

Efectos perinatales de la nicotina

VÍCTOR JOSÉ TOVAR GUZMÁN,^a
MARÍA DE LOURDES FLORES LUNA,^a FRANCISCO J. LÓPEZ ANTÚÑANO^a

RESUMEN

Fumar tabaco en la etapa perinatal ha sido uno de los factores de riesgo menos estudiados en la perinatología mexicana. Tenemos el propósito de estimular la generación del conocimiento respecto a los efectos del consumo de tabaco en las madres y en las niñas y niños mexicanos. Este trabajo es el resultado de una revisión de artículos originales relevantes sobre el tema en otros países, con el apoyo previo de búsquedas bibliográficas en la Biblioteca Nacional de Medicina de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos de América (MEDLINE), en la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud y en los Centros para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos de América. Al tomar en cuenta la farmacología de la nicotina (droga altamente adictiva), discutimos los efectos del consumo de tabaco en: a) la mujer grávida, b) el bajo peso al nacer de los niños expuestos, c) el síndrome de muerte súbita del lactante. Se resume la información sobre el riesgo relativo de morir por mujeres fumadoras y sus consecuencias. Por último, se ofrecen conclusiones y sugerencias para desarrollar programas efectivos con base en la identificación del problema y la evidencia sobre la eficacia de las intervenciones.

PALABRAS GUÍA: Tabaco, embarazo, bajo peso al nacer, mortalidad perinatal.

INTRODUCCIÓN

La nicotina se encuentra naturalmente en diversas especies de la planta del tabaco (*Nicotiana tabacum*, *N. sylvestris*, *N. tomentosiformis* y *N. otophora*) y en los productos derivados. La forma más rápida y eficiente para hacer llegar la nicotina al cerebro del niño en gestación o del recién

nacido, es que la madre inhale (voluntaria, involuntaria, activa o pasivamente) el humo de tabaco producido por la combustión del cigarrillo o exhalado por la misma madre fumadora, o por otros fumadores miembros de la familia o del contexto social. Al llegar al cerebro, la nicotina actúa por medio de formaciones celulares especializadas, receptores que tienen la capacidad de reconocer y reaccionar a esta droga, originándose un amplio conjunto de cambios funcionales: el ritmo cardíaco y la temperatura de la piel cambian, se eleva la presión sanguínea, disminuye la circulación periférica, cambian las ondas cerebrales y se liberan las hormonas que actúan a nivel del sistema nervioso cen-

^a Instituto Nacional de Salud Pública

Correspondencia:
Dr. Víctor José Tovar Guzmán
Avenida Universidad No. 655. Santa María Ahuacatitlán
62508 Cuernavaca, Morelos, México
Teléfono 01 777 3110111 X 3277
Correo electrónico: vtovar@insp.mx

Recibido: 24 de octubre de 2002
Aceptado: 22 de noviembre de 2002



tral. Estos cambios ocasionan efectos psicológicos y conductuales que a muchos fumadores producen placer y sensación de recompensa.¹

Entre las principales causas de muerte prevenible en México destaca el consumo de sustancias psicológicamente activas como el tabaco y el alcohol. Lentamente, el uso y abuso crónico de estas sustancias tóxicas aumenta el desarrollo de un amplio espectro de enfermedades asociadas con el periodo perinatal, la niñez, la adolescencia y la edad adulta. Cuando se mide la morbilidad y la mortalidad atribuibles al consumo de tabaco, la adicción a la nicotina es la forma más severa y diseminada en el mundo.² El consumo de tabaco es parte de la cultura mexicana desde hace mucho tiempo, y para la ciencia ha sido un reto entender los mecanismos que influyen en la patogenia de las enfermedades perinatales atribuibles al consumo de tabaco.

