

11237

87

2ej-



HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

AFILIADO A LA DIVISION DE ESTUDIOS DE
POSGRADO DE LA FACULTAD DE
MEDICINA DE LA U. N. A. M.

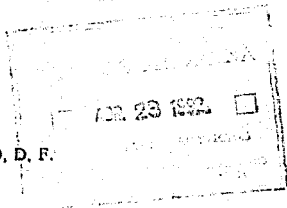
INFLUENCIA DEL TABAQUISMO MATERNO EN EL DESARROLLO DEL SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA Y DE ENTEROCOLITIS NEGROSANTE EN EL RECIEN NACIDO.

IMPRESO CON
PAPEL DE ORIGEN

TESIS Y TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA
PARA OBTENER EL TITULO DE
PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A
Dra. Lucila Patricia Hernández Correa



MEXICO, D. F.



1992



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE GENERAL.

1.- TITULO DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACION.....	1
2.- OBJETIVOS	2
3.- ANTECEDENTES CIENTIFICOS	3
4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
5.- HIPOTESIS	11
6.- MATERIAL Y METODO.....	12
7.- ANALISIS ESTADISTICO.....	13
8.- ASPECTOS ETICOS.....	14
9.- RESULTADOS.....	15
10.- TABLAS Y GRAFICAS.....	17
11.- DISCUSION.....	28
12.- CONCLUSIONES.....	31
13.- BIBLIOGRAFIA.....	32

II. OBJETIVOS:

II.1 CORRELACIONAR LA FRECUENCIA DE TABAQUISMO EN LA MADRE DURANTE EL EMBARAZO Y EL DESARROLLO DEL SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA EN EL RECIEN NACIDO.

II.2 CORRELACIONAR LA FRECUENCIA DE TABAQUISMO EN LA MADRE DURANTE EL EMBARAZO Y EL DESARROLLO DE ENTEROCOLITIS NECROSANTE EN EL RECIEN NACIDO.

III. DISEÑO DE INVESTIGACION.

III.1 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS:

La mortalidad perinatal constituye la primer causa de muerte en casi todos los países del mundo. (1-7) En México la mortalidad perinatal ocupa el tercer lugar como causa de muerte, señalándose tasas del 29.5% por 100 habitantes, de 35 por 1000 en el Distrito Federal y de 19 por 1000 en el IMSS, considerándose que estas cifras pueden ser mayores ya que existe deficiencia de certificación en nuestro país, a pesar de lo cual esta es tres veces mayor que la observada en los países industrializados como Estados Unidos y Suecia que tienen tasas menores de 10 por 1000 habitantes.

Chavéz Rojas (8) publica que en el Hospital de Ginecoobstetricia del Centro Medico "La Raza" del IMSS, existieron 32,073 nacimientos durante el periodo de 1985-1987, de los cuales hubo 31,073 nacidos vivos y 1444 mortinatos. Las muertes neonatales fueron 10,107, la suma de muertes neonatales y mortinatos alcanza la cifra de 2551 defunciones (tasa 80.2 X 1000) y se observó que a menor peso la mortalidad neonatal fue mayor, lo que coincide con los datos obtenidos por Luchenco y Battaglia (3,9). Los productos inmaduros (500gr) tuvieron una mortalidad del 80% a diferencia de lo observado en los Estados Unidos que es de 40-60%.

Los productos prematuros o peso subnormal al nacimiento mostraron una mortalidad del 11% (En Estados Unidos es de 10%), lo que contrasta con la mortalidad del recién nacido a término eutrófico (2500 gr o mayor) que es del 0.35%.

Se han señalado diferentes causas maternas que influyen o determinan la patología perinatal, entre ellas la ruptura prematura de membranas, alteraciones placentarias, toxemias, parto prematuro "ideopático", problemas de presentación o patología importante del recién nacido.

En los últimos años se ha relacionado el tabaquismo materno durante el embarazo con mayor frecuencia de patología perinatal. Las causas de muerte en el neonato son múltiples. Los diagnósticos más frecuentes en 412 casos de muerte neonatal (8) fueron: Síndrome de Dificultad Respiratoria en el 34%, en el 33% inmadurez orgánica generalizada (500-900 gr) y con menor frecuencia septicemia (11%), enterocolitis necrosante, hemorragia intracraneana y otras (4,7,10,11).

El Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR), antes denominado Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Ideopática (SIRI) tipo I o Atelectasia Pulmonar Difusa y mejor conocido desde el punto de vista anatomopatológico como Enfermedad de Membrana Hialina, Atelectasias Múltiples Primarias, Síndrome de Hipoperfusión Pulmonar, etc., puede definirse como una enfermedad respiratoria propia del recién nacido que se presenta más frecuente en prematuros, se inicia al nacimiento o poco tiempo después y es de carácter progresivo y multifactorial (8).

