujos y volúmenes respiratorios útiles para el diagnóstico y seguimiento de patologías respiratorias³⁵.

Puede ser simple o forzada:

Espirometría simple.

Mide volúmenes pulmonares estáticos, excepto el residual, capacidad residual funcional (CRF) y capacidad pulmonar total (CPT). Se realiza la medición después de una inspiración máxima, se pide al paciente que expulse todo el volumen de aire que sea capaz utilizando todo el tiempo que necesite. Los valores obtenidos se interpretan comparándolos con los valores correspondientes a la edad, talla, sexo y raza del paciente. Debido a las variaciones entre individuos normales se consideran normales valores entre 80-120% del volumen previsto³⁶.

Volúmenes pulmonares:

Volumen corriente Vc: Corresponde al aire que se utiliza en cada respiración normal (500ml).

Volumen residual VR: Es el volumen de aire que queda en el pulmón después de una espiración máxima (1500ml). Para determinarlo, no se puede hacerlo con una espirometría, sino que habría que utilizar la técnica de dilución de gases o la plestimografía corporal.

Volumen de reserva inspiratoria VRI Corresponde al máximo volumen inspirado a partir del volumen corriente. (2500ml).

Volumen de reserva espiratoria: VRE. Corresponde al máximo volumen espiratorio a partir del volumen corriente. (1500ml).

Capacidades pulmonares:

Capacidad inspiratoria CI: $V_c + V_{RI}$ (3000ml).

Capacidad residual funcional CRF: $VR + V_{RE}$ (3000ml).

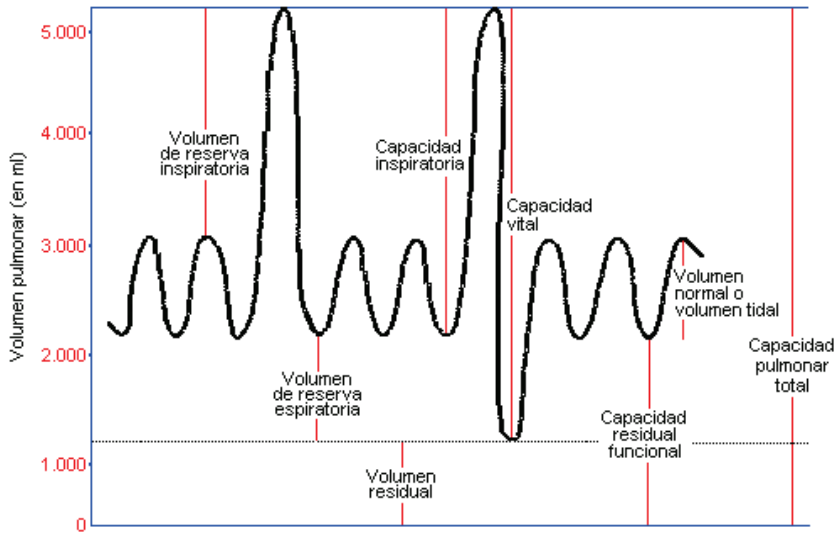
Capacidad vital: CV. Es el volumen total que movilizan los pulmones, es decir, sería la suma de los tres volúmenes anteriores.

$CV: V_{RE} + V_c + V_{RI}$ (4500ml).

Capacidad pulmonar total: TLC. Es la suma de la capacidad vital y el volumen residual.

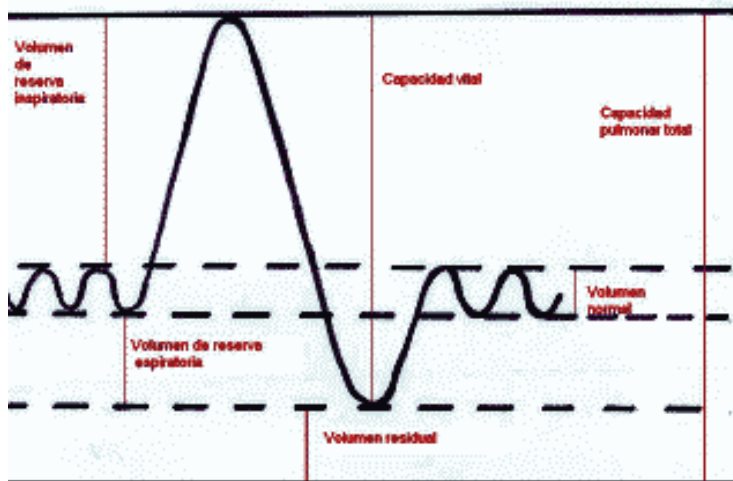
$VR + V_{RE} + V_c + V_{RI}$ (6000ml).

Gráfica 2



Gráfica 3

Espirometría simple



Espirometría forzada.

Mide volúmenes pulmonares dinámicos. Tras una inspiración máxima se pide al paciente que expulse todo el aire que sea capaz en el menor tiempo posible. Es más útil que la anterior, ya que nos permite establecer diagnósticos de la patología respiratoria³⁷.

Se utiliza para valoración de patologías respiratorias ya que una vez alcanzada una capacidad vital forzada adecuada, el flujo va a depender de la presión elástica y de la resistencia de las vías y no del esfuerzo del sujeto³⁸.

Los **valores de flujos y volúmenes** que más nos interesan son:

Capacidad vital forzada (FVC): (se expresa en mililitros). Volumen total expulsado desde inspiración máxima hasta espiración máxima. Su valor normal es mayor del 80% del valor teórico.

Volumen máximo espirado en el primer segundo de la espiración forzada FEV1: (se expresa en mililitros): Es el volumen que se expulsa en el primer segundo de una espiración forzada. Su valor normal es mayor del 80% del valor teórico.

Relación FEV1/FVC: Indica el porcentaje del volumen total espirado en el primer segundo. Valor normal es mayor del 70-75%.

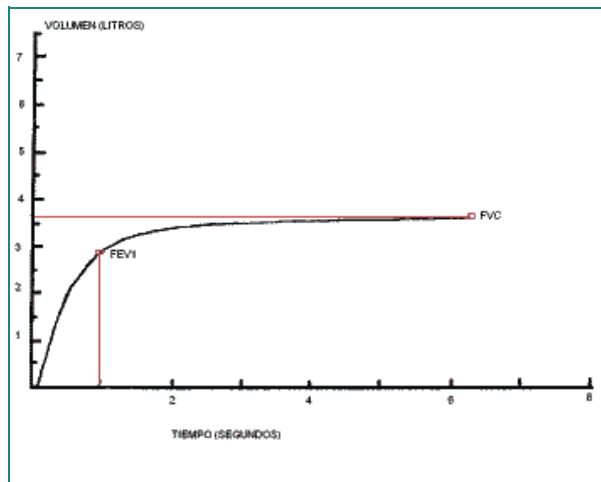
Flujo espiratorio máximo entre 25-75 (FEF 25-75%): Expresa la relación entre el volumen espirado entre el 25 y el 75% de la FVC y el tiempo que se tarda en hacerlo. Su alteración suele expresar patología de las pequeñas vías aéreas.

Su representación gráfica es³⁹:

Curvas volumen-tiempo: Aporta los valores del FEV1 y FVC. Permite controlar si fue correcta la prolongación del esfuerzo para el cálculo de la capacidad vital.

Gráfica 4

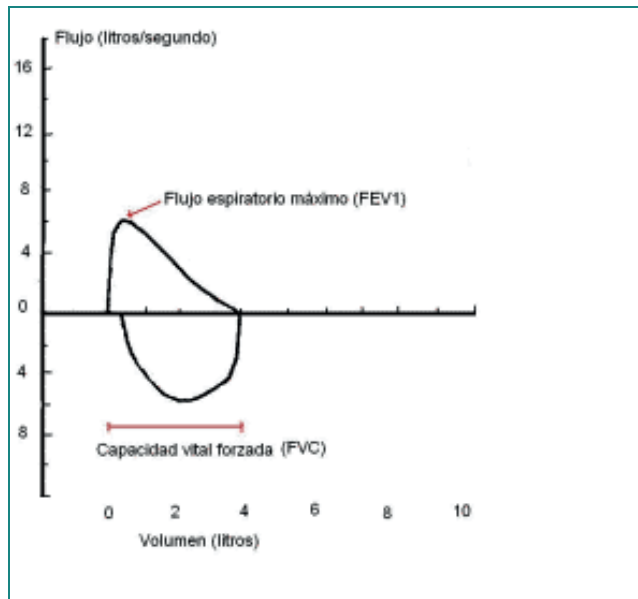
Curva volumen-tiempo



Curvas flujo-volumen: Aporta los valores de FVC y de flujo espiratorio máximo (FEM ó Peak-Flow). Permite controlar el esfuerzo inicial de la espiración máxima.

Gráfica 5

Curva flujo-volumen



Indicaciones

La espirometría se realiza para:

Diagnóstico de pacientes con síntomas respiratorios.

Valoración del riesgo preoperatorio, principalmente de pacientes que refieran síntomas respiratorios.

Valoración de la respuesta farmacológica a determinados fármacos.

Evaluación de ciertas enfermedades que presentan afectación pulmonar.

Contraindicaciones

Absolutas:

Neumotórax.

Angor inestable.

Desprendimiento de retina.

Relativas:

Traqueotomía.

Parálisis facial.

Problemas bucales.

Náuseas provocadas por la boquilla.

Deterioro físico o cognitivo.

Falta de comprensión de las maniobras a realizar.

Se dispone de 2 tipos de espirómetros:

De agua o de campana: Fueron los primeros utilizados y su uso está prácticamente limitado a los laboratorios de función pulmonar.

Secos: de los que existen varios tipos:

De fuelle.

Neumotacómetros.

De turbina.

En atención primaria deben utilizarse los espirómetros secos y preferentemente los informatizados (neumotacómetro y de turbina) por su pequeño tamaño y facilidad de uso.

Medidor de flujo espiratorio máximo o Peak Flow Meter

Peak Flow Meter (PFM) es el aparato para medición ambulatoria del Flujo Espiratorio Máximo (FEM). El flujo espiratorio máximo es el mayor flujo de aire alcanzado en una espiración forzada realizada tras una inspiración también forzada; se alcanza en los primeros 150 milisegundos de la misma y se expresa en litros por minuto, litros por segundo o como porcentaje de su valor de referencia¹⁸⁶. Con el FEM se refleja el estado de las vías aéreas de gran calibre, pudiendo usarse como predictor débil de la obstrucción de la vía aérea. Aunque clásicamente se consideraba que existía una gran correlación entre el FEM y el volumen en espiración forzada en el primer minuto (FEV1), en estudios más recientes se vio que esta relación tiene sus

limitaciones¹⁸⁷. El FEM es más sensible que el FEV1 para valorar la variabilidad diaria de los pacientes pero menos reproducible¹⁸⁸.



Técnica de espirometría

Informar al paciente de manera clara y sencilla de cómo y para que se realiza la maniobra.

Recogida de datos como peso, talla, edad y sexo.

Evitar fármacos que alteren la dinámica bronquial. Los más importantes los broncodilatadores.

Realización de la maniobra:

Se realizará una inspiración relajada pero máxima, al finalizar la cual se coloca la boquilla bien sujeta, y el técnico dará una orden enérgica que indica el comienzo de la espiración forzada, que durará, como mínimo, 6 segundos, durante los cuales el técnico animará al paciente a continuarla, vigilará que expulse el aire continuamente y asegurará que ésta mantiene un flujo constante. Se realizará un mínimo de 3 maniobras y un máximo de 9.

Hay que saber que un 10% de personas sanas pueden presentar alteraciones cuando se analiza FEV₁, FVC y FEV₁/FVC sin significación clínica.

Para su calibración⁴⁰ los espirómetros incorporan su propio sistema de autocalibrado, aunque también es útil disponer de jeringas de varios litros de capacidad que, utilizando diferentes volúmenes en varias ocasiones, permitirá comprobar las curvas que se obtienen.

Patrones espirométricos

Las características que definen los diferentes patrones espirométricos, son:

Patrón obstructivo:

Indica disminución de flujo aéreo bien por aumento de las resistencias de las vías aéreas (asma, bronquitis) bien por disminución en la retracción elástica del parénquima (enfisema). Se define disminución del flujo espiratorio máximo respecto de la capacidad vital forzada y se detecta mediante FEV1/FVC menor del 70%.

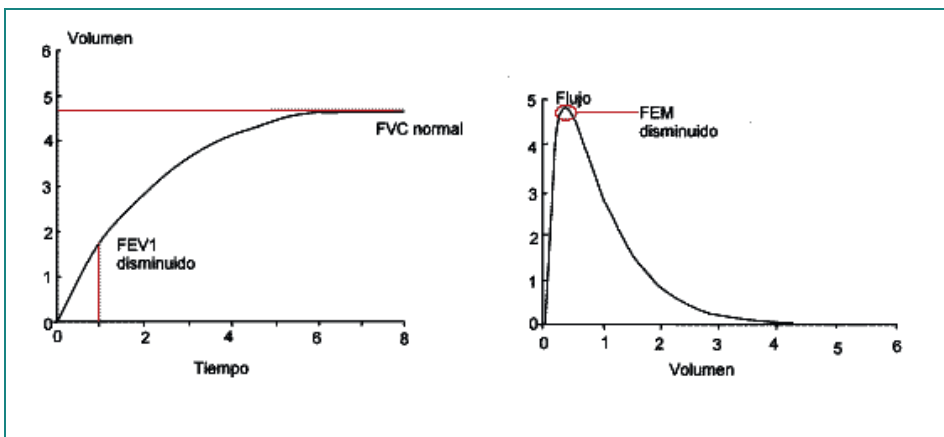
FVC normal.

FEV1 disminuido.

FEV1/FVC disminuido.

Gráfica 6

Patrón obstructivo leve



A mayor grado de obstrucción el flujo espiratorio máximo (FEM) estará más disminuido y la pendiente de la curva volumen-tiempo será menos pronunciada y con una espiración más prolongada^{41,42,43}.

Patrón restrictivo:

Disminución de CPT bien por alteración del parénquima (fibrosis, ocupación, amputación), del tórax (rigidez, deformidad) o de los músculos respiratorios y/o de su inserción.

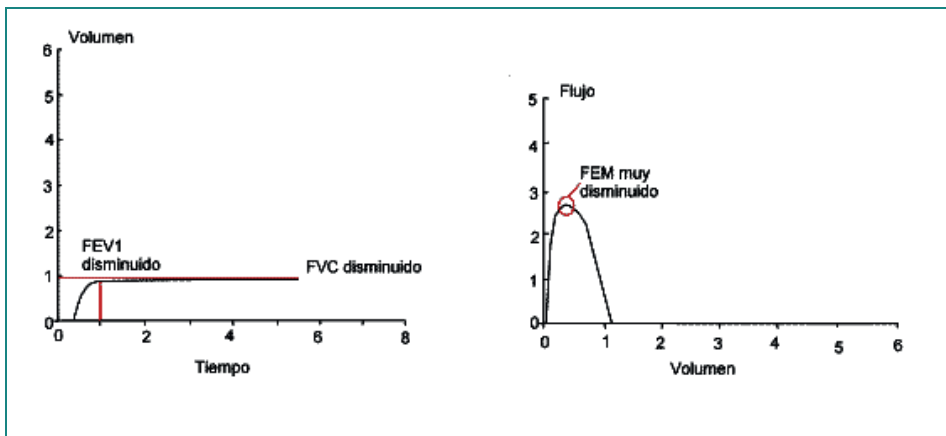
FVC disminuido.

FEV1 disminuido.

FEV1/FVC normal.

Gráfica 7

Patrón restrictivo



Patrón mixto:

Combina características de ambos.

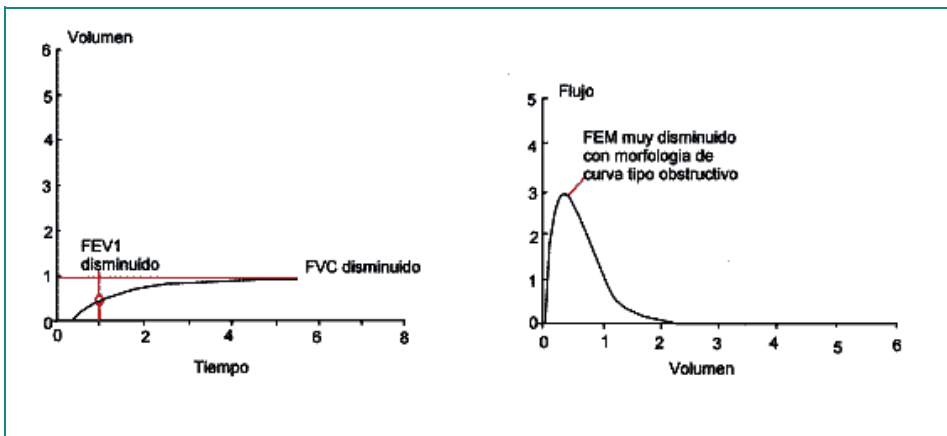
FVC disminuido.

FEV1 disminuido.

FEV1/FVC disminuido.

Gráfica 8

Patrón mixto



Cuadro 5

	Obstrutivo	Restrictivo	Mixto
FVC	Normal	—	—
FEV1	—	—	—
FEV1/FVC	—	Normal	—

Si FEV1/FVC es igual o mayor de 70% se descarta obstrucción⁴⁴. Hay que fijarse en FVC, se considera normal valores iguales o superiores al 80%. Por debajo de esa cifra hablamos de restricción.

Si FEV1/FVC es menor 70% estamos ante un patrón obstructivo. En este caso, hay que valorar la reversibilidad con broncodilatadores PBD.

Si la PBD es positiva^{45,46} posiblemente estemos ante un paciente asmático, en caso de no ser así, es probable que estemos ante una enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Si se quiere valorar la evolución de un paciente con obstrucción lo más adecuado es valorar FEV1.

Cuadro 6

Índice de gravedad	FVC, FEV1 o ambos, expresados como % del valor de referencia
Ligera	Hasta el 65%
Moderada	64% - 50%
Grave	49% - 35%
Muy grave	Menor del 35%

En ocasiones es preciso además, conocer la capacidad pulmonar total (TLC) y el volumen residual (VR) para diferenciar correctamente los trastornos obstructivos de los restrictivos. En los trastornos obstructivos no existe disminución de la TLC y, sin embargo, está aumentado el volumen residual.

Una vez conocido el tipo de patrón espirométrico, podemos establecer el grado de limitación al flujo aéreo, en función de los valores obtenidos.

Enfermedades respiratorias que pueden afectar al embarazo

En general, podemos dividir las enfermedades respiratorias que afectan a nuestras embarazadas en agudas y crónicas, siendo estas últimas hacia las cuales este estudio va dirigido, ya que si el screening realizado nos da positivo, podemos realizar cambios en su función respiratoria que prevengan y disminuyan la morbilidad neonatal y materna.

En un estudio reciente realizado en Egipto¹⁸⁹ sobre la hospitalización de mujeres por patología respiratoria en el transcurso del embarazo, que incluía a 34 mujeres entre 19-39 años de edad, descubrieron que las indicaciones de hospitalización fueron: asma bronquial (32.4%), embolismo pulmonar (20.6%), tuberculosis, fibrosis pulmonar respiratoria, bronquitis (8.8% cada una), síndrome de distress respiratorio del adulto, neumonía por virus influenza H1N1, neumonía bacteriana (5.9% cada una) e hipertensión pulmonar (2.9%).

Cuadro 7.

Indicaciones de admisión hospitalaria en embarazadas con enfermedades respiratorias		
Tipo de enfermedad	n = 34	%
Asma bronquial	11	32.4
Embolismo pulmonar	7	20.6
Bronquitis aguda	3	8.8
Tuberculosis	3	8.8
Fibrosis pulmonar intersticial	3	8.8
Síndrome de distress respiratorio adulto	2	5.9
Neumonía por gripe H1N1	2	5.9
Neumonía bacteriana	2	5.9

En este estudio, la complicación materna más común era la ruptura prematura de membranas (17.6%), hemorragia preparto (placenta previa y placentar abruption 11.7% y 2.9%), diabetes gestacional (11.8%) y preeclampsia (5.8%). Ventilación mecánica se indicó en el 11.7% de los casos. Las complicaciones fetales fueron bajo peso al nacer (14.6%), crecimiento intrauterino retardado (8.8%) y muerte fetal intrauterina (5.8%).

Asma bronquial incontrolado fue la enfermedad que más se asoció a patología materno fetal (31.8% - 61.5% respectivamente), seguida por el embolismo pulmonar (21.8%- 15.4%).

Enfermedades respiratorias de carácter agudo

La disnea puede ser un hecho fisiológico que se presenta en un 50% y 75% de las embarazadas durante el segundo y tercer trimestre. Muchos de los cuadros agudos se presentan con signos y síntomas que recuerdan los cambios propios de la gestación y por lo tanto pueden pasar inadvertidos. Dentro de los cuadros que se presentan de forma aguda se encontrarían principalmente y según su presentación e importancia la enfermedad tromboembólica pulmonar, la neumonía tanto vírica como bacteriana, la tuberculosis que estaba casi desaparecida en nuestro medio y el fallo respiratorio agudo.

El tromboembolismo pulmonar se encuentra entre las enfermedades líderes causantes de mortalidad materna durante el embarazo y hasta las 6 semanas postparto comparada con mujeres

no embarazadas. Las mujeres embarazadas tienen hasta cinco veces más riesgo de un tromboembolismo¹⁹⁰. La incidencia de este evento se encuentra entre el 1 por 1000 y el 1 por 3000 partos¹⁹¹. En el periodo antenatal, el tromboembolismo ocurre en proporción similar durante los tres trimestres, siendo el periodo postnatal el más peligroso en lo que se refiere a muertes por semana¹⁹².

La neumonía es la enfermedad más frecuente de infección por causa no obstétrica en embarazadas y la tercera más frecuente en producir muerte por causa no obstétrica¹⁹³. Además, posiblemente debido a los cambios en el sistema inmunitario de la embarazada, es especialmente frecuente. Muchas de sus complicaciones pueden degenerar en parto prematuro, crecimiento intrauterino retardado y muerte perinatal, así como incrementar el riesgo de muerte materna durante el embarazo¹⁹⁴⁻¹⁹⁶.

La tuberculosis no tratada, aunque casi desaparecida durante décadas en nuestro medio representa mayor daño para la unidad feto materna que el causado por el tratamiento de la enfermedad. Por desgracia, a la patología causada hay que sumarle la dificultad y tardanza en el conseguir el diagnóstico y comenzar el tratamiento^{197,198}.

El fallo respiratorio agudo, aunque es relativamente poco frecuente, sigue siendo una causa importante de mortalidad materna, estimándose hasta el 30%¹⁹⁹ y siendo la causa más común de

admisión a las unidades de cuidados intensivos en los pacientes obstétricos²⁰⁰.

Enfermedades respiratorias de carácter crónico

Las enfermedades respiratorias crónicas son enfermedades crónicas de las vías respiratorias y otras estructuras del pulmón. Algunas de las más frecuentes son el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las alergias respiratorias, las enfermedades pulmonares de origen laboral y la hipertensión pulmonar. Dentro de los factores de riesgo están el tabaquismo, la contaminación del aire, alérgenos y la exposición a riesgos ocupacionales como el polvo y productos químicos.

Cientos de millones de personas sufren cada día las consecuencias de una enfermedad respiratoria crónica. Según estimaciones recientes de la OMS (2004), actualmente hay unos 235 millones de personas que padecen asma, 64 millones que sufren enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y muchos millones de personas más que sufren rinitis alérgica y otras enfermedades respiratorias crónicas que a menudo no llegan a diagnosticarse^{201,202}.

El asma es una enfermedad crónica que se caracteriza por ataques recurrentes de disnea y sibilancias, que varían en severidad y frecuencia de una persona a otra. Los síntomas pueden sobrevenir varias veces al día o a la semana, y en algunas personas se agravan durante la actividad física o por la noche.

El asma es probablemente la patología concurrente más común en el embarazo. Los cambios fisiológicos pueden hacer que la enfermedad mejore o empeore durante el embarazo; la historia natural del asma durante la gestación es muy variable y no es posible predecir la evolución.

El embarazo puede afectar el curso del asma y éste a su vez puede influir sobre el resultado de la gestación²⁰³.

Aunque hay varios estudios que describen el efecto del embarazo sobre la gravedad de asma, la calidad variable de los estudios no permite obtener conclusiones firmes sobre la forma en que influye el embarazo y el trimestre del embarazo en el curso de la enfermedad²⁰⁴. Los estudios más recientes^{205,206} parecen indicar que el asma materna aumenta el riesgo de mortalidad perinatal, preeclampsia, parto pretérmino y bajo peso al nacer. El riesgo es mayor en caso de asma grave o mal controlada²⁰⁶.

Durante un ataque de asma, el revestimiento de los bronquios se inflama, lo que provoca un estrechamiento de las vías respiratorias y una disminución del flujo de aire que entra y sale de los pulmones. Los síntomas recurrentes causan con frecuencia insomnio, fatiga diurna, una disminución de la actividad y absentismo escolar y laboral^{207,208}. La tasa de letalidad del asma es relativamente baja en comparación con otras enfermedades crónicas; no obstante, en 2005 fallecieron 255 000 personas por esa causa^{201,202}.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica se caracteriza por un bloqueo persistente del flujo de aire. Se trata de una enfermedad subdiagnosticada y potencialmente mortal que altera la respiración normal y no es totalmente reversible. Los términos bronquitis crónica y enfisema están obsoletos, quedando englobados en el diagnóstico de EPOC.

Según un estudio italiano²⁰⁹ la prevalencia del **asma y epoc conjuntas** se incrementa con la edad ($p < 0.001$) y es de un 1.6%, en el grupo de edad entre 20–44 años.

Prevalencia e importancia en nuestro medio

El asma es una enfermedad crónica de elevada prevalencia, que en nuestro medio afecta aproximadamente al 5% de los adultos²¹⁰ y alrededor del 10% de los niños²¹¹.

En el año 2002 en la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) las enfermedades del grupo respiratorio constituyeron el tercer motivo de hospitalización en población general, por detrás de las enfermedades del aparato circulatorio y del digestivo²¹². El asma es la enfermedad crónica más frecuente en la infancia y adolescencia.

La importancia del asma radica en su elevada prevalencia, en el carácter de enfermedad crónica que afecta a la calidad de vida, al absentismo escolar y laboral, y en los elevados costes sanitarios que genera. Se estima que un elevado porcentaje del coste que origina el asma está ocasionado por su mal control²¹³.

La prevalencia de asma en el adulto difiere en función del método diagnóstico utilizado y de la zona geográfica. Así, en un estudio realizado en distintos puntos del estado²¹⁴, la prevalencia de asma en Galdakao (Bizkaia) se cifró en el 4,9% cuando se definía sólo por síntomas, y en el 1,1% cuando se definía como presencia de hiperreactividad bronquial y síntomas.

En Euskadi, tomando como referencia los datos de Eustat²¹⁵ (tabla) sobre la tasa de natalidad en los últimos años y calculando una estimación de tasa de complicaciones respiratorias en nuestra población de embarazadas de entre 5-10%, podríamos observar que mediante el screening de su función pulmonar por medio del flujómetro-Peak flow meter, cabría esperar entre 1000 y 2000 embarazadas que podrían beneficiarse. Además, tenemos que pensar que un gran porcentaje de las mujeres con fetos con bajo peso al nacer tienen una espirometría anormal como se observará posteriormente en el estudio, por lo que el beneficio obtenido mediante el screening podría ser aún mayor.

Respecto al coste, los inhaladores resultan muy económicos con por ejemplo el inhalador adultos modelo Volumatic de la casa Glaxo Wellcome, S.A. a un precio de 3,71 € + 10% IVA.

Los precios de las boquillas de cartón que se utilizan en espirometría son: 0,0655 € + 10% IVA con lo que el screening de mil pacientes saldría por debajo de 70 euros.

Cuadro 8.
Nacidos vivos y tasa de natalidad por 1.000
habitantes por territorio histórico. 1975-2012

	C.A. de Euskadi		Araba / Alava		Bizkaia		Gipuzkoa	
	Nacidos	Tasa	Nacidos	Tasa	Nacidos	Tasa	Nacidos	Tasa
2008	21.315	9,9	3.209	10,3	10.861	9,5	7.245	10,4
2009	20.928	9,7	3.224	10,2	10.540	9,2	7.164	10,2
2010	21.159	9,7	3.346	10,5	10.598	9,2	7.215	10,3
2011 (a)	21.180	9,7	3.429	10,6	10.687	9,2	7.064	10,0
2012 (a)	20.533	9,3	3.293	10,1	10.342	8,9	6.898	9,8

(a) Tasas provisionales

Fecha 2 de Diciembre de 2013

II. Justificación del estudio

Función respiratoria en mujeres embarazadas

Hasta ahora y basado principalmente en el estudio longitudinal de De Swiet³⁰ sobre la función pulmonar en embarazadas que mostraban un cambio mínimo en la fisiología del sistema respiratorio durante el embarazo, hemos comparado la función respiratoria de mujeres con posible patología pulmonar con mujeres y hombres sanos utilizando, principalmente, las curvas respiratorias de la sociedad torácica americana (A.T.S)^{41,47}.

Con este estudio se pretende realizar curvas específicas con valores de referencia para mujeres embarazadas tanto fumadoras como no fumadoras para cada gestación y ejecutando el estudio de forma transversal, como sugerido por autores como Royston⁴⁸, como método estándar para la observación y comparación de mediciones y establecimiento de rangos de referencia.

Aunque en principio, las mujeres con problemas respiratorios durante el embarazo han tenido un estudio previo con lo que se puede valorar los posibles cambios que puedan acaecer en su estado gestacional, nos podemos plantear la duda de si podría ser beneficioso tener unas curvas de comparación específicas para todas las mujeres embarazadas.

La realización de la técnica es relativamente sencilla y poco costosa, sin suponerle a la mujer un gran esfuerzo de tiempo o realización y

posiblemente realizable en cualquier ambulatorio el mismo día que acude a la consulta de su matrona.

