



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea



Medikuntza eta Odontologia Fakultatea

Facultad de Medicina y Odontología

Trabajo Fin de Grado

Grado en Medicina

Influencia del consumo de tabaco durante el primer trimestre del embarazo sobre los resultados perinatales

Autor:

Adrián Estefanía Díaz

Director:

Juan Carlos Melchor Marcos

© 2017, Adrián Estefanía Díaz

Leioa, 28 de Marzo de 2017

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero hacer mi más profundo y sincero agradecimiento al doctor Juan Carlos Melchor, por aceptarme para realizar este trabajo de fin de grado bajo su dirección, por su esfuerzo y dedicación, y por haberme transmitido los conocimientos necesarios.

También me gustaría agradecer la ayuda del doctor Jorge Burgos, especialmente en el apartado de estadística.

Y, por supuesto, a mis padres que me han apoyado en todo momento durante el trabajo.

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	2
2.1. POBLACION FUMADORA.....	2
2.2. FISIOPATOLOGÍA.....	10
2.2.1. Nicotina.....	10
2.2.2. Monóxido de carbono.....	11
2.2.3. Otras sustancias.....	12
2.3. VARIABLES OBSTÉTRICAS Y PERINATALES ASOCIADAS AL TABAQUISMO DURANTE EL EMBARAZO.....	13
3. OBJETIVOS.....	14
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
5. RESULTADOS.....	16
5.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	16
5.1.1. Cantidad de cigarrillos fumados.....	17
5.1.2. Edad.....	18
5.1.3. Paridad.....	19
5.1.4. Peso de la embarazada.....	19
5.1.5. Alcohol y otras drogas.....	20
5.2. VARIABLES OBSTÉTRICAS.....	20
5.2.1. Prematuridad.....	20
5.2.2. Crecimiento intrauterino retardado.....	22
5.2.3. Trastornos hipertensivos del embarazo.....	23
5.2.3.1. Preeclampsia.....	23
5.2.3.2. Eclampsia.....	23
5.2.3.3. Hipertensión arterial.....	23
5.2.4. Hemorragias del III trimestre.....	23
5.2.4.1. Placenta previa.....	23
5.2.4.2. Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta.....	24
5.2.5. Anemia.....	24
5.2.6. Embarazo múltiple.....	25

5.2.7.	Líquido amniótico teñido.....	25
5.2.8.	Oligoamnios.....	25
5.2.9.	Ganancia insuficiente de peso.....	25
5.2.10.	Parto instrumental.....	25
5.2.11.	Cesárea.....	25
5.3.	VARIABLES NEONATALES.....	26
5.3.1.	Peso del recién nacido y bajo peso al nacer.....	26
5.3.2.	Longitud del recién nacido.....	28
5.3.3.	Perímetro craneal.....	29
5.3.4.	Test de Apgar.....	29
5.3.4.1.	Apgar en el primer minuto.....	29
5.3.4.2.	Apgar en el minuto 5.....	29
5.3.5.	pH del cordón umbilical.....	29
5.3.6.	Malformación fetal.....	30
5.3.7.	Ingreso en la unidad neonatal.....	30
5.3.8.	Mortalidad neonatal.....	30
5.4.	RESULTADOS DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS.....	30
5.4.1.	Variables descriptivas de la muestra.....	30
5.4.2.	Variables obstétricas.....	31
5.4.3.	Variables neonatales.....	32
6.	DISCUSIÓN.....	32
6.1.	VARIABLES OBSTÉTRICAS.....	33
6.2.	VARIABLES NEONATALES.....	36
6.3.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	38
7.	CONCLUSIONES.....	38
8.	BIBLIOGRAFÍA.....	39

1. RESUMEN

Introducción y Objetivos: Desde hace años, se ha venido informando sobre la conveniencia de que las mujeres embarazadas no fumen, debido a la relación de este hábito con múltiples complicaciones obstétricas, fetales y a lo largo de la vida del recién nacido. El objetivo de este trabajo fue valorar el efecto de la exposición al tabaco durante el primer trimestre de la gestación, sobre el riesgo de desarrollar eventos perinatales adversos.

Material y métodos: Se revisó la base de datos que engloba a los Hospitales de Osakidetza donde se realiza el cribado prenatal del I trimestre, en la que se incluyen 73.651 mujeres que dieron a luz entre 2011 y 2015. Llevamos a cabo un estudio de casos y controles retrospectivo en el que se analizaron variables de la madre, del recién nacido y los principales eventos perinatales, en función del hábito tabáquico materno.

Resultados: El 18,4% de la población era fumadora. Las mujeres fumadoras de ≥ 15 cigarrillos diarios presentan mayor riesgo de parto pretérmino que las no fumadoras (odds ratio [OR] 1,36, intervalo de confianza del 95% [IC 95%] 1,20-1,54) y de desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (OR 2,75; IC 95% 1,36-5,53). Además, el hábito tabáquico en las gestantes aumenta el riesgo de desarrollar un feto con crecimiento intrauterino retardado (OR 1,68; IC 95% 1,44-1,95), y de bajo peso al nacer (OR 1,54; IC 95% 1,44-1,64). También, aumenta el número de gestantes con líquido amniótico teñido (OR 1,15; IC 95% 1,09-1,22) y oligoamnios (OR 1,30; IC 95% 1,15-1,46). En cambio, el tabaquismo se asocia con una menor tasa de preeclampsia (OR 0,72; IC 95% 0,53-0,98).

Conclusiones: Nuestros resultados indican que fumar durante el embarazo se asocia a múltiples eventos perinatales adversos como prematuridad, crecimiento intrauterino retardado, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, líquido amniótico teñido, oligoamnios, bajo peso al nacer, mayor tasa de partos instrumentales y de cesáreas y de ingreso en la unidad neonatal. Se debe recomendar dejar de fumar a las mujeres embarazadas con intención de reducir el riesgo de complicaciones durante el embarazo y para el recién nacido.

2. INTRODUCCIÓN

El tabaco está relacionado con la muerte de casi 6 millones de personas cada año, de las que más de 5 millones son consumidores del producto y más de 600.000 son no fumadores, expuestos al humo de tabaco ajeno. Según la OMS, casi el 80% de los más de mil millones de fumadores que hay en el mundo viven en países de ingresos bajos o medios, donde es mayor la carga de morbilidad y mortalidad asociada al tabaco. La comunidad científica considera al humo del tabaco como la principal causa de morbimortalidad evitable en la actualidad¹.

El consumo de tabaco durante el embarazo es el factor de riesgo prevenible más importante asociado a eventos adversos durante el mismo^{2, 3, 4}. Representa el primer factor de riesgo medioambiental para el recién nacido y el daño inducido en el feto puede ser permanente⁴.

Si lo comparamos con otros factores de riesgo en el periodo perinatal, la exposición al humo del tabaco es considerado el más dañino y está asociado con altos niveles de morbilidad y mortalidad para la madre y el hijo. Una gran variedad de efectos adversos están asociados con el consumo de cigarrillos antes y durante el embarazo. El humo del tabaco altera el equilibrio entre el sistema oxidante y antioxidante, afecta al material genético y las células de la madre y el feto y causa una gran cantidad de enfermedades en el recién nacido al nacimiento y a lo largo de su vida. Por ello, se considera que debería ser una prioridad para la salud pública controlar el consumo de tabaco⁴.

2.1. POBLACIÓN FUMADORA

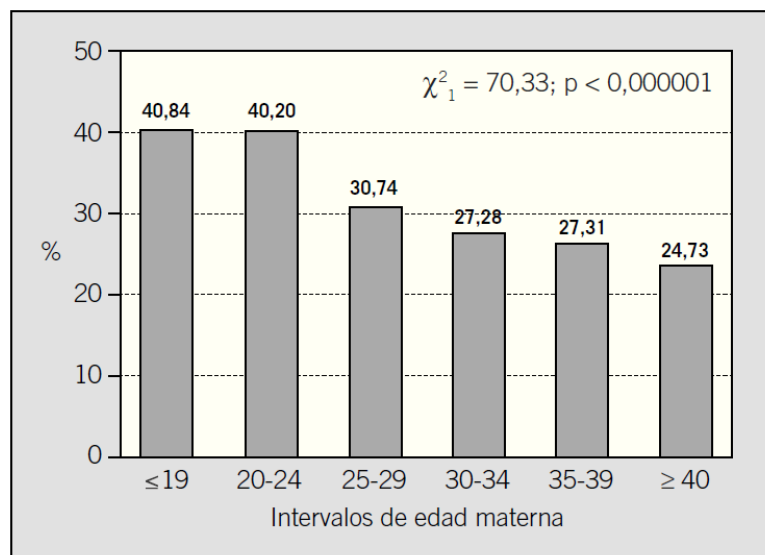
Se debe preguntar sistemáticamente a todas las mujeres embarazadas sobre el consumo de tabaco, repitiendo esta pregunta periódicamente a lo largo de todas las consultas gestacionales. Además, preguntaremos sobre el consumo diario a aquellas gestantes fumadoras². No se conoce con exactitud cuál es el número de mujeres que fuman durante el embarazo y es difícil su evaluación, ya que muchas de ellas niegan este hábito en sus primeras consultas médicas⁵.

En un estudio de prevalencia realizado entre 1995 y 2002 en España, se observó que el 30,31% de las madres fumaba durante el embarazo. El 76,58% lo hizo durante todo

el embarazo y el 19,19% sólo durante el primer trimestre. Es decir, únicamente el 19,19% abandonó el hábito durante el embarazo⁶.

En la **Figura 1** vemos cómo en dicho estudio la mayor proporción de mujeres fumadoras durante el embarazo correspondía a las madres menores de 20 años (40,84%). La frecuencia del consumo de tabaco desciende a medida que aumenta la edad, hasta el grupo de mujeres mayores de 40 años (24,73% de fumadoras)⁶.

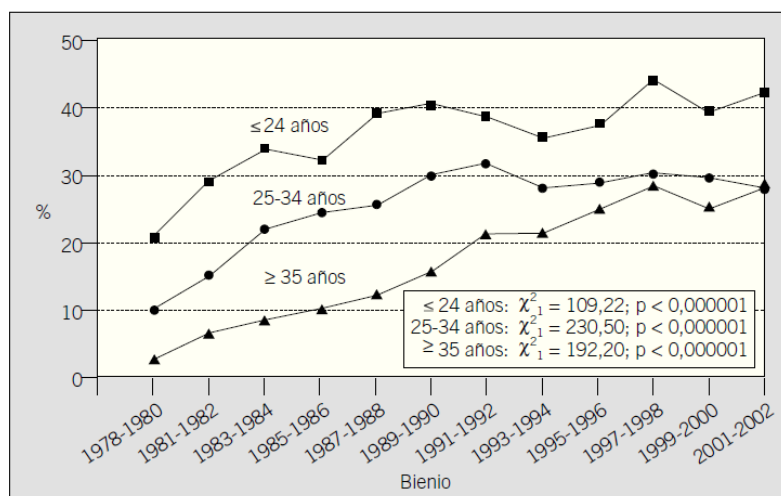
Figura 1. Porcentaje de madres fumadoras en función de la edad.



Tomado de: Martínez et al, 2005.

En la **Figura 2** se aprecia cómo ha ido variando la distribución de gestantes fumadoras en función de la edad a lo largo de los años. Se observa que el grupo con mayor proporción de madres fumadoras es aquel que incluye a las madres más jóvenes, menores de 25 años. En cambio, el grupo de madres de 35 años o más tiene la menor tasa de madres fumadoras, salvo en el año 2001, donde se iguala al grupo de madres de edad comprendida entre los 25 y 34 años⁶.