Benrman señala una incidencia del 60% en niños menores de 28 semanas de gestación, del 15-20% en los de 32 a 36 semanas y del 1.5% en mayores de 37 semanas. Su frecuencia varía de un país a otro y de un Hospital a otro. En países subdesarrollados es más frecuente, disminuyendo por la atención primaria a la mujer embarazada, así como por el manejo conservador de la Ruptura Prematura de Membranas (RPM). En Estados Unidos se menciona una incidencia de 5,000 casos de SDR al año. En México se señala una incidencia del 10 al 15% en niños menores de 2500 gr.

En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital de Ginecoobstetricia del Centro Médico "La Raza" el 34% de los ingresos cursan con SDR.

Etiopatogenia: La causa principal de SDR es la prematuréz, y se han descrito factores predisponentes como son: parto prematuro previo, cesárea, segundo gemelo, hemorragia antepartum, diabetes materna, desnutrición intrauterina, ruptura prematura de membranas, predisposición familiar, oligohidramnios y polihidramnios, edad gestacional avanzada, asfisia perinatal y acidosis, parto prematuro previo con SDR, etc. En la actualidad su fisiopatología no está perfectamente definida, sin embargo se pueden señalar algunas alteraciones primordiales que conforman el síndrome:

- a) Inmadurez Estructural del Pulmón.
- b) Deficiencia de Surfactante.
- c) Persistencia de Conducto Arterial.
- d) Alteración en la Permeabilidad Alveolocapilar.

El pulmón del niño prematuro es estructuralmente hipodesarrollado. Inselmann en 1981, realizó una revisión de Crecimiento y Desarrollo Pulmonar y señaló que la cantidad y calidad del surfactante alveolar (SA) son directamente proporcional a la edad gestacional.

El surfactante es producido por las células alveolares, los Neumocitos II, que aparecen a las 20 semanas de gestación. El pulmón puede a las 24 semanas de gestación tener una cantidad adecuada de lípido surfactante como lo demuestra en niños que a las 25-26 semanas de gestación no desarrollaron SDR. Entre más prematuro sea el recién nacido, tendrá una cantidad de surfactante de menor actividad de superficie por estar incompleto (6,7).

La Enterocolitis Necrosante (ECN), es una enfermedad que se presenta primordialmente en el prematuro. La incidencia en Estados Unidos es de 1 al 5% de los ingresos en las UCIN y aumenta a menor edad gestacional, llegando a ser hasta del 12% en los de muy bajo peso. En la UCIN del Hospital del Ginecoobstetricia del Centro Médico "La Raza" del IMSS constituye al 29% de los ingresos y fue la segunda causa de ingreso sólo superada por el SDR.

Etiopatogenia: Se consideran en la actualidad diversos factores predisponentes del niño y de la madre. Entre los primeros

predomina fundamentalmente la prematuréz, el sufrimiento fetal, apnea, cianosis, septicemia, policitemia, hipoxia, asfisia perinatal.

En la madre ruptura prematura de membranas, hipotensi3n, etc. Del manejo del recién nacido: exanguinotransfusi3n, uso de cat3teres umbilicales, alimentaci3n artificial hipert3nica, etc.

Tambi3n ha sido relacionado el tabaquismo materno durante el embarazo con mayor frecuencia de patología perinatal.

El tabaquismo o "enfermedad de fumar", ocupa un lugar muy importante dentro de los problemas m3dicos. Es un riesgo voluntario al que se exponen los fumadores quienes a cambio de la pasajera satisfacci3n o placer que obtienen en poco tiempo, o por lo menos antes que los no fumadores, llegan a adquirir enfermedades cr3nicas serias.

El tabaco (*Nicotina tabacum*), es una planta que se usa desde hace siglos. Originaria de Am3rica, los espa3oles a su llegada encontraron que se fumaba en las Antillas, M3xico, Brasil, la Florida y Virginia. A su regreso lo llevaron a Espa3a e Inglaterra. Se dice que el vocablo cigarro deriva del maya "sik-ar", que significa fumar.

Durante los 3ltimos a3os el tabaquismo ha constituido un importante problema de Salud P3blica al comprobarse su relaci3n con diversos padecimientos que cada día adquieren mayor importancia como causa de incapacidad y muerte. Los m3s importantes son: Enfermedad Obstructiva Cr3nica, C3ncer Pulmonar, Enfermedades Isqu3micas y Cardiovasculares, Ulcera P3ptica, etc. observandose un incremento en las tasas de mortalidad por 3stos padecimientos en los 3ltimos a3os.

Simult3neamente se ha observado incremento en la tendencia al h3bito del tabaquismo en mujeres, predominando en el grupo de 17-44 a3os, considerandose una proporci3n entre hombres y mujeres de 55.9% y 40.4% respectivamente.

La Clínic a del Tabaquismo del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), estima que la edad promedio en que el mexicano empieza a fumar es a los 11 a3os.