Una vez obtenidas estas curvas específicas de la función pulmonar en embarazadas, nos podemos plantear el método de la espirometría como screening y adyuvante a los métodos actuales, para así poder valorar tanto a las pacientes no diagnosticadas de una patología respiratoria y que pudieran beneficiarse de un tratamiento, como a las que debuten con problemas debido al estrés que supone la presión abdominal derivada del curso gestacional sobre el diafragma y tórax.

Además, nos ayudaría a poder gestionar la tan comúnmente queja de nuestras pacientes sobre la dificultad de respirar que experimentan a medida que transcurre el embarazo y que solemos achacar a cambios fisiológicos y comunes exentos de patología.

Tras obtener estas curvas específicas, podemos valorar la repercusión de una alteración observada en una espirometría y correlacionarla con el peso y crecimiento del bebé además de con el tipo de parto que pueda tener esa mujer.

Así mismo, pudiera ayudarnos a poder valorar y aconsejar mejor a las mujeres fumadoras.

Basándome en los estudios estadísticos realizados por Royston que cuestionan la validez de las curvas basadas en parámetros longitudinales y no transversales, sumado a la falta de estudios que relacionaran espirometrías en embarazadas con el bienestar fetal, nos

propusimos obtener curvas específicas de la función respiratoria durante el curso del embarazo utilizando un método transversal, realizando mediciones mediante espirometría desde la semana doce de embarazo hasta el posparto y distribuyendo los grupos investigados en fumadoras y no fumadoras.

Respecto a las mujeres embarazadas fumadoras, conocemos que el hábito tabáquico durante el embarazo se ha relacionado a diferentes efectos en la unión feto-maternal.

El tabaco puede reducir el peso del feto en 400 gramos o más^{49,50}, y parece estar directamente relacionado con la cantidad de cigarrillos consumidos.

Además, según algunos autores, los niños nacidos de madres fumadoras tienen un riesgo más elevado de padecer retraso cerebral⁵⁰, hemorragia intracraneal⁵¹, parálisis cerebral⁵² y muerte neonatal⁵³⁻⁵⁴.

Este estudio intenta mostrar el efecto deletéreo que ejerce el tabaco sobre los pulmones y el sistema respiratorio que ya ha sido alterado por el embarazo.

Es posible que los cambios funcionales que se producen en la función ventilatoria originados por el hábito tabáquico, puedan ser responsables de cambios en otros parámetros como un aumento en los niveles de hemoglobina y hematocrito⁵⁵, cambios en el CO₂⁵⁶, aumento en los requerimientos diarios de dieta⁵⁷, vasoconstricción arterial^{58,59}, placenta previa⁶⁰ y abrupcio placenta⁶¹. Estos factores

han sido relacionados con menor peso gestacional al parto y un aumento en la morbi-mortalidad perinatal^{62,63}. Por lo tanto, si conseguimos reducir la cantidad de tabaco consumido por la mujer embarazada o mejoramos la función pulmonar tanto de las mujeres fumadoras y no fumadoras, es posible, que podamos mejorar la condición de la placenta y disminuir la morbilidad tanto en la madre como en el feto.

Para poder juzgar mejor esta relación de la función pulmonar con el peso al nacer, tipo de parto y prematuridad, realicé otra parte del estudio en la que utilicé las nuevas curvas de rango relacionando la función pulmonar materna con el peso al nacer del bebé. Anteriormente, varios autores ya habían sugerido esta correlación⁶⁴⁻⁶⁸, estimando algunos incluso que una mejora en la función pulmonar invariablemente desencadenaría en una mejora en el peso al nacer⁶⁹⁻⁷².

En caso de encontrar esa relación entre parámetros de función pulmonar y el peso del feto al nacer, sería interesante saber si además esos niños con un peso más bajo por mala función pulmonar también están a mayor riesgo de sufrir problemas durante el parto y si hay un porcentaje mayor de ellos que acaban en un parto instrumental o en una cesárea por un trazo cardiotocográfico anormal. Para ello separé los grupos en tipos de parto, excluyendo los partos por cesárea e instrumentados por otras causas que no fueran la anomalía del trazo cardiotocográfico monitorizado.

Así mismo, en este estudio he intentado relacionar la función pulmonar con el riesgo de prematuridad, ya que varios autores^{73,74,75} han sugerido tal riesgo, sobre todo ligado al hábito del tabaco y una reducción en partos prematuros desde que sobretodo en Europa se ha prohibido fumar en lugares públicos. Para ello escogí el subgrupo de partos pretérmino realizando una regresión para observar esta posible relación y en caso positivo poder hacer hincapié en un mejor estudio y control del sistema respiratorio durante el embarazo.

III. Objetivos del estudio

Medir el impacto del embarazo en la función pulmonar de las mujeres.

Establecer curvas específicas de la función pulmonar sobre la altura en los diferentes estadios del embarazo que nos permitan identificar diferentes problemas de salud.

Evaluar la necesidad de la espirometría como cribado en las mujeres embarazadas.

Medir el impacto del tabaco en la morbilidad feto-materna.

Medir el impacto de la función pulmonar con el peso al nacer, tipo de parto y prematuridad.

IV. Metodología y Análisis estadístico

1. Diseño del estudio

Los datos se obtuvieron de manera transversal o de prevalencia realizándose una sola medición por cada paciente. El estudio se realizó de manera prospectiva por un solo investigador sin conocimiento previo de los datos suministrados por la paciente sobre tabaco, antecedentes previos o paridad, ya que estos se obtenían tras la realización de la espirometría.

La aprobación ética se obtuvo a través del Wirral Health Authority Research Ethics Comité en Inglaterra siendo la idea original del estudio y director del estudio en Inglaterra Mr. Ross Welch y utilizando como director principal de la tesis doctoral los servicios del profesor López Valverde y ayuda a la revisión de la tesis por el Doctor Mar.

Para la realización de la espirometría se procedió a la explicación del método a utilizar, seguido de una demostración y posteriormente realización de la prueba. Las personas investigadas realizaban varios intentos mientras eran evaluadas por el mismo observador para evitar deficiencias en la técnica.

Los datos tomados como válidos correspondían al resultado de la prueba mejor realizada, tomando como referencia de validez de aceptación de la prueba los criterios expuestos por la sociedad americana de medicina torácica y de la sociedad europea de medicina respiratoria^{41,42,76}.

Como mínimo se realizaron tres evaluaciones en cada paciente, tomando como valor óptimo tanto el volumen espiratorio forzado en un segundo como la capacidad vital a 0.2l del próximo mejor valor.

Los datos obtenidos sobre hábitos tabáquicos fueron basados en la información administrada por la paciente sin mediciones de niveles de cotinina¹²¹.

Las gestaciones a las que se realizó la espirometría son desde la semana siete hasta la semana cuarenta y dos además de mediciones en el posparto.

Para la datación de la semana gestacional se utilizó la fecha de la última regla suministrada por la mujer o la fecha suministrada por la derivación de la medición ecográfica del diámetro cráneo caudal a las 12 semanas de gestación en caso de que la diferencia entre ambas fuera mayor de 10 días.

Las mediciones se realizaron en un hospital terciario mientras las pacientes esperaban a su consulta de las semanas doce, veinte, veintiocho, treinta y seis, cuarenta, cuarenta y una, cuarenta y dos y posparto y en varios ambulatorios para la obtención de la medición en las semanas restantes.

El método utilizado para el seguimiento del parto fue mediante la asignación del número de historia de la paciente a la hoja de espirometría. El dato del número de historia sólo fue utilizado para la posterior recogida de datos y manejado por una sola persona en un intento de minimizar el riesgo de interferencia en los resultados.

Las mediciones se realizaron con un espirómetro Vitalograph 212018 (Vitalograph Ltd, Buckingham, England)⁷⁷, y calibradas con el Vitalograph 1 Litre Syringe a intervalos regulares como estandarizado.

La búsqueda de literatura se obtuvo utilizando una combinación de Medline, pubmed y búsqueda manual de referencias.

2. Sujetos estudiados

En total se realizaron mediciones en 380 mujeres fumadoras embarazadas y en 644 no fumadoras embarazadas que se compararon contra un grupo control de 125 mujeres no embarazadas de similar edad altura peso y hábito de fumar.

Para la evaluación de la correlación entre la función pulmonar y el tipo de parto y los pesos al nacer, se excluyeron del total el grupo de mujeres en las que se les habían realizado las mediciones postparto, resultando en un grupo cohorte que consistía en 813 mujeres embarazadas entre 8 y 41 semanas de embarazo.

Del grupo de 813 mujeres embarazadas se perdieron 48 mujeres en el seguimiento porque parieron en un centro diferente al originalmente asignado. (33 mujeres no fumadoras y 15 en el grupo de fumadoras).

La relación de no fumadoras a fumadoras era de tres a una en ambos grupos de embarazadas y no embarazadas.

Los datos de los parámetros respiratorios de las 757 mujeres embarazadas de las que se pudo realizar el seguimiento, fueron analizados y correlacionados con el peso al nacer de sus hijos como grupo general y luego divididos en subgrupos de fumadoras y no fumadoras y de primíparas y multíparas.

Las mujeres que tuvieron una cesárea fueron divididas en diferentes grupos acorde a el tipo de cesárea que se les realizó (urgente o electiva) y la razón por la que se realizó la cesárea (presentación podálica, distocia de dilatación o trazo cardiotocográfico anormal).

En el grupo de partos instrumentales se diferenciaron en dos grupos acorde a si fueron por ayuda en expulsivo por falta de progresión adecuada o por trazo anormal.

Debido a que la hipótesis a analizar era si la función pulmonar puede influir en el tipo de parto causando un aumento de trazos cardiotocográficos anormales y de distrés fetal se eligió excluir del análisis las cesáreas electivas y las cesáreas urgentes debidas a otras causas que un trazo anormal así como los partos instrumentales por fallo de progresión.

Prematuridad fue considerada como el parto anterior a las semanas 36 y 6 días de gestación.

37 mujeres (4.55 % del total) fueron incluidas en este grupo y sus datos espirométricos analizados con respecto a la semana de gestación en el parto.

Cuadro 9

	Grupo al completo		7-12 semanas		18-21 semanas		36-41 semanas	
	Fumadoras	No fumadoras	Fumadoras	No fumadoras	Fumadoras	No fumadoras	Fumadoras	No fumadoras
	No	380	640	62	136	88	162	70
Edad	26	28.9	25.9	29.3	25.9	28.8	27	30
Peso	66	69	66	67	65.7	75.7	72.5	76
Altura	1.637	1.639	1.645	1.648	1.62	1.63	1.64	1.63
FVC	3.59	3.60	3.55	3.66	3.52	3.59	3.63	3.58
FEV1	3.16	3.23	3.19	3.25	3.17	3.21	3.17	3.20
FVC/FEV	89	90	88.8	89.7	88.8	88.6	87.3	90.5
PEF	336.7	373.1	331.1	375.6	344	364	342	380.8
FEF25%	5.18	5.78	5.09	5.75	5.51	5.58	5.21	5.9
FEF75%	2.23	2.31	2.36	2.33	2.30	2.23	2.21	2.22

Cuadro 10

Valores de predicción	34-38 semanas de gestación				39- 41 semanas de gestación			
	Primip. No fumadoras	Primip. Fumador	Multip fumadoras	Multip No fumador	Primip. No fumadoras	Primip. fumador	Multip No fumadoras	Multip fumador
No	52	30	65	34	19	11	24	15
Edad	27.6	24	31.4	29	28.8	24.6	29	27.6
Peso	73	73.8	76	71	76.8	74.3	75.6	74.3
Altura	1.64	1.65	1.64	1.64	1.61	1.62	1.65	1.65
FVC	3.48	3.67	3.55	3.75	3.56	3.57	3.72	3.62
FEV1	3.17	3.11	3.18	3.16	3.06	3.154	3.39	3.27
FEV/FVC	90.8	85	89.5	84	88	88.3	90	90
PEF	375.5	341	394.5	318	339	336.3	406	371
FEF25%	5.86	5.2	6.05	4.8	5.27	5.07	6.32	5.61
FEF75%	2.37	2.05	2.24	2.17	1.96	2.09	2.43	2.48

3. Criterios de inclusión y exclusión

Para la realización de este estudio se han recolectado los datos de espirometrías realizadas a embarazadas con ausencia de antecedentes de patología cardio-respiratoria en mujeres de origen europeo que no tuvieran conocimiento de otras complicaciones en el embarazo actual o previos.

Las mujeres analizadas estaban embarazadas de un solo feto y no poseían historia médica relevante cardíaca o respiratoria además de no tener prescripciones médicas a su nombre con la excepción de ácido fólico.

4. Análisis estadístico

La recolección de los datos se realizó en un ordenador, utilizando un programa Excel para la realización del posterior análisis de datos.

Los resultados fueron analizados utilizando un paquete estadístico Arcus¹⁸⁴, Medcalc¹⁸⁵ y Excel.

Para comparar las medianas entre poblaciones se emplearon t test pares e impares para grupos paramétricos y Mann-Whitney test para los grupos no paramétricos.

Para establecer la normalidad entre las poblaciones se utilizó un test Shapiro-Wilk y un T test de doble cola (Variance ratio).

Para los valores de P se empleó un análisis de doble cola.

El análisis de la varianza (ANOVA) y Bonferroni se utilizó para el análisis comparativo de las muestras poblacionales.

Todos los test se realizaron utilizando intervalos de confianza del 95%.

Para el análisis de regresión a la media y construcción de las gráficas, la línea regresión se modeló relacionando el pico de expiración máximo con la edad gestacional y la altura para las gestaciones de semanas 8 a 12, 18 a 21 y 34 y 42 semanas gestacionales.

Para establecer la relación entre las semanas de gestación y peso al nacer ($P= 0.1298$) se manejó un análisis simple de regresión lineal, mostrándose un intervalo de confianza del 95% para r (Fisher z Transformada).

Las gráficas obtenidas con el análisis de regresión de FVC, FEV1 y PEF se usaron los valores de mediana con el 95% de intervalo para cada parámetro.

La realización de comparaciones entre tipo de parto y función pulmonar se utilizó una gráfica con las medianas y dos desviaciones de la mediana tanto para los partos normales como para las cesáreas y los partos instrumentales.

5. Parámetros medidos

Los parámetros que se midieron fueron:

- Edad gestacional a la realización de la espirometría.
- Paridad.
- Peso.
- Altura.
- Edad.
- Peso del feto al nacer.
- Tipo de parto.
- Gestación en el momento del parto.
- Hábito fumador y número de cigarrillos fumados diariamente en los meses previos al embarazo.
- Pico espiratorio máximo. (PEF).
- Volumen espiratorio forzado en un Segundo. (FEV1).
- Capacidad vital forzada. (FVC)
- Porcentaje FEV1 de la FVC.
- Pico inspiratorio máximo. (PIF).
- Volumen espiratorio forzado al 25% de la FVC.
- Volumen espiratorio forzado al 75% de la FVC.

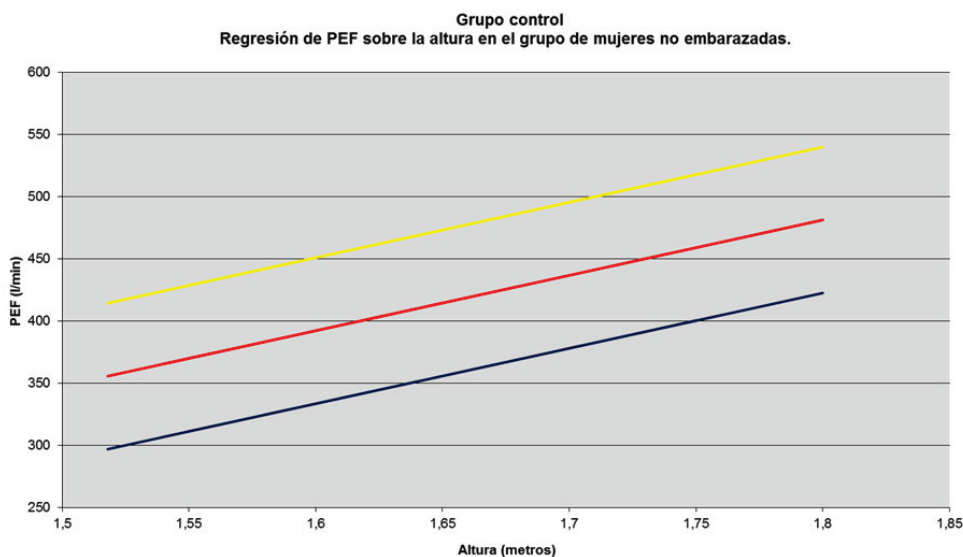
Resultados

Grupo total de embarazadas

Los 1024 pacientes se dividieron acorde a la semana gestacional a la que pertenecían. A continuación se compararon con la población de control de 125 mujeres no embarazadas.

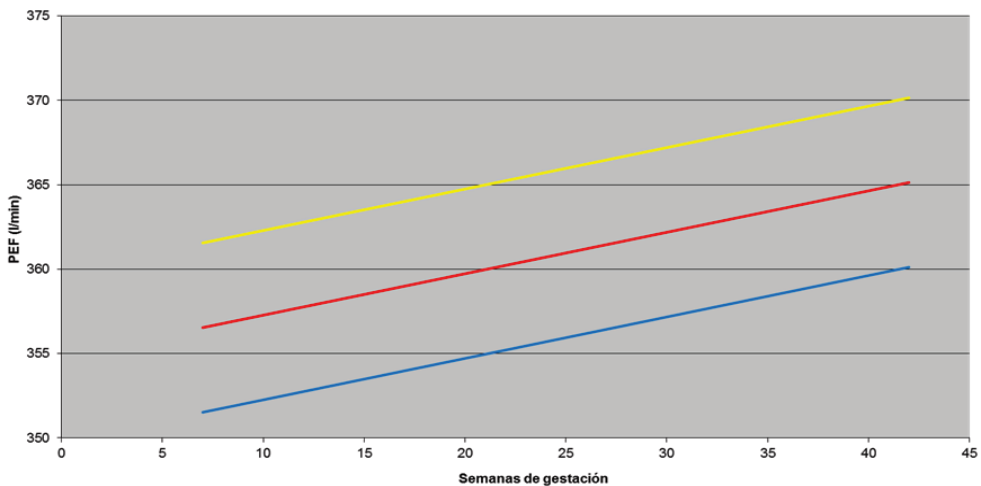
Los resultados de esta comparación se exponen en las gráficas 9, 10, 11, 12 que muestra una regresión de la PEF sobre la edad gestacional con un intervalo de confianza del 95% y en el cual podemos observar diferencias altamente significativas con $p < 0.0001$ con respecto al grupo de mujeres no embarazadas para el cual nuestro un normograma (gráfica 13).

Gráfica 9



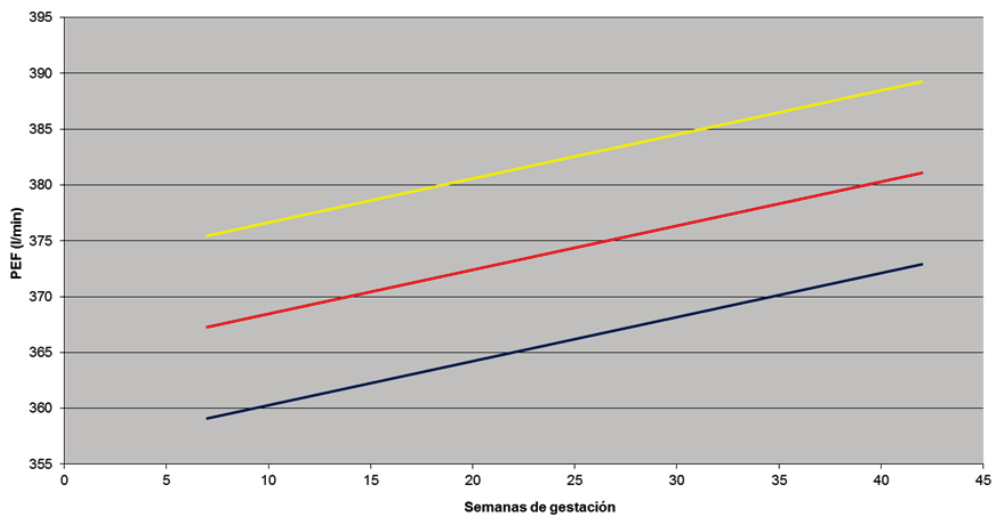
Gráfica 10

Fumadoras y no fumadoras
Regresión de PEF sobre la gestación.

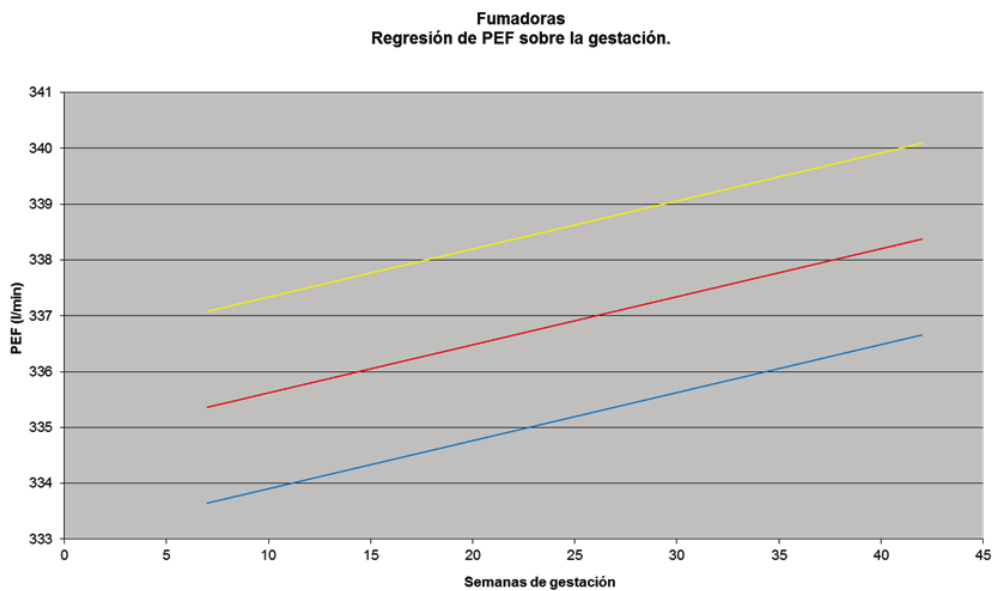


Gráfica 11

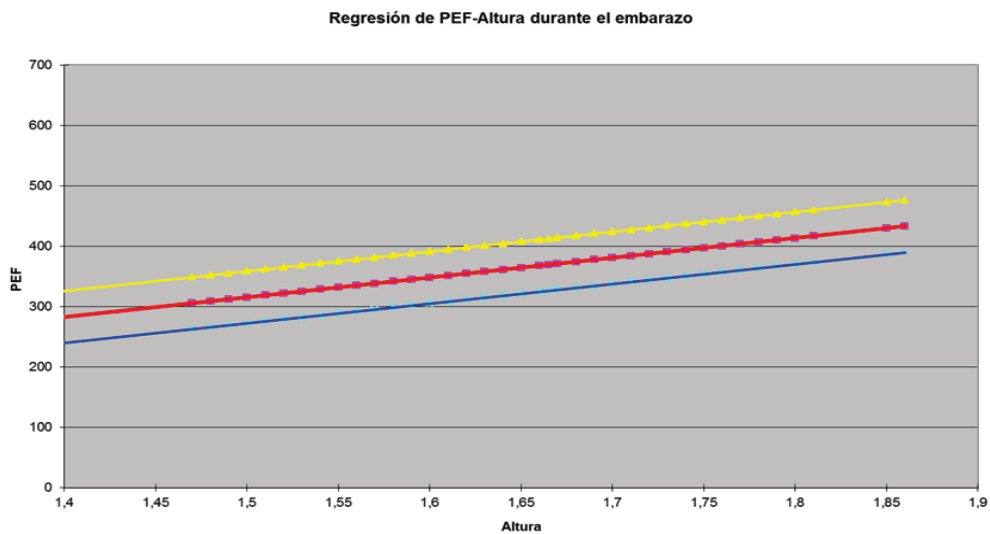
No fumadoras.
Regresión de PEF sobre la gestación.



Gráfica 12



Gráfica 13



Grupos 7-12, 18-21 y 36-42

De manera inesperada hacia el final del embarazo los valores de las mediciones del PEF tendieron a incrementarse con respecto a los valores del comienzo y mitad del embarazo. Ya que cada gestación contenía una población de mujeres embarazadas con altura, peso y edad similares, no se observó una clara explicación de este fenómeno como se relata en la discusión. Tras observar la queja generalizada de dificultad respiratoria al final del embarazo, este cambio pueda deberse a una compensación del organismo y preparación de ayuda para un expulsivo más favorable.

Además se estudiaron dos grupos principales: uno compuesto por una población de mujeres embarazadas no fumadoras y otro compuesto por una población de mujeres embarazadas fumadoras.

No se descubrieron diferencias de significancia estadística entre ambos grupos en referencia a nuliparidad y multiparidad hasta las últimas etapas del embarazo.

En ambos grupos se utilizó un test t-Student comparando la población control de mujeres no embarazadas con el grupo de comienzo del embarazo (7-12 semanas), mitad de embarazo (18-21 semanas) y final de embarazo (36-42 semanas).

Tanto en el grupo de fumadoras como en el de no fumadoras se encontraron altos niveles de significancia estadística $p < 0.0001$

cuando se compararon cada uno de los subgrupos de mujeres embarazadas con el grupo control de 102 mujeres no embarazadas.

Cuando se compararon los tres subgrupos de mujeres embarazadas entre sí no mostraron niveles estadísticos significantes.

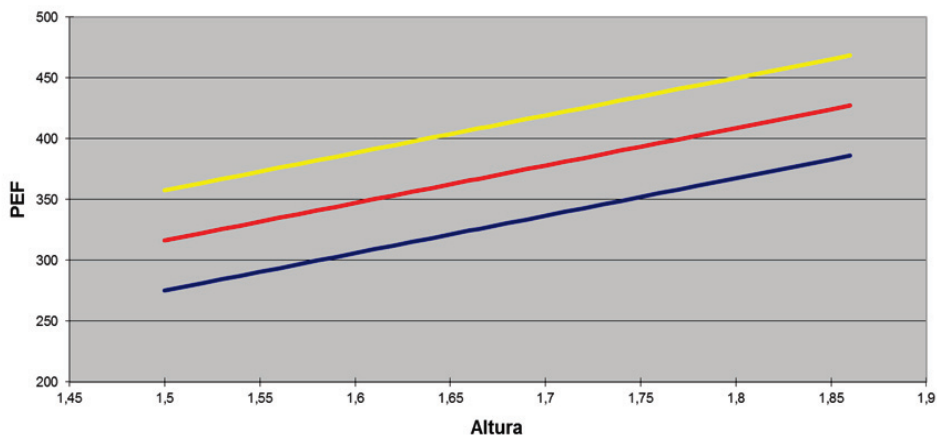
El grupo entre 7 y 12 semanas gestacionales se compuso de 198 mujeres y comparado con el grupo de 18 a 21 semanas de embarazo, que se compuso por 249 mujeres; mostró un nivel de significancia $P=0.59$. Al comparar el grupo gestacional entre 18 a 21 semanas con el de 36 a 42 semanas, compuesto por 188 mujeres; mostrando un nivel de significancia $P=0.27$. Finalmente el grupo gestacional entre 7 y 12 semanas de gestación se comparó con el grupo entre 36 y 42 semanas; Al aplicar el test de Bonferroni; mostró un nivel de significancia negativo o no significante. $p=0.54$.

Al separar los grupos entre fumadores y no fumadores se alcanzaron niveles altos de significancia en el grupo de no fumadores en los tres subgrupos de al compararlos con el grupo control de mujeres no embarazadas, no fumadoras compuesto por 65 personas.

El grupo entre 7 y 12 semanas gestacionales se compuso de 136 mujeres mostró un nivel de significancia $p=0.0001$.

Gráfica 14

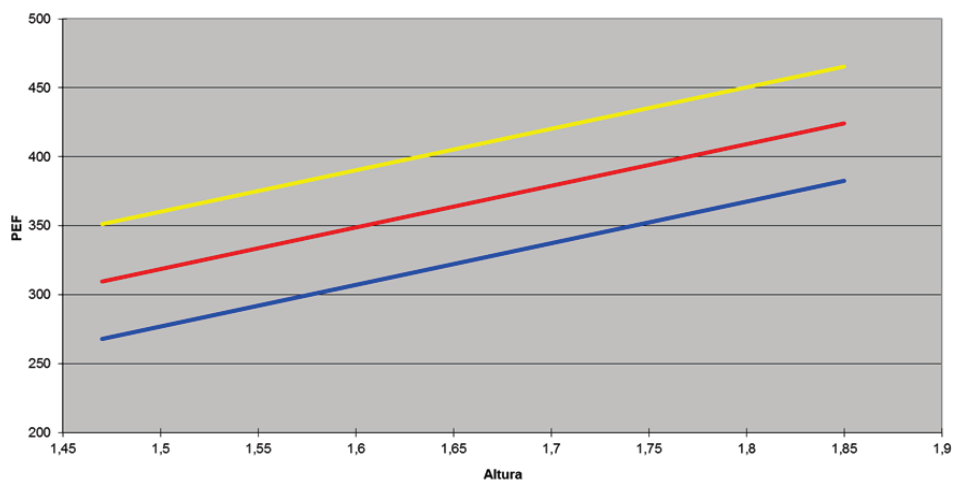
Grupo completo
Regresión de PEF sobre altura
7 a 12 semanas de gestación



El grupo entre 18 y 21 semanas gestacionales se compuso de 161 mujeres mostró un nivel de significancia $p=0.0001$.