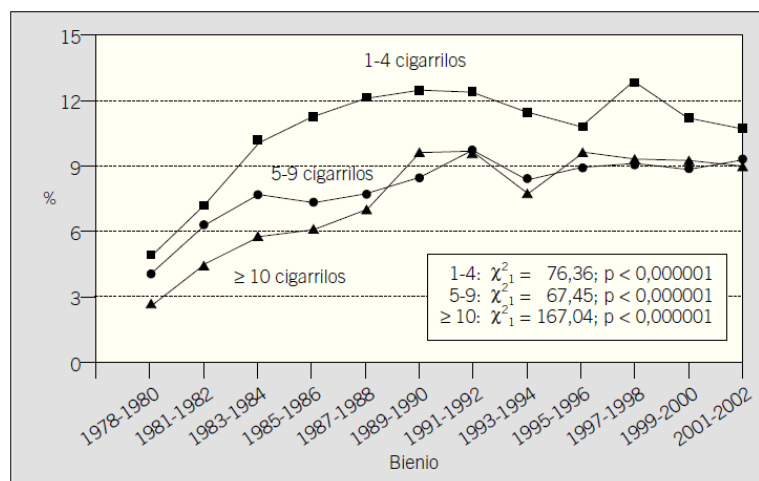
Figura 2. Distribución por intervalos de edad materna de las madres que fumaron durante el embarazo.



Tomado de: Martínez et al, 2005.

Con respecto a la cantidad de cigarrillos que fumaban, el 40,46% de las gestantes fumadoras consumía menos de 5 cigarrillos al día. La **Figura 3**, muestra la prevalencia bienal de madres fumadoras en función del número de cigarrillos que consumían diariamente⁶.

Figura 3. Prevalencia bienal de madres fumadoras en grupos según el consumo de cigarrillos diarios.

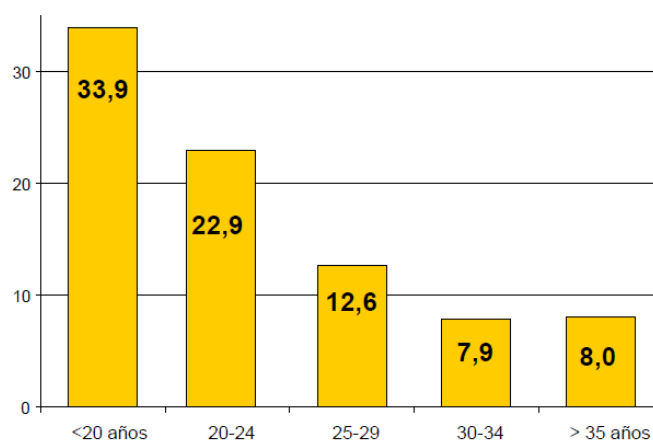


Tomado de: Martínez et al, 2005.

Además, se advirtió una menor frecuencia de fumadoras en los diferentes grupos étnicos en comparación al grupo de mujeres blancas. Por último, las mujeres fumadoras consumían otras drogas con una frecuencia 20 veces superior a las del grupo que no fumaba (0,63% frente al 0,03%). En el País Vasco, el 26,81% de las gestantes fumaban durante el embarazo⁶.

Posteriormente a este estudio, en el año 2008 se observó que en España el grupo más prevalente de fumadoras fue el de las menores de 20 años, con una tendencia descendente hasta los grupos de mujeres de más de 30 años⁷ (**Figura 4**).

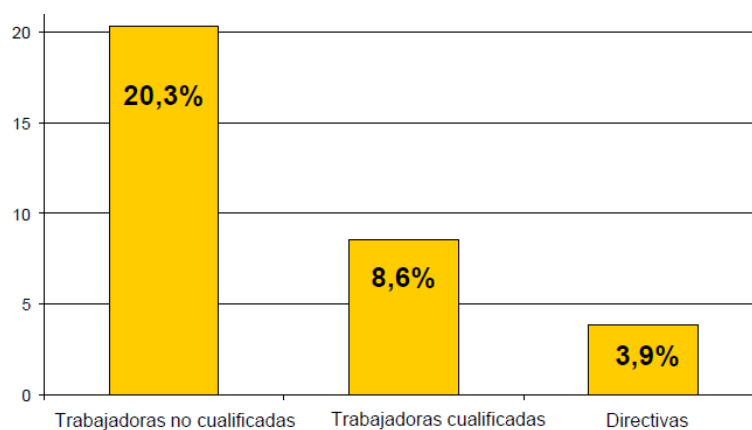
Figura 4. Porcentaje de embarazadas que fuman en función de la edad



Tomado de: García R, 2014.

Por otra parte, se apreció que la prevalencia de fumadoras era muy superior en el grupo de trabajadoras no cualificadas que en el grupo de trabajadoras cualificadas o directivas⁷ (**Figura 5**).

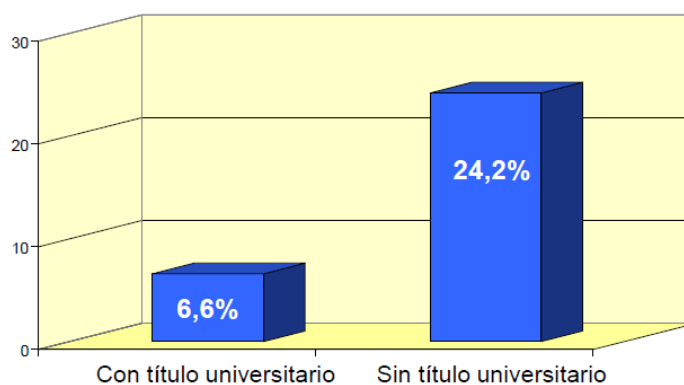
Figura 5. Porcentaje de embarazadas que fuman en función del puesto de trabajo



Tomado de: García R, 2014.

También se ha podido comprobar que la prevalencia de fumadoras es muy superior en mujeres sin títulos universitarios frente a las mujeres que tenían títulos universitarios⁷ (Figura 6).

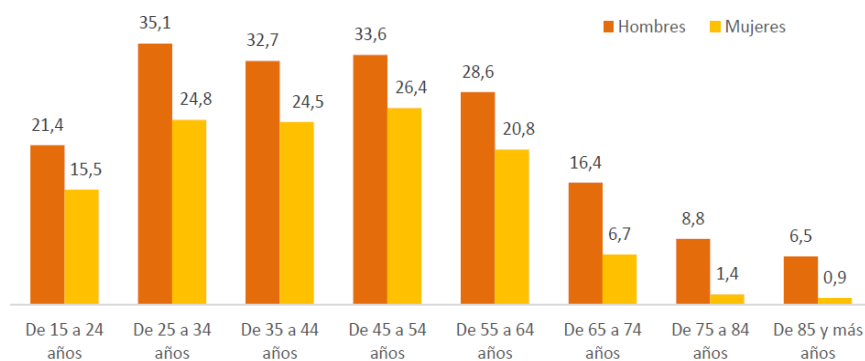
Figura 6. Porcentaje de embarazadas que fuman durante todo el embarazo en función del nivel de estudios



Tomado de: García R, 2014.

Por último, en el año 2014 en España, el porcentaje de fumadores diarios (23,0%) descendió respecto a 2009 (26,2%). Cabe reseñar que el 18,5% de los jóvenes de 15 a 24 años fumaba a diario. En el grupo de mujeres, el porcentaje de fumadoras diarias fue del 18,6%, pero en este caso se alcanzó el máximo en el grupo de mujeres entre 45 a 54 años (26,4%). No hay motivos para pensar que la distribución de fumadoras en el grupo de mujeres embarazadas sea muy diferente a la de la población general⁸. (**Figura 7**).

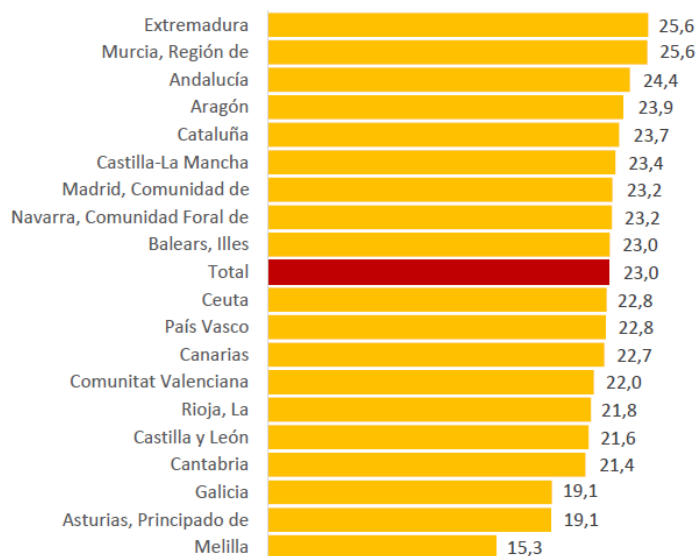
Figura 7. Porcentaje de fumadores diarios en función del sexo y la edad.



Tomado de: Instituto Nacional de Estadística, 2015.

En la **Figura 8** podemos observar, en datos del Instituto Nacional de Estadística, el porcentaje de fumadores diarios por comunidades (y ciudades) autónomas. En el País Vasco el 22,8% de la población es fumadora, por debajo de la media nacional que se sitúa en el 23%⁸.

Figura 8. Porcentaje de fumadores diarios por comunidades (y ciudades) autónomas.



Tomado de: Instituto Nacional de Estadística, 2015.

En el ámbito internacional, varios estudios realizados en EEUU afirman que el riesgo de fumar durante el embarazo está aumentado en grupos con estatus socio-económicos bajos, independientemente de la raza. Es más frecuente que las mujeres que fuman durante el embarazo no estén casadas. Además, las mujeres que han recibido educación únicamente hasta el instituto son más propensas a fumar durante el embarazo. En el grupo de mujeres fumadoras hay más riesgo de que asocien consumo de alcohol y otras drogas durante el embarazo⁴.

En un reciente estudio realizado en 2016 en Reikiavik, la mujer fumadora es más joven, con estatus social más bajo, sin pareja o con una relación inestable y con peor salud mental⁹.

En Dublín, se determinó que fumar durante el embarazo está fuertemente asociado con la pobreza, nivel educacional bajo, pobre apoyo social y estrés psicológico¹⁰.

En 2010 en la Unión Europea, la tasa de fumadoras durante el embarazo oscilaba entre un 5-19%¹¹.

Con respecto a la proporción de mujeres que dejan de fumar a lo largo del embarazo, en un estudio en Ohio entre 2006 y 2012 se vio que de las 927.424 mujeres analizadas, solo el 10% dejaban de fumar en el primer trimestre y el 4% en el segundo¹². En Finlandia se realizó en 2010 un estudio en el que sólo el 2,7% de las mujeres dejaron de fumar durante el primer trimestre de embarazo¹¹.

Se ha demostrado que existe una infradeclaración por parte de las mujeres embarazadas del consumo de tabaco durante la gestación debido a la fuerte presión social en contra del tabaco. Por eso, la utilización de biomarcadores en muestras biológicas podría aumentar la detección de exposición al tabaco en las mujeres embarazadas. Se está empleando cada vez más la detección de cotinina, metabolito de la nicotina. La cotinina se encuentra en orina, sangre y saliva durante los siguientes 5 días después del consumo de tabaco. Es muy específica, tiene una ventana de estudio del consumo reciente y se correlaciona muy bien con la determinación de referencia del consumo crónico cuando la medimos en cabello materno, ya que, cada centímetro de pelo a partir del cuero cabelludo es equivalente retrospectivamente a un periodo de tiempo de un mes. La determinación de cotinina permite, además de definir si la mujer es fumadora o no, diferenciar entre mujeres no fumadoras expuestas pasivamente al tabaco y no expuestas^{1, 2}.

Con respecto a las técnicas para dejar de fumar durante el embarazo se ha visto que la farmacoterapia con parche o chicle de nicotina aumenta el abandono del hábito tabáquico con respecto a aquellas mujeres que no usan terapias farmacológicas para intentar dejarlo. Dentro de las estrategias para dejar de fumar, uno de los pilares fundamentales es el apoyo y recomendación por parte de los médicos. Hay que informar acerca de los riesgos de fumar para el paciente y el feto de tal forma que la paciente lo entienda, hay que resolver todas sus dudas y apoyar a la paciente en todo momento. Dentro de las técnicas farmacológicas, la terapia con nicotina es de primera línea para abandonar el hábito durante el embarazo. Los niveles de nicotina en sangre con esta terapia son menores que los alcanzados con el hábito tabáquico. Además, esta terapia evita la exposición a todos los tóxicos que contiene el tabaco².