Con objeto de conocer el problema se inici3 una Encuesta Nacional de Salud (diciembre de 1985-marzo de 1987), en la que se incluyeron 220,000 individuos pertenecientes a las 32 entidades federativas del país obteniéndose tabaquismo positivo en el 17% de la poblaci3n. Estos datos difieren de estudios previos en el país en los cuales se encontró tabaquismo positivo en el 30% de la poblaci3n estudiada. En países como Estados Unidos se ha sealado que aproximadamente el 28% de la poblaci3n es fumadora cr3nica del sexo masculino y que esta cifra es cerca de tres veces mayor en el sexo femenino.

En la d3cada de 1960 y 1970 se publicaron estadísticas de mujeres fumadoras embarazadas: En Francia era del 17%, en Finlandia 21%, en Australia 30%, en Nueva Zelanda 39%, en Inglaterra 40% y del 45% Irlanda.

Los efectos del tabaquismo en la mujer embarazada y en su producto son múltiples. En la mujer incrementa la infertilidad, la frecuencia de abortos, los problemas hemorrágicos, el desprendimiento prematuro de placenta, las hemorragias antepartum. En el niño prematuréz, peso bajo al nacimiento, anomalías neurológicas, hipoxia fetal crónica e incluso la muerte.

En 1968 Tokuhata (13), señaló un aumento del 7% de infertilidad en mujeres fumadoras al compararse con las no fumadoras. En estudios experimentales Neri y Eckerkking (14) confirmaron que la nicotina produce alteraciones en el tono y la amplitud de la contractilidad tubaria. Kline y col. (15), señalaron que la frecuencia de abortos espontáneos se incrementa en el 13% de madres fumadoras atribuyendo la causa a problemas de interferencia en la placenta o anomalías cromosómicas, considerando que era más frecuente el índice de desprendimiento prematuro de placenta, los problemas de sangrado genital y las hemorragias antepartum lo que coincidió con lo publicado con Meyer y Tonascia (16). En este último estudio se señala que las mujeres no fumadoras (MNF) presentan partos pretérminos en el 6.8% de los embarazos. Las madres fumadoras durante el embarazo (MFE) con menos de 20 cigarrillos al día el 8.4%. Voigt (17) encontró incremento en la frecuencia de niños con peso bajo al nacimiento, así como 2.6 veces mayor el desprendimiento prematuro de placenta en MFE al compararse con MNF. Mallory señala incremento en la mortalidad infantil la que en hijos de MFE es de 12.1 por 1000 nacidos vivos y de 7.6 en hijos MNF, en este estudio se asoció el tabaquismo materno con muerte perinatal, señalando que este incrementa cerca del 40% el riesgo de muerte infantil (18,19,20). Cnattiquita (21) considera que la muerte fetal tardía es mas frecuente en hijos de MFE relacionado con el numero de cigarrillos y señala que la MFE mayor de 35 años tiene mayor riesgo de muerte fetal tardía que las de menor edad y Keliman demuestra un consistente aumento en la mortalidad fetal, neonatal y postnatal en mujeres primíparas fumadoras.

En Estados Unidos en 1983, se atribuye al tabaquismo materno como factor causal del peso subnormal al nacimiento de 35,816 niños y señala que el 6.6% de las admisiones a la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal tiene como antecedente el tabaquismo materno y considera que el costo de estas aproximadamente fue de 272 millones de dolares y que el costo de los hijos de MFE era aproximadamente de 228 dolares mayor que los MNF. Mc Arthur y col. analizaron 1,235 MFE relacionandolas con el peso del niño al nacer, encontrando que los hijos de madres fumadoras embarazadas tuvieron un peso promedio de 213 a 217 gr. menor que los hijos de MNF, demostrando que cuando la madre deja de fumar antes del 4o. mes de embarazo se logra un peso casi adecuado para la edad gestacional, esto mismo fué demostrado por Musk y col. así como el descenso en el riesgo de abortos

(22,23).

Meyer y col. (16) señalan que la MFE duplica la proporción de niños con bajo peso al nacimiento (APN). Karen (24) por medio de la albúmina sérica humana marcada con tecnecio y cámara de centelleo y estudios ecosonográficos, concluyeron que la perfusión a través de los espacios intervillosos de la placenta expresada como "Índice de Flujo Placentario" fue menor en el grupo MFE, y encontró además una correlación positiva entre el Índice de Flujo Placentario y el peso del producto al nacer. El bajo peso al nacimiento también se explica por disminución de aporte de nutrimentos y el transporte de oxígeno, que a su vez son consecuencia de una reducción en la formación de Prostacilina.