Para la década de los noventa, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que había 1,100 millones de fumadores: 900 millones hombres y 200 millones mujeres. Además, la OMS calculó que 200 millones de hombres fumadores existían en países desarrollados y 700 millones en países en desarrollo fumaban, mientras que 100 millones de mujeres lo hacían en países desarrollados y 100 millones de mujeres en países en desarrollo fumaban.³ Se ha estimado que si las tasas actuales de tabaquismo permanecen, para el año 2025, el uso del tabaco será responsable de 9% de discapacidades y muertes, lo cual representa el triple de la tasa actual.⁴ Se estima que para el año 2025, 20% de mujeres en países en desarrollo serán fumadoras.⁵

Fumar tabaco en la etapa perinatal es uno de los factores de riesgo menos estudiados en México. Con el propósito de estimular la generación del conocimiento respecto a los efectos perinatales del consumo de tabaco en México, se revisaron artículos relevantes sobre el tema publicados en otros países y que otorgaron la base de esta revisión.

MATERIAL Y MÉTODOS

Con el objetivo de tener información sobre los efectos de la nicotina en las mujeres, las

mujeres grávidas, el niño en gestación, las características de los niños expuestos al humo de tabaco durante el embarazo, el parto, el puerperio y la lactancia, se revisaron 387 referencias bibliográficas de las bases de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos, de las cuales se seleccionaron 57 artículos originales relevantes. También se revisaron las bases de datos de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud y los Centros para el Control de Enfermedades de los Estados Unidos de América.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA NICOTINA

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 simpático mimético directo en el corazón. Sus efectos tienden a disminuir la presión arterial y la frecuencia cardiaca. En concentraciones bajas, estimula ciertos quimiorreceptores en la circulación pulmonar y coronaria, dando lugar a bradicardia e hipotensión reflejas. Produce liberación de la hormona antidiurética (ADH, por sus siglas en inglés) por estimulación del hipotálamo. La estimulación de la "zona gatillo" (quimiorreceptora emética de la médula oblongata y la activación del reflejo vagal) puede originar vómitos. La estimulación parasimpática aumenta el tono y la actividad motora del tracto gastrointestinal, dando lugar a náuseas, vómitos y ocasionalmente diarrea. El efecto de la nicotina en las glándulas exocrinas produce una estimulación inicial, seguida de inhibición de las secreciones salivares y bronquiales. La acción en el SNC puede originar insuficiencia respiratoria debido a la

parálisis central y al bloqueo periférico de los músculos de la respiración. Los efectos deletéreos de la nicotina dependen de la dosis: dosis extremadamente elevadas pueden producir síntomas tóxicos, incluso en personas que toleran la nicotina. Los efectos adversos fueron seleccionados en función de su importancia clínica. Finalmente, en forma rara, se ha informado que la nicotina puede originar fibrilación auricular reversible.⁶

TABACO Y EMBARAZO

El incremento de la prevalencia de mujeres fumadoras de tabaco va en paralelo con la expansión del desempeño profesional y la creciente independencia del género femenino. El aumento en el estrés y la depresión en las mujeres, debido a las múltiples ocupaciones en las que se desempeñan, las induce a fumar tabaco como un mecanismo mimético que se puede convertir en adicción a la nicotina.⁷⁻⁹ Algunos estudios sugieren que las mujeres fuman tabaco, por una parte, para reducir la ansiedad y el afecto negativo, y por otra, para aumentar el sentimiento de placer, recompensa y relajamiento. Quizás el mayor beneficio que las mujeres persiguen al fumar tabaco es conseguir el control de su peso e imagen corporal.¹⁰

A pesar del conocimiento de que el tabaco es un riesgo para la salud, algunas mujeres continúan fumando durante el embarazo debido a su adicción a la nicotina. Las razones más frecuentemente mencionadas para dejar de fumar antes o durante el embarazo, son las siguientes: a) temor a los efectos sistémicos adversos del consumo de tabaco durante el embarazo; b) problemas ocasionados a la salud del niño; c) consejos del médico y de la familia; y, d) síndrome de la adicción a la nicotina y síndrome de abstinencia.