Otros tratamientos como el Bupropion o la Vareniclina no se recomiendan en las embarazadas que desean abandonar el hábito tabáquico, ya sea por sus efectos adversos

o porque no se han realizado estudios suficientes en gestantes para demostrar su beneficio terapéutico².

2.2. FISIOPATOLOGÍA

La sustancia más tóxica y ampliamente usada a la que está expuesta la mujer embarazada es el humo del cigarrillo. Se han observado múltiples mecanismos que explican los efectos adversos del tabaco asociados al embarazo².

Fumar durante el embarazo provoca defectos en la oxigenación fetal. Estudios en las placentas de mujeres fumadoras han mostrado cambios estructurales, incluyendo reducción del volumen capilar y aumento del grosor de las vellosidades placentarias, con presencia de necrosis, fibrosis e infartos retroplacentarios. Estos factores, pueden contribuir a un intercambio de gas anormal en la placenta^{2, 13}.

Los componentes perjudiciales más importantes del humo del tabaco son la nicotina y el monóxido de carbono, y ambos atraviesan la placenta¹⁴.

2.2.1. Nicotina

La nicotina es el principal alcaloide del tabaco y es el responsable de la mayoría de los efectos farmacodinámicos del humo del cigarrillo. Se absorbe desde el tracto respiratorio y la mucosa bucal, distribuyéndose rápidamente a través de todo el organismo. La nicotina es un estimulante del sistema nervioso central y causa la liberación de catecolaminas desde la médula adrenal y las células nerviosas².

La nicotina actúa como agonista de los receptores nicotínicos en el sistema nervioso periférico y central, produciendo fases de acción estimulantes y depresoras en todos los ganglios autonómicos. Tiene acción en los quimiorreceptores del cuerpo aórtico y carotídeo, originando vasoconstricción refleja, taquicardia, elevación de la presión arterial y estimulación de la respiración. El estímulo de los ganglios simpáticos y de la médula adrenal produce liberación de catecolamina, lo que origina un efecto simpaticomimético directo en el corazón. En concentraciones bajas, estimula ciertos quimiorreceptores en la circulación pulmonar y coronaria, dando lugar a bradicardia e hipotensión reflejas¹⁵.

Esta liberación de catecolaminas actúa en el sistema cardiovascular, provoca taquicardia, vasoconstricción periférica y reducción del flujo sanguíneo placentario. Esto implica una disminución de la nutrición y la oxigenación fetal^{1, 13, 16}. La nicotina ha sido implicada como causante de serios efectos adversos en el feto atribuibles a insuficiencia placentaria debido a la disminución de la perfusión del espacio intervelloso^{2, 5}.

La evidencia científica ha demostrado que la nicotina puede alterar el neurodesarrollo normal del recién nacido y del niño al menos durante los primeros años de vida. La exposición en el útero a los productos del tabaco del consumo materno induce síntomas de abstinencia neonatal de la nicotina. Clínicamente se caracteriza por un inicio precoz (en las primeras 12 o 24 horas de vida), ya que el parto interrumpe la exposición continuada a la nicotina, con síntomas leves y de corta duración, que en general no precisan tratamiento sintomático y que ceden rápidamente en las 36 horas siguientes¹.

Posteriormente al nacimiento, el lactante puede seguir recibiendo nicotina a través de la leche materna, pudiendo ocasionar irritabilidad, llanto e insomnio, así como vómitos, diarrea y problemas circulatorios o taquicardia^{1, 13}. La nicotina también puede pasar directamente por vía inhalatoria si los padres fuman en el entorno en el que el niño respira¹.

2.2.2. Monóxido de carbono

Las mujeres expuestas al humo del tabaco pueden tener valores de hemoglobina más elevados que las mujeres no expuestas sin que esta hemoglobina sea funcional, al estar unida con el monóxido de carbono¹⁷.

Uno de los efectos adversos principales en mujeres embarazadas fumadoras es la hipoxia fetal. Esto es debido a un déficit en el aporte de oxígeno, ya que el monóxido de carbono se une a la hemoglobina y desplaza al oxígeno de su lugar de transporte. El monóxido de carbono se une a los grupos Hemo de forma muy fuerte y estable, formando moléculas de carboxihemoglobina con una nula capacidad oxigenadora. La carboxihemoglobina se elimina lentamente de la circulación fetal y disminuye la oxigenación tisular por inhibición competitiva con la oxihemoglobina².

La afinidad del monóxido de carbono por la hemoglobina es cerca de 300 veces más alta que la del oxígeno, elevándose los niveles de carboxihemoglobina fetal hasta un 10-15 % del total de la hemoglobina circulante. Los niveles de carboxihemoglobina aumentan de forma directamente proporcional a la cantidad de cigarrillos fumados por la madre⁵.

Esto tiene múltiples efectos en el transporte de oxígeno sistémico y fetal ya que reduce el aporte de oxígeno al feto^{2, 13}. La exposición al monóxido de carbono es una causa bien establecida de desarrollo cerebral anormal y de crecimiento intrauterino retardado¹.

2.2.3. Otras sustancias

Aparte de la nicotina y el monóxido de carbono, fumar expone a la madre y al feto a múltiples toxinas. Se han encontrado más de 2500 sustancias tóxicas en cigarrillos, como el amonio, hidrocarburos aromáticos policíclicos, ácido cianhídrico, cloruro de vinilo, cadmio, óxidos de nitrógeno y diversos carcinógenos^{1, 2}.

Entre las innumerables toxinas presentes en el tabaco destacan el óxido nítrico, que forma metahemoglobina; y las cianidas, que forman cianometahemoglobina, siendo ambos productos incapaces de transportar oxígeno, por lo que pueden agravar la hipoxia fetal y placentaria⁵.

Esta exposición a toxinas puede causar daño directo al material genético y a las células tanto de la madre como del feto. Un estudio comparó la inestabilidad cromosómica de los amniocitos de fumadoras y no fumadoras, y se detectó un aumento de incidencia de anomalías cromosómicas estructurales en las mujeres que fumaban de forma regular (12% versus 3,5% respectivamente). La mayoría de estas anomalías fueron el resultado de deleciones o translocaciones, y muchas se localizaron en la región 11q23, asociada con enfermedades hematológicas malignas².

Además, si están presentes ciertas predisposiciones genéticas, los efectos adversos se multiplican. En un estudio de 2012, se ha visto que los cambios en la metilación de una serie de genes (citocromo P450 1A1, AHRR y GFI1) son más frecuentes en los hijos de las madres que han consumido tabaco durante el embarazo. Estos genes toman

un papel importante en la vía de señalización del receptor de hidrocarburos de arilo, que controla el aclaramiento y detoxificación de los componentes tóxicos del tabaco⁴.

Por otra parte, el humo del cigarrillo contiene distintos tipos de alquitrán, especialmente el benzopireno, que al igual que el monóxido de carbono se produce durante la combustión del tabaco, estos también son carcinógenos y se asocian con la mayoría de los cánceres de pulmón⁵.

La placenta es una fuente importante de hormonas, agentes pro-oxidativos y enzimas antioxidantes. Varios estudios concluyeron que fumar durante el embarazo altera el equilibrio entre el sistema oxidante y antioxidante, causando aumento del estrés oxidativo y de la peroxidación lipídica. Fumar durante el embarazo aumenta el daño de radicales libres al feto al igual que a la madre⁴.

En un estudio de 2012, investigando la relación entre fumar cigarrillos y el sistema inmune materno, se concluyó que las madres que fuman durante el embarazo tienen una alteración local y sistémica del sistema inmune. Las mujeres fumadoras tienen más células natural-killer y macrófagos inflamatorios localmente. Acorde al estudio, las madres que habían fumado tenían porcentajes inferiores de células T reguladoras, que las madres que no habían fumado durante el embarazo⁴.

Se ha postulado en varias oportunidades que la placenta posee la capacidad de metabolizar las sustancias tóxicas del tabaco, pero esto no ha podido ser confirmado aún. Incluso se ha demostrado recientemente que varios metabolitos provenientes del tabaco se encuentran en sangre y orina del recién nacido en sus primeros controles¹.

2.3. VARIABLES OBSTETRICAS Y PERINATALES ASOCIADAS AL TABAQUISMO DURANTE EL EMBARAZO

Hay múltiples variables obstétricas y perinatales que se ven alteradas en función del hábito tabáquico de la mujer gestante. El consumo de tabaco durante la gestación se reconoce en la actualidad como un factor de riesgo para el curso del embarazo, el parto y para el recién nacido.

Una de las asociaciones más estudiadas es la relación existente entre fumar durante el embarazo y el bajo peso al nacer^{2, 12, 15, 18, 19, 20}. Se ha relacionado también con el

crecimiento intrauterino retardado^{2, 10} y el feto pequeño para la edad gestacional^{2, 21, 22, 23}.

Además, múltiples estudios defienden la asociación con el parto pretérmino y la consiguiente prematuridad del recién nacido^{2, 4, 14, 20, 21, 23, 24}. Asimismo, se ha asociado con un incremento de rotura prematura de membranas^{2, 14, 15, 25}. También es bien conocida la relación con las alteraciones placentarias. Múltiples estudios reconocen una asociación con el desprendimiento prematuro de placenta y con la placenta previa^{2, 14, 15, 24, 25, 26}. Otra asociación descrita es la relacionada con un aumento de embarazos ectópicos^{2, 15, 25}. En otros estudios, se ha descrito la asociación entre el hábito tabáquico y el aumento de recién nacidos con un test de Apgar patológico en el primer minuto de vida²¹.

Se han descrito también asociaciones importantes con pérdidas fetales o neonatales. Entre ellos, destacan una mayor tasa abortos o muertes fetales^{2, 4, 24, 27}, de síndrome de muerte súbita del lactante^{2, 14, 15, 24} y de mortalidad perinatal^{2, 14, 20, 21, 27}.

Igualmente, fumar durante el embarazo se correlaciona con un aumento de enfermedades respiratorias en la infancia^{2, 24, 28}. También hay un aumento de la incidencia de malformaciones congénitas^{2, 4, 14, 20} entre las que destaca el labio leporino^{2, 29}.

Por último, comentar que se ha descrito una asociación entre el hábito tabáquico y el descenso del riesgo de preeclampsia^{2, 15, 21, 25}.

3. OBJETIVOS

El consumo de tabaco durante el embarazo es la mayor causa prevenible de efectos adversos tanto para la madre como para el futuro bebé. Fumar durante este periodo causa múltiples complicaciones obstétricas, fetales y a lo largo de la vida del recién nacido.

A pesar de que la mayoría de la población española conoce los efectos adversos y lo perjudicial que es el tabaco, un porcentaje considerable de las mujeres en edad fértil siguen fumando.

El objetivo de este trabajo consiste en analizar los resultados perinatales de las gestantes que han dado a luz en los últimos cinco años en los Hospitales de la red de

Osakidetza donde se realiza el cribado prenatal del primer trimestre, y estudiar si hay relación entre los eventos perinatales adversos y el consumo de tabaco durante la gestación.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para llevar a cabo esta investigación, se ha realizado en primer lugar una búsqueda bibliográfica en diferentes plataformas de contenido científico: UpToDate, PubMed, la biblioteca Cochrane y Medes. Para realizar la búsqueda se han utilizado los términos “pregnancy”, “perinatal outcome”, “smoking” o “tobacco” entre otros, con múltiples combinaciones. Se han seleccionado los artículos más recientes y con mayor índice de impacto, tanto en inglés, como en castellano. Finalmente, se ha realizado una lectura detallada analizando los aspectos más relevantes de cada artículo.

A continuación, se ha analizado la base de datos anonimizada proporcionada por el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Cruces. En esta base se incluyen 73.651 mujeres que dieron a luz en los Hospitales de Osakidetza donde se realiza el cribado prenatal del primer trimestre entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2015. Se han analizado variables de la madre, del recién nacido y eventos perinatales. Posteriormente, se han comparado las variables entre el grupo de mujeres que fuman durante el primer trimestre de la gestación frente a las mujeres que no fumaron durante dicho periodo. Una vez obtenidos los resultados de cada variable, se han comparado con los resultados analizados en la bibliografía estudiada.

Para el estudio estadístico se ha empleado el paquete estadístico SPSS® de IBM® Statistics, versión 24.