Umaphathysivam y col. (25) en su estudio revelan que el parto vaginal con producto del sexo masculino, primigesta, cursa con baja viscosidad sanguínea y estas son covariables asociadas con incremento en la incidencia de riesgo fetal y Apgar bajo. Spitzer y col. (26) hicieron una revisión sobre la toxicología, clínica y evidencia epidemiológica de los grandes efectos en el medio ambiente del tabaquismo, e hicieron una recopilación de 2900 artículos publicados y concluyeron que:

a) Existe una gran evidencia entre la exposición reciente del tabaquismo y del medio ambiente con enfermedades respiratorias y disminución de la función pulmonar, así como entre el tabaquismo materno y disminución del peso al nacimiento.

b) La existencia de tabaquismo materno activo durante el embarazo es compatible con disminución de peso del recién nacido al nacimiento e incremento en la mortalidad infantil.

c) No se encontró evidencia que permite correlacionar el tabaquismo materno activo con la existencia de malformaciones congénitas u otras formas de enfermedades malignas en el niño.

Existen varias teorías para tratar de explicar el peso subnormal, entre ellas Ahisten señala vasoconstricción a nivel de los vasos umbilicales del producto con reducción del flujo sanguíneo e hipofunción placentaria. Karen señala que en términos generales el retraso en el crecimiento intrauterino puede deberse a una menor captación de energía por parte de las mujeres embarazadas que fuman. Este retraso se ha tratado de explicar a partir de 3 factores:

1. Efecto simpaticomimético de la nicotina que induce vasoconstricción transitoria.

2. Reducción de oxígeno con hipoxia fetal.

3. Elevación de los niveles de carboxihemoglobina.

Charles Hoff y col. describen a su vez algunos cambios estructurales y bioquímicos placentarios relacionados con el retraso en el crecimiento intrauterino:

a) Disminución del espacio intervilloso.

b) Lesiones características de baja perfusión uterina.

c) Cambios íntimos en las arterias umbilicales.

d) Aumento de "parches" de fibrina subcoriónica.

e) Infarto en la cara uterina materna.

f) Calcificaciones y diferencia en los niveles de enzimas placentarias.

Se ha señalado que las madres fumadoras embarazadas mayores de 30 años tienen mayor riesgo de daño en el crecimiento fetal que las mujeres jóvenes. El tabaquismo causa "hipoxia fetal" debido a una reducción en la oxihemoglobina materna, vasoconstricción uteroplacentaria y reducción en la transferencia placentaria de oxígeno al feto. Estos fenómenos se manifiestan en forma de bradicardia fetal que constituye un signo de exposición crónica severa a la hipoxia.

Sevilla señala que la ruptura prematura de membranas se acompaña de una alteración profunda de los mecanismos de perfusión placentaria al hacerse irregular la presión intrauterina y reducirse el volumen del útero, además existe el riesgo de compresión del cordón o prolapso del mismo. El oligohidramnios presente por un largo tiempo se asocia a hipoplasia pulmonar y asfixia perinatal.

La Ruptura Prematura de Membranas generalmente se presenta en embarazos pretérmino con una incidencia del 50% en aquellos con menos de 33 semanas de gestación, problema que se presenta en las madres con tabaquismo positivo lo que predispone al desarrollo de Síndrome de Dificultad Respiratoria observándose una mortalidad aproximada del 15%.

Ahlsten y col. (27) realizaron la determinación de elementos y proteínas en sangre de 17 recién nacidos de madres que fumaron durante el embarazo comparado con 22 MNF. Los hijos de MFE tuvieron bajo peso al nacer en promedio de 430 gr. menos que los de MNF, además tuvieron niveles bajos de hierro y prealbúminas y alta concentración de cobre y ceruloplasmina, estas concentraciones estadísticamente son poco significativas. Es importante incluir a los fumadores involuntarios, que inhalan el producto de la combustión del tabaco en atmósferas llenas de humo, exponiéndose a las consecuencias de ellas de manera involuntaria e inevitable, como podría ser el caso de los padres fumadores que al contaminar el aire de sus hogares perjudican a sus hijos.

Los efectos del sistema cardiovascular en fumadores involuntarios adultos no tienen importancia, pero en los niños aumenta el ritmo cardíaco (5 latidos por min.) y la presión arterial 4mmHg la sistólica y 5mmHg la diastólica, aunque algunos opinan que esta es una respuesta psicológica del niño al verse en una atmósfera llena de humo.

Cuando la madre fuma durante la lactancia, la ingestión de nicotina a través de la leche materna ocasiona en el niño hiporreflexia y mala coordinación neuromuscular.

Dahistrom y col. (28) encontraron que en las madres fumadoras la dosis diaria de nicotina en la leche fue 6 microgramos por Kg de peso del niño. Concentraciones de nicotina en el plasma y leche de las madres y en orina en los niños refleja el hábito

del tabaquismo de la madre durante el embarazo. Mathai y col. (29) asociaron el tabaquismo materno pasivo con una disminución de 36 gr. de peso al nacer, aunque esta disminución es estadísticamente no significativa.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) y la Enterocolitis Necrosante (ECN), constituyen dos de las causas más frecuentes de muerte en la etapa neonatal, habiéndose realizado múltiples estudios, para conocer la fisiopatología de estos padecimientos. Se ha demostrado que existen diversos factores que predisponen al neonato a desarrollar el SDR y ECN.