Se ha intentado documentar las razones que tienen las mujeres para continuar esta adicción durante el embarazo, y entre ellas se encuentran: el estrés, aislamiento social y angustia.¹¹ La fatiga física y otros factores de estrés relacionados con el embarazo pueden también contribuir a fumar en esta etapa; además, las mujeres cuyos esposos o compañeros de trabajo fuman, es más probable que fumen cigarrillos.¹²

El consumo de tabaco ocasiona efectos dañinos en muchos aspectos de la salud reproductiva de las mujeres y de los hombres: las fumadoras tienen efectos adversos en la fecundidad, que incluyen: alteraciones en la función de ovulación, depleción de los ovocitos, modificación de la función tubárica y daño en la implantación del cigoto. Investigaciones recientes indican que el uso del tabaco puede afectar la capacidad de las mujeres de llevar un embarazo a término, sin complicaciones.

La tabla 1 muestra la fuerza de asociación al consumo de tabaco de cinco patologías perinatales en términos de la razón de momios u oportunidad relativa (OR) como sigue: OR: 1.58 (IC 95%: 1.04-2.12) para placenta previa; OR: 1.62 (IC 95%: 1.46-1.77) para *abruptio placentae*; OR: 1.77 (IC 95%: 1.31-2.22) para embarazo ectópico y OR: 1.70 (IC 95%: 1.18-2.25) para ruptura prematura de membranas de pre-terminal;^{13,14} no se ha encontrado asociación entre preeclampsia y consumo de tabaco (OR: 0.51; IC 95%: 0.37-0.63). Para explicar estos fenómenos se han propuesto varias teorías: a) el volumen plasmático se expande menos en mujeres embarazadas fumadoras que en las embarazadas no fumadoras;¹⁵ b) el tiocianato que se encuentra en el humo de tabaco tiene un efecto hipotensor;¹⁶ y, c) la nicotina tiene un efecto inhibidor en la producción de tromboxano A2 fetal, el cual es un potente vasoconstrictor relacionado con esta patogénesis.¹⁷ En ratones se han observado coeficientes placentarios incrementados (razón peso placentario: peso fetal), lo cual demuestra que se produce hipertrofia placentaria compensatoria, la cual también se observa comúnmente en humanos.¹⁸ Se considera que esto se debe a la hipoxia provocada en la madre por el humo de tabaco y debido: a) la vasoconstricción uterina resultante de la liberación de catecolaminas adrenales inducidas por la nicotina¹⁹ y, b) al monóxido de carbono de la fase gaseosa del humo del tabaco, el cual produce carboxihemoglobina en la sangre materna.²⁰

TABACO Y BAJO PESO AL NACER

Simpson, en 1957, fue el primero en informar una disminución del peso al nacer en la descen-



Tabla 1
Estudios de la asociación de fumar durante el embarazo en cinco metaanálisis

Patología	Definición	Frecuencia	Asociación con tabaco
Placenta previa	Obstrucción completa o parcial del cervix uterino durante el embarazo	3.3 a 9.9 por 1,000 partos	OR: 1.58; IC 95%: 1.04 – 2.12
<i>Abruptio placentae</i>	Separación prematura de la placenta de la pared uterina	0.5 a 4.0% de embarazos y puede ser un factor en 15 a 25% de muertes perinatales	OR: 1.62; IC 95%: 1.46 – 1.77
Embarazo ectópico	El huevo fertilizado se implanta fuera del útero, más comúnmente en las trompas de Falopio	1.2 a 1.4% de los embarazos pueden ser ectópicos	OR: 1.77; IC 95% 1.31 – 2.22
Ruptura prematura de membranas pretérmino	La ruptura prematura de membranas (amnióticas) pretérmino (37 semanas), antes del inicio espontáneo del parto.	0.7 a 2.0% de los embarazos y aproximadamente 30% de los nacimientos pretérmino.	OR: 1.70; IC 95%: 1.18 – 2.25
Preeclampsia	Inicio de hipertensión, proteinuria y edema después de la semana 20 de gestación.	Una de las principales causas de mortalidad materna, retraso en el crecimiento fetal, nacimiento pretérmino y mortalidad perinatal	OR: 0.51; IC 95%: 0.37 – 0.63

dencia de madres que fumaron durante su embarazo. Recolectó datos en un periodo de tres años en hospitales de maternidad norteamericanos y encontró que la incidencia de nacimientos de niños con bajo peso (< 2.5 kg) entre mujeres que fumaban, era el doble que entre las no fumadoras y su incremento fue moderadamente regular con la cantidad fumada.²¹ En un estudio, ya histórico, se informó que cuando las ratas y los conejos gestantes estaban expuestos al humo de tabaco, su descendencia pesó menos que los animales control.²²