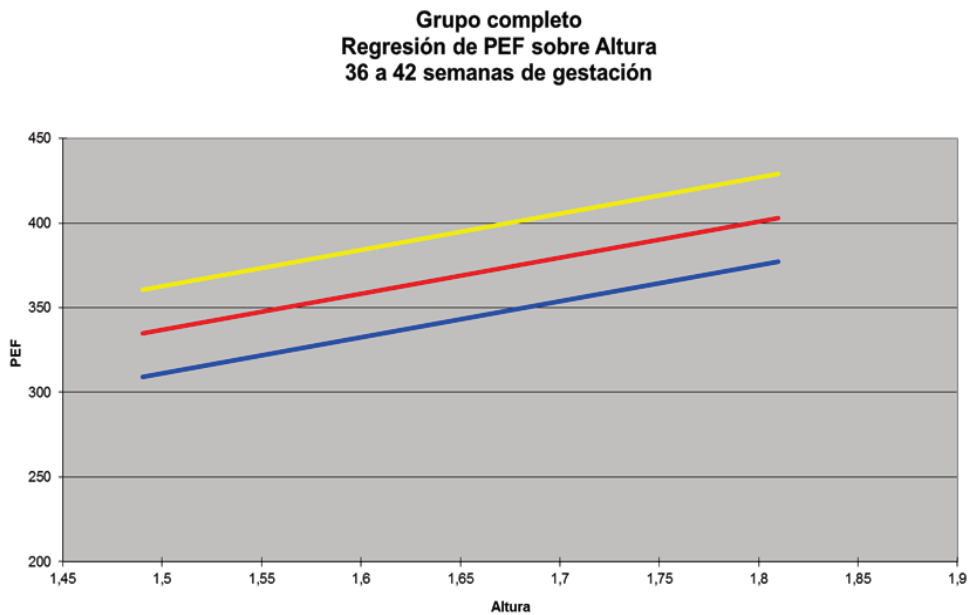
Gráfica 15

Grupo completo
Regresión de PEF sobre la altura
18 a 21 semanas de gestación



El grupo entre 36 y 42 semanas gestacionales se compuso de 119 mujeres mostró un nivel de significancia $p=0.0007$.

Gráfica 16



Al aplicar el test de Bonferroni entre los subgrupos, no se alcanzó un nivel de significancia $p=0.33$.

Los resultados de esta comparación se exponen en los gráficos 14 a 16, que muestra una regresión de la PEF sobre altura con un intervalo de confianza del 95%.

Los efectos del tabaco sobre la función pulmonar en diferentes estadios del embarazo

En esta parte del estudio he intentado descubrir discrepancias en la función pulmonar entre fumadores y no fumadores.

En el estudio se han incluido 380 fumadores y 640 no fumadores.

No se encontraron diferencias entre la altura de ambos grupos (1.63m. fumadoras y 1.63m. no fumadoras; $p=0.7$).

Sí se encontraron diferencias con respecto a la edad y al peso con una $p<0.0001$ pero ambos parámetros no mostraron ninguna relación con los valores dinámicos o estáticos de la función pulmonar medidos. El peso de las mujeres fumadoras fue de 66 kg. y de 69 kg. en las no fumadoras, con una edad de 26 años en las fumadoras y 28 años en las no fumadoras.

Como previsto, se encontraron diferencias estadísticas en todos los parámetros excepto en FEF75 (que mide las vías respiratorias de bajo flujo; $p=0.09$).

PEF tenía un valor medio de 373 litros/minuto en las mujeres no fumadoras y de 336 l/m en las embarazadas fumadoras; $p<0.0001$.

FEV1 tenía un valor medio de 3.23 litros en las mujeres no fumadoras y de 3.16 l. en las embarazadas fumadoras; $p=0.004$.

FVC (volume capacity) tenía un valor medio de 3.60 litros en las mujeres no fumadoras y de 3.56 l. en las embarazadas fumadoras; $p=0.73$.

FEV1/FVC tenía un valor medio del 90% en las mujeres no fumadoras y del 89% en las embarazadas fumadoras con una $p=0.001$.

FEF25% tenía un valor medio de 5.78 litros/segundo en las mujeres no fumadoras y de 3.56 l/s en las embarazadas fumadoras; $p=<0.0001$.

Mirando a estos resultados podemos observar que existe un marcado deterioro en la función pulmonar en las mujeres embarazadas fumadoras con respecto a las no fumadoras, el cual podemos observar en la gráfica 11 y 12.

El grupo principal fue posteriormente dividido en tres subgrupos más pequeños, incluyendo el comienzo del embarazo (7 a 12 semanas gestacionales), la mitad del embarazo (18 a 21 semanas gestacionales) y el final de la gestación (36 a 42 semanas gestacionales).

Comienzo del embarazo

Este grupo está compuesto por embarazadas desde las 7 hasta las 12 semanas de gestación.

Está compuesto por 136 embarazadas no fumadoras y 62 embarazadas fumadoras.

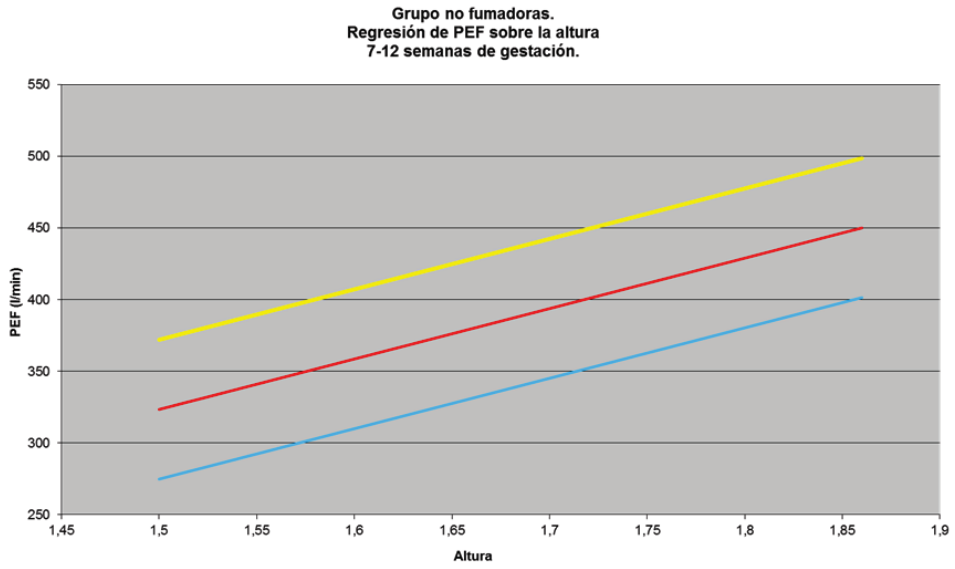
No se encontraron diferencias estadísticas entre la altura y el peso entre ambos grupos.

La edad aunque sí era significativa con $p= 0.0003$ y edades 29.3 años para las no fumadoras y 25.9 años para las fumadoras, demostró no tener relación con PEF o FEV1 $p=0.24$ después del análisis de regresión.

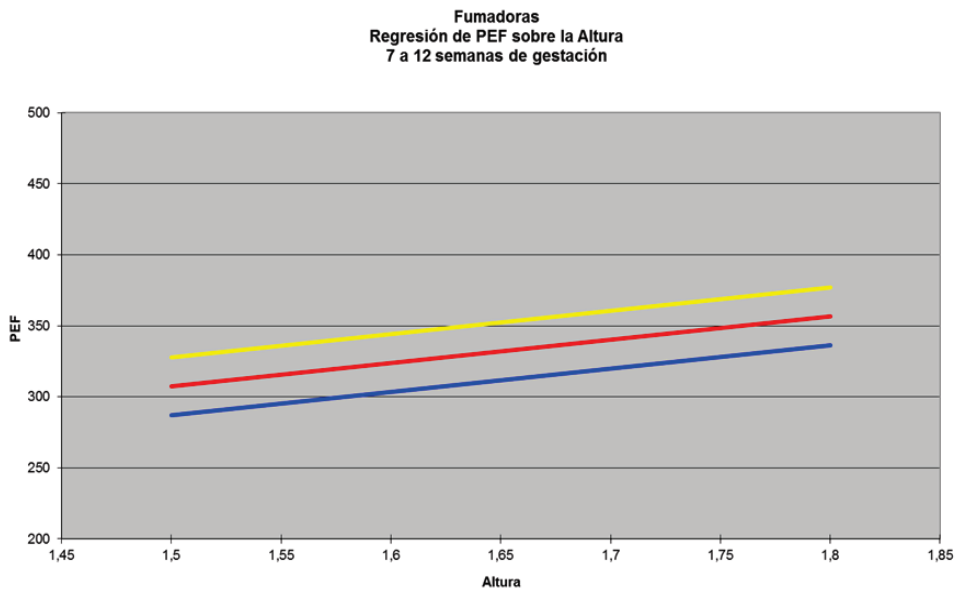
Los únicos parámetros con diferencias estadísticamente significantes fueron atribuidas al valor medio de PEF para las mujeres embarazadas no fumadoras 375.6 l/min. y 331.1 l/min. para las mujeres embarazadas fumadoras con un nivel de significancia $p=0.0007$ y FEF 25%, valor medio para las mujeres embarazadas no fumadoras 5.75 l/seg. y 5.09 l/seg. para las mujeres embarazadas fumadoras con un nivel de significancia $p=0.0005$.

Además el resto de las diferencias en el aparato respiratorio parecían afectar principalmente a las embarazadas fumadoras. Este hecho coincide con el hallazgo clínico de dificultad respiratoria experimentado por ambos grupos al comienzo del embarazo pero que principalmente afecta a las mujeres fumadoras.

Gráfica 17



Gráfica 18



Grupo de la mitad del embarazo

Se incluyeron pacientes entre las 18 y 21 semanas de embarazo.

Un total de 162 embarazadas no fumadoras y 88 embarazadas fumadoras se incluyeron en este grupo.

No se encontraron diferencias estadísticas entre la altura y el peso entre ambos grupos.

La edad aunque sí era significativa con $p= 0.0002$ y edades 28.8 años para las no fumadoras y 25.9 años para las fumadoras, demostró no tener relación con PEF o FEV1 $p=0.24$ después del análisis de regresión.

No se encontraron diferencias estadísticamente significantes tanto en los volúmenes estáticos o dinámicos medidos en ambos grupos.

Este hecho aunque puede parecer sorprendente también se observa en la clínica con menor dificultad respiratoria en ambos grupos.

Los niveles de significancia encontrados fueron:

Valor medio de PEF para las mujeres embarazadas no fumadoras 364 l/min. y 344 l/min. para las mujeres embarazadas fumadoras con un nivel de significancia; $p=0.09$.

Valor medio de FEV1 para las mujeres embarazadas no fumadoras de 3.21 l. y 3.17 l. para las mujeres embarazadas fumadoras con un nivel de significancia; $p=0.51$.

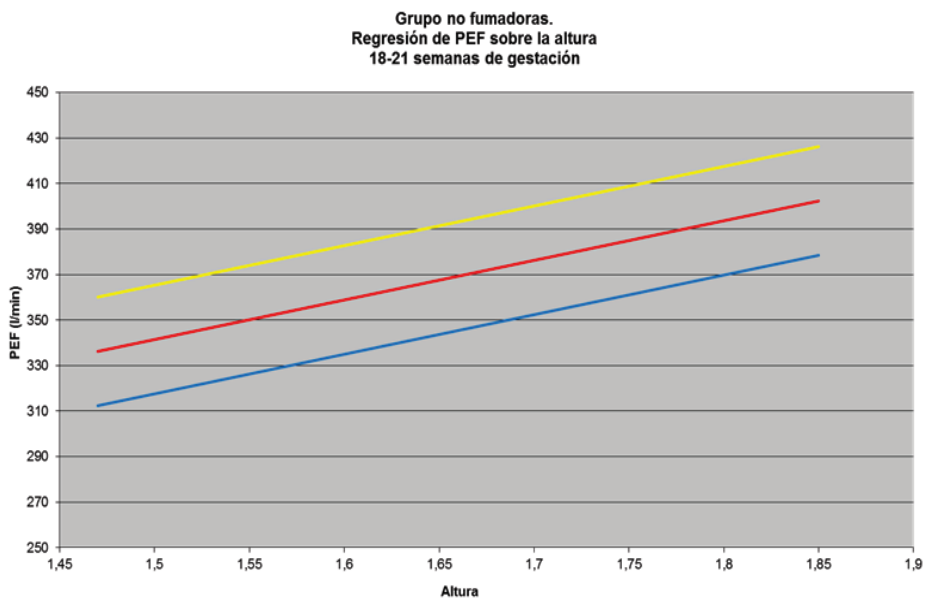
Valor medio de FVC para las mujeres embarazadas no fumadoras de 3.59 l. y 3.52 l. para las mujeres embarazadas fumadoras con un nivel de significancia; $p=0.33$.

Valor medio de FEV1/FVC para las mujeres embarazadas no fumadoras de 88.6% y 88.8% para las mujeres embarazadas fumadoras con un nivel de significancia; $p=0.82$

Valor medio de FEF25% para las mujeres embarazadas no fumadoras de 5.58 l/seg. y 5.51 l/seg. para las mujeres embarazadas fumadoras con un nivel de significancia; $p=0.23$.

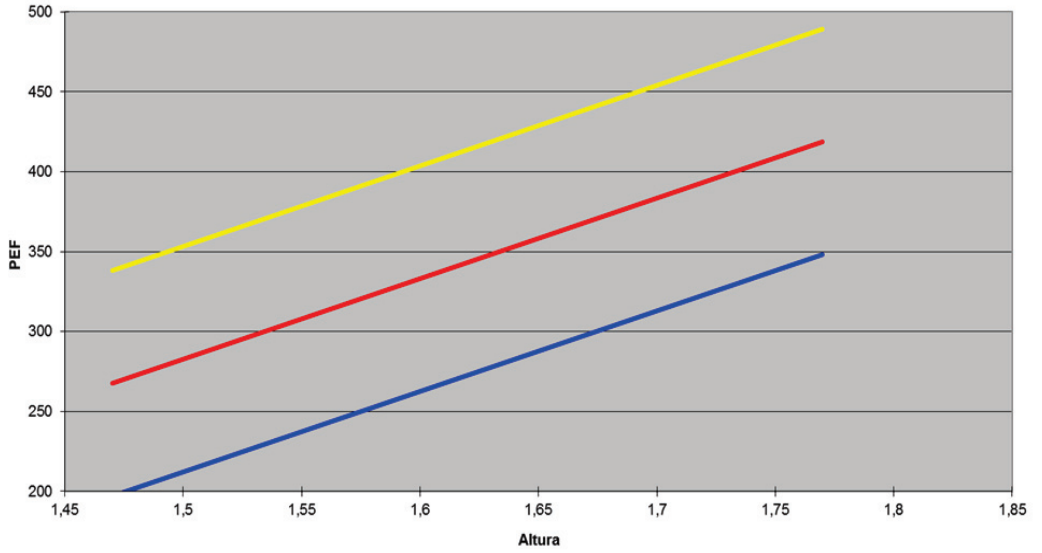
Valor medio de FEF75% para las mujeres embarazadas no fumadoras de 2.23 l/seg. y 2.30 l/seg. para las mujeres embarazadas fumadoras con un nivel de significancia; $p=0.50$.

Gráfica 19



Gráfica 20

Fumadoras
Regresión de PEF sobre la Altura
18 a 21 semanas gestación



Grupo del final del embarazo

Se incluyeron pacientes entre las 36 y 41 semanas de embarazo.

Un total de 119 embarazadas no fumadoras y 70 embarazadas fumadoras se incluyeron en este grupo.

No se encontraron diferencias estadísticas entre la altura entre ambos grupos.

La edad y el peso aunque sí era significativa con $p= 0.0002$ y edades 29.7 años y peso de 76.6 kilogramos para las no fumadoras y 26.5 años y peso de 72.5 kilogramos para las fumadoras, demostró no tener relación con PEF o FEV1 $p=0.09$ para el peso y $p=0.08$ para la edad después del análisis de regresión.

Se encontraron diferencias estadísticamente significantes en los parámetros PEF, FEV/FVC and FEF 25%.

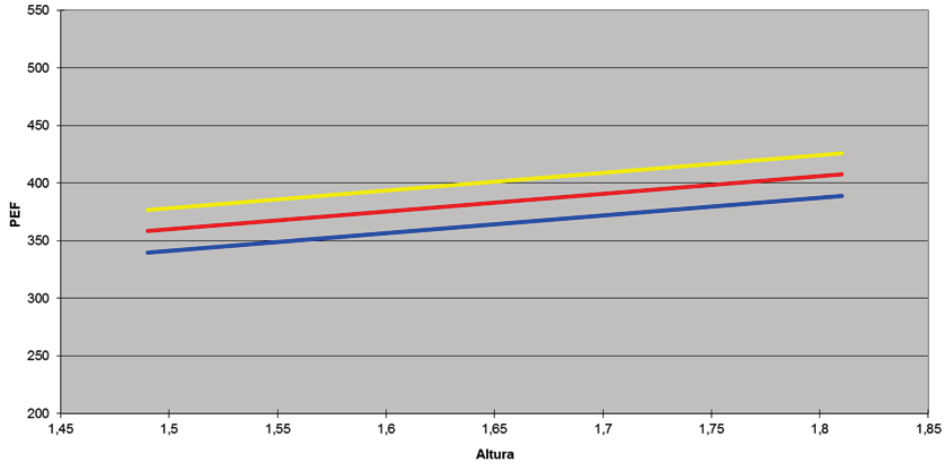
Valor medio de PEF para las mujeres embarazadas no fumadoras 380 l/min. y 342 l/min. para las mujeres embarazadas fumadoras con un nivel de significancia; $p=0.004$.

Valor medio de FEV/FVC para las mujeres embarazadas no fumadoras 90.5% y 88% para las mujeres embarazadas fumadoras con un nivel de significancia; $p=0.03$.

Valor medio de FEF 25% para las mujeres embarazadas no fumadoras 5.90 l/seg. y 5.21 l/seg. para las mujeres embarazadas fumadoras con un nivel de significancia; $p=0.0008$.

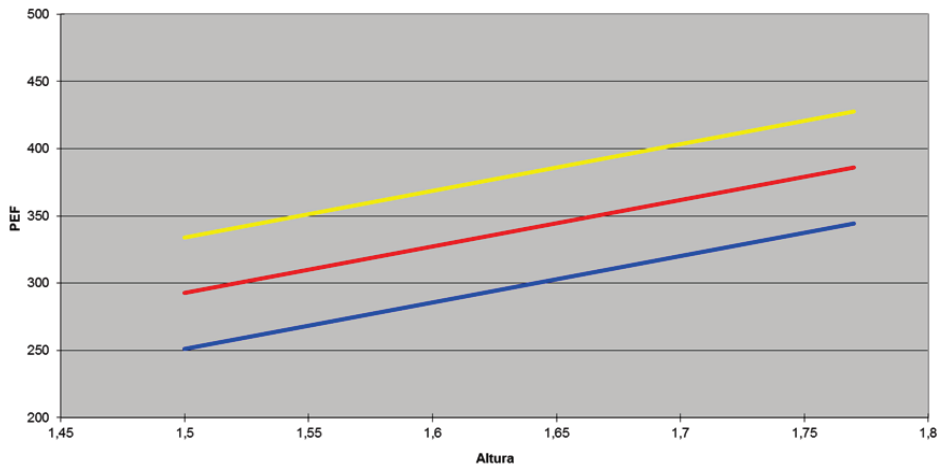
Gráfica 21

Grupo no fumadoras
Regresión de PEF sobre la altura
36 a 42 semanas de gestación



Gráfica 22

Fumadoras
Regresión de PEF sobre la altura
36 a 42 semanas de gestación



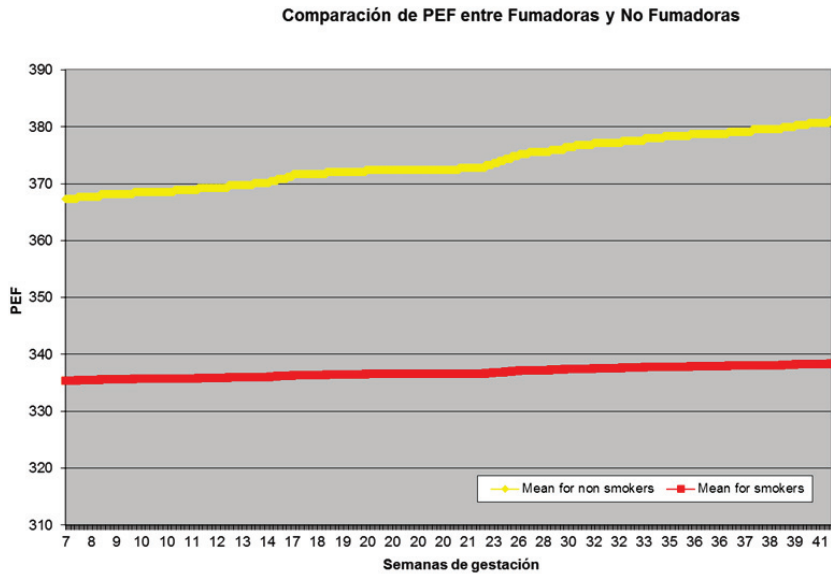
El efecto del tabaco sobre los pulmones maternos se observa también en la práctica clínica con un incremento de pacientes quejándose de dificultad respiratoria hacia el final del embarazo. Este efecto es más acentuado si la paciente es fumadora.

Nuestra hipótesis es que hacia el final del embarazo las pacientes tienden a tener un patrón respiratorio de restricción debido a tener las vías pequeñas comprimidas por el efecto de la compresión ejercido por el útero materno sobre el diafragma y la base de los pulmones. Este efecto tenderá a empeorar a medida que el embarazo avanza y posiblemente sea peor en las pacientes multíparas que en las nulíparas ya que en estas últimas la cabeza fetal se encaja antes en la pelvis materna.

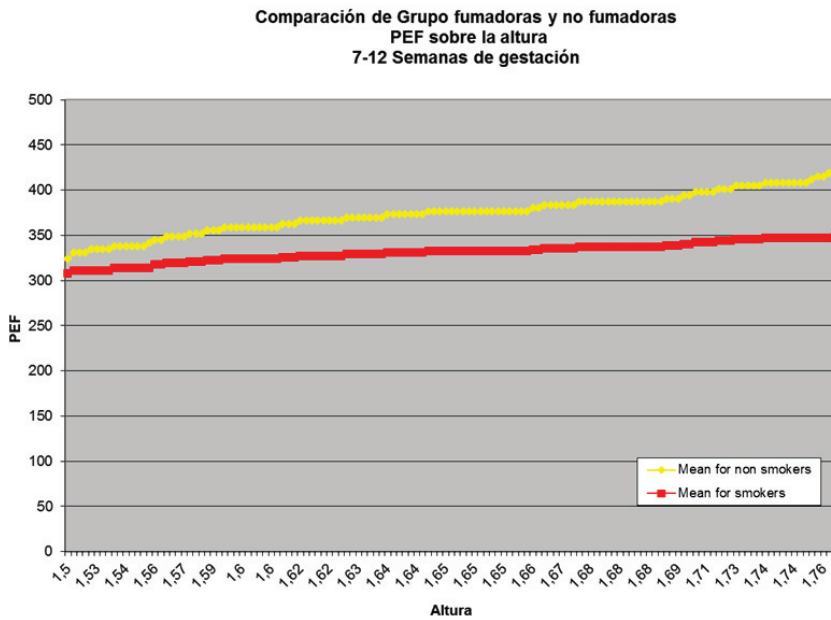
Para confirmar este hallazgo clínico el grupo del final del embarazo fue dividido en dos subgrupos, desde las 34 hasta las 38 semanas y desde las 39 hasta las 41 semanas. Además, como hacia el final del embarazo suelen existir diferencias entre nulíparas y multíparas, las pacientes se diferenciaron en cuatro subgrupos: primíparas no fumadoras, primíparas fumadoras, multíparas no fumadoras y multíparas fumadoras (Gráficas 23, 24, 25 y 26).

Las principales diferencias encontradas fueron en las vías aéreas principales entre multíparas no fumadoras y multíparas fumadoras en ambos grupos desde las 34 a 38 semanas y desde las 39 a 41 semanas de embarazo.

Gráfica 23

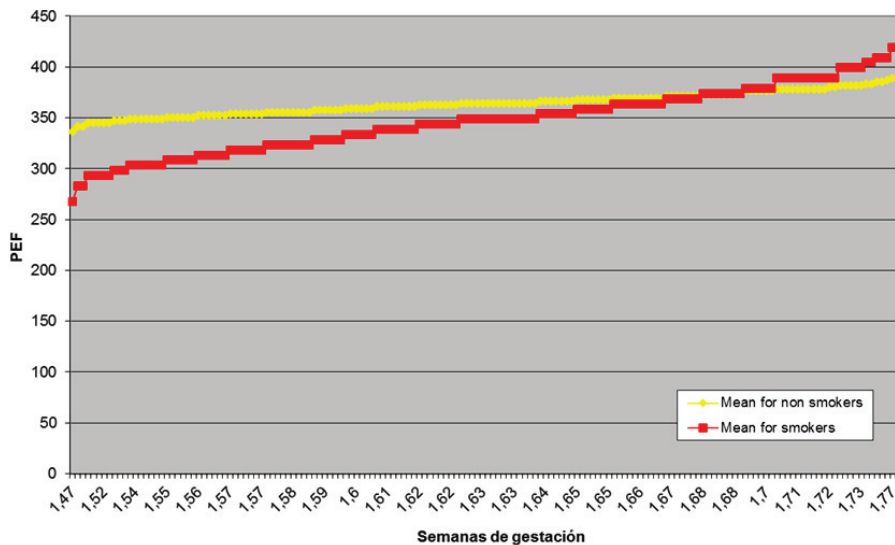


Gráfica 24



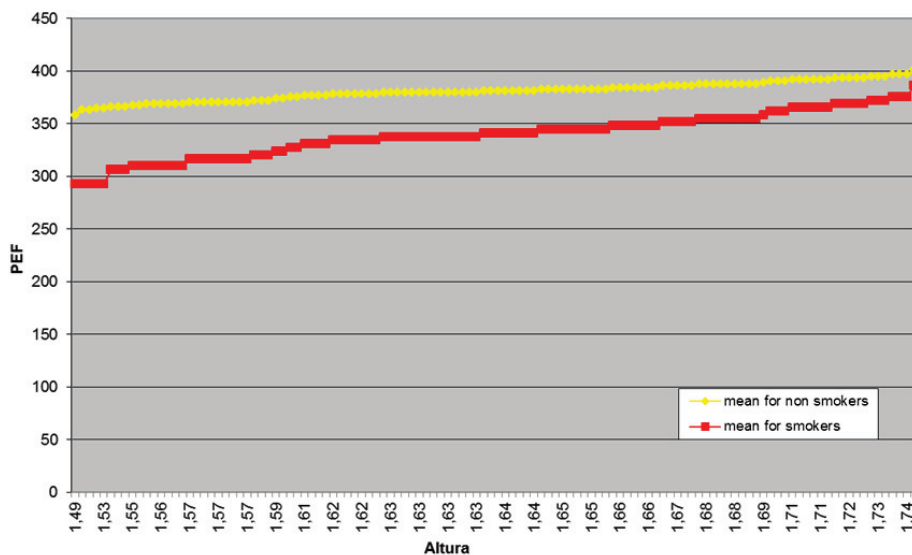
Gráfica 25

Comparación entre Fumadoras y No Fumadoras
Regresión de PEF sobre la altura
18 a 21 semanas de gestación



Gráfica 26

Comparación de Grupo fumadoras y no fumadoras
Regresión de PEF sobre la altura
36 a 42 semanas de gestación



Valor medio de PEF para las mujeres embarazadas no fumadoras 394 l/min. y 318 l/min. para las mujeres embarazadas fumadoras con un nivel de significancia; $p < 0.0001$.

Valor medio de FEV/FVC para las mujeres embarazadas no fumadoras 89.5% y 84.8% para las mujeres embarazadas fumadoras con un nivel de significancia; $p = 0.003$.

Valor medio de FEF 25% para las mujeres embarazadas no fumadoras 6.05 l/seg. Y 4.82 l/seg. para las mujeres embarazadas fumadoras con un nivel de significancia; $p < 0.0001$.

También se encontraron diferencias entre las mujeres nulíparas fumadoras y no fumadoras, afectando tanto las vías principales como las vías menores. No obstante, estas diferencias no fueron tan claras como para el grupo de mujeres multíparas para estas gestaciones.

Valor medio de PEF para las mujeres embarazadas no fumadoras 375 l/min. y 341 l/min. para las mujeres embarazadas fumadoras con un nivel de significancia; $p = 0.08$ o no significativo.

Valor medio de FEV/FVC para las mujeres embarazadas no fumadoras 92% y 87% para las mujeres embarazadas fumadoras con un nivel de significancia; $p = 0.004$.

Valor medio de FEF 25% para las mujeres embarazadas no fumadoras 5.86 l/seg. Y 5.02 l/seg. para las mujeres embarazadas fumadoras con un nivel de significancia; $p = 0.02$.

Valor medio de FEF 75% para las mujeres embarazadas no fumadoras 2.37 l/seg. Y 2.05 l/seg. para las mujeres embarazadas fumadoras con un nivel de significancia; $p=0.03$.

No se encontraron diferencias de significancia estadística entre los grupos de nulíparas fumadoras y no fumadoras o entre el grupo de multíparas fumadoras y no fumadoras desde las 39 a las 41 semanas de embarazo.

A pesar de la tendencia observada en los grupos, no haber hallado diferencias significantes puede deberse a la escasez de números en cada subgrupo con lo que si hubiéramos realizado un mayor número de mediciones para cada subgrupo es posible que las hubiéramos encontrado.

Función pulmonar materna y peso fetal al nacer

Los análisis de regresión múltiple y variable mostraron una correlación de significancia estadística entre la función pulmonar y el peso de los fetos al nacer. Esta correlación se observó con independencia de la altura o el peso de la madre, observándose una relación entre el empeoramiento de los parámetros respiratorios analizados y la disminución del peso del feto al nacer. Gráficas 27, 28 y 29.