El SDR se ha asociado principalmente con prematuréz, señalándose entre otros factores a la hemorragia materna antepartum, ruptura prematura de membranas (RPM), oligohidramnios, enfermedad cardiovascular materna, hemoqlobinopatía materna, asfisia perinatal y acidosis, etc.

La prematuréz también ha sido considerada como un factor primordial de ECN, señalándose también la RPM, la hipoxia y la asfisia perinatal, así como otros factores que influyen después del nacimiento como: infección, alimentación con dieta hipertónica, cateterismo umbilical, etc.

Recientemente se ha demostrado que la madre con tabaquismo positivo durante el embarazo (TPDE). Al compararse con la madre no fumadora cursa con mayor número de abortos, de muerte fetal y especialmente de niños prematuros o de peso bajo al nacimiento, también durante el embarazo cursa con mayor frecuencia de RPM, amniotitis, sangrado prepartum, desprendimiento prematuro de placenta, oligohidramnios secundarios, etc. factores que de alguna manera se han considerado como causas predisponentes y/o desencadenantes de SDR y ECN.

Es importante señalar que el tabaquismo materno causa hipoxia fetal crónica por reducción de la oxihemoglobina, vasoconstricción uteroplacentaria y reducción de la transferencia placentaria de oxígeno (Carboxihemoglobina) al niño, lo que hace factible considerar que si el producto cursa con hipoxia crónica, cualquier accidente que disminuya bruscamente el aporte de oxígeno al producto agregándose a la hipoxia crónica impida que este tolere la baja de oxígeno que a un niño eutrófico no le cause daño y que por el contrario en el hijo de MFDE sea capaz de condicionar asfisia perinatal y acidosis, factores que en conjunto propician SDR y ECN.

Por tal motivo se consideró justificado llevar a cabo un estudio epidemiológico que permita valorar si el tabaquismo materno durante el embarazo influye en la frecuencia de Síndrome de Dificultad Respiratoria y Enterocolitis Necrosante.

V. HIPOTESIS:

Este estudio es de tipo observacional, longitudinal y no amerita hipótesis, sin embargo se plantean las siguientes:

V.1 HIPOTESIS ALTERNA:

Existirá mayor frecuencia del Síndrome de Dificultad Respiratoria y Enterocolitis Necrosante en Recien Nacidos hijos de madre fumadora durante el embarazo que en los hijos de madre no fumadora.

V.2 HIPOTESIS DE NULIDAD:

No existirá diferencia significativa entre la frecuencia de el Síndrome de Dificultad Respiratoria y Enterocolitis Necrosante en hijos de madre fumadora durante el embarazo comparativamente con los hijos de madre no fumadora.

VI. MATERIAL Y METODOS:

Se analizaron los pacientes hospitalizados en la Sala de Terapia Intensiva del Hospital Infantil Privado, durante el período de tiempo comprendido entre marzo de 1991 y enero de 1992. Para ser incluidos en el estudio se seleccionaron recién nacidos menores de 28 días de edad en los que se valoró la frecuencia del Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) y Enterocolitis Necrosante (ECN). Una vez incluidos los pacientes en este estudio se distribuyeron en los siguientes grupos:

GRUPO A: Constituido por recién nacidos hijos de padre y madre fumadora activos (MPFA).

GRUPO B: Constituido por Recién Nacidos hijos de madre fumadora activa (MFA).

GRUPO C: Constituido por Recién Nacidos hijos de madre fumadora pasiva (padre u otros familiares que conviven con ella fumadores activos) (MFP).

GRUPO D: Grupo control constituido por hijos de madre no fumadora y tabaquismo negativo en el grupo familiar durante el embarazo (MNF).

En todos los casos se llenó una Historia Clínica (anexo 1), en los que se identificó tabaquismo en la madre y en los familiares. Se valoró el número de cigarrillos fumados al día, así como la existencia de patología materna durante el embarazo: Ruptura Previa de Membranas, Desprendimiento Prematuro de Placenta, Sangrado Prepartum, etc. Se recopilaron datos sobre el embarazo y el recién nacido como: Edad gestacional, somatometría (peso), presencia de patología respiratoria (SDR) y enterocolitis necrosante (ECN). Para valorar la edad gestacional se empleó la clasificación de Ballard (30).

Para evaluar la gravedad de la patología respiratoria se utilizó la clasificación de Silverman-Andersen (31), considerándose como Dificultad Respiratoria Leve de 1 a 3, moderada de 4 a 5 y severa de 6 y más ameritando intubación endotraqueal. Se cuantificó el tiempo de evolución de la patología respiratoria y/o ECN, considerándose curado al paciente cuando se suspendió el empleo de oxígeno en él, y de la enterocolitis cuando se inició la vía oral siendo bien tolerada. Se analizaron los estudios de laboratorio (gasometría) y de gabinete (radiología).