Posteriormente, en estudios epidemiológicos de casos y controles se señaló la asociación entre fumar tabaco y una reducción de 150-

250 g en el peso del niño al nacer,²³ con evidencia de estar ante un fenómeno de dosis respuesta.²⁴ La hipótesis propuesta fue que la influencia de fumar sobre el peso al nacer era posiblemente mucho mayor durante el segundo, que durante la primera mitad del embarazo; estas observaciones fueron realizadas al llevar el control por los factores de edad materna y paridad. El efecto del tabaco en el bajo peso al nacer puede deberse a situaciones adversas sobre el apetito, y a que las fumadoras que dejan el hábito tienden a ganar peso. Debido a que el efecto de fumar en el peso al nacer del bebé no es debido a un acortamiento en la gestación, la reducción en el peso no es trivial; las explicaciones que se dan a esta interrogante

mencionan que es posible que el tabaco tenga una acción farmacológica en el feto, ya que el incremento en la frecuencia cardiaca se presenta cuando una mujer embarazada fuma un cigarrillo.²⁵ Una explicación lógica es que fumar durante el embarazo puede restringir la circulación placentaria, lo que retarda el crecimiento del feto al limitar su suplemento sanguíneo.

El bajo peso al nacer resulta de un retraso en el crecimiento intrauterino (RCIU), observable en todas las edades durante la gestación, el cual se caracteriza por diámetro biparietal reducido, longitud coronal-talón decrecida y reducción de las circunferencias del tórax y hombro.²⁶ El parto pretérmino explica algo del bajo peso al nacer asociado con el tabaquismo, pero su significado es menor que en el RCIU.^{27,28}

TABACO Y SÍNDROME DE MUERTE SÚBITA DEL LACTANTE

El Síndrome de Muerte Súbita del Lactante (SMSL) se define como la muerte súbita de cualquier lactante que es inesperada por sus antecedentes y en la cual un examen *post-mortem* es incapaz de demostrar una causa determinada (Segunda Conferencia Internacional sobre SMSL, 1969). El progreso en resolver el enigma del SMSL ha sido lento, su asociación con otras causas de muerte infantil comparten algunos factores de riesgo, pero la edad de la muerte por SMSL la distingue de otras causas de defunción.²⁶ Asimismo, se ha afirmado la existencia de tasas elevadas de este síndrome entre hijos de madres que fumaron durante el embarazo y/o la lactancia.²⁹⁻³³ En un estudio realizado en Suecia, el fumar hasta nueve cigarrillos por día duplicó el riesgo de SMSL y el fumar más de diez cigarrillos al día lo triplicó, cuando se comparó con las madres no fumadoras.³⁴ Las víctimas por SMSL usualmente mueren en el periodo de uno a seis meses de edad. Por razones desconocidas, existen dos picos a la edad de la muerte: de ocho a nueve semanas y de 13 a 15 semanas.^{35,36} Una de las causas de este síndrome se debe a que la nicotina es un fármaco potente cuyos receptores en los seres humanos se encuentran