El estudio de doble cola de P para los valores de la función pulmonar fue:

FEV1 (P = <0.0001, CI 95% 0.087 a 0.22)

FVC (P = 0.0003, CI 95% 0.06 a 0.20)

PEF (P = <0.0001, CI 95% 0.119 a 0.257) (Graphs 25,26,27).

Resultados similares se obtuvieron con los otros parámetros analizados:

FVC/FEV (P=0.19)

PEF 25% (P= 0.0001)

PEF 75% (P=0.04).

En el grupo de mujeres embarazadas no fumadoras (n=472).

El estudio de doble cola de P para los valores de la función pulmonar fue:

FEV1 (P =0.04, CI 95% 0.001 a 0.18)

FVC (P =0.03, CI 95% 0.008 a 0.18)

PEF (P =0.003, CI 95% 0.04 a 0.21).

En el grupo de mujeres embarazadas fumadoras (n=285), se obtuvieron resultados similares.

El estudio de doble cola de P para los valores de la función pulmonar fue:

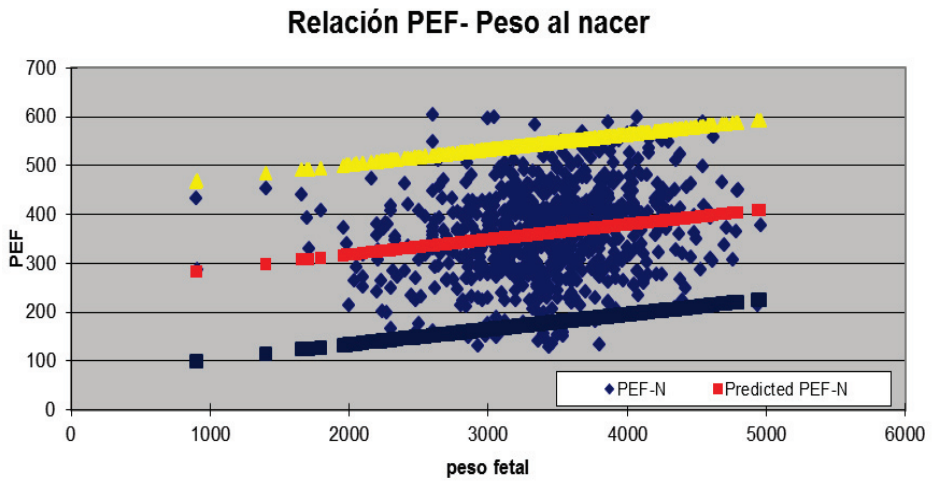
FEV1 (P = 0.001, CI 95% 0.07 a 0.30)

FVC (P = 0.0024, CI 95% 0.06 a 0.28)

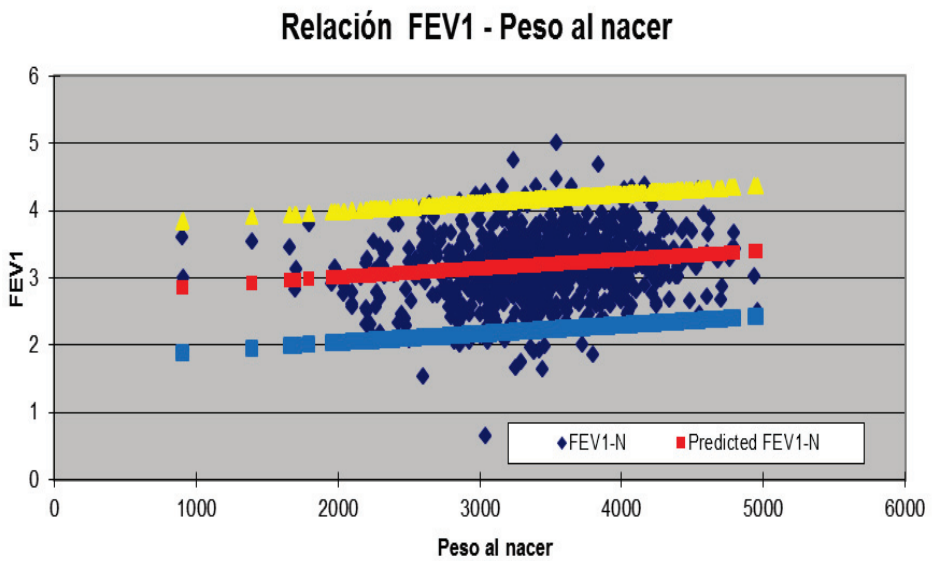
PEF (P =0.0017, CI 95% 0.07 a 0.29).

Teniendo la función pulmonar de las mujeres fumadoras niveles de parámetros inferiores a los de las mujeres que no fuman antes y durante el embarazo, esta equivalencia también se observa con respecto al peso que tiene el niño al nacer. El peso de los niños de ambos grupos de madres fue estadísticamente diferente con valores de mediana de 3525 gramos correspondiendo a los niños de mujeres no fumadoras y de 3254 gramos para los niños de las madres fumadoras. El estudio T-test entre medianas mostró una P <0.0001 con intervalos de confianza de 190.50 a 352.33.

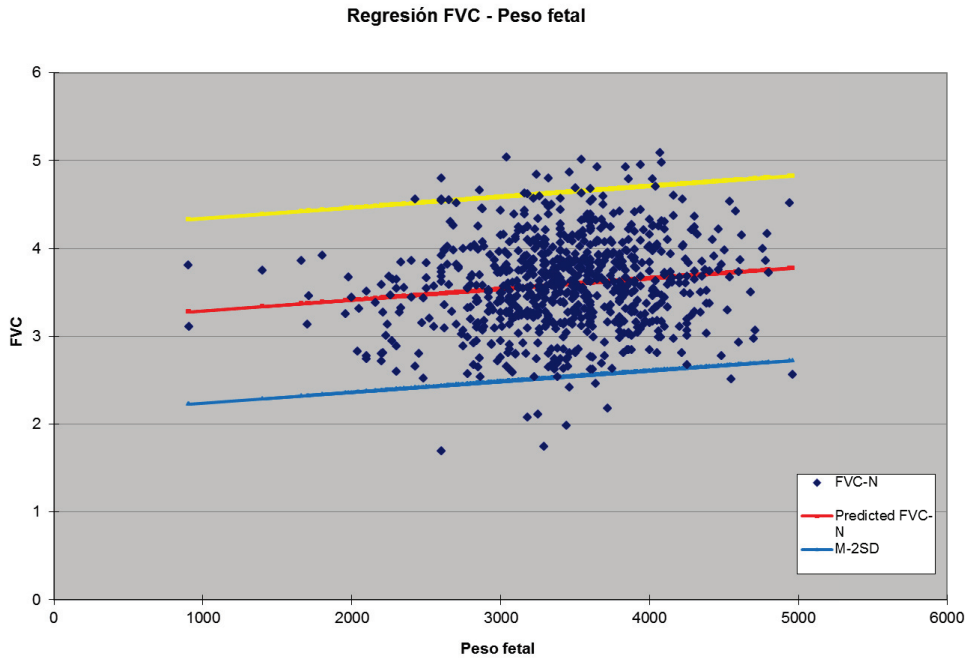
Gráfica 27



Gráfica 28



Gráfica 29



Función pulmonar materna y tipo de parto

Se encontraron diferencias entre los diferentes modos de parir y las funciones pulmonares de las embarazadas.

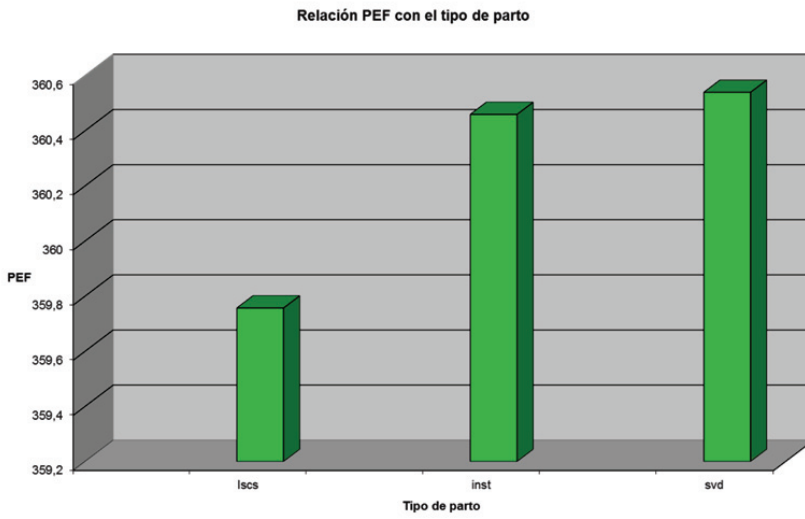
Los valores de las medianas de los parámetros de la función respiratoria analizados eran menores para el grupo de mujeres que tuvieron una cesárea urgente por un trazo cardiotocográfico anormal que para las mujeres que tuvieron un parto instrumental o un parto espontáneo vaginal (Gráficas 30, 31, 32).

No obstante, el estudio t-test mostró que las diferencias entre las medianas de los grupos analizados no era estadísticamente significativa.

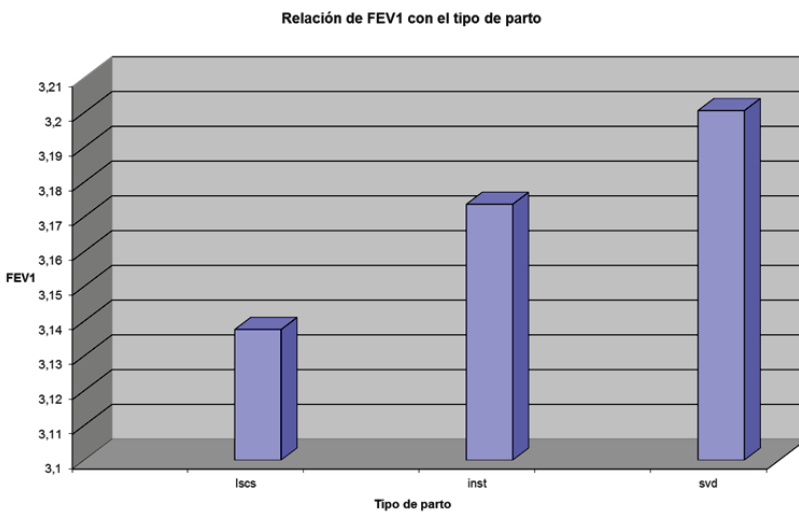
Cuadro 11

Tipo de parto	FVC	FEV 1	PEF	FEV1/FVC	FEF25%	FEF75%	Peso fetal
Vaginal=523	3.59	3.20	360	88.8	5.52	2.27	3413
Instrumental=61	3.61	3.17	360	87.5	5.52	2.29	3437
Cesárea=37	3.50	3.13	359	89.1	5.63	2.27	3313

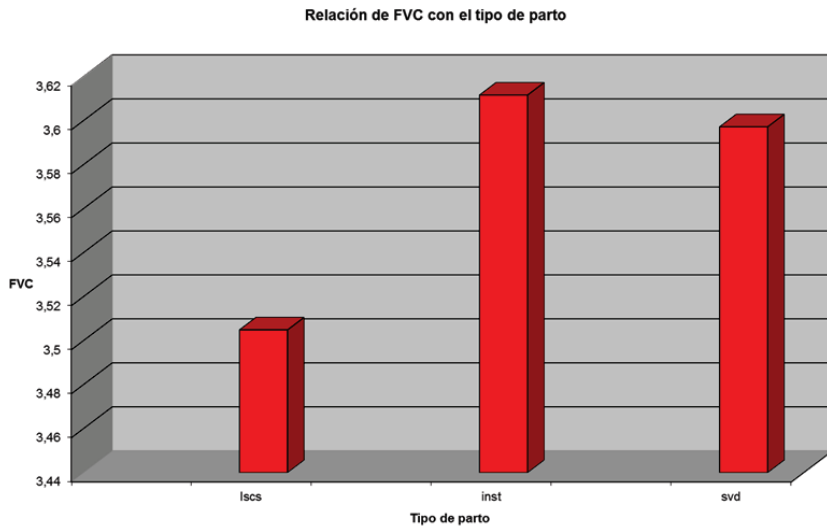
Gráfica 30



Gráfica 31



Gráfica 32



Adolescencia

El grupo de mujeres que parieron en el este grupo era más numeroso que lo originalmente anticipado, estando compuesto por 106 mujeres. En el grupo de mujeres fumadoras analizado se incluyeron 59 mujeres que comprendían entre los 16 y los 19 años de edad. En el grupo de mujeres no fumadoras analizadas se incluyeron 47 mujeres que comprendían entre los 14 y los 19 años de edad. Como se observa, el porcentaje de fumadoras es muy superior al de el grupo total de mujeres embarazadas que tiene un ratio de 1 a 3 de no fumadoras a fumadoras.

Solamente hubo 2 mujeres que parieron antes de las 37 semanas completas de gestación, 1 en cada grupo, aunque se observaron 4 niños con pesos por debajo de 2400g, los cuales 3 pertenecieron al grupo de fumadoras.

En este grupo de mujeres se realizó un análisis de regresión simple el cual no mostró una relación significativa entre los pesos fetales y la función pulmonar.

El estudio de doble cola de P para los valores de la función pulmonar fue:

PEF (P=0.93)

FEV1 (P =0.85)

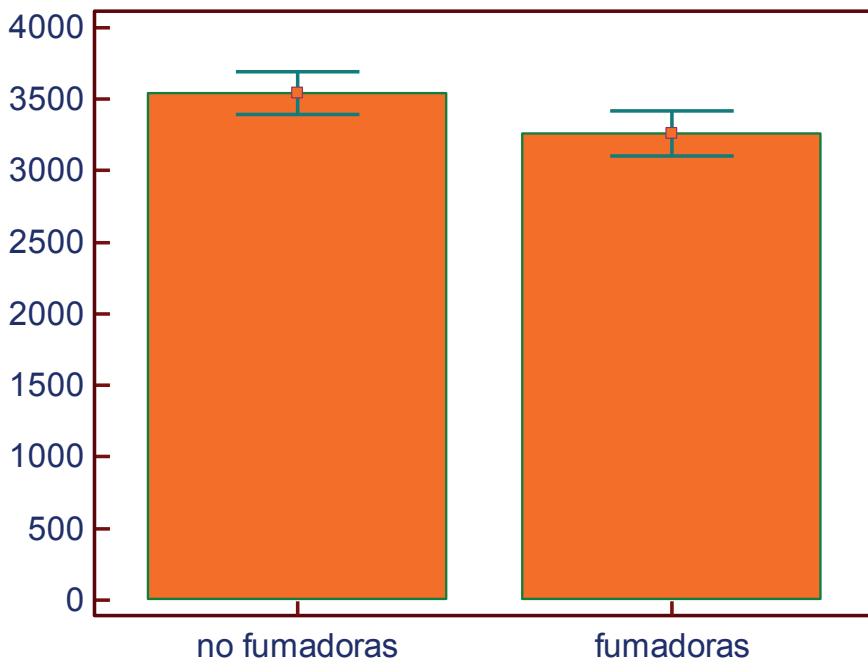
FVC (P = 0.39)

Sin embargo, al comparar la distribución de los pesos fetales entre fumadoras no fumadoras, se observa una marca diferencia la cual es estadísticamente significativa como puede verse en las gráficas 33 a 35.

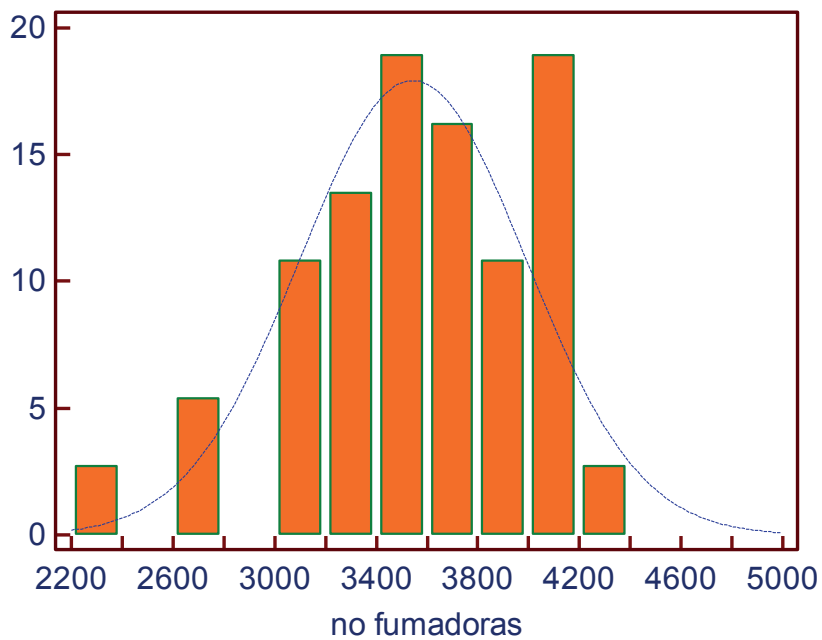
La mediana de ambas distribuciones fue de 3544,48g. para las adolescentes no fumadoras y de 3262,02g. para las fumadoras, con una diferencia de medianas de 282,4595g. y una $P=0,0137$ en la probabilidad del student test de dos colas.

Gráfica 33

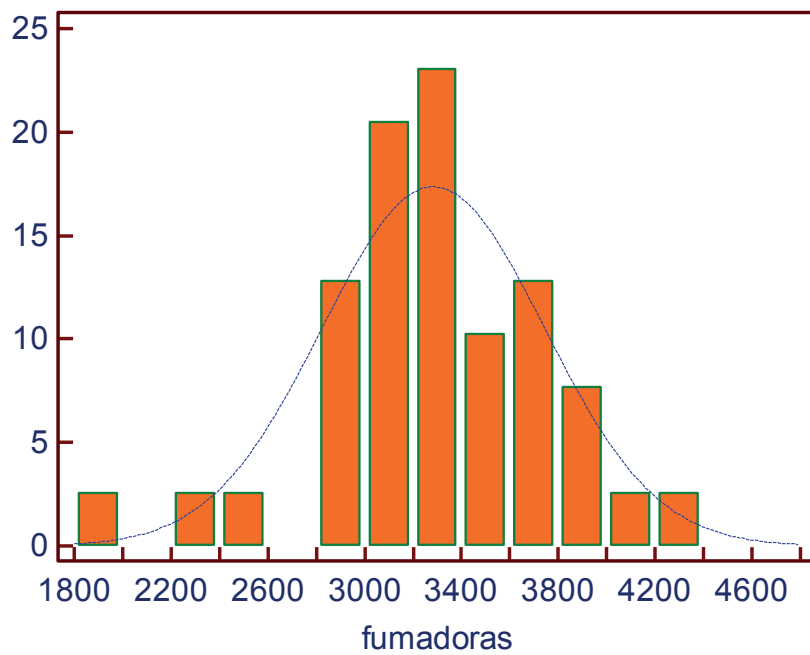
Distribución de los pesos fetales entre las adolescentes fumadoras y no fumadoras



Gráfica 34



Gráfica 35



Función pulmonar materna y prematuridad

Entre las mujeres que parieron en el grupo analizado, solamente hubo 37 que parieron antes de las 36 semanas completas de gestación.

En este grupo de mujeres se realizó un análisis de regresión simple el cual no mostró una relación significativa entre la prematuridad y la función pulmonar.

El estudio de doble cola de P para los valores de la función pulmonar fue:

FEV1 (P = 0.69)

FVC (P = 0.30)

PEF (P =0.92)

FVC/FEV1 (P =0.08)

Al comparar el grupo de 757 mujeres con las 37 que tuvieron un parto prematuro, el estudio t test comparando las medianas de las funciones respiratorias de ambos grupos, se observó que realmente existía una diferencia, no obstante y probablemente debido a la amplia variación entre los intervalos de confianza esta diferencia no era estadísticamente significativa.

El valor de mediana de PEF del grupo central era 360 el cual era mayor que el valor de PEF del grupo de mujeres que tuvieron un parto prematuro 353.

Se obtuvieron resultados similares para FVC y pero no para FEV1.

Función pulmonar materna y fetos de bajo peso

Entre las mujeres que parieron en el grupo analizado, solamente hubo 46 que parieron con un feto de peso inferior a los 2500g.

De estos bebés 16 corresponden al grupo de las no fumadoras y 30 al grupo de las mujeres fumadoras. Este dato implica que en nuestro grupo de estudio el 62.5% de los bebés de bajo peso correspondieron al grupo de las fumadoras. Además, en el grupo de las fumadoras sólo hubo 11 fetos que nacieron por debajo de las 37 semanas, ocurriendo que en el grupo de las no fumadoras casi la totalidad de los fetos de bajo peso, 14 de 16 pertenecieron a fetos nacidos por debajo de 37 semanas. (Gráfica 36)

En total el cómputo de fetos de bajo peso fueron el 6.07 % del total de los fetos vivos analizados.

En este grupo de mujeres se realizó un análisis de regresión simple el cual mostró una relación significativa entre los fetos con peso menor de 2500g. y la función pulmonar. (Gráfica 37)

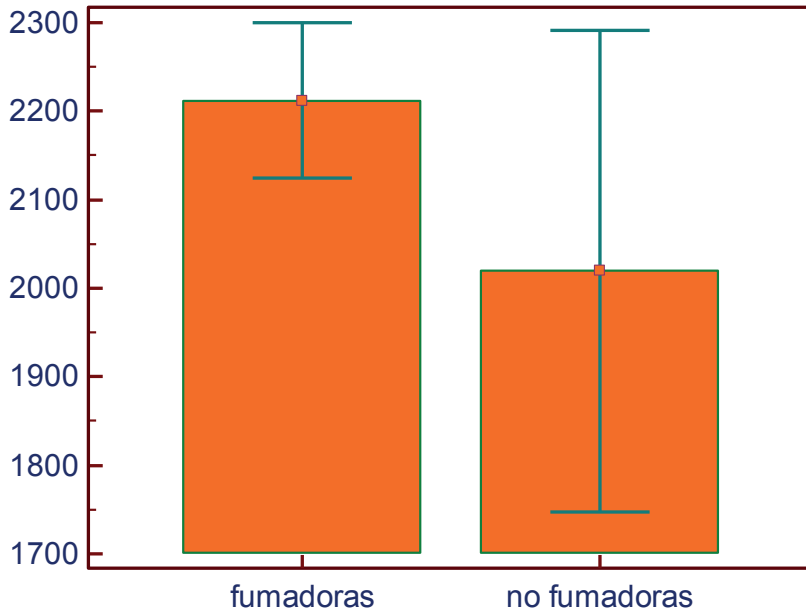
El estudio de doble cola de P para los valores de la función pulmonar fue:

PEF (P =0.0391)

FEV1 (P = 0.049)

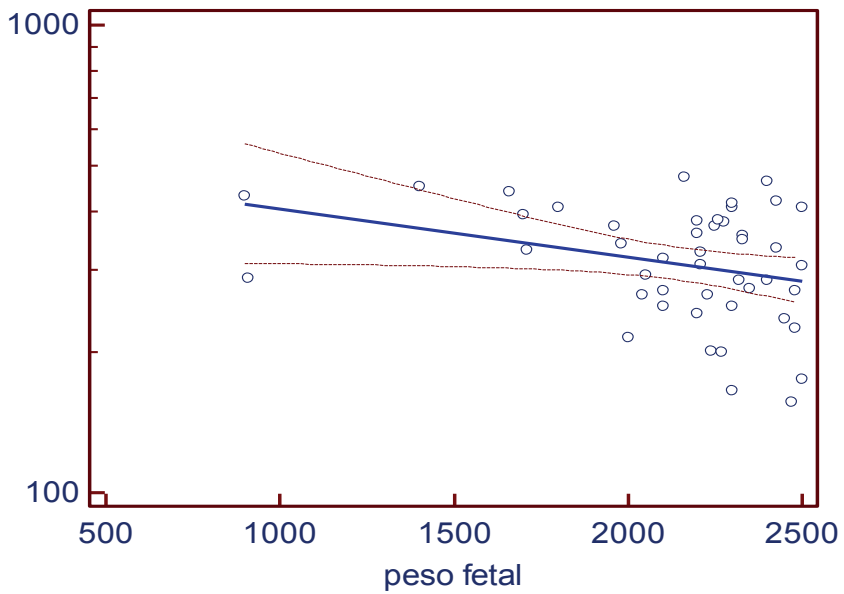
Gráfica 36

Distribución de fetos de bajo peso entre fumadoras y no fumadoras



Gráfica 37

Relación PEF- Fetos de bajo peso



Discusión

Curvas de referencia específicas para la gestación

Este es un estudio prospectivo realizado de forma transversal con el objetivo de establecer parámetros de la función pulmonar durante el embarazo para así facilitarnos el estudio de las mujeres embarazadas que puedan experimentar una dificultad o deficiencia respiratoria. Para ello, he evaluado tanto parámetros estáticos como dinámicos.

Además, he podido observar claras diferencias entre la función respiratoria de las mujeres embarazadas fumadoras y no fumadoras, además de cambios a lo largo del curso del embarazo en las diferentes etapas estudiadas.

El valor principal de este estudio es proveer con un entendimiento mejor del sistema respiratorio durante el embarazo, que creo indispensable para un correcto crecimiento del feto.

Muchos de los estudios previos anteriores realizados de forma longitudinal han mostrado cambios mínimos en la función respiratoria⁷⁸⁻⁸³ en comparación con los cambios observados en este estudio. Este hecho está en contraposición con el común hallazgo en nuestras clínicas antenatales de dificultades respiratorias sobre todo al comienzo y hacia el final de la gestación, el cual se puede atribuir a los cambios fisiológicos en volúmenes sanguíneos y cardiacos además de cambios en las vías respiratorias. No obstante, los volúmenes

respiratorios dinámicos de las mujeres fumadoras tienden a ser peores que en las mujeres embarazadas no fumadoras, lo cual se observa claramente con un aumento de pacientes experimentando dificultades a la hora de respirar en este grupo de mujeres.

Esta dificultad respiratoria se observa también en el estudio espirométrico realizado, ocurriendo al mismo tiempo que la formación del feto y puede ser responsable de posibles defectos en la saturación materna y el bienestar fetal⁸⁴⁻⁸⁷.

Además, se ha realizado un análisis de regresión del PEF para cada semana de gestación (gráfica 1). Esta gráfica, aunque posiblemente no ayude a mejorar la valoración de las vías respiratorias durante el embarazo, sí que nos ayuda a observar los cambios del PEF durante el embarazo.

Estos rangos de referencia en diferentes etapas del embarazo, son necesarios para asegurar una correcta medición o ajuste del PEF y así evitar tratar a los pacientes de manera ciega. Además, aportan mediciones en las tres etapas del embarazo en las que más comúnmente vemos a las pacientes en nuestras clínicas antenatales (gráficas 3-11).

Efectos del tabaco sobre la función pulmonar

En este estudio hemos podido observar como el tabaco influye en la función pulmonar de la paciente. Este hecho es observado rutinariamente en nuestras consultas con pacientes que tanto al comienzo como al final del embarazo experimentan dificultades para una correcta inspiración. La cual es tanta o más común en mujeres que son fumadoras.

No sólo la paciente observa esta dificultad respiratoria, si no que la podemos constatar como visto en las gráficas y va asociada a una patología tanto materna como fetal y neonatal.

Dentro de la patología materna, este cambio en la función respiratoria originado en el hábito de fumar puede ser el parámetro que inicie otros cambios en la función respiratoria como un aumento en la hemoglobina y hematocrito⁵⁵, cambios en el CO₂⁵⁶, incrementos en la cantidad de dieta ingerida⁵⁷,

vasoconstricción arterial⁵⁸⁻⁵⁹, placenta previa⁶⁰ y separaciones de la placenta o abruptio placenta que se objetivan con sangrados a lo largo del embarazo y sus consiguientes admisiones de la paciente en nuestros hospitales⁶¹.

Si los efectos en las futuras madres son marcadamente importantes, los efectos en el feto y en el neonato son todavía más notorios, pudiendo afectar a este niño durante el periodo de crecimiento hasta la adolescencia y la vida adulta⁸⁸⁻⁹⁰. Así, estos factores han sido relacionados a una reducción en el peso neonatal y un incremento en la morbilidad y mortalidad perinatal⁹¹⁻⁹⁶. Asimismo, aumentan el riesgo de ser asmáticos⁹⁰ y tener una patología respiratoria la cual es más acentuada cuanto más se fume pero que también se observa en mujeres que han fumado durante el embarazo y que han dejado de fumar a la finalización del mismo. La función cognitiva del niño y su temperamento^{97,98} también se

ven afectados con una disminución de la capacidad intelectual, dificultad a la hora de leer y un mayor número de niños con alteración de la atención⁹⁹⁻¹⁰¹, aunque pueden existir otros factores económicos, sociales y del entorno del niño que incrementaran estas patologías. Por todo ello, disminuyendo la cantidad de tabaco inhalado podríamos mejorar la calidad de la placenta y con ello reducir la morbilidad y mortalidad tanto en la madre como en el feto.

El mayor beneficio tanto para la madre como para el feto de no fumar se asocia con suspender el hábito antes de las 15 semanas de embarazo, particularmente respecto a reducir el riesgo de bajo peso al nacer¹⁰².

Este hecho coincide con este estudio donde se observaban diferencias en la función pulmonar desde las primeras semanas del embarazo. Incluso en las personas que no fuman pero que están expuestas de manera secundaria al tabaco, se observan diferencias

hasta del 20% el los pesos de los recién nacidos^{103,104} de ello la gran importancia de nuestra intervención en reducir la proporción de personas en contacto con el tabaco durante el embarazo.

Por suerte, tenemos un gran número de métodos a nuestro alcance sean medicamentosos o no para ayudarnos con esta tarea. Como primer método aconsejado por Cochrane es el simple hecho de una entrevista con la paciente¹⁰⁵, informarle sobre los efectos deletéreos del tabaco sobre su salud y la de su feto, motivándole a dejar de fumar y posteriormente continuar con el seguimiento durante el embarazo y puerperio¹⁰⁶.