VII. ANALISIS ESTADISTICO.

- a) Porcentaje.
- b) Análisis de Varianza con Prueba t de student.
- c) Prueba exacta de Fisher.

VIII. ASPECTOS ETICOS.

No se emplearán métodos invasivos por lo que el estudio no tiene repercusiones éticas.

IX. RESULTADOS.

Se incluyeron 70 recién nacidos menores de 28 días, internados en la Sala de Terapia Intensiva Neonatal del Hospital Infantil Privado en el periodo de tiempo comprendido entre marzo de 1971 y enero de 1972, los que fueron distribuidos en cuatro grupos:

GRUPO A: Constituido por 17 recién nacidos (RN), hijos de madre y padre fumadores activos (MPFA).

GRUPO B: Constituido por 7 RN hijos de madre fumadora activa (MFA).

GRUPO C: Integrado por 25 RN hijos de madre fumadora pasiva (MFP).

GRUPO D: Integrado por 21 RN hijos de madre no fumadora y tabaquismo negativo en el grupo familiar (MNF).

GRUPO A (MPFA): En 12 RN los padres señalaron 37 o menos semanas de gestación (70.58%). La edad gestacional utilizando la clasificación de Ballard determinó 13 RN con edad gestacional menor de 38 semanas (cuadro 1). En 11 (64.70) el peso fué menor de 2,500 gr. El peso para la edad fué adecuado en el 60% de los casos (32). Se diagnosticó SDR en 10 (58.8%), de los cuales ocho (80%), tuvieron edad gestacional menor de 38 semanas de gestación, seis (60%) ameritaron intubación endotraqueal y dos (20%) fallaron. En dos casos se demostró ECN (cuadro 1).

Existieron 3 defunciones (17.64%). El estado de gravedad se consideró como severo en siete y en cinco moderado. En seis la radiografía de tórax mostró infiltrado reticulogranular (cuadro 2), en cuatro broncograma y sobredilatación pulmonar. En los pacientes con ECN, la RX mostró aumento del flujo pulmonar, dilatación abdominal, dilatación de asas e imagen en doble contorno.

Entre los antecedentes maternos se encontró, en dos casos RPM (cuadro 3), cinco madres y nueve padres fumaban cinco ó más cigarrillos al día (cuadro 4).

GRUPO B (MFA): En tres casos se señalaron menos de 38 semanas de gestación (cuadro 5). Utilizando el método Ballard se consideraron cuatro con menos de 38 semanas de gestación. Tres mostraron SDR y gravedad severa uno. Un paciente fué manejado con asistencia a la ventilación (cuadro 5). Existió una defunción (14.28%). El estudio radiológico mostró broncograma en dos casos, infiltrado reticulogranular en dos y sobredilatación pulmonar en uno (cuadro 2). Cuatro madres fumaban cinco ó más cigarrillos al día (cuadro 4).

GRUPO C (MFP): En 17 casos (68%) se señaló menos de 38 semanas de gestación (cuadro 6). Por Ballard se encontraron 18 casos

(72%), con menos de 38 semanas de gestación, peso menor de 2,500 gr. al nacimiento en 15 (60%), 17 de ellos cursaron con SDR (60%), 10 de ellos mostraron gravedad severa y ameritaron intubación endotraqueal y respiración asistida. Existieron dos fallecimientos (8.0%).

El laboratorio mostró en tres casos pH menor de 7.25 y la RX de tórax (cuadro 2), broncograma e infiltrado reticulogranular en 12, sobredistensión en cuatro y neumonía basal derecha en dos. Entre los antecedentes más frecuentes en 13 casos el padre fumaba cinco ó más cigarrillos al día. En la madre mostró RPM y sufrimiento fetal en cuatro casos (cuadro 3,4).

GRUPO D (MNF): En 14 RN se señaló menos de 38 semanas de gestación, y por Ballard sólo 11 (52.38%). Peso menor de 2,500 gr. en 16 (cuadro 7). En 12 (52.38%) se diagnosticó SDR, gravedad severa en ocho, ameritando intubación endotraqueal ocho casos. En uno se demostró ECN. No existió ninguna defunción. La RX de tórax mostró en 10 casos infiltrado reticulogranular y broncograma y en uno sobredistensión pulmonar (cuadro 2). Entre los antecedentes maternos se pueden señalar placenta previa en un caso, RPM uno, en dos antecedente de toxemia (cuadro 3) y pH menor de 7.25 en dos casos. En los cuadros 8,9 y 10 se comparan estadísticamente los grupos con tabaquismo positivo en el grupo control.