En todas las variables estudiadas se han podido usar test paramétricos debido al gran tamaño muestral del que disponíamos. En el caso de las variables cuantitativas, se compararon los valores medios de las variables entre dos grupos mediante la prueba paramétrica de t de Student para grupos independientes.

Para las variables cualitativas se compararon las proporciones de ambos grupos mediante la prueba Chi-Cuadrado para tablas de contingencia. Como parámetro de asociación se empleó el Odds Ratio (OR) con un intervalo de confianza del 95% (IC95%).

En todas las pruebas estadísticas se han considerado valores significativos aquellos cuyo nivel de confianza fue superior al 95%, es decir, un error alfa inferior a 0,05 ($p < 0,05$).

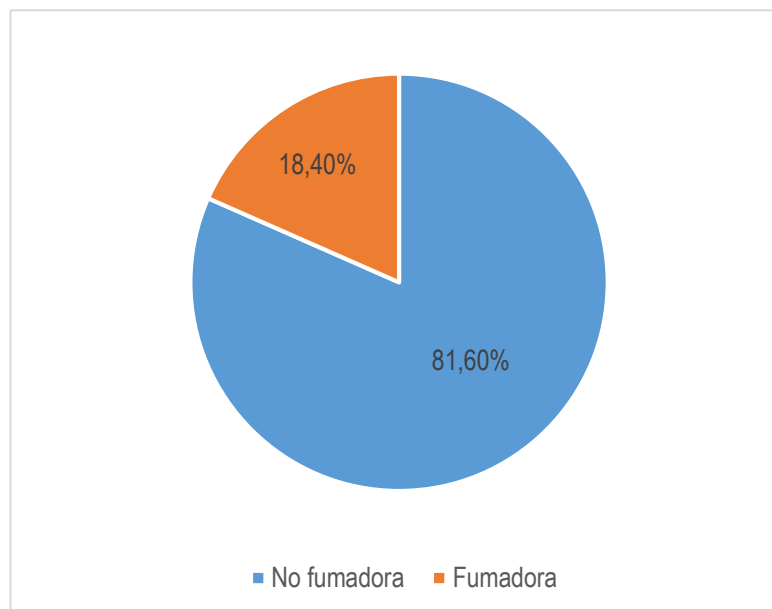
5. RESULTADOS

5.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

En el estudio, partimos de una muestra de 73.651 mujeres, registradas en los Hospitales de Osakidetza donde se realiza el cribado del primer trimestre entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2015.

De las 73.651 gestantes de la muestra, 13.534 (18,4%) fumaban durante el primer trimestre del embarazo, frente a las 60.117 (81,6%) que no lo hacían (**Figura 9**).

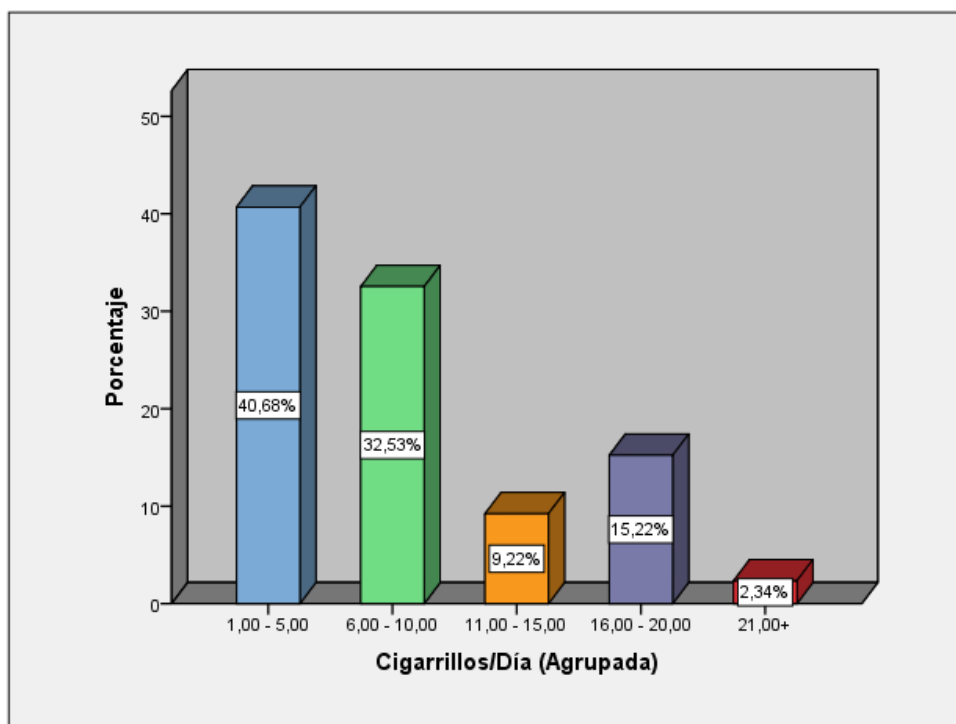
Figura 9. Porcentaje de gestantes que fumaban durante el primer trimestre de embarazo.



5.1.1. Cantidad de cigarrillos fumados

Respecto a la cantidad de cigarrillos consumidos diariamente, en 13.475 mujeres (99,56% de las gestantes fumadoras) disponemos del número de cigarrillos que refieren consumir. Se hicieron grupos en relación al número de cigarrillos consumidos al día con los siguientes resultados: el 40,68% fumaba entre 1 y 5 cigarrillos al día; el 32,53% fumaba entre 6 y 10 cigarrillos al día; el 9,22% fumaba entre 11 y 15 cigarrillos al día; el 15,22% fumaba entre 16 y 20 cigarrillos al día; y por último, el 2,34% fumaba más de 20 cigarrillos diarios. Es decir, la mayor parte de las gestantes fumadoras (40,68%) fumaban entre 1 y 5 cigarrillos cada día, seguido del grupo de gestantes que fumaban entre 6 y 10 cigarrillos al día (32,53%) (**Figura 10**).

Figura 10. Distribución de la cantidad de cigarrillos fumados al día por las gestantes.

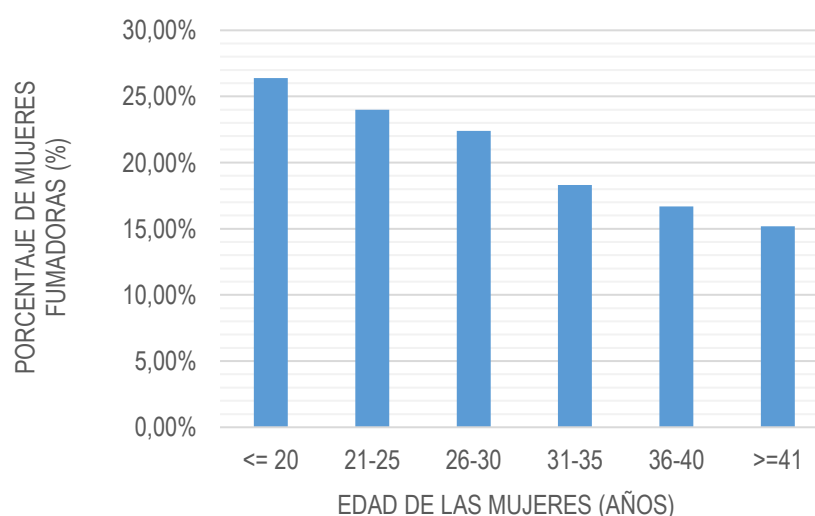


5.1.2. Edad

La edad media de las mujeres de nuestra muestra fue de 34,3 años, con una mediana de 35 años y moda de 35 años. La más joven tenía 15 años y la de más edad, 53 años. Dentro del grupo de fumadoras, la media de edad fue de $33,67 \pm 4,75$ años y dentro del grupo de no fumadoras la media fue de $34,45 \pm 5,01$ años ($t=17,03$; $p=0,001$).

Se dividió a las mujeres en 6 grupos de edad para estudiar la prevalencia del tabaco en dichos grupos y los resultados fueron los siguientes: en el grupo de mujeres de 20 años o menos, la prevalencia de fumadoras fue del 26,4%; en el grupo de mujeres comprendido entre los 21 y 25 años, la prevalencia de fumadoras fue del 24,0%; en el grupo de mujeres comprendido entre los 26 y 30 años, la prevalencia de fumadoras fue del 22,4%; en el grupo de mujeres comprendido entre los 31 y 35 años, la prevalencia de fumadoras fue del 18,3%; en el grupo de mujeres comprendido entre los 36 y 40 años, la prevalencia de fumadoras fue del 16,7%; y por último, en el grupo de mujeres de más de 40 años, la prevalencia de fumadoras fue del 15,2%. Es decir, la mayor proporción de fumadoras se observó en las mujeres con 20 años o menos, donde se alcanza una prevalencia de fumadoras del 26,4%. Esta prevalencia disminuyó a medida que aumentaba la edad de la mujer gestante, siendo del 15,2% en las mujeres mayores de 41 años (**Figura 11**).

Figura 11. Porcentaje de gestantes fumadoras en función de la edad.



5.1.3. Paridad

A continuación, se estudió el número de hijos previos que habían tenido las gestantes tanto en el grupo de fumadoras como en el de no fumadoras. La media de hijos previos en el grupo de fumadoras fue de $0,43 \pm 0,61$. En el grupo de no fumadoras la media de hijos previos fue de $0,54 \pm 0,72$ ($t=13,16$; $p=0,001$).

La mayoría de mujeres que dieron a luz en ambos grupos no tenían hijos previos, ya que el 65,89% de las mujeres fumadoras y el 57,71% de las mujeres no fumadoras eran primíparas ($p=0,0001$; OR 1,42; IC 95% 1,36-1,47). (**Tabla 1**).

Tabla 1. Paridad de las gestantes en función del hábito tabáquico.

Número de hijos previos	Fumadoras % (n)	No fumadoras % (n)
Primíparas	65,89 % (8.918)	57,71 % (34.693)
≥ 1 hijo previo	34,11 % (4.616)	42,29 % (25.424)

5.1.4. Peso de la embarazada

Se comparó el peso de la embarazada antes de la gestación en ambos grupos de mujeres y el resultado fue de 64,71 kg de media tanto para el grupo de fumadoras como el de no fumadoras. La desviación estándar fue de 12,88 kg en el grupo de fumadoras y de 12,23 kg en el grupo de no fumadoras ($t=-0,021$; $p=0,983$).

Se apreció un ligero aumento del número de mujeres fumadoras en los extremos del peso registrados, es decir la prevalencia fue ligeramente mayor en los grupos de <50 kg y >90 kg. En concreto en el grupo de mujeres de <50 kg el 7,7% fueron fumadoras frente al 6,4% que no lo fueron. En el grupo de mujeres de >90 kg el 4,7% fueron fumadoras y el 4,1% no lo fueron.

5.1.5. Alcohol y otras drogas

En el grupo de gestantes fumadoras 3 mujeres fueron etiquetadas de consumidoras excesivas de alcohol y 20 eran usuarias de drogas. En el grupo de no fumadoras, 4 mujeres confesaron ser alcohólicas y sólo 1 ser consumidora de otras drogas. Juntando ambas variables, en el grupo de mujeres fumadoras hay 23 mujeres que consumen alcohol de forma crónica u otras drogas frente a 5 mujeres en el grupo de no fumadoras ($p < 0,0001$; OR 20,46; IC 95% 7,78-53,84).

5.2. VARIABLES OBSTÉTRICAS

5.2.1. Prematuridad

En primer lugar, se comparó la media de semanas de gestación en ambos grupos. En el grupo de fumadoras la media de semanas de gestación fue de $39,04 \pm 1,99$. En el grupo de no fumadoras la media de gestación fue de $39,08 \pm 1,92$. La diferencia observada fue estadísticamente significativa ($t=2,39$; $p=0,017$).

Posteriormente, se estudió la prevalencia de prematuridad en ambos grupos, definida como aquella gestación que dura menos de 37 semanas. En el grupo de fumadoras hubo 1.002 partos prematuros, frente a 12.532 que fueron a término. Es decir, el 7,40% de los partos fueron prematuros. En el grupo de no fumadoras hubo 3.993 casos de prematuridad y 56.124 fueron a término, es decir el 6,60% de los partos fueron prematuros ($p=0,0015$; OR: 1,12; IC 95% 1,05-1,21).