El embarazo por sí mismo es un motivador para el cese del hábito de consumir tabaco¹⁰⁷ por lo que las medidas orientadas a modificar el comportamiento de estas pacientes tiende a ser mucho más efectivo, sin necesidad de recurrir a métodos farmacéuticos con su

considerable riesgo. Este hecho ha sido corroborado por un reciente meta análisis confirmando que una sola entrevista de 5 a 15 minutos de duración ayudada por información escrita consigue doblar el cese típico de 5% - 10% a un 20%¹⁰⁸. Por desgracia, muy pocos médicos, estimado en el 23%, informan a las pacientes sobre los efectos del tabaco¹⁰⁹. Además, tanto las cintas de video como la hipnoterapia pueden ayudarnos en nuestra tarea¹¹⁰⁻¹¹³.

En ocasiones, métodos no farmacológicos no son efectivos por si mismos, por lo que tenemos que recurrir a otras opciones. Dentro de éstas, están la combinación de los métodos no farmacológicos con los métodos farmacológicos que han demostrado ser seguros y efectivos. Entre ellos tenemos como primera línea bupropion y la nicotina en diferentes formas (chicles, parches, inhalada...)¹¹⁴.

El bupropion (categoría C) es una sustancia que bloquea la recaptación neural de dopamina y norepinefrina, consiguiendo doblar el tiempo de abstinencia cuando se compara con el placebo¹¹⁵⁻¹¹⁷. Está aprobado para el cese de tabaco y como depresivo, pudiendo utilizarse en conjunción con la nicotina^{118,119}.

Tanto los chicles como los parches y los inhaladores de nicotina han resultado ser efectivos en mejorar la abstinencia entre un 30% y un 80%¹²⁰⁻¹²⁶.

Existen otras medicaciones también eficaces en la lucha contra el tabaco como la clonidina y la nortriptilina¹²⁷⁻¹²⁹, pero debido a los posibles efectos secundarios y teratogénicos es preferible no utilizarlos excepto en los casos individualizados en los que los beneficios sean superiores a los posibles efectos secundarios.

Finalmente, es importante recordar que se estima que entre el 40% y el 90% de mujeres que consiguen

dejar de fumar durante el embarazo continúan con su adicción en el puerperio^{130,131}.

Por lo tanto, es importante la continuación de las medidas adoptadas anteriormente durante el puerperio y el periodo de lactancia.

Adolescencia

Asimismo, un grupo importante a tener en cuenta es el de embarazadas adolescentes, ya que éste se caracteriza por un alto índice de fumadoras asociado a una salubridad pobre e ingesta de otras drogas recreacionales^{132,133}. Todos ellos factores que incrementan la morbilidad neonatal.

En el grupo analizado llama especialmente la atención el alto porcentaje de mujeres fumadoras 55% frente al 30% en el grupo total, incluso a pesar de ser un grupo especialmente dado a proveer una información incompleta^{134,135}. Además y aunque en el grupo

analizado no haya una mayor proporción de niños de bajo peso o prematuros, el cuidado prenatal temprano y adecuado, garantiza el nacimiento de bebés más sanos¹³⁶. Los bebés nacidos de adolescentes tienen una probabilidad de 2 a 6 veces más de tener bajo peso al nacer que aquellos cuyas madres tienen 20 años o más. La prematuridad juega el mayor papel en el bajo peso al nacer, pero el retraso en el crecimiento intrauterino (crecimiento inadecuado del feto durante el embarazo) también es un factor¹³⁷.

Ha sido mencionado por algunos autores¹³⁸, que las mujeres que tienen un bebé durante sus años de adolescencia tienen mayor probabilidad de vivir en la pobreza y que las madres adolescentes con antecedentes de abuso de sustancias son más propensas a reincidir en este comportamiento aproximadamente a los 6 meses después del parto.

Los bebés que nacen de mujeres adolescentes tienen mayor riesgo de presentar problemas de desarrollo. Asimismo, las niñas que nacen de madres adolescentes tienen más probabilidad de convertirse en madres adolescentes igualmente y los niños varones tienen una tasa superior al promedio de ser arrestados y encarcelados¹³⁹.

La nutrición adecuada se puede estimular a través de la educación y los recursos de la comunidad. Después del parto, son importantes los servicios e información sobre métodos anticonceptivos para evitar que las adolescentes queden nuevamente embarazadas.

Se debe estimular y ayudar a las adolescentes embarazadas y a las que ya han dado a luz recientemente a que continúen en el colegio o que reingresen a programas educativos que les brinden las destrezas para ser mejores padres y poder encargarse de su hijo financiera y emocionalmente.

Además según algunos autores^{140,141}, las madres adolescentes tienen más probabilidad de mostrar comportamientos malsanos, los cuales dejan al bebé en mayor riesgo de presentar crecimiento inadecuado, infección o dependencia de sustancias químicas. Igualmente, cuanto más joven sea la madre por debajo de los 20 años, mayor será el riesgo para el bebé de morir durante el primer año de vida.

El control prenatal oportuno y adecuado es de vital importancia para las adolescentes embarazadas.

Función pulmonar materna y su relación con el peso al nacer, prematuridad y tipo de parto

Como se observa en este estudio, parece existir una relación entre la función pulmonar de la embarazada y el peso de su recién nacido, probablemente por una oxigenación mejorada. Este hallazgo, debería ayudarnos a poder asesorar mejor a las embarazadas al comienzo de su embarazo o en la etapa del embarazo en que nos hallemos, pudiendo excluir una patología pulmonar o cardíaca y ayudarle en caso necesario, con los cuidados o medicaciones requeridas¹⁴².

Además, una mujer con una función respiratoria adecuada, en adición a poseer un recién nacido de mayor peso, también es posible que éste sea más sano y pueda sobrellevar el proceso del parto en mejores condiciones y así evitar otras complicaciones.

Con respecto al riesgo de prematuridad, sabemos que la mayor parte de las muertes neonatales 75-88%¹⁴³ ocurren en recién nacidos prematuros, siendo la prematuridad un factor de alto riesgo de deficiencia y discapacidad¹⁴⁴, contribuyendo a la mortalidad hasta la edad de 12 años¹⁴⁵, con sus repercusiones familiares y sociales. Aunque en este estudio la diferencia encontrada no haya sido estadísticamente significativa, parece que sí que existe una tendencia a una mayor incidencia de partos prematuros en mujeres cuya función pulmonar esté más restringida^{146, 147}. En los datos disponibles en el Instituto Nacional de Estadística (INE)¹⁴⁸ de los últimos 10 años, la tasa de prematuridad global varió entre 1996 y 2006 del 5,84% al 6,84%, a los que debe añadirse el infrarregistro producido por nuestra legislación. Existen diferencias entre Comunidades Autónomas y entre los diferentes Hospitales que superan en algunos al 10 % del total de

nacimientos¹⁴⁹. Las tasas publicadas en Estados Unidos superan el 12,5%¹⁵⁰, aunque un porcentaje del 8,8%, corresponde a nacidos entre la 34 y la 36 semanas¹⁵¹. La mortalidad neonatal analizada en nuestro medio, para la última década del siglo XX, fue del 4,22%, el 87% estaba constituida por recién nacidos pretérmino y más del 50% de los neonatos fallecidos presentaban un peso al nacimiento inferior a 1500 gr¹⁵².

La organización mundial de la salud ha estimado la cantidad de 12,9 millones de partos prematuros, lo que representa el 9,6% de todos los nacimientos a nivel mundial. Aproximadamente 11 millones (85%) de ellos se concentraron en África y Asia, mientras que en Europa y América del Norte (excluido México) se registraron 0,5 millones en cada caso, y en América Latina y el Caribe, 0,9 millones. Las tasas más elevadas de prematuridad se dieron en África y América del Norte (11,9% y 10,6% de todos los

nacimientos, respectivamente), y las más bajas en Europa (6,2%)¹⁵³.

Factores relacionados en otros estudios con la prematuridad, como bajo peso preconcepcional con índice de masa corporal inferior a 18.5¹⁵⁴ o una edad materna inferior a los 24 años¹⁵⁵ quedan excluidos en este estudio al no haber ninguna mujer de estas características entre el grupo de mujeres que tuvieron un parto prematuro.

En el grupo analizado, 37 mujeres parieron antes de las 37 semanas, lo que constituye el 4.55% de prematuridad. Además, hubo 30 partos con un peso fetal inferior a 2500g, 10 de ellos dentro de los prematuros y por suerte tan sólo 2 por debajo de 1500g.

A pesar del posible beneficio de las intervenciones preventivas para los nacimientos prematuros, las tasas han ido en aumento en las dos últimas décadas. El grupo de "the Born Too Soon preterm prevention

analysis group"-Chang¹⁵⁶ calculó la reducción potencial de los nacimientos prematuros en países con un índice de desarrollo humano muy elevado en el caso de que se implementasen de manera generalizada las actuales intervenciones basadas en la evidencia. Este análisis tiene por finalidad establecer un objetivo de reducción de la tasa de bebés nacidos de forma prematura. Con estas medidas, entre ellas el abandono del tabaquismo (reducción de la tasa de 0,01), las tasas experimentarían una reducción relativa inferior al 5% en 2015 en la media de los 39 países.

Por desgracia, las tasas de nacimientos prematuros más elevadas se producen en regiones de rentas bajas, donde la causa de la prematuridad podría ser diferente y tener soluciones más sencillas que en los países ricos, como distanciar los partos en el tiempo¹⁵⁷⁻¹⁵⁹ y tratar las infecciones¹⁶⁰⁻¹⁶² en el embarazo. Se ha considerado que uno de los factores

más determinantes del bajo peso de nacimiento en los países en desarrollo es el bajo peso preconcepcional de la madre y un aumento de peso insuficiente durante el embarazo, aunque la administración de micronutrientes¹⁶³⁻¹⁶⁹ ha estado siempre en controversia.

Así pues, otros autores al estudiar enfermedades como el asma^{170,171} o la fibrosis quística^{172,173}, sí que han conseguido demostrar esta relación además de encontrar una incidencia mayor de complicaciones neonatales y muerte neonatal. Queda menos claro si es una consecuencia de la enfermedad en sí o de una función pulmonar restringida. No obstante, parece obvio que un organismo que se encuentra con un sistema respiratorio comprometido al ser sometido a un embarazo, pueda llegar un momento en el que decida terminar tempranamente con la gestación como mecanismo de supervivencia.

Sin embargo, la evidencia sobre la relación entre el tabaco y el riesgo de un parto prematuro¹⁷⁴ no está tan clara aunque la mayoría de autores¹⁷⁵⁻¹⁸⁰ observan una reducción anual del 3% en el número de partos prematuros desde que se comenzó la prohibición del tabaco en bares y restaurantes en 2007 hasta la actualidad, tanto por el efecto directo de disminución de fumadoras como indirecto a como fumadoras pasivas. Observándose en el estudio Belga¹⁸¹, una reducción de 6 partos prematuros por cada 1000 partos en 5 años.

Con respecto a la relación de la función pulmonar y el riesgo de tener una cesárea, no he sido capaz de demostrar una relación estadísticamente significativa entre ambas tal y como otros autores^{182,183} han conseguido encontrarla en mujeres con capacidad pulmonar alterada. No obstante y como se observa en las gráficas 4, 5 y 6, sí que es posible la relación exista y que al igual que con el número de partos

prematuras, se deba a un fallo en la planificación del estudio con lo que el número de cesáreas estudiadas y de partos prematuros eran demasiado bajos para demostrar una significancia, además de el excesivo número de variables que interfieren en el parto.

Como conclusión, la realización de una espirometría al comienzo del embarazo tanto en la visita hospitalaria o cuando la mujer sea vista en el ambulatorio, podría identificar las mujeres de riesgo.

En este caso, con tan sólo realizar una medición de FEV1, podríamos aconsejar a estas mujeres adecuadamente tanto sobre hábitos tabáquicos como con su estilo de vida, ayudándola durante el embarazo.

En el caso de no disponer de espirómetro, la realización de una medición de PEF al comienzo del embarazo o si la mujer se queja de disnea, debería ser efectiva en poder identificar una población de riesgo.

Conclusiones

1-Se obtuvieron rangos de referencia para evaluar la función pulmonar durante el embarazo.

Se observan cambios de la función pulmonar de la embarazada con respecto a la no embarazada y en los diferentes estadíos del embarazo que posiblemente puedan ser corregidos con medidas simples como dejar de fumar o disminuir el tabaco circulante o con medidas más complejas como el uso de inhaladores beta agonistas. Estos cambios son más marcados en embarazadas fumadoras.

2-Análisis de regresión con curvas de referencia para evaluar el pico espiratorio con la altura en el primer, segundo y tercer trimestres de embarazo.

Para evaluar estos cambios se deben utilizar curvas de referencia específicas del embarazo como las mostradas y no las curvas para mujeres no embarazadas.

3-El pico espiratorio disminuye al comienzo del embarazo posiblemente por una adaptación al exceso de progesterona y se mantiene disminuido en comparación con el grupo de mujeres no embarazadas. $P < 0.0001$. Los otros parámetros de la función pulmonar evaluados por espirometría parecen no verse afectados por el embarazo.

4-Se observa una marcada diferencia en la función pulmonar de fumadoras aunque hayan dejado de fumar en el periodo preconcepcional en comparación con las embarazadas no fumadoras. No obstante, es muy importante incidir en este grupo ya que son las que más beneficio pueden obtener al mejorar sus vías aéreas.

5-Regresiones únicas y múltiples entre los parámetros de la función pulmonares y el peso de los

bebés mostraron una correlación de carácter significativo. El deterioro de los parámetros respiratorios tenía un efecto perjudicial para el peso del bebé.

FEV1 ($P < 0.0001$, CI 95% 0,087 a 0.22),

FVC ($P = 0.0003$, CI 95% 0,06 a 0.20), y

PEF ($P < 0.0001$, CI 95% 0,119 a 0.257).

Los otros parámetros analizados FVC/ FEV, PEF 25% y PEF 75% también mostraron valores significativos.

Hay una relación de carácter significativo entre la función pulmonar y el peso del nacimiento de los bebés.

Se puede encontrar el efecto perjudicial de una función respiratoria pobre para el peso del bebé en ambos grupos primíparas y multíparas e independientemente de sus hábitos fumadores.

6-Los valores medios de los parámetros de la función respiratoria analizados eran menores en el grupo de mujeres con una cesárea de emergencia por un CTG anormal que en las mujeres que tenían un parto instrumental o un parto vaginal.

Podría haber una relación entre la función pulmonar y la posibilidad de tener una cesárea de emergencia o parto instrumental.

Posiblemente debido al bajo número de mujeres analizadas nuestros resultados no son significantes.

7-Un análisis de la regresión simple lineal no mostró ninguna relación significativa entre prematuridad y función pulmonar maternas.

8-Un análisis de la regresión simple lineal no mostró ninguna relación significativa entre adolescencia con función pulmonar anormal y diferencias en el peso fetal, aunque sí se encontraron diferencias entre los

pesos fetales entre adolescentes fumadoras y no fumadoras.

9-El medidor de flujo máximo espiratorio o Peak Flow meter en la primera visita del obstetra o matrona es un método sencillo de realizar, no costoso económicamente y que no lleva mucho tiempo el realizarlo, además de no ser intrusivo para la paciente. Su uso debería ser introducido en nuestra práctica clínica ya que nos ayudaría a identificar las pacientes con alteraciones de la función pulmonar y actuando sobre ellas mejorar el crecimiento fetal disminuyendo la morbilidad neonatal.

Para ello se debe realizar la medición PEF y compararla con las curvas específicas mostradas. En el caso de que la medición PEF sea inferior al 80% del valor mostrado se debería realizar una espirometría completa.

Bibliografía

1. Weinberger SE: Principles of Pulmonary Medicine, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2004
2. Schwartzstein RM, Parker MJ: Respiratory Physiology: A Clinical Approach. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006
3. Langman. (2006). Embriología médica con orientación clínica. (10° ed.).
4. Boron, W. y Boulpaep, E. (2005). Medical Physiology. (Updated Ed.). Pennsylvania, USA: Elsevier. P. 601.
5. Latarjet, M. y Ruiz, A. (2007). Anatomía Humana. Tomo 2. (4° ed.) Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana. P. 1148-1149.
6. Moore, K. (2007). Embriología clínica. Desarrollo del sistema respiratorio. (7° ed.).
7. Smith, V. (1998). Manual de embriología y anatomía general.
8. Have, T. (1991). Lung development in the mouse embryo. *Exp Lung Res*, 17, 111–130.
9. Shannon, J. M. e Hyatt, B. A. (2004). Epithelialmesenchymal interactions in the developing lung. *Annu Rev Physiol*, 66, 625–645.

10. Ross M. et al. (2006). Histología. Texto y Atlas Color con Biología Celular y Molecular.(4ª ed.). Buenos Aires, Argentina: Médica Panamericana.
11. Tortora, G.J. Introducción al cuerpo humano: fundamentos de anatomía y fisiología. 7ª ed. Méjico: Editorial Médica Panamericana; 2008.
12. Seeley, R.R. Anatomy & physiology. Eds: Rod. R. Seeley, Trent D. Stephens, Philip Tate. 7ª ed. Boston: McGraw Hill, Higher Education; 2006.
13. Tortora, G.J. Derrickson, B. Principios de anatomía y fisiología. 11ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2006.
14. Pocock, Gillian. Fisiología humana: la base de la medicina. 2ª ed. Barcelona: Masson; 2005.
15. Levy, M.N, Berne, R. M., Koeppen, B.M., Stanton, B. A. Fisiología. 6ª ed. Barcelona: Elsevier; 2009.
16. Córdova, A. [et al.]. Fisiología dinámica. Barcelona: Masson; 2003.
17. Silverthorn, D.E. Fisiología humana: un enfoque integrado. 4ª ed. Madrid: Panamericana; 2008.

18. Fox, S.I. Fisiología humana. 7ª ed. Madrid: McGraw-Hill, Interamericana; 2003.
19. Tresguerres, J.A.F. Fisiología humana. 3º ed. Madrid: McGraw-Hill, Interamericana; 2005.
20. Best & Taylor. Bases fisiológicas de la práctica médica. Directores Mario A. Dvorkin, Daniel P. Cardinali. 13ª ed. Buenos; Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2003.
21. Rhoades, R.A. Tanner, G.A. Fisiología médica. Barcelona: Masson; 1996.
22. Thibodeau, G.A. Patton K.T. Anatomía y fisiología. 4ª ed. Madrid: Harcourt; 2007.
23. Guyton, A.C. Hall, J.E. Tratado de fisiología médica. 11ª ed. Madrid: Elsevier; 2006.
24. Cunningham G. Aparato respiratorio. En Mc Graw Hill (eds). Obstetricia de Williams. 22ª ed. 2005 p. 136-137.
25. Martín Cuenca, E. Fundamentos de fisiología. Madrid: Thomson; 2006.
26. Silbernagl, S. Fisiología: texto y atlas. 7ª ed., rev. y ampl. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2009.
27. Rose BD, Post T: Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2000.

28. Milne JA, Mills RJ, Howie AD, Pack AI. Large airways function during normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1977; 84: 448-451.
29. Contreras G, Gutierrez M, Beroiza T, Fatin A, Oddo H, Villarroel, L et al. Ventilatory drive and respiratory function in pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 837-841.
30. De Swiet M. The respiratory system. In Hytten FE, Chamberlain G (eds); *Clinical Physiology in obstetrics*, 2nd ed. Oxford Blackwell, 1991 p. 83.
31. Hankins GDV, Clark SL, Uckan E, et al.: Maternal oxygen transport variables during the third trimester of normal pregnancy. *Am J Obstet Gynaecol* 180:406, 1999.
32. Mc Auliffe F, Kametas N, Costello J, et al: Respiratory function in singleton and twin pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 109:765, 2002
33. Tsai CH, d Leeuw NKM: Changes in 2,3-diphosphoglycerate during pregnancy and puerperium in normal women and in B-thalassemia heterozygous women. *Am J Obstet Gynaecol* 142:520, 1982.
34. Martín Zurro A, Cano Pérez JF. Atención Primaria. Concepto, Organización y Práctica Clínica. 5ª ed. Madrid: Elsevier; 2003.

35. Chupp GL (ed): Pulmonary function testing. Clin Chest Med 22:599, 2001
36. Martín Olmedo PJ. Las pruebas funcionales respiratorias. FMC 2003; 10 (9): 637-9.
37. Grupo MBE Galicia. Espirometría Forzada. Fistera, 2004.
38. Sanchis Alda J, et al. Grupo de trabajo de la SEPAR para la práctica de la espirometría en clínica. Recomendaciones SEPAR. Normativa para la práctica de la espirometría forzada. Arch Bronconeumo 1989, 132-141.
39. Hankinson JL, Gardner RM. Standard waveforms for spirometer testing. Am Rev Respir Dis, 1982; 126: 362-364.
40. Casan P, Giner J, Miralda RM, Canet J, Navajas D, Sanchis J. Calibrador de espirómetros por descompresión explosiva. Arch Bronconeumol 1983; 19, 94-99.
41. A.T.S. Statement. Snowbird Workshop on standardization of spirometry. R.M. Gardner et al. Am Rev Respir Dis 1979, 119: 831-838.
42. Standardized lung function testing. Report Working Party "Standardization of lung function Espirometría forzada tests". Ph.H. Quanjer, (Ed.) Eur. Com. Coal and Steel, Luxembourg, July 1983. Bull Eur Physiopath Resp 1983, 19 (Suppl 5): 22-27.

43. Crapo RO, Morris AH, Gardner RM. Reference spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: 659-664.
44. Celli BR: The importance of spirometry in COPD and asthma: Effect on approach to management. *Chest* 117:15S, 2000
45. Pellegrino R et al: Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 26:948, 2005.
46. Thornton JC, Miller A. Standardized lung function testing. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1984; 20: 571-2.
47. American Thoracic Society. Standardization of spirometry : 1987 update. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1285-98.
48. Royston P. Constructing time specific reference ranges. *Statistics in*; 10:675-690.
49. Cnattingius S, Haglund B. Decreasing smoking prevalence during pregnancy in Sweden: the effect on small-for-gestational-age births. *American Journal of Public Health*. 1997;87(3):410-3.
50. MacArthur C, Newton JR, Knox EG. Effect of anti-smoking health education on infant size at birth: a randomized controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol*. 1987; 94: 295-300.

51. Drews CD. Murphy CC. Yeargin-Allsopp M. Decoufle P. The relationship between idiopathic mental retardation and maternal smoking during pregnancy. *Pediatrics*. 1996; 97(4):547-53,
52. Spinillo A. Ometto A. Stronati M. Piazzzi G. Iasci A. Rondini G. Epidemiologic association between maternal smoking during pregnancy and intracranial hemorrhage in preterm infants. *Journal of Pediatrics*. 1995;127(3):472-8.
53. MacDorman MF. Cnattingius S. Hoffman HJ. Kramer MS. Haglund B. Sudden infant death syndrome and smoking in the United States and Sweden. *American Journal of Epidemiology*. 1997; 146(3): 249-57.
54. Tirosh E. Libon D. Bader D. The effect of maternal smoking during pregnancy on sleep respiratory and arousal patterns in neonates. *Journal of Perinatology*. 1996; 16(6):435-8.
55. Zaren B. Lindmark G. Bergsjö P. Hemoconcentration in smoking mothers is associated with impaired fetal growth. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1997 ;76(10):933-41.
56. Secker-Walker RH. Vacek PM. Flynn BS. Mead PB. Smoking in pregnancy, exhaled carbon monoxide, and birth weight. *Obstetrics & Gynecology*. 1997;89(5):648-53.

57. Haste FM. Brooke OG. Anderson HR. Bland JM. The effect of nutritional intake on outcome of pregnancy in smokers and non-smokers. *British Journal of Nutrition*. 1991; 65(3): 347-54.
58. Burton GJ. Palmer ME. Dalton KJ. Morphometric differences between the placental vasculature of non-smokers, smokers and ex-smokers. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1989;96(8):907-15.
59. Asmussen I. Ultrastructure of the villi and fetal capillaries in placentas from smoking and nonsmoking mothers. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1980; 87(3): 239-45.
60. Monica G. Lilja C. Placenta previa, maternal smoking and recurrence risk. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1995; 74(5):341-5.
61. Ananth CV. Savitz DA. Luther ER. Maternal cigarette smoking as a risk factor for placental abruption, placenta previa, and uterine bleeding in pregnancy. *American Journal of Epidemiology*. 1996;144(9):881-9.
62. Walsh RA. Effects of maternal smoking on adverse pregnancy outcomes: examination of the criteria of causation. *Human Biology*. 1994;66(6):1059-92.

63. Lieberman E, Torday J, Barbieri R, Cohen A, and Vunakis H, Weiss ST. Association of intrauterine cigarette smoke exposure with indices of fetal lung maturation. *Obstetrics & Gynecology*. 1992;79(4):564-70.
64. D. B. Ehrental, C. Jurkovitz, M. Hoffman, C. Kroelinger, W. Weintraub. A population study of the contribution of medical comorbidity to the risk of prematurity in blacks *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, Volume 197, Issue 4, October 2007, Pages 409.e1-409.e6
65. R.G. Robison, R. Kumar, L.M. Arguelles, X. Hong, A. Bonzagni, S. Apollon, K. Ortiz, C. Pearson, H. Bauchner, J.A. Pongracic, X. Wang Maternal Smoking during Pregnancy, Prematurity and Recurrent Wheezing in Early Childhood *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Volume 127, Issue 2, Supplement, February 2011, Page AB95
66. J. Gardosi, M. Williams, M. Southam, A. Malik, A. Francis. The effect of smoking during pregnancy on incidence of hypertensive diseases, prematurity and intrauterine growth restriction *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*, Volume 1, Supplement 1, October 2010, Page S30

67. I. Borlee, A. Bouckaert, M.F. Lechat, C.B. Misson. Smoking patterns during and before pregnancy: weight, length and head circumference of progeny *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, Volume 8, Issue 4, August 1978, Pages 171-177
68. J.H. de Haas. Parental smoking: Its effects on fetus and child health *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, Volume 5, Issue 5, 1975, Pages 283-296
69. K. Raatikainen, P. Huurinainen, S. Heinonen. Smoking in early gestation or through pregnancy: A decision crucial to pregnancy outcome *Preventive Medicine*, Volume 44, Issue 1, January 2007, Pages 59-63
70. D. Schwartz-Bickenbach, B. Schulte-Hobein, S. Abt, C. Plum, H. Nau. Smoking and passive smoking during pregnancy and early infancy: Effects on birth weight, lactation period, and cotinine concentrations in mother's milk and infant's urine *Toxicology Letters*, Volume 35, Issue 1, January 1987, Pages 73-81
71. H.P. Adriaanse, J.A. Knottnerus, L.R. Delgado, H.H. Cox, G.G.M. Essed. Smoking in Dutch pregnant women and birth weight *Patient Education and Counseling*, Volume 28, Issue 1, June 1996, Pages 25-30

72. H. Rydhstroem, K. Källén The effect of maternal smoking on birth weight in twin pregnancies *Early Human Development*, Volume 46, Issues 1–2, 20 September 1996, Pages 43-53
73. P.J. Danielian, M.H. Hall The epidemiology of prematurity *Current Obstetrics & Gynaecology*, Volume 6, Issue 3, September 1996, Pages 133-136
74. Jay D Iams, Roberto Romero, Jennifer F Culhane, Robert L Goldenberg Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth *The Lancet*, Volume 371, Issue 9607, Pages 164 - 175, 12 January 2008
75. Robert L Goldenberg, Jennifer F Culhane, Jay D Iams, Roberto Romero, Epidemiology and causes of preterm birth *The Lancet*, Volume 371, Issue 9606, 5–11 January 2008, Page 2
76. European Respiratory Society. 1993. Standardized lung function testing. *Eur Resp J*. 1993; 6(16):1-100.
77. Vitalograph/ 2170 serial spirotrac v.3.00 Vitalograph Ltd, Buckingham, England.
78. Brancazio LR. Laifer SA. Schwartz T . Peak expiratory flow rate in normal pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 89(3):383-6, 1997 Mar.

79. Milne JA, Mills RJ, Howie AD, Pack AI. Large airways function during normal pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1977; 84: 448-451.
80. Alaily AB, Carroll KB. Pulmonary ventilation in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1978; 85: 518-524.
81. Sims CD, Chamberlain GVP, de Swiet M. Lung function tests in bronchial asthma during and after pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1976; 83: 434-437.
82. Gee JBL, Packer BS, Miller JE, Robin ED. Pulmonary mechanics during pregnancy. *J Clin Invest.* 1967; 46: 945-52.
83. Knuttgen HG, Emerson K. Physiological response to pregnancy at rest and during exercise. *J Appl Physiol.* 1974; 36: 549-53.
84. Oddoy A. Joschko K. Vogel J. Respiratory resistance (Ros) and dynamic ventilation. Variables in pregnant women of different gestational age with healthy lung. *Zentralblatt fur Gynakologie.* 104(20):1270-81, 1982.
85. Gazioglu K. Kaltreider NL. Rosen M. Yu PN . Pulmonary function during pregnancy in normal women and in patients with cardiopulmonary disease. *Thorax.* 25(4):445-50, 1970 Jul.

86. McFaul PB, Dorman DJ, Lamki H, Boyle D. Pregnancy complicated by maternal heart disease: a review of 513 women. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 861.
87. Steenius-Aarniala B, Piirila P, Teramo K. Asthma and pregnancy: a prospective study of 198 pregnancies. *Thorax* 1988; 43: 12-18.
88. Salmasi G, Grady R, Jones J, et al. Environmental tobacco smoke exposure and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89: 423–41.
89. Butler NR, Boldstein M. Smoking during pregnancy and subsequent child development. *BMJ*. 1978;4:573-575.
90. Kafouri S, Leonard G, Perron M, Richer L, S_eguain JR, Veillette S, et al. Maternal cigarette smoking during pregnancy and cognitive performance in adolescence. *Int J Epidemiol* 2009;38:158-72.
91. Kleinman JC, Pierre MB Jr, Madans JH, Land GH, Schramm WF. The effects of maternal smoking on fetal and infant mortality. *Am J Epidemiol*. 1988;127:274-282.