en neuronas centrales y periféricas; además, esta droga afecta el músculo esquelético y, probablemente, daña las funciones cardiaca y respiratoria.³⁷ Los efectos adversos de esta sustancia están ligados a alteraciones en la actividad simpática, control cardiovascular, termorregulación y metabolismo. El papel fisiopatológico prenatal es que la nicotina cruza las membranas placentarias fácilmente y se encuentra en el suero del cordón umbilical en concentraciones que exceden a las del suero materno.³⁸ La nicotina compromete el flujo sanguíneo útero-placentario,³⁹ lo que origina un retraso en el crecimiento intrauterino que involucra el desarrollo normal del cerebro. En lo que respecta a los efectos postnatales, se considera que la nicotina se metaboliza originalmente en el hígado, pero también, en algún grado, en los pulmones y riñones. Aproximadamente 70% de la nicotina ingerida es degradada a su principal metabolito que es la cotinina. La exposición involuntaria al humo de tabaco ambiental, así como la transferencia por la leche materna, produce niveles significativos de cotinina en orina y plasma en infantes expuestos.⁴⁰ La nicotina tiene efectos potentes en la liberación de dopamina en el sistema nervioso central y puede tener efectos similares en el cuerpo carotídeo, en donde la dopamina está en grandes cantidades y actúa como un neuromodulador en la quimiorrecepción.^{41,42} Los datos que apoyan esta hipótesis fueron inicialmente inferidos de evaluaciones de pacientes con apnea de la infancia. Muchos estudios de control respiratorio han identificado una o más de las siguientes anormalidades en grupos considerados de alto riesgo para SMSI: apnea del sueño prolongada, frecuencia incrementada de pausas inspiratorias amplias, respiración periódica excesiva, sensibilidad ventilatoria disminuida a la hipercarbia e hipoxia.⁴³

Se ha sugerido que el contenido de nicotina de la leche materna puede ser responsable de ataques apneicos, hiperexcitabilidad y vómito en lactantes y que las madres fumadoras no deberían de fumar más de 15 cigarrillos al día debido a la posible intoxicación por nicotina en los infantes.⁴⁴ Actualmente, fumar es

probablemente el factor de riesgo prevenible más importante que se debe de tener en cuenta en prevenir el SMSL.^{45,46}

TABAQUISMO EN MUJERES

En un estudio epidemiológico finlandés se investigó la mortalidad a largo plazo entre mujeres que fumaron durante el embarazo y aquellas que detuvieron su hábito; el riesgo relativo de morir, ajustado por edad, lugar de residencia, años de educación y estado marital fue de 2.3 para las mujeres que fumaron durante el embarazo y de 1.6 para aquellas que cesaron de fumar antes del segundo mes, ambos riesgos comparados con no fumadoras. Entre las fumadoras, la mortalidad relativa fue más alta para enfermedades típicas relacionadas con el tabaquismo, tales como cáncer respiratorio y esofágico, enfermedades cardiovasculares y digestivas y también para accidentes y suicidios. El riesgo de mortalidad prematura parece ser mucho más elevado en mujeres que fumaron durante el embarazo que en mujeres que no fumaban.⁴⁷

El consumo de tabaco durante el embarazo origina peso bajo al nacer en el producto y altas tasas de mortalidad infantil, así como abortos espontáneos.^{48,49} En un estudio epidemiológico en Hungría se demostró una asociación entre fumar tabaco durante el embarazo y la ocurrencia de situación transversa persistente, este efecto puede ser teóricamente posible, ya que puede causar angioespasmo, isquemia subsecuente, necrosis y resorción última de estructuras que son distales a la oclusión vascular. Entre las explicaciones etiológicas de situación transversa persistente con característica esporádica (esto es, por causa no genética, e inclusión monomérica), la hipótesis de disrupción vascular parece ser la más probable.⁵⁰

La prevalencia de mujeres fumadoras de tabaco hispanas en edad reproductiva en Estados Unidos de América fue de 20%.⁵¹ Asimismo, la prevalencia de mujeres fumadoras embarazadas hispanas en Estados Unidos es mucho más baja que en las no hispanas.⁵² En México, la prevalencia ponderada de mujeres fumadoras en edad fértil (de 12 a 45 años) es de 9.2%, equivalente a un poco más de 2.5

millones,⁵³ por lo que las instituciones de salud y organizaciones públicas y no gubernamentales han iniciado campañas de prevención, control y tratamiento de la adicción a la nicotina. Se ha logrado contener el avance de esta epidemia y numerosas investigaciones científicas aportan la información necesaria para el desarrollo de programas eficaces de salud colectiva.⁵⁴

CONCLUSIONES

¿Qué intervenciones clínicas debemos de recomendar a los médicos que atienden a sus pacientes acerca del tabaquismo en las mujeres? El Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos encomienda cuatro puntos indispensables:

1. Se recomienda que en cada visita (al tiempo en que se toman los signos vitales) se pregunte a todas las pacientes si fuman activa, pasiva o involuntariamente.
2. Advertir a aquellas mujeres que fuman voluntariamente que lo eviten (se deben de proponer las razones para cesar de fumar en cada situación particular, por ejemplo, una mujer que inicia su matrimonio y está interesada en su fecundidad, es posible advertirle que fumar puede tener un impacto adverso y que además puede tener consecuencias negativas durante el embarazo).
3. Asistir a las fumadoras en su esfuerzo de abandonar esa práctica (puede incluir información, trabajar con el paciente para seleccionar la fecha para dejar de fumar y configurar un medio ambiente que la apoye para dejarlo, informar sobre atención médica y psicológica apropiada).
4. Acordar el seguimiento para revisar el progreso del paciente, de sus familiares y compañeros de trabajo.

Es necesario que los médicos generales, familiares y ginecoobstetras motiven a sus pacientes a abandonar e impedir la práctica de esta adicción en mujeres fumadoras de tabaco y, de especial importancia, durante el embarazo.¹³ Sería conveniente que el Sistema Nacional de Salud adoptara un sistema de vigilancia epidemiológica del consumo de tabaco

en las mujeres en general, y de las mujeres grávidas en particular, con la finalidad de acompañar la tendencia en la prevalencia de mujeres fumadoras, ajustada a la edad, nivel de educación y situación social y económica y tomar las decisiones pertinentes para evitar la iniciación, prevenir el consumo, conseguir el control integrado del consumo de tabaco. En virtud de la contraindicación para el uso de procedimientos Terapéuticos de Reemplazo de la Nicotina (TRN), y de medicamentos

ansiolíticos o antidepresivos (NoTRN). En Perinatología, es urgente desarrollar métodos eficaces para el tratamiento de la adicción a la nicotina, que sean inocuos para la madre y el niño.

La interrupción del consumo de tabaco durante la etapa prenatal podría contribuir significativamente al mejoramiento de la salud infantil y materna,⁵⁵ además de reducir gastos innecesarios a la economía del Sistema Nacional de Salud.⁵⁶

ABSTRACT

Tobacco smoking during perinatal stage has been one of the risk factors less studied in Mexican gyneco-obstetrics. The purpose of this study is to stimulate the knowledge generation regarding the effects of tobacco smoking to the Mexican mothers and babies. This is the result of the review of original relevant publications from other countries on the subject, with the previous support of bibliographic search made from the National Library of Medicine, USA National Institutes of Health (MEDLINE), the Pan American Health Organization/World Health Organization and the USA Centers for Diseases Control. Considering the pharmacology of the addictive drug nicotine, we discuss the effects of tobacco smoking in: a) the gravid women, b) the low birth weight of the newborn babies, c) the Sudden Infants Death Syndrome. The smoking women relative risk and their consequences are also mentioned. Lastly, conclusions and suggestions are offered to develop effective public health programs based in proper identification of the problem and the evidence for the interventions efficacy.

KEY WORDS: *Tobacco, pregnant, low birth weight, perinatal mortality.*

REFERENCIAS

- Pollin W, Ravenholt RT. Tobacco addiction and tobacco mortality: implications for death certification. *JAMA* 1984; 252: 2849-55.
- Ravenholt RT. Addiction mortality in the United States, 1980: tobacco, alcohol, and other substances. *Pop Dev Rev* 1984; 10: 697-724.
- Tobacco or health: a global status report. Geneva: World Health Organization, 1997.
- Cole HM. A future without tobacco. *J Am Med Assoc* 1999; 282: 1284.