Al ser una de las variables más relacionadas con el tabaco, se dividió a las mujeres en 3 grupos: no fumadoras, fumadoras de <15 cigarrillos al día y fumadoras de 15 o más cigarrillos al día. Con estos 3 grupos hemos podido analizar si la cantidad de cigarrillos fumados afecta en la prematuridad.

En el grupo de fumadoras de <15 cigarrillos al día, la media de semanas de gestación fue de $39,08 \pm 1,97$, mientras que en el grupo de fumadoras de 15 o más cigarrillos al día la media fue de $38,92 \pm 2,07$ ($t=3,99$; $p=0,0001$).

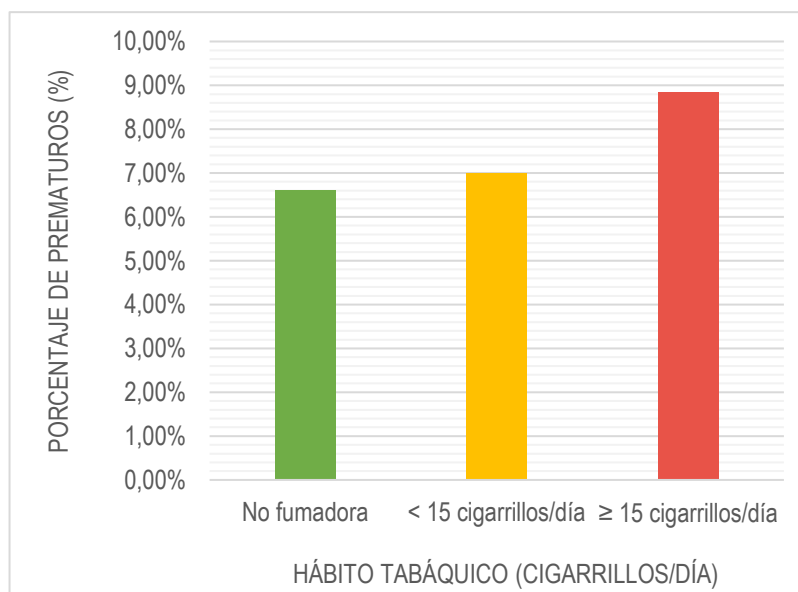
A continuación, estudiamos la proporción de prematuridad en los 3 grupos. En el grupo de fumadoras de <15 cigarrillos al día hubo un 7,01% de partos prematuros, mientras que en el grupo de fumadoras de 15 o más cigarrillos al día hubo un 8,83%. La

diferencia observada entre ambos grupos fue estadísticamente significativa ($p=0,0006$; OR 1,28; IC 95% 1,11-1,48). Se compararon ambos grupos de fumadoras con el grupo de no fumadoras y se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo de fumadoras de 15 o más cigarrillos al día ($p<0,0001$; OR 1,36; IC 95% 1,20-1,54), pero no hubo diferencias estadísticamente significativas con el grupo de fumadoras de menos de 15 cigarrillos al día ($p=0,17$; OR 1,06; IC 95% 0,98-1,15). (Tabla 2) (Figura 12).

Tabla 2. Efecto del número de cigarrillos fumados diariamente en las semanas de gestación.

	No fumadora	< 15 cigarrillos/día	≥ 15 cigarrillos/día
Semanas gestación (semanas)	39,08 ± 1,92	39,08 ± 1,97	38,92 ± 2,07
Prematuridad (%)	6,60%	7,00%	8,83%
	$p = 0,17$		$p = 0,0006$
	$p < 0,0001$		

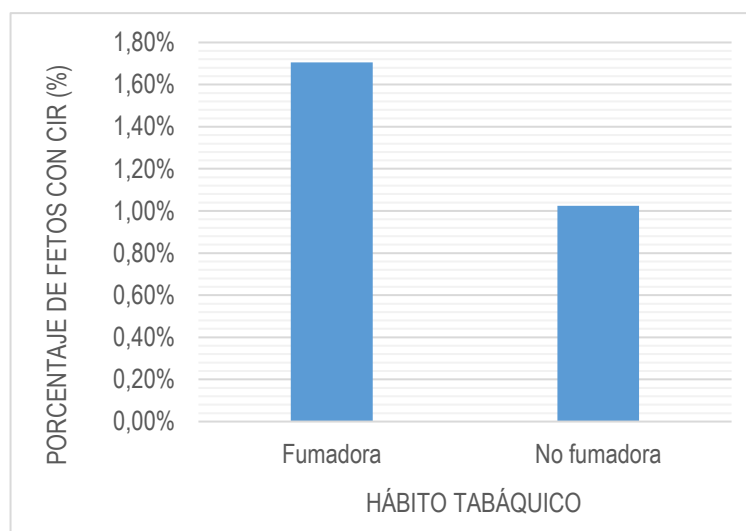
Figura 12. Porcentaje de prematuridad en función de la cantidad fumada diariamente.



5.2.2. Crecimiento intrauterino retardado (CIR)

En nuestra muestra, el 1,71% de las mujeres fumadoras presentaron fetos con CIR, frente al 1,02% en el caso de las no fumadoras ($p < 0,0001$; OR 1,68; IC 95% 1,44-1,95) (**Figura 13**).

Figura 13. Porcentaje de fetos con CIR en función del hábito tabáquico.



Hemos analizado los resultados de esta variable en función de la cantidad de cigarrillos consumidos por las embarazadas y hemos creado 3 grupos: no fumadoras, fumadoras de <15 cigarrillos al día y fumadoras de 15 o más cigarrillos al día.

En el grupo de fumadoras de <15 cigarrillos al día hubo un 1,43% de CIR, mientras que en el grupo de fumadoras de 15 o más cigarrillos al día hubo un 2,61%. La diferencia observada entre ambos grupos fue estadísticamente significativa ($p < 0,0001$; OR 1,85; IC 95% 1,40-2,42). Se compararon ambos grupos de fumadoras con el grupo de no fumadoras y se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo de fumadoras de 15 o más cigarrillos al día ($p < 0,0001$; OR 2,59; IC 95% 2,05-3,26) y también con el grupo de fumadoras de menos de 15 cigarrillos al día ($p = 0,0003$; OR 1,40; IC 95% 1,17-1,68) (**Tabla 3**).

Tabla 3. Porcentaje de fetos con CIR en función de la cantidad de cigarrillos consumidos.

	No fumadora	< 15 cigarrillos/día	≥ 15 cigarrillos/día
CIR (%)	1,02%	1,43%	2,61%
	p = 0,0003		p < 0,0001
	p < 0,0001		

5.2.3. Trastornos hipertensivos del embarazo

5.2.3.1. Preeclampsia

Se observó que el 0,37% de las mujeres fumadoras desarrollaron preeclampsia, frente al 0,54% de las mujeres no fumadoras (p=0,0296; OR: 0,72; IC 95% 0,53-0,97).

5.2.3.2. Eclampsia

Con respecto al desarrollo de eclampsia, el 0,05% de las mujeres fumadoras desarrollaron eclampsia, frente al 0,07% de las mujeres no fumadoras (p=0,425; OR: 0,72; IC 95% 0,32-1,61).

5.2.3.3. Hipertensión arterial

En la muestra el 1,20% de las mujeres fumadoras tuvo hipertensión arterial frente al 1,33% de las mujeres no fumadoras (p=0,23; OR: 0,90; IC 95% 0,76-1,06).

Cuando analizamos todos los trastornos hipertensivos juntos, observamos que en el grupo de fumadoras el 1,62% de las mujeres tuvo algún tipo de trastorno hipertensivo, frente al 1,93% de las mujeres no fumadoras (p=0,02; OR 0,85; IC 95% 0,73-0,98).

5.2.4. Hemorragias del III trimestre

5.2.4.1. Placenta previa

El 0,34% de las mujeres fumadoras tuvieron una placenta previa durante la gestación, frente al 0,33% de las mujeres que no fumaron (p=0,838; OR 1,03; IC 95% 0,75-1,42).

5.2.4.2. Desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPNI)

Con respecto al DPPNI el 0,13% de las mujeres fumadoras presentaron un DPPNI, frente al 0,10% de las mujeres que no fumaron ($p=0,95$; OR 1,29; IC 95% 0,76-2,18).

En esta variable también hemos estudiado los resultados en función de la cantidad de cigarrillos consumidos por las embarazadas creando 3 grupos: no fumadoras, fumadoras de <15 cigarrillos al día y fumadoras de 15 o más cigarrillos al día. Con estos 3 grupos hemos podido analizar si la cantidad de cigarrillos fumados afecta al DPPNI.

En el grupo de fumadoras de <15 cigarrillos al día hubo un 0,08% de DPPNI, mientras que en el grupo de fumadoras de 15 o más cigarrillos al día hubo un 0,28%. La diferencia observada entre ambos grupos fue estadísticamente significativa ($p=0,013$; OR 3,24; IC 95% 1,28-8,16). Se compararon ambos grupos de fumadoras con el grupo de no fumadoras y se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo de fumadoras de 15 o más cigarrillos al día ($p=0,0046$; OR 2,75; IC 95% 1,36-5,53), pero no hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de fumadoras de menos de 15 cigarrillos al día con respecto a las no fumadoras ($p=0,65$; OR 0,85; IC 95% 0,42-1,71). (**Tabla 4**).

Tabla 4. Porcentaje de DPPNI en función del número de cigarros fumados diariamente.

	No fumadora	< 15 cigarrillos/día	≥ 15 cigarrillos/día
DPPNI (%)	0,103%	0,087%	0,283%
		$p = 0,65$	$p = 0,013$
		$p = 0,0046$	

5.2.5. Anemia

Se registró cuántas mujeres tuvieron una anemia de <10 gramos de hemoglobina durante el embarazo. En el grupo de fumadoras, el 0,14% de las mujeres tuvieron anemia por debajo de 10 gramos y en el grupo de no fumadoras el 0,11% ($p=0,37$; OR 1,26; IC 95% 0,75-2,09).

5.2.6. Embarazo múltiple

Se incluyen dentro de la variable embarazo múltiple a toda aquella gestación con 2 o más fetos. Con respecto a esta variable, el 4,90% de las no fumadoras presentaron embarazo múltiple, en comparación con el 4,30% de las fumadoras que lo presentaron ($p=0,0037$; OR: 0,87; IC 95% 0,79-0,96).

5.2.7. Líquido amniótico teñido

En nuestra muestra, el 12,52% de los partos de mujeres fumadoras presentaron líquido amniótico teñido, frente al 11,05% de los partos de las mujeres no fumadoras ($p<0,0001$; OR: 1,15; IC 95% 1,09-1,22).

5.2.8. Oligoamnios

En nuestro estudio el 2,70% de las mujeres fumadoras presentaron oligoamnios, frente al 2,10% de las mujeres no fumadoras ($p<0,0001$; OR: 1,30; IC 95%: 1,15-1,46).

5.2.9. Ganancia insuficiente de peso

En nuestra muestra el 0,23% de las mujeres fumadoras ganaron menos peso del esperado durante la gestación, mientras que en el grupo de no fumadoras esto ocurrió en un 0,21% de las madres ($p=0,71$; OR 1,07; IC 95% 0,72-1,59).

5.2.10. Parto instrumental

Se analizó si hubo más casos de partos instrumentales en alguno de los grupos. Se considera parto instrumental todo aquel en el que se intervenga en algún momento del mismo con ventosa, espátulas, fórceps o cualquier combinación de ellos. En el grupo de fumadoras hubo un 24,71% de partos instrumentales frente a un 75,29% de partos eutócicos. En el grupo de no fumadoras el 21,61% de los partos fueron instrumentales y un 78,39% fueron eutócicos ($p<0,0001$; OR: 1,19; IC 95% 1,14-1,25).