92. Andres RL. The perinatal consequences of smoking and alcohol use. *Curr Probl Obstet Gynecol Fertil.* 1996;19:171-204.

93. Haglund B, Cnattingius S. Cigarette smoking as a risk factor for sudden infant death syndrome: population-based factor study. *Am J Public Health.* 1990;80:29-32.

94. Mitchell EA, Scragg L, Clements M. Location of smoking and the sudden infant death syndrome (SIDS). *Austr N Z Med.* 1995;25:155-156.

95. Malloy MH, Kleinman JC, Land GH, Schramm WF. The association of maternal smoking with age and cause of infant death. *Am J Epidemiol.* 1988;128:46-55.

96. Duncan JR, Garland M, Myers MM, Fifer WP, Yang M, Kinney HC, et al.

Prenatal nicotine-exposure alters fetal autonomic activity and medullary neurotransmitter receptors: implications for sudden infant death syndrome. *J Appl Physiol* 2009;107:1579-90.

97. Law KL, Stroud LR, LaGasse LL, Niaura R, Liu J, Lester BM. Smoking during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics.* 2003;111:1318-1323. Abstract

98. Stroud LR, Paster RL, Goodwin MS, Shenassa E, Buka S, Niaura R, et al. Maternal smoking during pregnancy and neonatal behavior: a large-scale community study. *Pediatrics* 2009;123:e842-8.
99. Naeye RL, Petters EC. Mental development of children whose mothers smoked during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1984;64:601-607.
100. Butler NR, Goldstein H. Smoking in pregnancy and subsequent child development. *British Medical journal* 1973;4:573-5.
101. Altink ME, Slaats-Willemse DI, Rommelse NN, Buschgens CJ, Fliers EA, Arias-Vasquez A, et al. Effects of maternal and paternal smoking on attentional control in children with and without ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009;18:465-75.
102. American College of Obstetricians and Gynecologists. Committee Opinion No. 471. Smoking cessation during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2010; 116: 1241–1244.

103. Ward C, Lewis S, Coleman T. Prevalence of maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure during pregnancy and impact on birth weight: retrospective study using Millennium Cohort. *BMC Public Health* 2007;7:81.
104. Salmasi G, Grady R, Jones J, et al. Environmental tobacco smoke exposure and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89: 423–41.
105. Lumley J, Oliver S, Waters E. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2): CD001055
106. Benowitz NL. Nicotine replacement therapy during pregnancy. *JAMA*. 1991;266:3174-3177.
107. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, et al. Treating Tobacco Use and Dependence. Clinical Practice Guideline. Rockville, Md: US Department of Health and Human Services; June 2000.
108. Maternal smoking during pregnancy and evidence-based intervention to promote cessation. In: Spangler JG, ed. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 1999:577-589.

109. Preidt R. Few Doctors Counsel Pregnant Women on Smoking. Center for the Advancement of Health, News Release, June 2003. Available at: <http://healthscout.com>. Accessed October 21, 2003.
110. Covino NA, Bottari M. Hypnosis, behavioral theory, and smoking cessation. *J Dental Educ.* 2001;65:340-347.
111. Lynn SJ, Neufeld V, Rhue JW, Mattorin A. Hypnosis and smoking cessation: a cognitive-behavioral treatment. In: Lynn SJ, Rhue JW, Kirsch I, eds. *Handbook of Clinical Hypnosis*. Washington, DC: American Psychological Association; 1994:555-585.
112. Mendoza ME. La hipnosis como adjunto en el tratamiento del hábito de fumar. Estudio de caso. *Psicothema.* 2000;12:330-338.
113. Molina JA. La hipnosis en la terapia cognitivo-conductual: aplicaciones en el campo de las adicciones. *Adicciones.* 2001;13:31-38.
114. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of nicotine replacement therapy (NRT) and bupropion for smoking cessation. *Technology Appraisal Guidance No 39*. London, National Institute for Clinical Excellence, 2002.

115. Benowitz NL, Dempsey DA, Goldenberg RL, et al. The use of pharmacotherapies for smoking cessation during pregnancy. *Tobacco Control*. 2000;9(suppl III):iii91-iii94.
116. Ascher JA, Cole JO, Colin JN, et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry*. 1995;56:395-401.
117. Balfour DJ. The pharmacology underlying pharmacotherapy for tobacco dependence: a focus on bupropion. *Int J Clin Pract*. 2001;55:53-57.
118. Tashkin D, Kanner R, Bailey W, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Lancet*. 2001;357:1571-1575.
119. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med*. 1999;340:685-691.
120. Herrera N, Franco R, Herrera L, Partidas A, Rolando R, Fagerstrom KO. Nicotine gum, 2 and 4 mg, for nicotine dependence. A double-blind placebo-controlled trial within a behavior modification support program. *Chest*. 1995;108:447-451.

121. Pharmacia. Nicotrol inhaler (nicotine inhalation system) package insert. Peapack, NJ; 2001.
122. Hurt RD, Offord KP, Croghan IT, et al. Temporal effects of nicotine nasal spray and gum on nicotine withdrawal symptoms. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998;140:98-104. Abstract
123. Sutherland G, Stapleton JA, Russell MA, et al. Randomised controlled trial of nasal nicotine spray in smoking cessation. *Lancet*. 1992;340:324-329. Abstract
124. Pharmacia. Nicotrol nasal spray on smoking cessation: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*. 1994;154:2567-2572. Abstract
125. Benowitz NL, Chan K, Denaro CP, Jacob P 3rd. Stable isotope method for studying transdermal drug absorption: the nicotine patch for smoking cessation: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 1993;45:519-528. Abstract
126. Kotlyar M, Hatsukami DK. Managing nicotine addiction. *J Dental Educ*. 2002;66:1061-1073.
127. Gourlay SG, Benowitz NL. Is clonidine an effective smoking cessation therapy? *Drugs*. 1995;50:197-207.

128. Hall SM, Reus VI, Munoz RF, et al. Nortriptyline and cognitive-behavioral therapy in the treatment of cigarette smoking. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:683-690.
129. Prochazka AV, Weaver MJ, Keller RT, Fryer GE, Licari PA, Lofaso D. A randomized trial of nortriptyline for smoking cessation. *Arch Intern Med*. 1998;158:2035-2039.
130. Fingerhut LA, Kleinman JC, Kendrick JS. Smoking before, during, and after pregnancy. *Am J Public Health*. 1990;80:541-544.
131. McBride C, Pirie P, Curry S. Postpartum relapse to smoking: a prospective study. *Health Educ Res Theory Pract*. 1992;7:381-390.
132. Buka SL, Shenassa ED, Niaura R. Elevated risk of tobacco dependence among offspring of mothers who smoked during pregnancy: a 30-year prospective study. *Am J Psychiatry* 2003;160:1978-84.
133. Fried P. Adolescents prenatally exposed to marijuana: Examination of facets of complex behavior and comparison with the influence of in utero cigarettes. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2002;42:97S–102S

134. Webb DA, Boyd NR, Messina D, et al. The discrepancy between self-reported smoking status and urine cotinine levels among women enrolled in prenatal care at four publicly funded clinical sites. *J Public Health Manag Pract* 2003;9:322–5.
135. DeLorenze GN, Kharrazi M, Kaufman FL, et al. Exposure to environmental tobacco smoke in pregnant women: the association between self-report and serum cotinine. *Environ Res* 2002;90:21–32.
136. Rogers JM. Tobacco and pregnancy. *Reprod Toxicol* 2009;28:152-60.
137. Fraser A, Brockert J, Ward R. Association of young maternal age with adverse reproductive outcomes. *The New England Journal of Medicine*. 1995;332:1113–1117.
138. U.S. Teenage Pregnancy Statistics: Overall Trends, Trends by Race and Ethnicity and State-by-State Information. New York, NY: The Alan Guttmacher Institute; January 2010.
139. Eflenbein DS, Felice ME. Adolescent pregnancy. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook*

of Pediatrics. 19th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2011:chap 112.

140. Kohler PK, Manhart LE, Lafferty WE. Abstinence-only and comprehensive sex education and the initiation of sexual activity and teen pregnancy. *J Adolesc Health*. 2008;42:344-351.

141. Abma JC et al., Teenagers in the United States: sexual activity, contraceptive use, and childbearing, National Survey of Family Growth 2006–2008, Vital and Health Statistics, 2010, Series 23, No. 30.

142. Chang HH, Larson J, Blencowe H, et al. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *The Lancet*. 2012.

143. Evans N, Hutchinson J, Simpson J.M., Donoghue D, Darlow B, Henderson-Smart D on behalf of the Australian and New Zealand Neonatal Network. Prenatal predictors of mortality in very preterm infants cared for in the Australian and New Zealand Neonatal Network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007; F34-F40.

144. Kramer MS, Demissie K, Yang H, Platt RW, Sauve R, Liston R. The contribution of mild and moderate preterm birth to infant mortality. Fetal and Infant Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. *JAMA* 2000;284:843–9.
145. Swamy GK, Ostbye T, Skjaerven R. Association of preterm birth with long-term survival, reproduction, and next-generation preterm birth. *JAMA* 2008;299:1429–36.
146. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19:773–82.
147. Behrman RE, Butler AS, Institute of Medicine (U.S.). Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. *Preterm birth: causes, consequences, and prevention*. Washington, D.C.: National Academies Press, 2007.
148. En [www.INEbase/Demografia y Población/](http://www.INEbase/Demografia_y_Población/) Movimiento natural de la población
149. Pallás Alonso CR, Programa de actividades preventivas en niños prematuros con peso al nacimiento menor de 1500 gs. IV

Jornadas de Actualización en Pediatría. Soc.Ped. Atención Primaria de Extremadura. Foro Ped 2006: 37-55.

150. Romero R. "Preterm birth: crisis and opportunity" Lancet 2006, 368:339

151. Jain S, Cheng J. Emergency Department Visit and Rehospitalizations in Late Preterm Infants. Clin Perinat 2006; 33: 935-946

152. Santos Garcia J.G. Gallego Fuentes M.J. Imaz Roncero A., Martínez Robles J.V., Fernández Calvo J.L. Mortalidad neonatal del Hospital Clínico Universitario de Valladolid en la década de los noventa" Bol Pediatr 2004; 44: 113-119

153. Stacy Beck, Daniel Wojdyla, Lale Say, Ana Pilar Betran, Mario Meriáldi, Jennifer Harris Requejo, Craig Rubens, Ramkumar Menon & Paul FA Van Look Incidencia mundial de parto prematuro: revisión sistemática de la morbilidad y mortalidad maternas Boletín de la Organización Mundial de la Salud Volumen 88, enero 2010, 1-80

154. Merlino A, Laffineuse L, Collin M, Mercer B. Impact of weight loss between pregnancies on recurrent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006;**195**:818–21.
155. Simonsen S, Lyon J, Stanford J, Porucznik C, Esplin M, Varner M. Risk factors for recurrent preterm birth in multiparous Utah women: a historical cohort study. *BJOG* 2013;**120**:863–872.
156. Chang HH, Larson J, Blencowe H, et al on behalf of the Born Too Soon preterm prevention analysis group. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *Lancet* 2013; **381**: 223-234.
157. Zhu BP, Haines KM, Le T, McGrath-Miller K, Boulton ML. Effect of the interval between pregnancies on perinatal outcomes among white and black women. *Am J Obstet Gynecol* 2001; **185**: 1403–10.
158. Kaharuza FM, Sabroe S, Basso O. Choice and chance: determinants of short interpregnancy intervals in Denmark. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; **80**: 532–8.

159. Smith G C, Pell J P, Dobbie R. Interpregnancy interval and risk of preterm birth and neonatal death: retrospective cohort study. *BMJ* 2003;327:313
160. Sitholimela CS, Shangase LS. The association between periodontitis and pre-term birth and/or low birth weight: a literature review. *SADJ*. 2013 May;68(4):162-6.
161. P. McParland,G. Jones,D. Taylor Preterm labour and prematurity *Current Obstetrics & Gynaecology* Volume 14, Issue 5, October 2004, Pages 309–319
162. Stacy Beck, Daniel Wojdyla, Lale Say, Ana Pilar Betran, Mario Meriardi, Jennifer Harris Requejo, Craig Rubens, Ramkumar Menon & Paul FA Van Look Incidencia mundial de parto prematuro: revisión sistemática de la morbilidad y mortalidad maternas *Boletín de la Organización Mundial de la Salud* Volumen 88, enero 2010, 1-80
163. Katz J, Lee AC, Kozuki N, et al the *CHERG Small-for-Gestational-Age-Preterm Birth Working Group*. Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. *Lancet* 2013. *The Lancet*, Volume 382, Issue 9890, Pages 417 - 425

164. Fall CH, Fisher DJ, Osmond C, Margetts BM for the Maternal Micronutrient Supplementation Study Group. Multiple micronutrient supplementation during pregnancy in low-income countries: a meta-analysis of effects on birth size and length of gestation. *Food Nutr Bull* 2009; 30 (4 suppl): S533-S546.

165. Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al for the Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012; 379: 2151-2161.

166. Huybregts L, Roberfroid D, Lanou H, et al. Prenatal food supplementation fortified with multiple micronutrients increases birth length: a randomized controlled trial in rural Burkina Faso. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 1593-1600.

167. Bhutta ZA, Rizvi A, Raza F, et al. A comparative evaluation of multiple micronutrient and iron-folic acid supplementation during pregnancy in Pakistan: impact on pregnancy outcomes. *Food Nutr Bull* 2009; 30 (4 suppl): S496-S505.

168. Christian P, Klemm R, Shamim AA, et al. Effects of vitamin A and beta-carotene supplementation on birth size and length of

gestation in rural Bangladesh: a cluster-randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 188-194.

169. Imdad A, Bhutta ZA. Maternal nutrition and birth outcomes: effect of balanced protein-energy supplementation. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012; 26 (suppl 1): 178-190.

170. Murphy V, Wang G, Namazy J, Powell H, Gibson P, Chambers C, Schatz M. The risk of congenital malformations, perinatal mortality and neonatal hospitalisation among pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2013 Jun;120(7):812-22.

171. Murphy VE, Namazy JA, Powell H, Schatz M, Chambers C, Attia J, Gibson PG. A meta-analysis of adverse perinatal outcomes in women with asthma. *BJOG*. 2011 Oct;118(11):1314-23.

172. Templeton A. Intrauterine growth retardation associated with hypoxia due to bronchiectasis. *Br J Obstet Gynaecol* 1977; 84:389–390.

173. Johannesson M. Effects of pregnancy on health: certain aspects of importance for women with cystic fibrosis. *J of Cystic Fibrosis*. 2002;(1):9-12.

174. John McGarry CIGARETTES AND PREMATUREITY The Lancet, Volume 327, Issue 8491, 24 May 1986, Page 1212

175. Adams MM, Elam-Evans LD, Wilson HG, Gilbertz DA. Rates of and factors associated with recurrence of preterm delivery. JAMA 2000;283:1591-6.

176. Cnattingius S, Granath F, Petersson G, Harlow BL. The influence of gestational age and smoking habits on the risk of subsequent preterm deliveries. N Engl J Med 1999;341:943-8.

177. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Iams JD, Das AF, *et al.* The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Am J Obstet Gynecol 1999;181:1216-21.

178. Windham GC, Hopkins B, Fenster L, Swan SH. Prenatal active or passive tobacco smoke exposure and the risk of preterm delivery or low birth weight. Epidemiology 2000;11:427-33.

179. Fantuzzi G, Aggazzotti G, Righi E, Facchinetti F, Bertucci E, Kanitz S, *et al.* Preterm delivery and exposure to active and passive

smoking during pregnancy: a case-control study from Italy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007;21:194-200.

180. Cox B, Martens E, Nemery B, Vangronsveld J, Nawrot T. Impact of a stepwise introduction of smoke-free legislation on the rate of preterm births: analysis of routinely collected birth data *BMJ* 2013; 346

181. Shah NR, Bracken MB. A systematic review and meta-analysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:465-72.

182. Tata LJ, Lewis SA, McKeever TM, Smith CJP, Doyle P, Smeeth L, et al. A comprehensive analysis of adverse obstetric and pediatric complications in women with asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:991–997

183. Enriquez R, Griffin M R, Carroll K N , Wu P, Cooper W O, Gebretsadik T, Dupont W D , Mitchel E F , Hartert T V. Effect of maternal asthma and asthma control on pregnancy and perinatal outcomes *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* Volume 120, Issue 3 , Pages 625-630, September 2007

184. Arcus Quickstat (Biomedical) Research Solutions (part of AddisonWesley Longman Ltd., Pearson Group International) in July 1997

185. MedCalc Statistical Software version 12.7.5 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <http://www.medcalc.org>; 2013)

186. Miquel-Gomara Perelló J, Román Rodríguez M, y Grupo de Respiratorio de la Societat Balear de Medicina Familiar i Comunitaria. Medidor de Peak-flow: técnica de manejo y utilidad en Atención Primaria. MEDIFAM. 2002;12(3):206-13

187. Pérez-Yarza EG, Cobos N, de la Cruz JJ; Grupo de Trabajo de Asma de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. La variabilidad del flujo espiratorio máximo no clasifica el asma por niveles de gravedad. Arch Bronconeumol. 2007;43(10):535-41.

188. Moore VC, Parsons NR, Jaakkola MS, Burge CB, Pantin CF, Robertson AS, et al. Serial lung function variability using four portable logging meters. J Asthma. 2009;46(9):961-6.

189. El-Shinawy O M, El-Sokkary R T, Mohamed-Hussein AAR, Maternal and fetal perinatal outcomes among pregnant women

hospitalized with respiratory diseases in assiut university hospitals.

Egyptian Journal of Bronchology Vol. 6, No 1, June, 2012

190. Pereira A, Krieger BP. Pulmonary complications of pregnancy. Clin Chest Med. 2004;25:299-310.

191. Macklon NS, Greer IA. Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience. Scott Med J. 1996;41:83-6.

192. Ginsberg JS, Brill-Edwards P, Burrows RF et al. Venous thrombosis during pregnancy: leg and trimester of presentation. Thromb Haemost. 1992;67:519-20.

193. Ramsey PS, Ramin KD. Pneumonia in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am. 2001;28:553-69.

194. Maccato M. Respiratory insufficiency due to pneumonia during pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am. 1991;18:289-99.

195. Lim WS, Macfeerlane JT, Colthorpe CL. Pneumonia and pregnancy. Thorax. 2001;56:398-405.

196. Lim WS, Macfeerlane JT, Colthorpe CL, et al., Treatment of community acquired lower respiratory tract infection during pregnancy. *Am J Respir Med.* 2003;2:221-33.
197. Figueroa-Damien R., Arredondo-Garcia J.L.; Pregnancy and tuberculosis: influence of treatment on perinatal outcome; *Am J Perinatol.* 1998;15:303.
198. Ormerod P. Tuberculosis and pregnancy and the puerperium; *Thorax.* 2001;56:494.
199. Catanzarite V, Willms D, Wong D, Landers C, Cousins L, Schrimmer D. Acute respiratory distress syndrome in pregnancy and the puerperium: causes, courses, and outcomes. *Obstet Gynecol.* 2001;97:760-4.
200. Afessa B, Green B, Delke I, Koch K. Systemic inflammatory response syndrome, organ failure, and outcome in critically ill obstetric patients treated in an ICU. *Chest.* 2001;120:1271-7.
201. OMS. The global burden of disease: 2004 update publicado en el 2008.

202. OMS. Prevención y control de las enfermedades no transmisibles: directrices para la atención primaria en entornos con pocos recursos.
203. Demoly P, Daures JP. Managing asthma during pregnancy. *Lancet*. 2005; 365(9466):1212-1213.
204. Kwon HL, Belanger K, Bracken MB. Effect of pregnancy and stage of pregnancy on asthma severity: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 190(5):1201-1210.
205. Demissie K, Breckenridge MB, Rhoads GG. Infant and maternal outcomes in the pregnancies of asthmatic women. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158(4):1091-1095.
206. Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Asthma during pregnancy: a population based study. *Eur J Epidemiol*. 2000; 16(2):167-171.
207. Working Group on Asthma and Pregnancy. Managing Asthma During Pregnancy: Recommendations for Pharmacologic Treatment: Update 2004. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH National Heart, Lung, and Blood Institute.
208. Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP. Intrauterine growth is related to gestational pulmonary function in pregnant asthmatic

women. Kaiser-Permanente Asthma and Pregnancy Study Group. *Chest*. 1990; 98(2):389-392.

209. de Marco R, Pesce G, Marcon A, Accordini S, Antonicelli L, et al. (2013) The Coexistence of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD): Prevalence and Risk Factors in Young, Middle-aged and Elderly People from the General Population. *PLoS ONE* 8(5): e62985. doi:10.1371/journal.pone.006298

210. Estudio Europeo del asma. Prevalencia de hiperreactividad bronquial y asma en adultos jóvenes de cinco áreas españolas. Grupo Español del Estudio Europeo del Asma. *Med Clin (Barc)*. 1996; 106(20):761-767.

211. Aguinaga O, I, Arnedo PA, Bellido J, Guillen GF, Suarez Varela MM. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en niños de 13-14 años de 9 poblaciones españolas. Grupo Español del Estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). *Med Clin (Barc)*. 1999; 112(5):171-175.

212. Guía De Práctica Clínica Sobre Asma Osakidetza / Servicio Vasco de Salud. Plan de Salud 2002-2010. Departamento de

Sanidad. Gobierno Vasco, editor. 2002. Vitoria-Gasteiz, Servicio central de publicaciones del Gobierno vasco.

213. Grupo español para el manejo del Asma (GEMA). Guía Española para el Manejo del Asma. Arch Bronconeumol. 2003; 39(supl 5):1-42.

214. Garcia-Marcos L, Quiros AB, Hernandez GG, Guillen-Grima F, Diaz CG, Urena IC et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. Allergy 2004; 59(12):1301-1307.

215. EUSTAT. Estadística de Nacimientos de la C. A. de Euskadi. PLoS One. 2013; 8(5): e62985. Published online 2013 May 10. doi: 10.1371/journal.pone.0062985

Anexo 1

Your ref:
Our ref:
When telephoning or calling,
please ask for:



WIRRAL
Health
AUTHORITY

WIRRAL HEALTH AUTHORITY

RESEARCH ETHICS COMMITTEE

ETHICAL APPROVAL

On behalf of the Wirral Health Authority Research Ethics Committee, I certify that the Protocol for the undermentioned Study has been reviewed and approved for Mr R Welch, Consultant Obstetrician & Gynaecologist and Dr M Arroyo, Research Assistant in Obstetrics & Gynaecology, Wirral Hospital

Protocol No. 107/97 : Normal Lung Function in Pregnancy

Signed


.....
Chairman, Wirral Health Authority Research Ethics Committee.

Date 21 November 1997

DEC2

Consent form

Dear ms./mrs.

We are carrying out a study at the Wirral Hospital NHS regarding lung function during pregnancy.

We require you to blow into a machine, for less than a minute, called a spirometer so that we can assess your lung capacity and lung function.

For the study, it is required that you do not have any past medical history or disease.

The study will not interfere whatsoever with your obstetrical care.

To be able to correlate the birth weight of your baby your history number will be assigned to your lung assessment.

The study has been approved by the ethical committee 107/97.

Signed

Date

.....

.....

Anexo 2.1

Grupo No Fumadoras

Regresión de PEF sobre la edad gestación

Semanas de gestación	Regresión	Medición PEF	m+2sd	m-2d
7	367,2733	434	375,4553	359,0913
7	367,2733	377	375,4553	359,0913
7	367,2733	528	375,4553	359,0913
7	367,2733	372	375,4553	359,0913
7	367,2733	330	375,4553	359,0913
7	367,2733	223	375,4553	359,0913
7	367,2733	323	375,4553	359,0913
7	367,2733	518	375,4553	359,0913
7	367,2733	350	375,4553	359,0913
7	367,2733	307	375,4553	359,0913
8	367,6679	599	375,8499	359,4859
8	367,6679	492	375,8499	359,4859
8	367,6679	317	375,8499	359,4859
8	367,6679	434	375,8499	359,4859
8	367,6679	357	375,8499	359,4859
8	367,6679	370	375,8499	359,4859
8	367,6679	206	375,8499	359,4859
8	367,6679	304	375,8499	359,4859
8	367,6679	312	375,8499	359,4859
8	367,6679	274	375,8499	359,4859
8	367,6679	230	375,8499	359,4859
8	367,6679	259	375,8499	359,4859
8	367,6679	387	375,8499	359,4859
8	367,6679	471	375,8499	359,4859
8	367,6679	339	375,8499	359,4859
8	367,6679	289	375,8499	359,4859
8	367,6679	517	375,8499	359,4859
8	367,6679	289	375,8499	359,4859
8	367,6679	552	375,8499	359,4859
9	368,0624	398	376,2444	359,8804
9	368,0624	401	376,2444	359,8804
9	368,0624	399	376,2444	359,8804

9	368,0624	386	376,2444	359,8804
9	368,0624	453	376,2444	359,8804
9	368,0624	396	376,2444	359,8804
9	368,0624	387	376,2444	359,8804
9	368,0624	274	376,2444	359,8804
9	368,0624	399	376,2444	359,8804
9	368,0624	188	376,2444	359,8804
9	368,0624	402	376,2444	359,8804
9	368,0624	402	376,2444	359,8804
9	368,0624	472	376,2444	359,8804
9	368,0624	248	376,2444	359,8804
9	368,0624	306	376,2444	359,8804
9	368,0624	515	376,2444	359,8804
9	368,0624	434	376,2444	359,8804
9	368,0624	380	376,2444	359,8804
9	368,0624	383	376,2444	359,8804
9	368,0624	465	376,2444	359,8804
9	368,0624	300	376,2444	359,8804
9	368,0624	325	376,2444	359,8804
9	368,0624	430	376,2444	359,8804
9	368,0624	468	376,2444	359,8804
9	368,0624	510	376,2444	359,8804
9	368,0624	446	376,2444	359,8804
9	368,0624	494	376,2444	359,8804
9	368,0624	421	376,2444	359,8804
10	368,457	314	376,639	360,275
10	368,457	392	376,639	360,275
10	368,457	295	376,639	360,275
10	368,457	250	376,639	360,275
10	368,457	229	376,639	360,275
10	368,457	362	376,639	360,275
10	368,457	234	376,639	360,275
10	368,457	398	376,639	360,275
10	368,457	418	376,639	360,275
10	368,457	461	376,639	360,275
10	368,457	584	376,639	360,275
10	368,457	269	376,639	360,275
10	368,457	353	376,639	360,275
10	368,457	421	376,639	360,275
10	368,457	353	376,639	360,275
10	368,457	291	376,639	360,275
10	368,457	348	376,639	360,275
10	368,457	364	376,639	360,275
10	368,457	441	376,639	360,275

10	368,457	393	376,639	360,275
10	368,457	252	376,639	360,275
10	368,457	415	376,639	360,275
10	368,457	477	376,639	360,275
10	368,457	367	376,639	360,275
10	368,457	342	376,639	360,275
10	368,457	437	376,639	360,275
10	368,457	432	376,639	360,275
10	368,457	447	376,639	360,275
10	368,457	468	376,639	360,275
10	368,457	420	376,639	360,275
10	368,457	411	376,639	360,275
10	368,457	376	376,639	360,275
10	368,457	300	376,639	360,275
10	368,457	539	376,639	360,275
11	368,8516	503	377,0336	360,6696
11	368,8516	385	377,0336	360,6696
11	368,8516	443	377,0336	360,6696
11	368,8516	527	377,0336	360,6696
11	368,8516	372	377,0336	360,6696
11	368,8516	411	377,0336	360,6696
11	368,8516	341	377,0336	360,6696
11	368,8516	412	377,0336	360,6696
11	368,8516	196	377,0336	360,6696
11	368,8516	311	377,0336	360,6696
11	368,8516	458	377,0336	360,6696
11	368,8516	429	377,0336	360,6696
11	368,8516	397	377,0336	360,6696
11	368,8516	368	377,0336	360,6696
11	368,8516	214	377,0336	360,6696
11	368,8516	354	377,0336	360,6696
11	368,8516	450	377,0336	360,6696
11	368,8516	315	377,0336	360,6696
11	368,8516	283	377,0336	360,6696
11	368,8516	432	377,0336	360,6696
12	369,2461	395	377,4281	361,0641
12	369,2461	457	377,4281	361,0641
12	369,2461	384	377,4281	361,0641
12	369,2461	317	377,4281	361,0641
12	369,2461	529	377,4281	361,0641
12	369,2461	375	377,4281	361,0641
12	369,2461	342	377,4281	361,0641
12	369,2461	381	377,4281	361,0641
12	369,2461	238	377,4281	361,0641

12	369,2461	265	377,4281	361,0641
12	369,2461	273	377,4281	361,0641
12	369,2461	229	377,4281	361,0641
12	369,2461	282	377,4281	361,0641
12	369,2461	255	377,4281	361,0641
12	369,2461	305	377,4281	361,0641
12	369,2461	351	377,4281	361,0641
12	369,2461	449	377,4281	361,0641
12	369,2461	376	377,4281	361,0641
12	369,2461	417	377,4281	361,0641
12	369,2461	423	377,4281	361,0641
12	369,2461	282	377,4281	361,0641
12	369,2461	335	377,4281	361,0641
12	369,2461	417	377,4281	361,0641
12	369,2461	349	377,4281	361,0641
12	369,2461	366	377,4281	361,0641
13	369,6407	489	377,8227	361,4587
13	369,6407	309	377,8227	361,4587
13	369,6407	407	377,8227	361,4587
13	369,6407	326	377,8227	361,4587
13	369,6407	256	377,8227	361,4587
13	369,6407	325	377,8227	361,4587
13	369,6407	339	377,8227	361,4587
13	369,6407	453	377,8227	361,4587
13	369,6407	136	377,8227	361,4587
13	369,6407	423	377,8227	361,4587
13	369,6407	279	377,8227	361,4587
13	369,6407	450	377,8227	361,4587
13	369,6407	391	377,8227	361,4587
13	369,6407	278	377,8227	361,4587
13	369,6407	262	377,8227	361,4587
13	369,6407	513	377,8227	361,4587
13	369,6407	472	377,8227	361,4587
13	369,6407	407	377,8227	361,4587
13	369,6407	453	377,8227	361,4587
13	369,6407	465	377,8227	361,4587
13	369,6407	383	377,8227	361,4587
14	370,0352	389	378,2172	361,8532
14	370,0352	296	378,2172	361,8532
14	370,0352	371	378,2172	361,8532
14	370,0352	387	378,2172	361,8532
14	370,0352	460	378,2172	361,8532
14	370,0352	392	378,2172	361,8532
14	370,0352	289	378,2172	361,8532