- Mackay J. The global tobacco epidemic: the next 25 years. *Public Health Rep* 1998; 113: 14-21.
- Información de Medicamentos USA Pharmacological Convention, Inc., OPS/OMS y Min. Sanidad y Consumo de España. Publicación Científica. OPS No. 525. Washington, DC; 1989: 1625-27.
- Graham H. Women's smoking and family health. *Soc Sci Med* 1987; 25: 47-56.
- USA Department of Health and Human Services. Reducing the health consequences of smoking, 25 years of progress: A report of the surgeon general. DHHS



- Publ. No. (CDC) 89-8411. Washington, DC: US Dep. Health Hum. Serv, Public Health Serv, Cent Dis Control, Cent Chron Dis Prev Health Promot, Off. Smoking Health 1980.
9. Anda RF, Williamson DF, Escobedo LG, Mast EE, Giovino GA, Remington PL. Depression and the dynamics of smoking. *J Am Med Assoc* 1990; 264: 1541-5.
 10. Gritz ER. Smoking. Women's cancer screening: Guidelines and effect on mortality. *Syntex Annu. Women's Healthcare Roundtable* 1991; 59-76.
 11. McCormick MC, Brooks-Gunn J, Shorter T, Homes JH, Wallace CY. Factors associated with smoking in low-income pregnant women: relationship to birth weight, stressful life events, social support, health behaviors and mental distress. *J Clin Epidemiol* 1990; 43: 441-8.
 12. Cnattingius S, Thorslund M. Smoking behavior among pregnant women prior to antenatal care registration. *Soc Sci Med* 1990; 31: 1271-5.
 13. Seltzer V. Smoking and women's health. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 70: 159-63.
 14. Castles A, Adams K, Melvin CL, Kelsh Ch, Boulton M. Effects of smoking during pregnancy. Five meta-analyses. *Am J Prev Med* 1999; 16: 208-15.
 15. Mac Gillivray I. Pre-eclampsia: The hypertensive disease of pregnancy. Philadelphia, PA: WB Saunders, 1983.
 16. Friedman GD, Klatsky AL, Siegelaub A. Alcohol, tobacco and hypertension. *Hypertension* 1982; 4(Suppl. III): 143-50.
 17. Ylikorkala O, Viinika L, Lehtovirta P. Effect of nicotine on fetal prostacyclin and thromboxane in humans. *Obstet Gynecol* 1987; 66: 102-5.
 18. Wingerd J, Christianson R, Lovitt WV, Schoen EJ. Placental ratio in white and black women: relation to smoking and anemia. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 124: 671-5.
 19. Hammer RE, Goldman H, Mitchell JA. Effects of nicotine on uterine blood flow and intrauterine oxygen tension in the rat. *J Reprod Fertil* 1981; 63: 163-8.
 20. Astrup P, Trolle D, Olsen HM, Kjeldsen K. Effect of moderate carbon monoxide exposure on fetal development. *Lancet* 1976; 2: 1220-2.
 21. Simpson, WJ, Linda L. A preliminary report on cigarette smoking on the incidence of prematurity. *Amer J Obstet Gynec* 1957; 73: 208.
 22. Essenberg JM, Schwind JV, Patras ARJ. The effects of nicotine and cigarette smoke on pregnant female albino rats and their offsprings. *Lab Clin Med* 1940; 25: 708.
 23. Stein Z, Kline J. Smoking, alcohol and reproduction. *Am J Public Health* 1983; 73: 1154-6.
 24. Meyer MB, Jonas BS, Tonascia JA. Perinatal events associated with maternal smoking during pregnancy. *Am J Epidemiol* 1976; 103: 464-76.
 25. Sontag LW, Wallace RF. *Amer J Obstet Gynec* 1935; 29: 77.
 26. Miller HC, Hassanein K, Hensleigh PA. Fetal growth retardation in relation to maternal smoking and weight gain in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125: 55-60.
 27. Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull WHO* 1987; 65: 663-737.
 28. Seller MJ, Bnait KS. Effects of tobacco smoke inhalation on the developing mouse embryo and fetus. *Reproductive Toxicology* 1995; 9: 449-59.
 29. Tovar Guzmán VJ, López Antuñano FJ. Fumadores involuntarios: Exposición pasiva al humo de tabaco en el ambiente. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2000; 13: 233-9.
 30. Haglund B, Chattingius S. Cigarette smoking as a risk factor for sudden infant death syndrome: population-based study. *Am J Public Health* 1990; 80: 29-32.
 31. Luck W, Heinz N. Nicotine and cotinine concentrations in serum and urine of infants exposed via passive smoking or milk from smoking mothers. *J Pediatr* 1985; 107: 816-20.
 32. Peterson DR, van Belle G, Chinn NM. Epidemiologic comparisons of the sudden