5.2.11. Cesárea

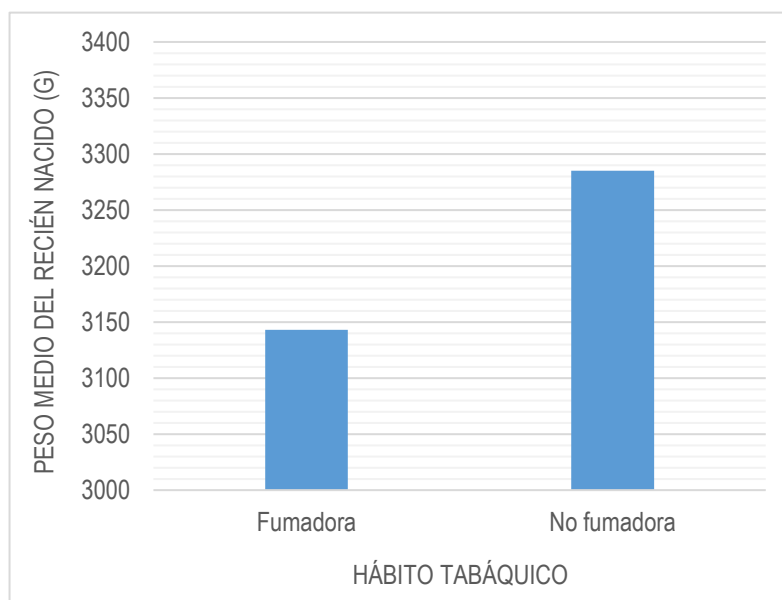
Se realizó cesárea en el 14,47% de las mujeres fumadoras y en el 13,33% de las mujeres no fumadoras ($p=0,0005$; OR: 1,10; IC 95%: 1,04-1,16).

5.3. VARIABLES NEONATALES

5.3.1. Peso del recién nacido y bajo peso al nacer

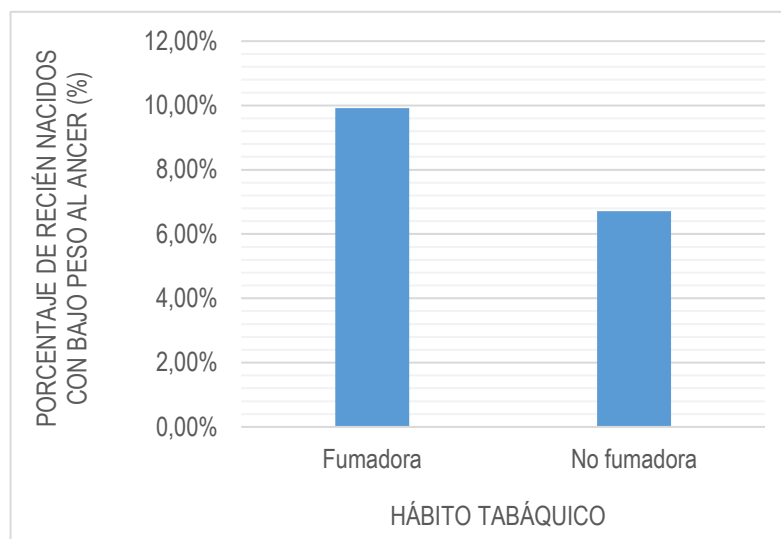
El peso medio del recién nacido en las mujeres fumadoras fue de 3.143 ± 552 gramos. En el grupo de no fumadoras la media de peso fue de 3.285 ± 544 gramos ($t=27,13$; $p<0,0001$) (**Figura 14**).

Figura 14. Peso medio en gramos del recién nacido en función del hábito tabáquico de las gestantes.



A continuación, se estudió el riesgo para el recién nacido de tener bajo peso al nacer. Se considera bajo peso al nacer, aquel por debajo de los 2.500 gramos. Nuestros resultados muestran que el 9,92% de los recién nacidos de madres fumadoras tuvieron bajo peso al nacer, frente al 6,67% de los nacidos de madres no fumadoras ($p<0,0001$; OR: 1,54; IC 95%: 1,44-1,64) (**Figura 15**).

Figura 15. Porcentaje de recién nacidos con bajo peso al nacer en función del hábito tabáquico.



Al ser una de las variables más relacionadas con el tabaco, hemos dividido a las mujeres en 3 grupos: no fumadoras, fumadoras de <15 cigarrillos al día y fumadoras de 15 o más cigarrillos al día. Con estos 3 grupos hemos podido analizar si la cantidad de cigarrillos fumados afecta al peso en el nacimiento.

En el grupo de fumadoras de <15 cigarrillos al día la media de peso del RN fue de 3.162 ± 545 gramos, mientras que en el grupo de fumadoras de 15 o más cigarrillos al día la media fue de 3.082 ± 571 gramos ($t=7,17$; $p=0,0001$).

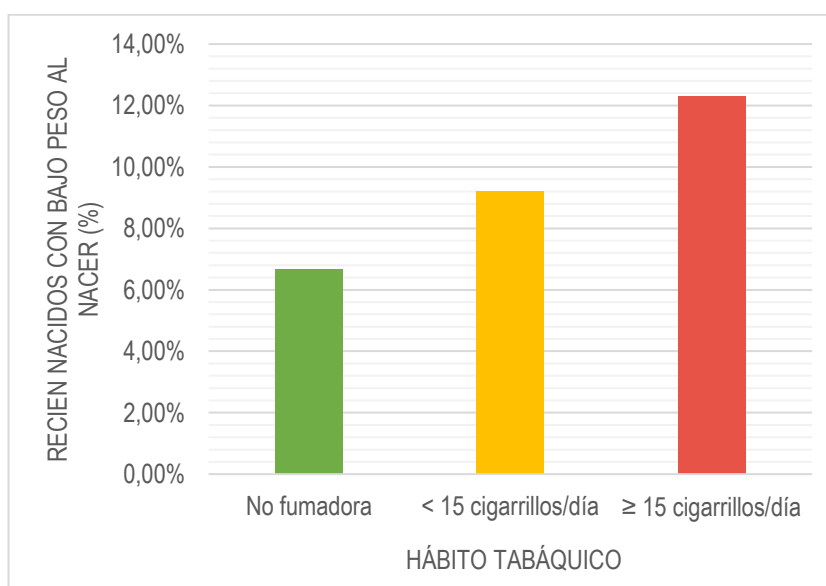
A continuación se analizó la proporción de bajo peso al nacer en los 3 grupos. En el grupo de fumadoras de <15 cigarrillos al día hubo un 9,21% de RN con bajo peso al nacer, mientras que en el grupo de fumadoras de 15 o más cigarrillos al día hubo un 12,29%. La diferencia observada entre ambos grupos fue estadísticamente significativa ($p<0,0001$; OR 1,38; IC 95% 1,22-1,56). Se compararon ambos grupos de fumadoras con el grupo de no fumadoras y se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo de fumadoras de 15 o más cigarrillos al día ($p<0,0001$; OR 1,96; IC 95% 1,75-2,19), y también con el grupo de fumadoras de menos de 15 cigarrillos al día ($p<0,0001$; OR 1,42; IC 95% 1,32-1,53). **(Tabla 5) (Figura 16).**

Tabla 5. Efecto de la cantidad de cigarrillos fumados en el peso del RN.

	No fumadora	< 15 cigarrillos/día	≥ 15 cigarrillos/día
Peso del RN (g)	3.285 ± 544	3.162 ± 545	3.082 ± 571
Bajo peso al nacer (%)	6,67%	9,21%	12,29%

$p < 0,0001$ (entre No fumadora y < 15 cigarrillos/día)
 $p < 0,0001$ (entre < 15 cigarrillos/día y ≥ 15 cigarrillos/día)
 $p < 0,0001$ (entre No fumadora y ≥ 15 cigarrillos/día)

Figura 16. Porcentaje de RN con bajo peso al nacer en función de la cantidad de cigarrillos fumados diariamente.



5.3.2. Longitud del recién nacido

En el grupo de recién nacidos de madres fumadoras la longitud media al nacimiento fue de $48,93 \pm 2,63$ cm. En el grupo de recién nacidos de madres no fumadoras la media fue de $49,51 \pm 2,53$ cm ($t=21,00$; $p=0,0001$).

5.3.3. Perímetro craneal

En el grupo de madres fumadoras el perímetro craneal del recién nacido fue de $34,07 \pm 1,73$ cm. Las madres no fumadoras tuvieron recién nacidos con un perímetro craneal de $34,37 \pm 1,69$ cm ($t=16,51$; $p=0,001$).

5.3.4. Test de Apgar

En nuestro estudio se recogieron los valores en el test de Apgar para el primer y quinto minutos, por lo que los analizaremos por separado:

5.3.4.1. Apgar en el primer minuto

Se recogieron los datos para 73.211 pacientes, de los cuales 59.754 fueron no fumadoras y 13.457 fumaron durante la gestación. Al calcular el porcentaje de recién nacidos con un Apgar al minuto de vida por debajo de lo normal (<7), recogimos un 6,61% de casos en el grupo de madres fumadoras frente a un 6,52% de casos en el grupo de madres no fumadoras ($p=0,625$; OR: 1,02; IC 95% 0,94-1,09).

5.3.4.2. Apgar en el quinto minuto

Se recogieron los datos para 73.216 pacientes, de los cuales 59.756 fueron no fumadoras y 13.460 fumaron durante la gestación. Al calcular el porcentaje de recién nacidos con un Apgar por debajo de lo normal a los 5 minutos de vida (<7), hubo un 1,01% de casos en el grupo de madres fumadoras frente a un 0,92% de casos en el grupo de madres no fumadoras ($p=0,359$; OR: 1,09; IC 95% 0,91-1,31).

Por tanto, no hay mayor casos de recién nacidos con Apgar dentro de los rangos patológicos en el grupo de fumadoras frente al de no fumadoras.

5.3.5. pH del cordón umbilical

Se recogieron los datos para 63.192 pacientes, de los cuales 51.611 fueron no fumadoras y 11.581 fumaron durante la gestación. En el estudio del pH del cordón umbilical del recién nacido, se ha calculado que la media del pH es de $7,23 \pm 0,08$ para el grupo de no fumadoras y una media de $7,22 \pm 0,07$ para el grupo de fumadoras ($t=1,92$; $p=0,055$).

Se considera que el pH patológico es aquel por debajo de 7,10. En la muestra, el 5,11% de los recién nacidos de madres fumadoras tuvieron el pH por debajo de 7,10. Por otro lado, el 5,41% de los recién nacidos de madres no fumadoras tuvieron el pH por debajo de 7,10 ($p=0,24$; OR 0,95; IC 95% 0,86-1,04).

5.3.6. Malformación fetal

En el grupo de madres fumadoras, el 0,13% de los recién nacidos tuvieron malformaciones fetales. En el grupo de madres no fumadoras, esto ocurrió en un 0,11% de los casos ($p=0,51$; OR 1,19; IC 95% 0,71-2,01).

5.3.7. Ingreso en la unidad neonatal

El 4,62% de los recién nacidos de madres fumadoras tuvieron que ingresar en la unidad neonatal, frente al 4,08% de los recién nacidos de las no fumadoras ($p=0,0043$; OR: 1,13; IC 95% 1,04-1,24).

5.3.8. Mortalidad neonatal

En el grupo de madres fumadoras el porcentaje de mortalidad neonatal fue del 3,47‰ mientras que en el grupo de las no fumadoras fue del 3,42‰ ($p=0,935$; OR 1,01; IC 95% 0,73-1,39).

5.4. RESULTADOS DE LAS VARIABLES ESTUDIADAS

5.4.1. Variables descriptivas de la muestra

Tabla 6. Variables cualitativas descriptivas.

Cualitativas	Fumadoras (M \pm 2DE)	No fumadoras (M \pm 2DE)	t	p
Edad materna (años)	33,67 \pm 4,75	34,45 \pm 5,01	17,03	0,001
Paridad	0,43 \pm 0,61	0,54 \pm 0,72	13,16	0,001
Peso pregestacional (kg)	64,71 \pm 12,88	64,71 \pm 12,23	- 0,021	0,983

Tabla 7. Variables cuantitativas descriptivas.

Cuantitativas	Fumadoras (%)	No fumadoras (%)	OR (IC 95%)	p
Alcohol y drogas	0,17%	0,01%	20,46 (7,78-53,84)	<0,0001
Nuliparidad	65,89%	57,71%	1,42 (1,36-1,47)	0,0001

5.4.2. Variables obstétricas

Tabla 8. Variables cualitativas obstétricas.