14	370,0352	347	378,2172	361,8532
14	370,0352	394	378,2172	361,8532
14	370,0352	140	378,2172	361,8532
14	370,0352	529	378,2172	361,8532
14	370,0352	346	378,2172	361,8532
14	370,0352	411	378,2172	361,8532
14	370,0352	463	378,2172	361,8532
15	370,4298	146	378,6118	362,2478
15	370,4298	394	378,6118	362,2478
15	370,4298	244	378,6118	362,2478
15	370,4298	414	378,6118	362,2478
15	370,4298	252	378,6118	362,2478
15	370,4298	499	378,6118	362,2478
16	370,8243	362	379,0063	362,6423
16	370,8243	457	379,0063	362,6423
16	370,8243	348	379,0063	362,6423
16	370,8243	203	379,0063	362,6423
16	370,8243	360	379,0063	362,6423
16	370,8243	243	379,0063	362,6423
16	370,8243	303	379,0063	362,6423
16	370,8243	473	379,0063	362,6423
17	371,2189	265	379,4009	363,0369
17	371,2189	258	379,4009	363,0369
17	371,2189	292	379,4009	363,0369
17	371,2189	491	379,4009	363,0369
17	371,2189	407	379,4009	363,0369
18	371,6134	313	379,7954	363,4314
18	371,6134	366	379,7954	363,4314
18	371,6134	328	379,7954	363,4314
18	371,6134	420	379,7954	363,4314
18	371,6134	351	379,7954	363,4314
18	371,6134	328	379,7954	363,4314
18	371,6134	327	379,7954	363,4314
18	371,6134	261	379,7954	363,4314
18	371,6134	320	379,7954	363,4314
18	371,6134	333	379,7954	363,4314
18	371,6134	414	379,7954	363,4314
18	371,6134	356	379,7954	363,4314
18	371,6134	280	379,7954	363,4314
18	371,6134	243	379,7954	363,4314
18	371,6134	358	379,7954	363,4314
18	371,6134	340	379,7954	363,4314
18	371,6134	396	379,7954	363,4314
18	371,6134	279	379,7954	363,4314

18	371,6134	305	379,7954	363,4314
18	371,6134	419	379,7954	363,4314
18	371,6134	341	379,7954	363,4314
18	371,6134	300	379,7954	363,4314
18	371,6134	466	379,7954	363,4314
18	371,6134	371	379,7954	363,4314
18	371,6134	528	379,7954	363,4314
18	371,6134	417	379,7954	363,4314
18	371,6134	453	379,7954	363,4314
18	371,6134	460	379,7954	363,4314
19	372,008	481	380,19	363,826
19	372,008	416	380,19	363,826
19	372,008	398	380,19	363,826
19	372,008	352	380,19	363,826
19	372,008	339	380,19	363,826
19	372,008	363	380,19	363,826
19	372,008	402	380,19	363,826
19	372,008	286	380,19	363,826
19	372,008	266	380,19	363,826
19	372,008	330	380,19	363,826
19	372,008	434	380,19	363,826
19	372,008	494	380,19	363,826
19	372,008	152	380,19	363,826
19	372,008	403	380,19	363,826
19	372,008	242	380,19	363,826
19	372,008	311	380,19	363,826
19	372,008	411	380,19	363,826
19	372,008	235	380,19	363,826
19	372,008	287	380,19	363,826
19	372,008	285	380,19	363,826
19	372,008	354	380,19	363,826
19	372,008	257	380,19	363,826
19	372,008	338	380,19	363,826
19	372,008	388	380,19	363,826
19	372,008	482	380,19	363,826
19	372,008	404	380,19	363,826
19	372,008	486	380,19	363,826
19	372,008	309	380,19	363,826
19	372,008	450	380,19	363,826
19	372,008	471	380,19	363,826
19	372,008	382	380,19	363,826
19	372,008	551	380,19	363,826
19	372,008	449	380,19	363,826
20	372,4026	153	380,5846	364,2206

20	372,4026	330	380,5846	364,2206
20	372,4026	415	380,5846	364,2206
20	372,4026	266	380,5846	364,2206
20	372,4026	409	380,5846	364,2206
20	372,4026	338	380,5846	364,2206
20	372,4026	476	380,5846	364,2206
20	372,4026	294	380,5846	364,2206
20	372,4026	335	380,5846	364,2206
20	372,4026	243	380,5846	364,2206
20	372,4026	363	380,5846	364,2206
20	372,4026	603	380,5846	364,2206
20	372,4026	358	380,5846	364,2206
20	372,4026	334	380,5846	364,2206
20	372,4026	273	380,5846	364,2206
20	372,4026	407	380,5846	364,2206
20	372,4026	368	380,5846	364,2206
20	372,4026	273	380,5846	364,2206
20	372,4026	426	380,5846	364,2206
20	372,4026	291	380,5846	364,2206
20	372,4026	371	380,5846	364,2206
20	372,4026	293	380,5846	364,2206
20	372,4026	298	380,5846	364,2206
20	372,4026	345	380,5846	364,2206
20	372,4026	507	380,5846	364,2206
20	372,4026	568	380,5846	364,2206
20	372,4026	270	380,5846	364,2206
20	372,4026	361	380,5846	364,2206
20	372,4026	311	380,5846	364,2206
20	372,4026	299	380,5846	364,2206
20	372,4026	361	380,5846	364,2206
20	372,4026	387	380,5846	364,2206
20	372,4026	225	380,5846	364,2206
20	372,4026	454	380,5846	364,2206
20	372,4026	368	380,5846	364,2206
20	372,4026	290	380,5846	364,2206
20	372,4026	372	380,5846	364,2206
20	372,4026	393	380,5846	364,2206
20	372,4026	476	380,5846	364,2206
20	372,4026	319	380,5846	364,2206
20	372,4026	401	380,5846	364,2206
20	372,4026	348	380,5846	364,2206
20	372,4026	250	380,5846	364,2206
20	372,4026	315	380,5846	364,2206
20	372,4026	128	380,5846	364,2206

20	372,4026	403	380,5846	364,2206
20	372,4026	393	380,5846	364,2206
20	372,4026	316	380,5846	364,2206
20	372,4026	463	380,5846	364,2206
20	372,4026	326	380,5846	364,2206
20	372,4026	387	380,5846	364,2206
20	372,4026	463	380,5846	364,2206
20	372,4026	444	380,5846	364,2206
20	372,4026	449	380,5846	364,2206
20	372,4026	499	380,5846	364,2206
20	372,4026	316	380,5846	364,2206
20	372,4026	349	380,5846	364,2206
20	372,4026	367	380,5846	364,2206
20	372,4026	398	380,5846	364,2206
20	372,4026	309	380,5846	364,2206
20	372,4026	371	380,5846	364,2206
20	372,4026	385	380,5846	364,2206
20	372,4026	405	380,5846	364,2206
20	372,4026	356	380,5846	364,2206
20	372,4026	302	380,5846	364,2206
20	372,4026	455	380,5846	364,2206
20	372,4026	433	380,5846	364,2206
20	372,4026	302	380,5846	364,2206
20	372,4026	405	380,5846	364,2206
20	372,4026	387	380,5846	364,2206
20	372,4026	466	380,5846	364,2206
20	372,4026	410	380,5846	364,2206
20	372,4026	386	380,5846	364,2206
20	372,4026	365	380,5846	364,2206
20	372,4026	367	380,5846	364,2206
20	372,4026	452	380,5846	364,2206
20	372,4026	399	380,5846	364,2206
20	372,4026	617	380,5846	364,2206
21	372,7971	341	380,9791	364,6151
21	372,7971	231	380,9791	364,6151
21	372,7971	368	380,9791	364,6151
21	372,7971	269	380,9791	364,6151
21	372,7971	307	380,9791	364,6151
21	372,7971	425	380,9791	364,6151
21	372,7971	403	380,9791	364,6151
21	372,7971	341	380,9791	364,6151
21	372,7971	159	380,9791	364,6151
21	372,7971	400	380,9791	364,6151
21	372,7971	344	380,9791	364,6151

21	372,7971	185	380,9791	364,6151
21	372,7971	443	380,9791	364,6151
21	372,7971	224	380,9791	364,6151
21	372,7971	427	380,9791	364,6151
21	372,7971	345	380,9791	364,6151
21	372,7971	416	380,9791	364,6151
21	372,7971	480	380,9791	364,6151
21	372,7971	287	380,9791	364,6151
21	372,7971	319	380,9791	364,6151
21	372,7971	424	380,9791	364,6151
21	372,7971	419	380,9791	364,6151
22	373,1917	413	381,3737	365,0097
22	373,1917	324	381,3737	365,0097
22	373,1917	489	381,3737	365,0097
22	373,1917	378	381,3737	365,0097
22	373,1917	312	381,3737	365,0097
22	373,1917	549	381,3737	365,0097
23	373,5862	348	381,7682	365,4042
23	373,5862	308	381,7682	365,4042
23	373,5862	417	381,7682	365,4042
23	373,5862	410	381,7682	365,4042
23	373,5862	415	381,7682	365,4042
24	373,9808	317	382,1628	365,7988
24	373,9808	325	382,1628	365,7988
24	373,9808	452	382,1628	365,7988
24	373,9808	358	382,1628	365,7988
24	373,9808	367	382,1628	365,7988
25	374,3753	339	382,5573	366,1933
25	374,3753	478	382,5573	366,1933
25	374,3753	514	382,5573	366,1933
25	374,3753	250	382,5573	366,1933
25	374,3753	251	382,5573	366,1933
25	374,3753	525	382,5573	366,1933
26	374,7699	319	382,9519	366,5879
26	374,7699	308	382,9519	366,5879
26	374,7699	362	382,9519	366,5879
26	374,7699	469	382,9519	366,5879
26	374,7699	353	382,9519	366,5879
26	374,7699	529	382,9519	366,5879
27	375,1644	504	383,3464	366,9824
27	375,1644	390	383,3464	366,9824
27	375,1644	448	383,3464	366,9824
27	375,1644	441	383,3464	366,9824
27	375,1644	538	383,3464	366,9824

27	375,1644	254	383,3464	366,9824
27	375,1644	497	383,3464	366,9824
27	375,1644	429	383,3464	366,9824
28	375,559	285	383,741	367,377
28	375,559	375	383,741	367,377
28	375,559	388	383,741	367,377
28	375,559	260	383,741	367,377
28	375,559	359	383,741	367,377
28	375,559	232	383,741	367,377
28	375,559	134	383,741	367,377
28	375,559	363	383,741	367,377
28	375,559	397	383,741	367,377
28	375,559	214	383,741	367,377
28	375,559	380	383,741	367,377
28	375,559	488	383,741	367,377
28	375,559	315	383,741	367,377
28	375,559	173	383,741	367,377
28	375,559	391	383,741	367,377
28	375,559	497	383,741	367,377
28	375,559	400	383,741	367,377
28	375,559	417	383,741	367,377
29	375,9536	279	384,1356	367,7716
29	375,9536	444	384,1356	367,7716
29	375,9536	270	384,1356	367,7716
29	375,9536	346	384,1356	367,7716
29	375,9536	440	384,1356	367,7716
29	375,9536	380	384,1356	367,7716
29	375,9536	208	384,1356	367,7716
29	375,9536	523	384,1356	367,7716
29	375,9536	316	384,1356	367,7716
29	375,9536	393	384,1356	367,7716
29	375,9536	432	384,1356	367,7716
29	375,9536	354	384,1356	367,7716
30	376,3481	338	384,5301	368,1661
30	376,3481	287	384,5301	368,1661
30	376,3481	381	384,5301	368,1661
30	376,3481	285	384,5301	368,1661
30	376,3481	388	384,5301	368,1661
30	376,3481	406	384,5301	368,1661
30	376,3481	309	384,5301	368,1661
30	376,3481	376	384,5301	368,1661
30	376,3481	281	384,5301	368,1661
31	376,7426	478	384,9246	368,5606
31	376,7426	368	384,9246	368,5606

31	376,7426	415	384,9246	368,5606
31	376,7426	232	384,9246	368,5606
31	376,7426	408	384,9246	368,5606
31	376,7426	471	384,9246	368,5606
31	376,7426	411	384,9246	368,5606
31	376,7426	239	384,9246	368,5606
31	376,7426	386	384,9246	368,5606
31	376,7426	414	384,9246	368,5606
31	376,7426	448	384,9246	368,5606
31	376,7426	308	384,9246	368,5606
31	376,7426	449	384,9246	368,5606
31	376,7426	471	384,9246	368,5606
31	376,7426	383	384,9246	368,5606
32	377,1372	178	385,3192	368,9552
32	377,1372	453	385,3192	368,9552
32	377,1372	374	385,3192	368,9552
32	377,1372	333	385,3192	368,9552
32	377,1372	553	385,3192	368,9552
32	377,1372	433	385,3192	368,9552
32	377,1372	454	385,3192	368,9552
32	377,1372	276	385,3192	368,9552
32	377,1372	385	385,3192	368,9552
32	377,1372	225	385,3192	368,9552
32	377,1372	311	385,3192	368,9552
32	377,1372	452	385,3192	368,9552
32	377,1372	451	385,3192	368,9552
32	377,1372	326	385,3192	368,9552
32	377,1372	429	385,3192	368,9552
32	377,1372	270	385,3192	368,9552
32	377,1372	409	385,3192	368,9552
32	377,1372	266	385,3192	368,9552
32	377,1372	311	385,3192	368,9552
32	377,1372	247	385,3192	368,9552
32	377,1372	365	385,3192	368,9552
32	377,1372	387	385,3192	368,9552
32	377,1372	400	385,3192	368,9552
32	377,1372	500	385,3192	368,9552
33	377,5318	334	385,7138	369,3498
33	377,5318	479	385,7138	369,3498
33	377,5318	414	385,7138	369,3498
33	377,5318	379	385,7138	369,3498
33	377,5318	404	385,7138	369,3498
33	377,5318	382	385,7138	369,3498
33	377,5318	452	385,7138	369,3498

33	377,5318	228	385,7138	369,3498
33	377,5318	421	385,7138	369,3498
33	377,5318	155	385,7138	369,3498
33	377,5318	427	385,7138	369,3498
33	377,5318	454	385,7138	369,3498
33	377,5318	404	385,7138	369,3498
33	377,5318	481	385,7138	369,3498
33	377,5318	368	385,7138	369,3498
33	377,5318	346	385,7138	369,3498
33	377,5318	596	385,7138	369,3498
33	377,5318	448	385,7138	369,3498
33	377,5318	410	385,7138	369,3498
34	377,9263	346	386,1083	369,7443
34	377,9263	291	386,1083	369,7443
34	377,9263	352	386,1083	369,7443
34	377,9263	536	386,1083	369,7443
34	377,9263	437	386,1083	369,7443
34	377,9263	465	386,1083	369,7443
34	377,9263	364	386,1083	369,7443
34	377,9263	444	386,1083	369,7443
34	377,9263	299	386,1083	369,7443
34	377,9263	368	386,1083	369,7443
34	377,9263	437	386,1083	369,7443
34	377,9263	394	386,1083	369,7443
34	377,9263	465	386,1083	369,7443
34	377,9263	406	386,1083	369,7443
34	377,9263	589	386,1083	369,7443
34	377,9263	510	386,1083	369,7443
35	378,3209	408	386,5029	370,1389
35	378,3209	407	386,5029	370,1389
35	378,3209	363	386,5029	370,1389
35	378,3209	468	386,5029	370,1389
35	378,3209	336	386,5029	370,1389
35	378,3209	414	386,5029	370,1389
35	378,3209	327	386,5029	370,1389
35	378,3209	445	386,5029	370,1389
35	378,3209	380	386,5029	370,1389
35	378,3209	231	386,5029	370,1389
35	378,3209	320	386,5029	370,1389
35	378,3209	351	386,5029	370,1389
35	378,3209	286	386,5029	370,1389
35	378,3209	393	386,5029	370,1389
35	378,3209	364	386,5029	370,1389
35	378,3209	459	386,5029	370,1389

35	378,3209	430	386,5029	370,1389
35	378,3209	371	386,5029	370,1389
35	378,3209	352	386,5029	370,1389
35	378,3209	371	386,5029	370,1389
35	378,3209	336	386,5029	370,1389
35	378,3209	418	386,5029	370,1389
36	378,7154	505	386,8974	370,5334
36	378,7154	427	386,8974	370,5334
36	378,7154	434	386,8974	370,5334
36	378,7154	333	386,8974	370,5334
36	378,7154	484	386,8974	370,5334
36	378,7154	417	386,8974	370,5334
36	378,7154	343	386,8974	370,5334
36	378,7154	452	386,8974	370,5334
36	378,7154	150	386,8974	370,5334
36	378,7154	409	386,8974	370,5334
36	378,7154	369	386,8974	370,5334
36	378,7154	376	386,8974	370,5334
36	378,7154	365	386,8974	370,5334
36	378,7154	390	386,8974	370,5334
36	378,7154	278	386,8974	370,5334
36	378,7154	590	386,8974	370,5334
36	378,7154	374	386,8974	370,5334
36	378,7154	381	386,8974	370,5334
36	378,7154	321	386,8974	370,5334
36	378,7154	362	386,8974	370,5334
36	378,7154	255	386,8974	370,5334
36	378,7154	447	386,8974	370,5334
36	378,7154	304	386,8974	370,5334
36	378,7154	385	386,8974	370,5334
36	378,7154	361	386,8974	370,5334
36	378,7154	346	386,8974	370,5334
36	378,7154	408	386,8974	370,5334
36	378,7154	490	386,8974	370,5334
36	378,7154	475	386,8974	370,5334
36	378,7154	378	386,8974	370,5334
36	378,7154	566	386,8974	370,5334
36	378,7154	414	386,8974	370,5334
37	379,11	399	387,292	370,928
37	379,11	374	387,292	370,928
37	379,11	340	387,292	370,928
37	379,11	405	387,292	370,928
37	379,11	339	387,292	370,928
37	379,11	401	387,292	370,928

37	379,11	353	387,292	370,928
37	379,11	485	387,292	370,928
37	379,11	165	387,292	370,928
37	379,11	197	387,292	370,928
37	379,11	344	387,292	370,928
37	379,11	318	387,292	370,928
37	379,11	439	387,292	370,928
37	379,11	463	387,292	370,928
37	379,11	387	387,292	370,928
37	379,11	327	387,292	370,928
37	379,11	381	387,292	370,928
37	379,11	361	387,292	370,928
37	379,11	380	387,292	370,928
37	379,11	503	387,292	370,928
38	379,5045	287	387,6865	371,3225
38	379,5045	349	387,6865	371,3225
38	379,5045	413	387,6865	371,3225
38	379,5045	460	387,6865	371,3225
38	379,5045	373	387,6865	371,3225
38	379,5045	505	387,6865	371,3225
38	379,5045	301	387,6865	371,3225
38	379,5045	549	387,6865	371,3225
38	379,5045	333	387,6865	371,3225
38	379,5045	470	387,6865	371,3225
38	379,5045	498	387,6865	371,3225
38	379,5045	287	387,6865	371,3225
38	379,5045	444	387,6865	371,3225
38	379,5045	323	387,6865	371,3225
38	379,5045	286	387,6865	371,3225
38	379,5045	489	387,6865	371,3225
38	379,5045	281	387,6865	371,3225
38	379,5045	302	387,6865	371,3225
38	379,5045	481	387,6865	371,3225
38	379,5045	462	387,6865	371,3225
38	379,5045	317	387,6865	371,3225
38	379,5045	322	387,6865	371,3225
38	379,5045	207	387,6865	371,3225
38	379,5045	380	387,6865	371,3225
38	379,5045	402	387,6865	371,3225
39	379,8991	312	388,0811	371,7171
39	379,8991	420	388,0811	371,7171
39	379,8991	320	388,0811	371,7171
39	379,8991	266	388,0811	371,7171
39	379,8991	277	388,0811	371,7171

39	379,8991	368	388,0811	371,7171
39	379,8991	440	388,0811	371,7171
39	379,8991	353	388,0811	371,7171
39	379,8991	551	388,0811	371,7171
39	379,8991	555	388,0811	371,7171
39	379,8991	341	388,0811	371,7171
40	380,2937	286	388,4757	372,1117
40	380,2937	438	388,4757	372,1117
40	380,2937	417	388,4757	372,1117
40	380,2937	249	388,4757	372,1117
40	380,2937	341	388,4757	372,1117
40	380,2937	318	388,4757	372,1117
40	380,2937	376	388,4757	372,1117
40	380,2937	247	388,4757	372,1117
40	380,2937	423	388,4757	372,1117
40	380,2937	302	388,4757	372,1117
40	380,2937	303	388,4757	372,1117
41	380,6882	404	388,8702	372,5062
41	380,6882	187	388,8702	372,5062
41	380,6882	355	388,8702	372,5062
41	380,6882	497	388,8702	372,5062
41	380,6882	438	388,8702	372,5062
41	380,6882	295	388,8702	372,5062
41	380,6882	573	388,8702	372,5062
41	380,6882	478	388,8702	372,5062
41	380,6882	394	388,8702	372,5062
41	380,6882	266	388,8702	372,5062
41	380,6882	320	388,8702	372,5062
41	380,6882	393	388,8702	372,5062
41	380,6882	468	388,8702	372,5062
41	380,6882	407	388,8702	372,5062
41	380,6882	407	388,8702	372,5062
41	380,6882	355	388,8702	372,5062
41	380,6882	539	388,8702	372,5062
41	380,6882	391	388,8702	372,5062
42	381,0828	394	389,2648	372,9008

Anexo 2.2

Grupo Fumadoras

Regresión de PEF sobre la edad gestación

Semanas de gestación	Regresión	Medición		
		PEF	m+2sd	m-2d
7	335,3615	225	337,0788	333,6442
7	335,3615	371	337,0788	333,6442
7	335,3615	388	337,0788	333,6442
7	335,3615	350	337,0788	333,6442
7	335,3615	239	337,0788	333,6442
7	335,3615	485	337,0788	333,6442
8	335,4475	433	337,1648	333,7302
8	335,4475	366	337,1648	333,7302
8	335,4475	203	337,1648	333,7302
8	335,4475	412	337,1648	333,7302
8	335,4475	346	337,1648	333,7302
8	335,4475	196	337,1648	333,7302
8	335,4475	448	337,1648	333,7302
8	335,4475	199	337,1648	333,7302
8	335,4475	318	337,1648	333,7302
8	335,4475	208	337,1648	333,7302
8	335,4475	548	337,1648	333,7302
9	335,5336	321	337,2509	333,8163
9	335,5336	312	337,2509	333,8163
9	335,5336	322	337,2509	333,8163
9	335,5336	337	337,2509	333,8163
9	335,5336	434	337,2509	333,8163
9	335,5336	387	337,2509	333,8163
9	335,5336	397	337,2509	333,8163
9	335,5336	506	337,2509	333,8163
9	335,5336	347	337,2509	333,8163
9	335,5336	312	337,2509	333,8163
9	335,5336	287	337,2509	333,8163
10	335,6197	499	337,337	333,9024
10	335,6197	353	337,337	333,9024
10	335,6197	264	337,337	333,9024
10	335,6197	278	337,337	333,9024

10	335,6197	320	337,337	333,9024
10	335,6197	382	337,337	333,9024
10	335,6197	372	337,337	333,9024
10	335,6197	216	337,337	333,9024
10	335,6197	236	337,337	333,9024
10	335,6197	332	337,337	333,9024
11	335,7058	308	337,4231	333,9885
11	335,7058	289	337,4231	333,9885
11	335,7058	415	337,4231	333,9885
11	335,7058	267	337,4231	333,9885
11	335,7058	258	337,4231	333,9885
11	335,7058	342	337,4231	333,9885
11	335,7058	307	337,4231	333,9885
11	335,7058	333	337,4231	333,9885
12	335,7919	286	337,5092	334,0746
12	335,7919	298	337,5092	334,0746
12	335,7919	291	337,5092	334,0746
12	335,7919	288	337,5092	334,0746
12	335,7919	244	337,5092	334,0746
12	335,7919	433	337,5092	334,0746
12	335,7919	369	337,5092	334,0746
12	335,7919	392	337,5092	334,0746
12	335,7919	229	337,5092	334,0746
12	335,7919	290	337,5092	334,0746
12	335,7919	344	337,5092	334,0746
12	335,7919	318	337,5092	334,0746
12	335,7919	354	337,5092	334,0746
12	335,7919	280	337,5092	334,0746
12	335,7919	302	337,5092	334,0746
12	335,7919	343	337,5092	334,0746
13	335,878	456	337,5953	334,1607
13	335,878	322	337,5953	334,1607
13	335,878	278	337,5953	334,1607
13	335,878	377	337,5953	334,1607
13	335,878	474	337,5953	334,1607
13	335,878	444	337,5953	334,1607
13	335,878	270	337,5953	334,1607
13	335,878	295	337,5953	334,1607
13	335,878	142	337,5953	334,1607
13	335,878	292	337,5953	334,1607
13	335,878	215	337,5953	334,1607
13	335,878	325	337,5953	334,1607
13	335,878	332	337,5953	334,1607
13	335,878	356	337,5953	334,1607

13	335,878	327	337,5953	334,1607
13	335,878	345	337,5953	334,1607
13	335,878	149	337,5953	334,1607
14	335,9641	245	337,6814	334,2468
14	335,9641	301	337,6814	334,2468
14	335,9641	310	337,6814	334,2468
14	335,9641	302	337,6814	334,2468
14	335,9641	224	337,6814	334,2468
14	335,9641	573	337,6814	334,2468
14	335,9641	388	337,6814	334,2468
14	335,9641	367	337,6814	334,2468
14	335,9641	521	337,6814	334,2468
14	335,9641	587	337,6814	334,2468
14	335,9641	358	337,6814	334,2468
14	335,9641	223	337,6814	334,2468
14	335,9641	327	337,6814	334,2468
15	336,0502	352	337,7675	334,3329
15	336,0502	178	337,7675	334,3329
15	336,0502	230	337,7675	334,3329
16	336,1363	420	337,8536	334,419
16	336,1363	234	337,8536	334,419
16	336,1363	148	337,8536	334,419
16	336,1363	279	337,8536	334,419
16	336,1363	336	337,8536	334,419
16	336,1363	292	337,8536	334,419
16	336,1363	287	337,8536	334,419
16	336,1363	408	337,8536	334,419
16	336,1363	341	337,8536	334,419
16	336,1363	464	337,8536	334,419
16	336,1363	266	337,8536	334,419
16	336,1363	541	337,8536	334,419
17	336,2224	283	337,9397	334,5051
17	336,2224	385	337,9397	334,5051
17	336,2224	364	337,9397	334,5051
17	336,2224	452	337,9397	334,5051
18	336,3085	184	338,0258	334,5912
18	336,3085	441	338,0258	334,5912
18	336,3085	404	338,0258	334,5912
18	336,3085	388	338,0258	334,5912
18	336,3085	245	338,0258	334,5912
18	336,3085	462	338,0258	334,5912
18	336,3085	389	338,0258	334,5912
18	336,3085	419	338,0258	334,5912
18	336,3085	354	338,0258	334,5912

18	336,3085	404	338,0258	334,5912
18	336,3085	317	338,0258	334,5912
18	336,3085	215	338,0258	334,5912
18	336,3085	182	338,0258	334,5912
19	336,3946	528	338,1119	334,6773
19	336,3946	376	338,1119	334,6773
19	336,3946	302	338,1119	334,6773
19	336,3946	458	338,1119	334,6773
19	336,3946	181	338,1119	334,6773
19	336,3946	277	338,1119	334,6773
19	336,3946	268	338,1119	334,6773
19	336,3946	406	338,1119	334,6773
19	336,3946	470	338,1119	334,6773
19	336,3946	453	338,1119	334,6773
19	336,3946	348	338,1119	334,6773
19	336,3946	254	338,1119	334,6773
19	336,3946	371	338,1119	334,6773
19	336,3946	414	338,1119	334,6773
19	336,3946	327	338,1119	334,6773
20	336,4807	404	338,198	334,7634
20	336,4807	305	338,198	334,7634
20	336,4807	362	338,198	334,7634
20	336,4807	252	338,198	334,7634
20	336,4807	358	338,198	334,7634
20	336,4807	219	338,198	334,7634
20	336,4807	270	338,198	334,7634
20	336,4807	290	338,198	334,7634
20	336,4807	446	338,198	334,7634
20	336,4807	457	338,198	334,7634
20	336,4807	377	338,198	334,7634
20	336,4807	383	338,198	334,7634
20	336,4807	318	338,198	334,7634
20	336,4807	274	338,198	334,7634
20	336,4807	414	338,198	334,7634
20	336,4807	148	338,198	334,7634
20	336,4807	365	338,198	334,7634
20	336,4807	436	338,198	334,7634
20	336,4807	352	338,198	334,7634
20	336,4807	281	338,198	334,7634
20	336,4807	265	338,198	334,7634
20	336,4807	292	338,198	334,7634
20	336,4807	421	338,198	334,7634
20	336,4807	171	338,198	334,7634
20	336,4807	449	338,198	334,7634