ANEXO 1
HOJA DE RECOPIACION DE DATOS (1)

NOMBRE:
EDAD: SEXO:
ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES:

FADRE: EDAD: ESCOLARIDAD:
OCUPACION: TABAQUISMO: SI NO.
INICIO DEL TABAQUISMO:
POR QUE RAZON FUMA ?
NUMERO DE CIGARRILLOS AL DIA: -5 5-10 +10
TIEMPO DE FUMADOR:
FUMO DURANTE EL EMBARAZO MATERNO: SI NO.
OTRA ACTIVIDAD QUE PRACTIQUE:

MADRE: EDAD: ESCOLARIDAD:
OCUPACION: TABAQUISMO: SI NO.
INICIO DEL TABAQUISMO:
POR QUE RAZON FUMA ?
NUMERO DE CIGARRILLOS AL DIA: -5 5-10 -10
TIEMPO DE FUMADOR:
DEJO DE FUMAR DURANTE EL EMBARAZO ? SI NO.
EN QUE SEMANA DE LA GESTACION DEJO DE FUMAR ?
a)Inicio b)Final c)Temporal d) Toda la gestación
OTRAS TOXICOMANIAS.
HERMANOS CON ANTECEDENTE DE MUERTE SUBITA O ALGUNA ENFERMEDAD
RESPIRATORIA AL NACIMIENTO.
ALGUN FAMILIAR FUMADOR QUE HABITA LA MISMA CASA:

ANTECEDENTES PRENATALES Y PERINATALES:
PRODUCTO DE LA GESTA: FUR: SEM. DE GESTACION:
PESO: OBTENIDO POR: CONTROL PRENATAL: REG. IRREG.
RUPTURA DE MEMBRANAS: T. DE PARTO:
INDUCCION: CONDUCCION:
CIRCULAR DE CORDON: SI NO.
APGAR AL MIN. A LOS 5 MIN.
SILVERMAN:
MANIOBRAS DE RESUCITACION: SI NO.
CUALES:
MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS DURANTE EL TRABAJO DE PARTO:
BALLARD:
DX DE INGRESO:
DX FINALES:
ATEMIDIDO POR: PEDIATRA RESIDENTE INTERNO
MEDIO HOSPITALARIO DE PROCEDENCIA: PARTICULAR GOBIERNO
FECHA DE INICIO DEL PADECIMIENTO:
OTROS PROCEDIMIENTOS: VENDIASECCION INTUBACION OTRO
EGRESO POR: MEJORIA TRASLADO DEFUNCION OTRO
ELABORO:

ANEJO 2
HOJA DE RECOPIACION DE DATOS (2)

INICIO DE CUADRO RESPIRATORIO.

TORAX.
FECHA FC FR COLOR AN RX TIRAJE D.TA. QUEJIDO
Al Nacer
6hr
12hr
24hr
36hr
48hr
Otro:

ABDOMEN.
FECHA Dist. Perist. Defensa Dolor Viscero- Equip. Evac.
Abd. Muscular Paip. megalias.
Al Nacer
6hr
12hr
24hr
36hr
48hr
Otro:

BIOMETRIA HEMATICA.
FECHA Hb Hto. CmHc Leuc. Seg. Neut. Linf. Band. Ret. Plaq. SG MM M

GASOMETRIA.
FECHA: CO2 pH pCO2 pO2 Sat.O2 HCO3 Ex. Base BT BD BI

CULTIVOS.
FECHA: HECES SANGRE ORINA OTROS.

RADIOGRAFIAS:
FECHA TORAX ABDOMEN

CARACTERISTICAS CLINICAS DE 17 RECIEN NACIDOS.
GRUPO A (PADRE Y MADRE FUMADORA)
(CUADRO 1)

	No.CASOS	%	CASOS CON SDR No. CASOS	%
SEM. DE GEST. mejor de 38 sem.	12	70.58	8	80
EDAD GEST. POR BALLARD menor de 38 sem.	13	76.47	9	90
PESO < 2,500gr.	11	64.70	8	80
SDR	10	58.82	-	-
ECN	2	11.76	-	-
G R A V E D A S E V E R A	7	58.33	-	-
M O D E R A D A	5	41.66	-	-
INTUBACION	8	80	6	60
DEFUNCION	3	17.64	2	20

HALLAZGOS RADIOLOGICOS EN 42 RECIEN NACIDOS
CON SOR.
(CUADRO 2)

	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	GRUPO D
INFILTRADO RETICULOGANULAR	6	2	12	10
BRONCOGRAMA	4	2	12	9
SOBREDISTENSION	4	1	4	1
AUMENTO DEL FLUJO PULMONAR	1	-	-	-
OPACIDAD BASAL	-	-	2	-
DISTENSION DE ASAS. IMAGEN EN DOBLE CONTORNO.	1	-	-	1

PATOLOGIA PERINATAL. (CUADRO 3)				
	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	GRUPO D
BUFRIMIENTO FETAL	1	1	6	2
RPM	2	-	4	1
EMBARAZO DE ALTO RIEBGO.	-	-	-	-
D.P.-P.N.I.	-	1	-	-