	Fumadoras (%)	No fumadoras (%)	OR (IC 95%)	p
Prematuridad	7,40%	6,60%	1,12 (1,05-1,21)	0,0015
CIR	1,71%	1,02%	1,68 (1,44-1,95)	<0,0001
Preeclampsia	0,37%	0,54%	0,72 (0,53-0,98)	0,0296
Placenta previa	0,35%	0,34%	1,03 (0,75-1,42)	0,838
DPPNI	0,13%	0,10%	1,29 (0,76-2,18)	0,95
Anemia (< 10g Hb)	0,14%	0,11%	1,26 (0,75-2,09)	0,37
Embarazo múltiple	4,30%	4,90%	0,87 (0,79-0,96)	0,0037
Líquido teñido	12,52%	11,05%	1,15 (1,09-1,22)	<0,0001
Oligoamnios	2,70%	2,10%	1,30 (1,15-1,46)	<0,0001
Ganancia escasa peso	0,23%	0,21%	1,07 (0,72-1,59)	0,71
Parto instrumental	24,71%	21,61%	1,19 (1,14-1,25)	<0,0001
Cesárea	14,47%	13,33%	1,10 (1,04-1,16)	0,0005

* CIR=Crecimiento Intrauterino Retardado; DPPNI=Desprendimiento Prematuro de Placenta Normoinsera;
Hb=hemoglobina

Tabla 9. Variables cuantitativas obstétricas.

Cuantitativas	Fumadoras (M ± 2DE)	No fumadoras (M ± 2DE)	t	p
Semanas de gestación	39,04 ± 1,99	39,08 ± 1,92	2,39	0,017

5.4.3. Variables neonatales

Tabla 10. Variables cualitativas neonatales.

Cualitativas	Fumadoras (%)	No fumadoras (%)	OR (IC 95%)	p
Bajo peso al nacer	9,92%	6,67%	1,54 (1,44-1,64)	<0,0001
Apgar 1' <7	6,61%	6,52%	1,02 (0,94-1,09)	0,625
Apgar 5' <7	1,01%	0,92%	1,09 (0,91-1,31)	0,359
pH <7,10	5,11%	5,41%	0,95 (0,86-1,04)	0,24
Malformación fetal	0,13%	0,11%	1,19 (0,71-2,01)	0,51
Ingreso neonatal	4,62%	4,08%	1,13 (1,04-1,24)	0,0043
Mortalidad perinatal	3,47‰	3,42‰	1,01 (0,73-1,39)	0,935

Tabla 11. Variables cuantitativas neonatales.

Cuantitativas	Fumadoras (M ± 2DE)	No fumadoras (M ± 2DE)	t	p
Peso del RN (g)	3.143 ± 552	3.285 ± 554	27,13	<0,0001
Longitud RN (cm)	48,93 ± 2,63	49,51 ± 2,53	21,00	0,0001
Perímetro craneal (cm)	34,07 ± 1,73	34,37 ± 1,69	16,51	0,001
pH del cordón	7,23 ± 0,079	7,23 ± 0,082	1,92	0,055

* RN = Recién Nacido

6. DISCUSIÓN

Nuestro estudio pone de manifiesto que el hábito tabáquico durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo de eventos adversos obstétricos y neonatales.

A pesar de que muchos de los efectos adversos del tabaco son bien conocidos por la población general, aún hay un porcentaje elevado de gestantes que continúan con el hábito durante el embarazo. Además, según Pichini et al¹ y Rumbos et al⁵, un tanto por ciento considerable de embarazadas tiende a ocultar este tipo de información por la fuerte presión social y las connotaciones negativas que tiene el tabaco hoy en día, por

lo que es difícil calcular el porcentaje exacto de gestantes que fuman durante el embarazo.

En nuestra muestra el 18,37% de las gestantes fumaron durante el embarazo, dato concordante con el ofrecido por el Instituto Nacional de Estadística⁸ que estima que en el País Vasco el 22,8% de la población es fumadora. En 2005, Martínez et al⁶ señalaron que entre los años 1978 y 2002, el 26,81% de las mujeres embarazadas del País Vasco fumaba durante el embarazo. De todos modos, se sabe que a finales de ese estudio empezaron las campañas antitabaco, por lo que es comprensible que la proporción de fumadoras haya disminuido desde esas fechas.

Dentro del grupo de mujeres fumadoras, la mayor proporción la encontramos en aquellas con 20 años o menos, donde se alcanza una prevalencia del 26,4%. A medida que aumenta la edad de la gestante, la prevalencia del hábito tabáquico disminuye hasta el grupo de mujeres de más de 40 años, donde el porcentaje de fumadoras es del 15,2%. Estos datos concuerdan con lo estimado por Martínez et al⁶, manteniéndose una tendencia descendente en el grupo de fumadoras a medida que aumenta la edad de la gestante.

Al igual que las estimaciones de Martínez et al⁶, la mayor parte de las gestantes fumadoras (40,68%) consumieron entre 1 y 5 cigarrillos al día, siendo las grandes fumadoras consumidoras de más de 20 cigarrillos al día el grupo minoritario (2,34%).

Por último, mencionar que a pesar de que las mujeres embarazadas tienden a ocultar este tipo de información, se ve un gran incremento del riesgo de consumir alcohol u otras drogas en las mujeres fumadoras frente a las no fumadoras, tal y como describen Mund et al⁴ y Martínez et al⁶.

6.1. VARIABLES OBSTÉTRICAS

Una de las variables obstétricas que más se ha estudiado en relación al tabaco es la prematuridad. La prematuridad viene definida por aquella gestación que dura menos de 37 semanas. En nuestro estudio, los datos concuerdan con la bibliografía^{2, 21, 24, 4, 14, 20, 23}, ya que el 7,4% de los partos de las gestantes fumadoras fueron prematuros frente al 6,6% de los de las no fumadoras. El riesgo de desarrollar un parto pretérmino en una gestante fumadora es un 12% mayor que en la no fumadora. Además, si estratificamos

las fumadoras en función de la cantidad de cigarrillos que consumen, el riesgo de las mujeres que consumen 15 o más cigarrillos al día es un 36% mayor con respecto a las no fumadoras. Sin embargo, no se observan diferencias entre las mujeres que consumen menos de 15 cigarrillos al día y las que no fuman. Por tanto, podríamos considerar el hábito tabáquico un factor de riesgo dosis dependiente a la hora de provocar un parto pretérmino.

Otra variable clásicamente relacionada con el consumo de tabaco en gestantes es el crecimiento intrauterino retardado (CIR). Por definición, se considera que un feto tiene CIR cuando su peso estimado está por debajo del percentil 3 o cuando está entre el percentil 3-10, junto con alteraciones del flujo detectadas por ecografía Doppler. En el CIR, el flujo de la arteria umbilical está afectado debido a un aumento de las resistencias, lo que provoca insuficiencia placentaria y por consiguiente hipoxia fetal. El feto intenta compensar esta hipoxia dilatando la arteria cerebral media para aumentar el flujo sanguíneo. Cuando la hipoxia se descompensa, el flujo de la arteria cerebral disminuye y también se afecta el flujo en el ductus venoso. Esto es una situación crítica en la que pelagra la vida del feto. El riesgo de presentar un feto con CIR es un 68% mayor en mujeres fumadoras con respecto a las no fumadoras. Estos datos concuerdan con lo descrito por Rodríguez et al² y Murphy et al¹⁰. En el grupo de fumadoras de menos de 15 cigarrillos al día, el riesgo de que el feto desarrolle CIR es 1,4 veces mayor con respecto a las no fumadoras, mientras que en el grupo de fumadoras de 15 o más cigarrillos al día, el riesgo es 2,59 veces mayor con respecto a las no fumadoras. Por tanto, el tabaco es un factor de riesgo asociado con el desarrollo de un CIR, independientemente de la cantidad de tabaco que se fume.

A pesar de que diversos autores^{2, 15, 24, 26} han establecido una relación bien definida entre una mayor frecuencia de placenta previa y el consumo de tabaco durante la gestación como factor de riesgo, en nuestro estudio no hemos podido observar dicha relación, al igual que otros autores como Raatikanen et al²¹. El porcentaje de placenta previa entre fumadoras y no fumadoras apenas difiere, siendo del 0,34% y 0,33% respectivamente.

Al estudiar el desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPNI) en ambos grupos tampoco hemos podido observar el aumento de casos en las mujeres fumadoras

que habitualmente aparece reflejado en la literatura^{2, 4, 14, 15, 24, 25, 26}. Sin embargo, al ser una variable cuya relación con el tabaco está bien establecida, la hemos analizado en función de la cantidad de cigarrillos consumidos diariamente. Podemos afirmar que el consumo de 15 o más cigarrillos al día hace que sea 2,75 veces más probable que la gestante desarrolle DPPNI con respecto a la mujer no fumadora. Por tanto, esta variable es dosis dependiente. Con un consumo mínimo de tabaco el riesgo no aumenta, pero en caso de que el consumo exceda los 15 cigarrillos vemos que hay un claro aumento del riesgo de desarrollar DPPNI durante la gestación.

También hemos observado la relación entre la preeclampsia y el hábito tabáquico descrita por numerosos autores^{2, 15, 21, 25}. En nuestro estudio, el tabaco parece que actúa como un factor protector, disminuyendo en el grupo de fumadoras un 28% la probabilidad de desarrollar preeclampsia, frente al grupo de no fumadoras.

Respecto a las alteraciones del líquido amniótico, hemos estudiado la relación del tabaco con el líquido amniótico teñido y con el oligoamnios. En condiciones normales, el líquido amniótico es transparente y cristalino, pudiendo incluir partículas en suspensión de vérmix fetal en los embarazos a término. Si el líquido amniótico está teñido de meconio, puede ser signo de pérdida del bienestar fetal. Es un dato a tener en cuenta, ya que la expulsión precoz del meconio ha podido ser a causa de una vasoconstricción e hipoxia intestinal debido a la centralización del flujo sanguíneo. Sin embargo, no siempre implica situación de pérdida del bienestar fetal, ya que también puede deberse al peristaltismo intestinal espontáneo o a una compresión puntual del cordón que provoque una estimulación vagal. En nuestro estudio se pone de manifiesto la relación existente entre el tabaco y el líquido amniótico teñido, ya que éste es un 15% más frecuente en el grupo de fumadoras frente al grupo de no fumadoras. Nuestros datos concuerdan con lo publicado por Raatikainen et al²¹, quienes describen un aumento del riesgo de líquido amniótico meconial en gestantes fumadoras.

Hay múltiples etiologías que pueden provocar la aparición de oligoamnios. Dentro de las causas fetales destacan la obstrucción del tracto urinario, la patología renal, el CIR o las malformaciones cardíacas y esqueléticas. Entre las causas placentarias destacan la rotura prematura de membranas, el DPPNI o la insuficiencia placentaria. También

hay otras causas relacionadas con la tensión arterial de la gestante como la HTA, preeclampsia o la toma de fármacos como los IECAS. Se diagnostica con el índice de líquido amniótico (ILA) que será menor de 5 cm. Puede provocar múltiples complicaciones como adherencias entre el amnios y las partes fetales provocando malformaciones, compresión del cordón, pérdida de bienestar fetal, hipoplasia pulmonar e incluso muerte fetal. En nuestro estudio hemos comprobado que el oligoamnios es un 30% más frecuente en el grupo de mujeres fumadoras.

Probablemente el incremento de complicaciones fetales observadas (prematuridad, crecimiento intrauterino restringido, oligoamnios, líquido teñido) puede justificar que en nuestra población haya un incremento del 19% en la tasa de partos instrumentales y un aumento del 10% en la tasa de cesáreas en el grupo de gestantes fumadoras. Lurie et al³⁰ también describieron un aumento de partos instrumentales o cesáreas en este grupo de riesgo, analizando ambas variables conjuntamente.

Al igual que en el estudio de Raatikainen et al²¹, no hemos visto relación entre el hábito tabáquico de la gestante y el desarrollo de anemia. Tampoco parece estar asociado a una ganancia insuficiente de peso durante el embarazo.