- infant death syndrome with other major components of infant mortality. Am J Epidemiol 1979; 110: 699-707.
33. Milerad J, Sundel H. Nicotine exposure and the risk of SIDS. Acta Paediatr Suppl 1993; 389: 70-2.
34. Gaglund B, Cnattingius S. Cigarette smoking as a risk factor for sudden infant death syndrome: a population-based study. Am J Public Health 1990; 80: 29-32.
35. Norvenius SG. Sudden infant death syndrome in Sweden in 1973-1977 and 1979. Acta Paediatr Scand 1987; (suppl 333).
36. Golding J, Limerick S, Macfarlane A: Sudden infant death. Patterns, Puzzles and Problems. Somerset, England: Open Books Publishing Ltd; 1985, p. 264.
37. Greenhoff J, Svensson TH. Pharmacology of nicotine. Br J Addict 1989; 84: 477-92.
38. Luck W, Nau H. Exposure of the fetus, neonate, and nursed infant to nicotine and cotinine from maternal smoking. N Engl J Med 1984; 311: 672.
39. Philipp K, Pateisky N, Endler M. Effects of smoking on uteroplacental blood flow. Gynecol Obstet Invest 1984; 17: 179-82IS.
40. Luck W, Nau H. Nicotine and cotinine concentrations in serum and urine of infants exposed via passive smoking or milk from smoking mothers. J Pediatr 1985; 107: 816-20.
41. Fung YK. Effects of chronic nicotine pretreatment on (+)-amphetamine and nicotine-induced synthesis and release of dopamine from tyrosine in rat nucleus accumbens. J Pharm Pharmacol 1980; 41: 66-8.
42. Fung YK. Postnatal effects of maternal nicotine exposure on the striatal dopaminergic system in rats. J Pharm Pharmacol 1989; 41: 576-8.
43. Hunt CA, Brouillette RT. Sudden infant death syndrome: 1987 perspective. The Journal of Pediatrics 1987; 110: 669-78.
44. Forbes WF, Robinson JC, Golburn HN. Studies on the nicotine exposure of individual smokers. I. Int J Addict 1976; 11: 933.
45. Cnattingius S, Haglund B, Meirik O. Cigarette smoking as a risk factor for late fetal and early neonatal death. Br Med J 1988; 297: 258-61.
46. Kleinman JC, Pierre MB, Madans JH, Land GH, Schramm WF. The effects of maternal smoking on fetal and infant mortality. Am J Epidemiol 1988; 127: 274-82.
47. Rantakallio P, Laara E, Koiranen Markku. A 28 year follow up of mortality among women who smoked during pregnancy. BMJ 1995; 311: 477-80.
48. Lowe CR. Effect of mothers' smoking habits on birth weight of their children. BMJ 1959; ii: 673-6.
49. Kullander S, Kallen B. A prospective study of smoking and pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1971; 50: 83-94.
50. Czeizel AE, Kodaj I, Lenz W. Smoking during pregnancy and congenital limb deficiency. BMJ 1994; 308: 1473-6.
51. Centers for Disease Control. Unpubl. Data from 1987 and 1988 Nat. Health Interview Surv. Atlanta: CDC, 1988.
52. Centers for disease control, Natl. Cent. Health Stat. Advance report of the new data from the 1989 birth certificate. Mon Vital Stat Rep 1992; 40(12): 92-1120.
53. Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Adicciones. México, 2000.
54. Lazcano E, Hernández M. La epidemia de tabaquismo en México. Salud Pública Méx 2002; 44(Suppl. I): 51-52.
55. Kleinman JC, Pierre MB, Madans JH, Land GH, Schramm WF. The effects of maternal smoking on fetal and infant mortality. Am J Epidemiol 1988; 127: 274-82.
56. Marks JS, Koplan JP, Hogue CJR, Dalmat ME. A cost-benefit/cost-effectiveness analysis of smoking cessation for pregnant women. Am J Prev Med 1990; 6: 282-9.