20	336,4807	304	338,198	334,7634
20	336,4807	207	338,198	334,7634
20	336,4807	251	338,198	334,7634
20	336,4807	375	338,198	334,7634
20	336,4807	281	338,198	334,7634
20	336,4807	369	338,198	334,7634
20	336,4807	560	338,198	334,7634
20	336,4807	393	338,198	334,7634
20	336,4807	513	338,198	334,7634
20	336,4807	318	338,198	334,7634
20	336,4807	181	338,198	334,7634
20	336,4807	422	338,198	334,7634
20	336,4807	346	338,198	334,7634
20	336,4807	385	338,198	334,7634
20	336,4807	306	338,198	334,7634
20	336,4807	403	338,198	334,7634
20	336,4807	329	338,198	334,7634
20	336,4807	328	338,198	334,7634
20	336,4807	146	338,198	334,7634
20	336,4807	242	338,198	334,7634
20	336,4807	392	338,198	334,7634
20	336,4807	519	338,198	334,7634
20	336,4807	417	338,198	334,7634
20	336,4807	201	338,198	334,7634
20	336,4807	355	338,198	334,7634
20	336,4807	219	338,198	334,7634
20	336,4807	270	338,198	334,7634
21	336,5668	163	338,2841	334,8495
21	336,5668	235	338,2841	334,8495
21	336,5668	487	338,2841	334,8495
21	336,5668	482	338,2841	334,8495
21	336,5668	342	338,2841	334,8495
21	336,5668	455	338,2841	334,8495
21	336,5668	472	338,2841	334,8495
21	336,5668	484	338,2841	334,8495
22	336,6529	363	338,3702	334,9356
22	336,6529	268	338,3702	334,9356
22	336,6529	428	338,3702	334,9356
22	336,6529	270	338,3702	334,9356
22	336,6529	539	338,3702	334,9356
22	336,6529	508	338,3702	334,9356
22	336,6529	213	338,3702	334,9356
22	336,6529	379	338,3702	334,9356
23	336,739	285	338,4563	335,0217

23	336,739	301	338,4563	335,0217
24	336,8251	247	338,5424	335,1078
24	336,8251	290	338,5424	335,1078
25	336,9112	157	338,6285	335,1939
25	336,9112	284	338,6285	335,1939
25	336,9112	392	338,6285	335,1939
25	336,9112	389	338,6285	335,1939
25	336,9112	282	338,6285	335,1939
25	336,9112	301	338,6285	335,1939
26	336,9973	378	338,7146	335,28
26	336,9973	401	338,7146	335,28
26	336,9973	427	338,7146	335,28
26	336,9973	265	338,7146	335,28
27	337,0834	285	338,8007	335,3661
27	337,0834	201	338,8007	335,3661
27	337,0834	564	338,8007	335,3661
27	337,0834	354	338,8007	335,3661
28	337,1695	230	338,8868	335,4522
28	337,1695	419	338,8868	335,4522
28	337,1695	211	338,8868	335,4522
28	337,1695	376	338,8868	335,4522
28	337,1695	353	338,8868	335,4522
28	337,1695	485	338,8868	335,4522
28	337,1695	386	338,8868	335,4522
28	337,1695	380	338,8868	335,4522
28	337,1695	355	338,8868	335,4522
28	337,1695	243	338,8868	335,4522
28	337,1695	177	338,8868	335,4522
28	337,1695	375	338,8868	335,4522
29	337,2556	367	338,9729	335,5383
29	337,2556	408	338,9729	335,5383
29	337,2556	317	338,9729	335,5383
29	337,2556	277	338,9729	335,5383
29	337,2556	287	338,9729	335,5383
29	337,2556	367	338,9729	335,5383
29	337,2556	167	338,9729	335,5383
30	337,3417	363	339,059	335,6244
30	337,3417	380	339,059	335,6244
30	337,3417	162	339,059	335,6244
30	337,3417	384	339,059	335,6244
30	337,3417	468	339,059	335,6244
30	337,3417	458	339,059	335,6244
30	337,3417	406	339,059	335,6244
30	337,3417	364	339,059	335,6244

30	337,3417	231	339,059	335,6244
30	337,3417	379	339,059	335,6244
30	337,3417	230	339,059	335,6244
30	337,3417	449	339,059	335,6244
31	337,4278	400	339,1451	335,7105
31	337,4278	406	339,1451	335,7105
31	337,4278	156	339,1451	335,7105
31	337,4278	384	339,1451	335,7105
31	337,4278	440	339,1451	335,7105
31	337,4278	224	339,1451	335,7105
31	337,4278	352	339,1451	335,7105
31	337,4278	219	339,1451	335,7105
31	337,4278	172	339,1451	335,7105
31	337,4278	271	339,1451	335,7105
31	337,4278	375	339,1451	335,7105
32	337,5139	266	339,2312	335,7966
32	337,5139	431	339,2312	335,7966
32	337,5139	375	339,2312	335,7966
32	337,5139	347	339,2312	335,7966
32	337,5139	298	339,2312	335,7966
32	337,5139	355	339,2312	335,7966
32	337,5139	373	339,2312	335,7966
32	337,5139	266	339,2312	335,7966
32	337,5139	210	339,2312	335,7966
32	337,5139	156	339,2312	335,7966
32	337,5139	463	339,2312	335,7966
32	337,5139	326	339,2312	335,7966
32	337,5139	473	339,2312	335,7966
32	337,5139	200	339,2312	335,7966
32	337,5139	506	339,2312	335,7966
33	337,6	372	339,3173	335,8827
33	337,6	420	339,3173	335,8827
33	337,6	396	339,3173	335,8827
33	337,6	304	339,3173	335,8827
33	337,6	416	339,3173	335,8827
33	337,6	319	339,3173	335,8827
33	337,6	384	339,3173	335,8827
33	337,6	195	339,3173	335,8827
33	337,6	459	339,3173	335,8827
33	337,6	295	339,3173	335,8827
33	337,6	230	339,3173	335,8827
34	337,6861	467	339,4034	335,9688
34	337,6861	332	339,4034	335,9688
34	337,6861	466	339,4034	335,9688

34	337,6861	383	339,4034	335,9688
34	337,6861	395	339,4034	335,9688
34	337,6861	375	339,4034	335,9688
34	337,6861	330	339,4034	335,9688
34	337,6861	210	339,4034	335,9688
34	337,6861	331	339,4034	335,9688
35	337,7722	305	339,4895	336,0549
35	337,7722	223	339,4895	336,0549
35	337,7722	287	339,4895	336,0549
35	337,7722	228	339,4895	336,0549
35	337,7722	318	339,4895	336,0549
35	337,7722	346	339,4895	336,0549
35	337,7722	130	339,4895	336,0549
35	337,7722	248	339,4895	336,0549
36	337,8582	347	339,5755	336,1409
36	337,8582	380	339,5755	336,1409
36	337,8582	404	339,5755	336,1409
36	337,8582	441	339,5755	336,1409
36	337,8582	286	339,5755	336,1409
36	337,8582	272	339,5755	336,1409
36	337,8582	468	339,5755	336,1409
36	337,8582	340	339,5755	336,1409
36	337,8582	286	339,5755	336,1409
36	337,8582	321	339,5755	336,1409
36	337,8582	291	339,5755	336,1409
36	337,8582	429	339,5755	336,1409
36	337,8582	360	339,5755	336,1409
36	337,8582	306	339,5755	336,1409
36	337,8582	253	339,5755	336,1409
36	337,8582	380	339,5755	336,1409
36	337,8582	448	339,5755	336,1409
36	337,8582	421	339,5755	336,1409
36	337,8582	317	339,5755	336,1409
36	337,8582	425	339,5755	336,1409
36	337,8582	400	339,5755	336,1409
37	337,9444	383	339,6617	336,2271
37	337,9444	273	339,6617	336,2271
37	337,9444	323	339,6617	336,2271
37	337,9444	313	339,6617	336,2271
37	337,9444	240	339,6617	336,2271
37	337,9444	161	339,6617	336,2271
37	337,9444	277	339,6617	336,2271
37	337,9444	198	339,6617	336,2271
37	337,9444	225	339,6617	336,2271

37	337,9444	366	339,6617	336,2271
37	337,9444	308	339,6617	336,2271
37	337,9444	207	339,6617	336,2271
37	337,9444	414	339,6617	336,2271
37	337,9444	599	339,6617	336,2271
38	338,0305	234	339,7478	336,3132
38	338,0305	362	339,7478	336,3132
38	338,0305	175	339,7478	336,3132
38	338,0305	366	339,7478	336,3132
38	338,0305	351	339,7478	336,3132
38	338,0305	299	339,7478	336,3132
38	338,0305	311	339,7478	336,3132
38	338,0305	330	339,7478	336,3132
38	338,0305	371	339,7478	336,3132
38	338,0305	382	339,7478	336,3132
39	338,1165	303	339,8338	336,3992
39	338,1165	359	339,8338	336,3992
39	338,1165	404	339,8338	336,3992
39	338,1165	331	339,8338	336,3992
39	338,1165	330	339,8338	336,3992
39	338,1165	221	339,8338	336,3992
39	338,1165	322	339,8338	336,3992
39	338,1165	517	339,8338	336,3992
40	338,2026	234	339,9199	336,4853
40	338,2026	412	339,9199	336,4853
40	338,2026	406	339,9199	336,4853
40	338,2026	539	339,9199	336,4853
40	338,2026	164	339,9199	336,4853
40	338,2026	266	339,9199	336,4853
40	338,2026	456	339,9199	336,4853
40	338,2026	181	339,9199	336,4853
41	338,2887	510	340,006	336,5714
41	338,2887	241	340,006	336,5714
41	338,2887	394	340,006	336,5714
41	338,2887	409	340,006	336,5714
41	338,2887	406	340,006	336,5714
41	338,2887	362	340,006	336,5714
41	338,2887	265	340,006	336,5714
42	338,3748	525	340,0921	336,6575

Anexo 3.1

Grupo Fumadoras y No Fumadoras

Regresión de PEF sobre altura

Semanas 7 a 12 de gestación

<i>Predicted PEF</i>	
Mean	361,702
Standard Error	1,465871
Median	362,5353
Mode	371,7871
Standard Deviation	20,62664
Sample Variance	425,4583
Kurtosis	0,12235
Skewness	0,162644
Range	111,0216
Minimum	316,2763
Maximum	427,2979
Sum	71617
Count	198

Altura	Valores de Regresión	+2 desviaciones	-2 desviaciones
1,5	316,28	344,854	287,7061
1,5	316,28	344,854	287,7061
1,52	322,4474	347,8439	297,0508
1,52	322,4474	347,8439	297,0508
1,52	322,4474	347,8439	297,0508
1,52	322,4474	347,8439	297,0508
1,53	325,5311	349,3766	301,6855
1,53	325,5311	349,3766	301,6855
1,53	325,5311	349,3766	301,6855
1,53	325,5311	349,3766	301,6855
1,54	328,6148	350,9414	306,2882

1,6	347,1169	361,5681	332,6657
1,61	350,2006	363,7069	336,6942
1,61	350,2006	363,7069	336,6942
1,61	350,2006	363,7069	336,6942
1,61	350,2006	363,7069	336,6942
1,61	350,2006	363,7069	336,6942
1,62	353,2843	366,0221	340,5465
1,62	353,2843	366,0221	340,5465
1,62	353,2843	366,0221	340,5465
1,62	353,2843	366,0221	340,5465
1,62	353,2843	366,0221	340,5465
1,62	353,2843	366,0221	340,5465
1,62	353,2843	366,0221	340,5465
1,62	353,2843	366,0221	340,5465
1,62	353,2843	366,0221	340,5465
1,62	353,2843	366,0221	340,5465
1,62	353,2843	366,0221	340,5465
1,63	356,368	368,5469	344,189
1,63	356,368	368,5469	344,189
1,63	356,368	368,5469	344,189
1,63	356,368	368,5469	344,189
1,63	356,368	368,5469	344,189
1,63	356,368	368,5469	344,189
1,63	356,368	368,5469	344,189
1,63	356,368	368,5469	344,189
1,63	356,368	368,5469	344,189
1,63	356,368	368,5469	344,189
1,63	356,368	368,5469	344,189
1,64	359,4516	371,3111	347,5922
1,64	359,4516	371,3111	347,5922
1,64	359,4516	371,3111	347,5922
1,64	359,4516	371,3111	347,5922
1,64	359,4516	371,3111	347,5922
1,64	359,4516	371,3111	347,5922
1,64	359,4516	371,3111	347,5922
1,64	359,4516	371,3111	347,5922
1,64	359,4516	371,3111	347,5922
1,64	359,4516	371,3111	347,5922
1,64	359,4516	371,3111	347,5922
1,64	359,4516	371,3111	347,5922
1,65	362,5353	374,3341	350,7365
1,65	362,5353	374,3341	350,7365
1,65	362,5353	374,3341	350,7365
1,65	362,5353	374,3341	350,7365
1,65	362,5353	374,3341	350,7365
1,65	362,5353	374,3341	350,7365
1,65	362,5353	374,3341	350,7365
1,65	362,5353	374,3341	350,7365
1,65	362,5353	374,3341	350,7365
1,65	362,5353	374,3341	350,7365
1,65	362,5353	374,3341	350,7365
1,65	362,5353	374,3341	350,7365

1,68	371,7864	384,9156	358,6571
1,68	371,7864	384,9156	358,6571
1,68	371,7864	384,9156	358,6571
1,68	371,7864	384,9156	358,6571
1,68	371,7864	384,9156	358,6571
1,68	371,7864	384,9156	358,6571
1,68	371,7864	384,9156	358,6571
1,68	371,7864	384,9156	358,6571
1,68	371,7864	384,9156	358,6571
1,68	371,7864	384,9156	358,6571
1,69	374,8701	388,8673	360,8729
1,69	374,8701	388,8673	360,8729
1,69	374,8701	388,8673	360,8729
1,69	374,8701	388,8673	360,8729
1,7	377,9538	392,9775	362,93
1,7	377,9538	392,9775	362,93
1,7	377,9538	392,9775	362,93
1,71	381,0374	397,2161	364,8588
1,71	381,0374	397,2161	364,8588
1,71	381,0374	397,2161	364,8588
1,71	381,0374	397,2161	364,8588
1,71	381,0374	397,2161	364,8588
1,72	384,1212	401,5576	366,6847
1,72	384,1212	401,5576	366,6847
1,72	384,1212	401,5576	366,6847
1,72	384,1212	401,5576	366,6847
1,73	387,2048	405,9813	368,4284
1,73	387,2048	405,9813	368,4284
1,73	387,2048	405,9813	368,4284
1,73	387,2048	405,9813	368,4284
1,73	387,2048	405,9813	368,4284
1,73	387,2048	405,9813	368,4284
1,73	387,2048	405,9813	368,4284
1,73	387,2048	405,9813	368,4284
1,73	387,2048	405,9813	368,4284
1,74	390,2885	410,4709	370,1062
1,74	390,2885	410,4709	370,1062
1,74	390,2885	410,4709	370,1062
1,74	390,2885	410,4709	370,1062
1,74	390,2885	410,4709	370,1062
1,74	390,2885	410,4709	370,1062
1,74	390,2885	410,4709	370,1062
1,74	390,2885	410,4709	370,1062

1,74	390,2885	410,4709	370,1062
1,75	393,3722	415,0134	371,731
1,76	396,4559	419,599	373,3127
1,76	396,4559	419,599	373,3127
1,77	399,5396	424,2197	374,8594
1,78	402,6232	428,8694	376,377
1,78	402,6232	428,8694	376,377
1,8	408,7906	438,2372	379,3441
1,8	408,7906	438,2372	379,3441
1,85	424,2091	461,9183	386,4998
1,86	427,2928	466,6844	387,9012

1,54	330,7712	289,2259	372,3166
1,54	330,7712	289,2259	372,3166
1,54	330,7712	289,2259	372,3166
1,54	330,7712	289,2259	372,3166
1,54	330,7712	289,2259	372,3166
1,54	330,7712	289,2259	372,3166
1,55	333,779	292,2337	375,3243
1,55	333,779	292,2337	375,3243
1,55	333,779	292,2337	375,3243
1,55	333,779	292,2337	375,3243
1,55	333,779	292,2337	375,3243
1,55	333,779	292,2337	375,3243
1,56	336,7867	295,2414	378,3321
1,56	336,7867	295,2414	378,3321
1,56	336,7867	295,2414	378,3321
1,56	336,7867	295,2414	378,3321
1,56	336,7867	295,2414	378,3321
1,56	336,7867	295,2414	378,3321
1,56	336,7867	295,2414	378,3321
1,56	336,7867	295,2414	378,3321
1,57	339,7945	298,2492	381,3398
1,57	339,7945	298,2492	381,3398
1,57	339,7945	298,2492	381,3398
1,57	339,7945	298,2492	381,3398
1,57	339,7945	298,2492	381,3398
1,57	339,7945	298,2492	381,3398
1,57	339,7945	298,2492	381,3398
1,57	339,7945	298,2492	381,3398
1,57	339,7945	298,2492	381,3398
1,57	339,7945	298,2492	381,3398
1,57	339,7945	298,2492	381,3398
1,57	339,7945	298,2492	381,3398
1,57	339,7945	298,2492	381,3398
1,57	339,7945	298,2492	381,3398
1,57	339,7945	298,2492	381,3398
1,58	342,8022	301,2569	384,3476
1,58	342,8022	301,2569	384,3476
1,58	342,8022	301,2569	384,3476
1,58	342,8022	301,2569	384,3476
1,58	342,8022	301,2569	384,3476
1,58	342,8022	301,2569	384,3476
1,58	342,8022	301,2569	384,3476
1,58	342,8022	301,2569	384,3476
1,58	342,8022	301,2569	384,3476
1,58	342,8022	301,2569	384,3476
1,58	342,8022	301,2569	384,3476

1,7	378,8952	337,3499	420,4405
1,7	378,8952	337,3499	420,4405
1,7	378,8952	337,3499	420,4405
1,7	378,8952	337,3499	420,4405
1,7	378,8952	337,3499	420,4405
1,71	381,903	340,3576	423,4483
1,71	381,903	340,3576	423,4483
1,71	381,903	340,3576	423,4483
1,71	381,903	340,3576	423,4483
1,71	381,903	340,3576	423,4483
1,71	381,903	340,3576	423,4483
1,71	381,903	340,3576	423,4483
1,71	381,903	340,3576	423,4483
1,71	381,903	340,3576	423,4483
1,71	381,903	340,3576	423,4483
1,71	381,903	340,3576	423,4483
1,71	381,903	340,3576	423,4483
1,71	381,903	340,3576	423,4483
1,71	381,903	340,3576	423,4483
1,72	384,9107	343,3654	426,456
1,72	384,9107	343,3654	426,456
1,73	387,9185	346,3731	429,4638
1,73	387,9185	346,3731	429,4638
1,73	387,9185	346,3731	429,4638
1,73	387,9185	346,3731	429,4638
1,73	387,9185	346,3731	429,4638
1,73	387,9185	346,3731	429,4638
1,73	387,9185	346,3731	429,4638
1,73	387,9185	346,3731	429,4638
1,73	387,9185	346,3731	429,4638
1,74	390,9262	349,3809	432,4715
1,74	390,9262	349,3809	432,4715
1,74	390,9262	349,3809	432,4715
1,75	393,9339	352,3886	435,4793
1,75	393,9339	352,3886	435,4793
1,75	393,9339	352,3886	435,4793
1,75	393,9339	352,3886	435,4793
1,75	393,9339	352,3886	435,4793
1,75	393,9339	352,3886	435,4793
1,76	396,9417	355,3964	438,487
1,77	399,9494	358,4041	441,4948
1,77	399,9494	358,4041	441,4948
1,77	399,9494	358,4041	441,4948
1,78	402,9572	361,4119	444,5025

1,8 408,9727 367,4274 450,518
 1,85 424,0114 382,4661 465,5567

Anexo 3.3

Grupo Fumadoras y No Fumadoras

Regresión de PEF sobre altura

Semanas 36 a 42 de gestación

<u>Predicted PEF</u>					
		1,49	334,8395	308,9427	360,7363
		1,5	336,9701	311,0733	362,8669
Mean	366,6968	1,5	336,9701	311,0733	362,8669
Standard Error	0,94436	1,5	336,9701	311,0733	362,8669
Median	366,7988	1,5	336,9701	311,0733	362,8669
Mode	364,6682	1,52	341,2314	315,3346	367,1282
Standard Deviation	12,94841	1,52	341,2314	315,3346	367,1282
Sample Variance	167,6612	1,53	343,362	317,4652	369,2588
Kurtosis	-0,23171	1,53	343,362	317,4652	369,2588
Skewness	-0,14653	1,54	345,4926	319,5958	371,3894
Range	68,17983	1,54	345,4926	319,5958	371,3894
Minimum	334,8395	1,54	345,4926	319,5958	371,3894
Maximum	403,0193	1,54	345,4926	319,5958	371,3894
Sum	68939	1,55	347,6232	321,7264	373,52
Count	188	1,55	347,6232	321,7264	373,52
		1,55	347,6232	321,7264	373,52
		1,56	349,7538	323,857	375,6507
		1,56	349,7538	323,857	375,6507
		1,56	349,7538	323,857	375,6507
		1,56	349,7538	323,857	375,6507
		1,56	349,7538	323,857	375,6507
		1,56	349,7538	323,857	375,6507

1,57 351,8845 325,9877 377,7813
1,57 351,8845 325,9877 377,7813
1,57 351,8845 325,9877 377,7813
1,57 351,8845 325,9877 377,7813
1,57 351,8845 325,9877 377,7813
1,57 351,8845 325,9877 377,7813
1,57 351,8845 325,9877 377,7813
1,57 351,8845 325,9877 377,7813
1,57 351,8845 325,9877 377,7813
1,57 351,8845 325,9877 377,7813
1,57 351,8845 325,9877 377,7813
1,58 354,0151 328,1183 379,9119
1,58 354,0151 328,1183 379,9119
1,58 354,0151 328,1183 379,9119
1,58 354,0151 328,1183 379,9119
1,58 354,0151 328,1183 379,9119
1,58 354,0151 328,1183 379,9119
1,59 356,1457 330,2489 382,0425
1,59 356,1457 330,2489 382,0425
1,59 356,1457 330,2489 382,0425
1,6 358,2763 332,3795 384,1731
1,6 358,2763 332,3795 384,1731
1,6 358,2763 332,3795 384,1731
1,6 358,2763 332,3795 384,1731
1,6 358,2763 332,3795 384,1731
1,6 358,2763 332,3795 384,1731
1,6 358,2763 332,3795 384,1731
1,6 358,2763 332,3795 384,1731
1,6 358,2763 332,3795 384,1731
1,61 360,4069 334,5101 386,3038
1,61 360,4069 334,5101 386,3038
1,61 360,4069 334,5101 386,3038
1,61 360,4069 334,5101 386,3038
1,61 360,4069 334,5101 386,3038
1,61 360,4069 334,5101 386,3038
1,62 362,5376 336,6408 388,4344
1,62 362,5376 336,6408 388,4344
1,62 362,5376 336,6408 388,4344
1,62 362,5376 336,6408 388,4344
1,62 362,5376 336,6408 388,4344
1,62 362,5376 336,6408 388,4344
1,62 362,5376 336,6408 388,4344
1,62 362,5376 336,6408 388,4344
1,62 362,5376 336,6408 388,4344
1,62 362,5376 336,6408 388,4344

1,62	362,5376	336,6408	388,4344
1,62	362,5376	336,6408	388,4344
1,62	362,5376	336,6408	388,4344
1,63	364,6682	338,7714	390,565
1,63	364,6682	338,7714	390,565
1,63	364,6682	338,7714	390,565
1,63	364,6682	338,7714	390,565
1,63	364,6682	338,7714	390,565
1,63	364,6682	338,7714	390,565
1,63	364,6682	338,7714	390,565
1,63	364,6682	338,7714	390,565
1,63	364,6682	338,7714	390,565
1,63	364,6682	338,7714	390,565
1,63	364,6682	338,7714	390,565
1,63	364,6682	338,7714	390,565
1,63	364,6682	338,7714	390,565
1,63	364,6682	338,7714	390,565
1,63	364,6682	338,7714	390,565
1,63	364,6682	338,7714	390,565
1,64	366,7988	340,902	392,6956
1,64	366,7988	340,902	392,6956
1,64	366,7988	340,902	392,6956
1,64	366,7988	340,902	392,6956
1,64	366,7988	340,902	392,6956
1,64	366,7988	340,902	392,6956
1,64	366,7988	340,902	392,6956
1,64	366,7988	340,902	392,6956
1,64	366,7988	340,902	392,6956
1,64	366,7988	340,902	392,6956
1,64	366,7988	340,902	392,6956
1,64	366,7988	340,902	392,6956
1,64	366,7988	340,902	392,6956
1,64	366,7988	340,902	392,6956
1,64	366,7988	340,902	392,6956
1,65	368,9294	343,0326	394,8262
1,65	368,9294	343,0326	394,8262
1,65	368,9294	343,0326	394,8262
1,65	368,9294	343,0326	394,8262
1,65	368,9294	343,0326	394,8262
1,65	368,9294	343,0326	394,8262
1,65	368,9294	343,0326	394,8262
1,65	368,9294	343,0326	394,8262
1,65	368,9294	343,0326	394,8262
1,65	368,9294	343,0326	394,8262
1,65	368,9294	343,0326	394,8262
1,65	368,9294	343,0326	394,8262
1,65	368,9294	343,0326	394,8262
1,65	368,9294	343,0326	394,8262
1,65	368,9294	343,0326	394,8262
1,65	368,9294	343,0326	394,8262
1,65	368,9294	343,0326	394,8262
1,65	368,9294	343,0326	394,8262
1,65	368,9294	343,0326	394,8262

1,65	368,9294	343,0326	394,8262
1,65	368,9294	343,0326	394,8262
1,65	368,9294	343,0326	394,8262
1,65	368,9294	343,0326	394,8262
1,65	368,9294	343,0326	394,8262
1,66	371,06	345,1632	396,9569
1,66	371,06	345,1632	396,9569
1,66	371,06	345,1632	396,9569
1,66	371,06	345,1632	396,9569
1,66	371,06	345,1632	396,9569
1,66	371,06	345,1632	396,9569
1,66	371,06	345,1632	396,9569
1,66	371,06	345,1632	396,9569
1,66	371,06	345,1632	396,9569
1,66	371,06	345,1632	396,9569
1,67	373,1907	347,2939	399,0875
1,67	373,1907	347,2939	399,0875
1,67	373,1907	347,2939	399,0875
1,67	373,1907	347,2939	399,0875
1,67	373,1907	347,2939	399,0875
1,67	373,1907	347,2939	399,0875
1,67	373,1907	347,2939	399,0875
1,67	373,1907	347,2939	399,0875
1,67	373,1907	347,2939	399,0875
1,67	373,1907	347,2939	399,0875
1,67	373,1907	347,2939	399,0875
1,67	373,1907	347,2939	399,0875
1,67	373,1907	347,2939	399,0875
1,67	373,1907	347,2939	399,0875
1,67	373,1907	347,2939	399,0875
1,67	373,1907	347,2939	399,0875
1,68	375,3213	349,4245	401,2181
1,68	375,3213	349,4245	401,2181
1,68	375,3213	349,4245	401,2181
1,68	375,3213	349,4245	401,2181
1,68	375,3213	349,4245	401,2181
1,68	375,3213	349,4245	401,2181
1,68	375,3213	349,4245	401,2181
1,68	375,3213	349,4245	401,2181
1,68	375,3213	349,4245	401,2181
1,68	375,3213	349,4245	401,2181
1,68	375,3213	349,4245	401,2181
1,68	375,3213	349,4245	401,2181
1,68	375,3213	349,4245	401,2181
1,68	375,3213	349,4245	401,2181
1,68	375,3213	349,4245	401,2181
1,68	375,3213	349,4245	401,2181
1,68	375,3213	349,4245	401,2181
1,68	375,3213	349,4245	401,2181
1,68	375,3213	349,4245	401,2181
1,68	375,3213	349,4245	401,2181
1,69	377,4519	351,5551	403,3487
1,69	377,4519	351,5551	403,3487
1,7	379,5825	353,6857	405,4793
1,7	379,5825	353,6857	405,4793
1,7	379,5825	353,6857	405,4793
1,7	379,5825	353,6857	405,4793

1,7	379,5825	353,6857	405,4793
1,71	381,7131	355,8163	407,61
1,71	381,7131	355,8163	407,61
1,71	381,7131	355,8163	407,61
1,71	381,7131	355,8163	407,61
1,71	381,7131	355,8163	407,61
1,71	381,7131	355,8163	407,61
1,71	381,7131	355,8163	407,61
1,71	381,7131	355,8163	407,61
1,71	381,7131	355,8163	407,61
1,72	383,8438	357,947	409,7406
1,72	383,8438	357,947	409,7406
1,72	383,8438	357,947	409,7406
1,72	383,8438	357,947	409,7406
1,72	383,8438	357,947	409,7406
1,72	383,8438	357,947	409,7406
1,72	383,8438	357,947	409,7406
1,72	383,8438	357,947	409,7406
1,72	383,8438	357,947	409,7406
1,72	383,8438	357,947	409,7406
1,72	383,8438	357,947	409,7406
1,72	383,8438	357,947	409,7406
1,72	383,8438	357,947	409,7406
1,72	383,8438	357,947	409,7406
1,73	385,9744	360,0776	411,8712
1,73	385,9744	360,0776	411,8712
1,73	385,9744	360,0776	411,8712
1,73	385,9744	360,0776	411,8712
1,73	385,9744	360,0776	411,8712
1,73	385,9744	360,0776	411,8712
1,74	388,105	362,2082	414,0018
1,74	388,105	362,2082	414,0018
1,74	388,105	362,2082	414,0018
1,74	388,105	362,2082	414,0018
1,77	394,4969	368,6	420,3937
1,77	394,4969	368,6	420,3937
1,81	<u>403,0193</u>	377,1225	428,9161