6.2. VARIABLES NEONATALES

La variable neonatal más estudiada y relacionada con el hábito tabáquico en la gestante es el bajo peso al nacer. Las diferencias observadas en las medias del peso de los recién nacidos (RN) de las gestantes fumadoras y no fumadoras ya nos indican que el tabaco es un factor de riesgo para gestar un RN con bajo peso. En el grupo de fumadoras el peso del RN fue de 3.143 ± 552 g frente a los 3.285 ± 544 g del grupo de no fumadoras. Además, hemos estudiado la proporción de recién nacidos con bajo peso en ambos grupos, considerando RN de bajo peso a todo aquel que esté por debajo de los 2.500 g al nacimiento. Hay un 54% más de riesgo de gestar a un RN con bajo peso al nacer en el grupo de fumadoras que en el grupo de no fumadoras. Al ser una variable de tanta importancia la hemos analizado en función de la cantidad de cigarrillos consumidos por la gestante. El riesgo de desarrollar un RN con bajo peso al nacer en el grupo de gestantes que fuman menos de 15 cigarrillos al día es un 42% mayor que en el grupo de no fumadoras, y un 96% mayor en el grupo de fumadoras de 15 o más cigarrillos que en el grupo de no fumadoras. Toda esta relación entre el hábito tabáquico y el bajo

peso al nacer ya está bien establecida por diferentes autores^{2, 5, 12, 18, 19, 20}. Al igual que en los estudios realizados por Vlajinac et al³¹ y Dobson³², también observamos una disminución estadísticamente significativa en la longitud y perímetro craneal de los recién nacidos de las gestantes fumadoras.

El test de Apgar es un examen clínico que se realiza a todo recién nacido después del parto para valorar su situación clínica y el estado general. Mide 5 variables: tono muscular, esfuerzo respiratorio, frecuencia cardíaca, reflejos motores y coloración de la piel. A cada variable se le da una puntuación de 0 a 2, siendo el resultado máximo del test un 10, indicando buen estado general del recién nacido. Un resultado de 7 o más se considera normal y menos de esa puntuación exige medidas adicionales para recuperar el buen estado general. El test debe realizarse por lo menos en el primer y el quinto minuto posparto. A pesar de la relación expuesta por Raatikainen et al²¹, que describen un aumento de resultados patológicos en el test de Apgar al primer minuto en el grupo de recién nacidos de madres fumadoras, en nuestro estudio no detectamos dicha relación. Sin embargo, estos mismos autores²¹ y Murphy et al¹⁰ no observan dicha diferencia al realizar el test de Apgar al quinto minuto, datos que concuerdan con nuestro estudio.

El pH de sangre del cordón umbilical se ha convertido con los años en un método de valoración objetiva del recién nacido, ya que otros factores de predicción de la evaluación se basan en criterios subjetivos y tienen poca correlación con la evolución neonatal. Las cifras en arteria umbilical son la mejor medida de la presencia e intensidad de la acidosis fetal, puesto que reflejan el estado ácido-básico tisular fetal. En nuestro centro, se considera que el pH del cordón está alterado cuando su valor se encuentra por debajo de 7,10, cifra que corresponde a dos desviaciones estándar por debajo del pH medio de todos los recién nacidos. En nuestro estudio, no detectamos diferencias estadísticamente significativas en el pH del recién nacido en función del hábito tabáquico materno durante la gestación. Estas diferencias tampoco fueron observadas por Raatikainen et al²¹ ni por Ingvarsson et al³³.

A diferencia de algunos autores^{2, 14, 20} no apreciamos un aumento de las malformaciones fetales en las gestantes fumadoras, ni tampoco un aumento de mortalidad neonatal. Sin embargo, hay un 13% más de probabilidades de que un recién

nacido requiera ingreso en la unidad neonatal en el grupo de gestantes fumadoras, tal y como describen Räsänen et al¹¹.

6.3 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El estudio tiene un diseño retrospectivo que limita la interpretación de los resultados y disminuye el nivel de evidencia científica de los mismos. Además, el trabajo se ha realizado mediante el análisis de una serie de variables establecidas previamente en las bases de datos ya existentes, lo que hace que el estudio se haya tenido que centrar en ellas sin poder incluir ninguna más, a pesar de que a medida que realizábamos el trabajo, nos surgían algunas dudas que no podíamos solucionar ante la carencia de datos.

A pesar de ello, es importante en un centro sanitario como el nuestro, cuyo volumen asistencial es muy elevado, conocer el impacto de diferentes actitudes en su población local (en este caso el consumo de tabaco durante el primer trimestre) y para ello, el diseño retrospectivo basado en bases de datos poblacionales resulta el más eficiente.

7. CONCLUSIONES

1. A pesar de que muchos de los efectos adversos del tabaco son bien conocidos por la población general, un alto porcentaje de las gestantes atendidas en nuestro hospital fumaron durante el primer trimestre del embarazo, siendo las más jóvenes las que lo hacían con mayor frecuencia.
2. El hábito tabáquico durante la gestación aumenta el riesgo de complicaciones obstétricas tales como prematuridad, crecimiento intrauterino retardado, desprendimiento prematuro de placenta normoinserta, líquido amniótico teñido y oligoamnios.
3. El tabaquismo se asocia con un incremento de la tasa de cesáreas y de partos instrumentales, probablemente en relación con el incremento observado de complicaciones fetales (prematuridad y CIR) y de complicaciones intraparto (oligoamnios y líquido amniótico teñido).
4. El consumo de tabaco parece disminuir el riesgo de desarrollar preeclampsia durante la gestación.

5. El consumo de tabaco durante el embarazo también afecta al desarrollo del recién nacido, aumentando el riesgo de bajo peso al nacer y la tasa de ingresos en la unidad neonatal.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Pichini S, García O. Consumo de tabaco durante la gestación. *Med Clin.* 2014;143(2):70-1.
2. Rodríguez D, Lockwood CJ, Stoller JK, Eckler K. Cigarette smoking: Impact on pregnancy and the neonate. *UpToDate*; 2016 [acceso 23 de Noviembre de 2016]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
3. Zheng W, Suzuki K, Tanaka T, Kohama M, Yamagata Z. Association between Maternal Smoking during Pregnancy and Low Birthweight: Effects by Maternal Age. *Plos One.* 2016;11(1):1-9.
4. Mund M, Louwen F, Klingelhoefer D, Gerber A. Smoking and Pregnancy – A review on the First Major Environmental Risk Factor of the Uborn. *Int J Environ Res Public Health.* 2013;10:6485-99.
5. Rumbos BA, Leal JO. Hábitos tóxicos durante el embarazo y resultados perinatales. Maracaibo, Venezuela: 2010.
6. Martínez ML, Rodríguez E, Bermejo E. Consumo de tabaco durante el embarazo en España: análisis por años, comunidades autónomas y características maternas. *Med Clin.* 2005;124(3):86-92.
7. García R. Factores asociados con la cesación tabáquica en mujeres embarazadas tras una intervención intensiva [tesis doctoral]. Santander: Departamento de Fisiología y Farmacología, Universidad de Cantabria; 2014.
8. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Europea de Salud en España [Internet]. 2015 [citado 12 Oct 2016]. Disponible en: <http://www.ine.es/>
9. Oskarsdottir GN, Sigurdsson H, Gudmundsson KG. Smoking during pregnancy: A population-based study. *SJPH.* 2016;19:1-6.
10. Murphy DJ, Dunney C, Mullaly A, Adnan N, Deane R. Population-Based Study of Smoking Behaviour throughout Pregnancy and Adverse Perinatal Outcomes. *Int J Environ Res Public Health.* 2013;10:3855-67.

11. Räisänen S, Sankilampi U, Gissler M, Kramer MR, Hakulinen T, Saari J, et al. Smoking cessation in the first trimester reduces most obstetric risks, but not the risks of major congenital anomalies and admission to neonatal care: a population-based cohort study of 1.164.953 singleton pregnancies in Finland. *J Epidemiol Community Health*. 2014;68:159-64.
12. Blatt K, Moore E, Chen A, Van Hook, J, De Franco EA. Association of Reported Trimester-Specific Smoking Cessation With Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol*. 2015;125(6):1452-9.
13. Pérez JA. Tabaco, alcohol y embarazo en Atención Primaria. *Med Integral*. 2000; 36(9):343-54
14. Andres RL, Day MC. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol*. 2000;5:231-41.
15. Tovar VJ, Flores ML, López FJ. Efectos perinatales de la nicotina. *PerinatolReproHum*. 2002;16(4):187-95.
16. Nakamura MU, Alexandre SM, Kuhn dos Santos JF, de Souza E, Sass N, Auritscher AP, et al. Obstetric and perinatal effects of active and/or passive smoking during pregnancy. *Sao Paulo Med J*. 2004;122(3): 94-8.
17. Ribot B, Isern R, Hernández-Martínez C, Canals J, Aranda N, Arijá V. Impacto del tabaquismo, la exposición pasiva al tabaco y el dejar de fumar sobre la salud del recién nacido. *Med Clin*. 2014;143(2):57-63.
18. Alonso A, Cano J, Girón A, Yep G, Sánchez M. Peso al nacimiento y tabaquismo familiar. *An Pediatr* 2005;63(2):116-9.
19. McCowan LM, Dekker GA, Chan E, Stewart A, Chappell LC, Hunter M, et al. Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort study. *BMJ*. 2009;338:1-6.
20. Mei-Dan E, Walfisch A, Weisz B, Hallak M, Brown R, Shrim A. The unborn smoker: association between smoking during pregnancy and adverse perinatal outcomes. *J Perinatal Med*. 2015;43(5):553-8.
21. Raatikainen K, Huurinainen P, Heinonen S. Smoking in early gestation or through pregnancy: A decision crucial to pregnancy outcome. *Preventive Medicine*. 2006;44:59-63.

22. Lessa B, Gomes C, Menezes AM, Halpern R, Barros FC. Low birthweight, preterm births and intrauterine growth retardation in relation to maternal smoking. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1997;11:140-51.
23. Van den Berg G, Van Eijnsden M, Vrijkotte TG, Gemke RJ. Educational Inequalities in Perinatal Outcomes: The Mediating Effect of Smoking and Environmental Tobacco Exposure. *Plos One.* 2012;7(5):1-6.
24. Polanska K, Hanke W. Influence of smoking during pregnancy on children's health- overview of epidemiologic studies. *Przegl Epidemiol.* 2005;59(1):117-23.
25. Castles A, Adams EK, Melvin CL, Kelsh C, Boulton ML. Effects of Smoking During Pregnancy. *Am J Prev Med.* 1999;16(3):208-15.
26. Aliyu MH, Lynch O, Wilson RE, Alio AP, Kristensen S, Mary PJ, et al. Association between tobacco use in pregnancy and placenta-associated syndrome: a population-based study. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;283(4):729-34.
27. Wisborg K, Kesmodel U, Brink T, Fródi S, Jorgen N. Exposure to Tobacco Smoke in Utero and the Risk of Stillbirth and Death in the First Year of Life. *Am J Epidemiol.* 2001;154(4):322-7.
28. Fríguls B, García-Algar Ó, Puig C, Figueroa C, Sunyer J, Vall O. Exposición prenatal y postnatal al tabaco y síntomas respiratorios y alérgicos en los primeros años de vida. *Arch Bronconeumol.* 2009;45(12):585-90.
29. Martelli DRB, Coletta RD, Oliveira EA, Oliveira MS, Mendes LA, Oliveira MC, et al. Association between maternal smoking, gender, and cleft lip and palate. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015;81:514-9.
30. Lurie S, Ribenzaft S, Boaz M, Golan A, Sadan O. The effect of cigarette smoking during pregnancy on mode of delivery in uncomplicated term singleton pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(8):812-5.
31. Vlajinac H, Petrovic R, Marinkovic J, Kocev N, Sipetic S. The effect of cigarette smoking during pregnancy on fetal growth. *Srp Arh Celok Lek.* 1997;125(9):267-71.
32. Dobson R. Smoking in pregnancy slows growth of baby's head. *BMJ.* 2007;334(7592):499.

33. Ingvarsson RF, Bjarnason AO, Dagbjartsson A, Hardardottir H, Haraldsson A, Thorkelsson T. The effects of smoking in pregnancy on factors influencing fetal growth. *Acta Paediatr.* 2007;96(3):383-6.