DISTRIBUCION POR GRUPOS DEL NUMERO DE CIGARRILLOS FUMADOS EN 24 Hr. (CUADRO 4)			
GRUPOS	No. DE CIGARRILLOS		
	-5	5-10	+10
A	MASC. 8	3	6
	FEM. 12	3	2
B	3	4	
C	12	8	5
D TABAGUISMO POSITIVO PREVIO AL EMBARAZO.	MASC. 3		
	FEM. 2		

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE 7 RECIEN NACIDOS.
GRUPO B (MADRE FUADORA ACTIVA)
(CUADRO 5)

	No. DE CASOS	%	CASOS CON SDR No. CASOS	%
SEM. DE GEST. menor de 38 sem.	3	42.85	3	42.85
EDAD GEST. POR BALLARD. menor de 38 sem.	4	57.14	3	42.85
PEBO < 2,500GR.	2	28.57	2	66.66
SDR	3	42.85	-	-
G R A V E D A M O D E R A D O	1	14.28	-	-
BEVERO	1	14.28	-	-
MODERADO	2	28.57	-	-
INTUBACION	1	14.28	1	14.28
DEFUNCION	1	14.28	1	14.28

**CARACTERISTICAS CLINICAS DE 25 RECIEN NACIDOS.
GRUPO C (MADRE FUMADORA PASIVA).
(CUADRO 6)**

	No. CASOS	%	CASOS CON SDR No. CASOS	%
SEM. DE GEST. menor de 38 sem.	17	68	15	60
EDAD GEST. POR BALLARD menor de 38 sem.	18	72	16	64
PEBO < 2.500gr.	15	60	14	56
SDR	17	68	-	-
G R A V E D A M O D E R A D A	10	40	-	-
INTUBACION	10	40	10	40
DEFUNCION	2	8.0	2	8.0

CARACTERISTICAS CLINICAS DE 21 RECIEN NACIDOS. GRUPO D (TABAQUISMO NEGATIVO) (CUADRO 7)				
	No. CASOS	%	CASOS CON SDR No. CASOS	%
SEM. DE GEST. menor de 38 sem.	14	66.66	10	47.6
EDAD GEST. POR BALLARD menor de 38 sem.	11	52.38	7	33.33
PESO < 2,500GR.	16	76.19	6	28.5
SDR	12	52.38	-	-
ECM	1	4.76	-	-
G R SEVERA	8	72.72	-	-
A V E D A MODERADA D	3	33.33	-	-
INTUBACION	8	38.09	8	38.09
DEFUNCION	0	-	0	-

CASOS CON SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA. (CUADRO B)					
	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	A+B+C	GRUPO D
TOTAL DE CASOS	10	3	17	30	12
FUR	8 (80%)	3 (100%)	15 (88.24)	26 (86.6)	10 (83.3)
BALLARD	9 (90%)	3 (100%)	16 (94.12)	28 (93.3)	7 (58.3)
P<2,500gr.	8 (80%)	2 (66.6%)	14 (82.32)	24 (80)	6 (50)
DEFUNCION	3 (30%)	1 (33%)	2 (11.79)	6 (20.2)	0 (0%)

ANALISIS ESTADISTICO COMPARATIVO ENTRE LOS GRUPOS
DE TABAQUISMO POSITIVO Y EL GRUPO DE
TABAQUISMO NEGATIVO.
(CUADRO 9)

	SEM.GEST. FUR	BALLARD -38 sem.	PE80 < 2,500gr.	FREC. SDR.	DEFUN CION.	TOT. CASOS.
GRUPO A/D	P=N/S	N/S	N/S	N/S	P< 0.001	17
GRUPO B/D	P=N/S	P<0.063	<0.063	N/S	N/S	7
GRUPO C/D	P=N/S	N/S	N/S	N/S	N/S	25
GRUPO A,B,C/D	P=N/S	N/S	N/S	N/S	N/S	21

ANALISIS ESTADISTICO DE LOS R.N. CON SDR COMPARATIVAMENTE
ENTRE LOS GRUPOS DE TABAQUISMO POSITIVO Y EL DE
TABAQUISMO NEGATIVO.
(CUADRO 10)

	SEM.GEST.FUR	BALLARD	PE80 < 2,500gr.	DEFUNCION	TOT. CASOS.
GRUPO A/D	N/S	N/S	N/S	N/S	10
GRUPO B/D	N/S	N/S	p<0.056	p<0.014	3
GRUPO C/D	N/S	N/S	N/S	p<0.068	17
GRUPO A,B,C/D	0.078	N/S	N/S	N/S	12

XI. DISCUSION.

El Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) constituye un importante problema de Salud Pública y ocupa un lugar predominante como causa de internamiento en la mayoría de la Terapias Intensivas Neonatales en donde es causa de hospitalización prolongada, de elevado costo en su atención, así como el cursar con importante número de complicaciones y elevada letalidad.

Se han llevado a cabo numerosos estudios para conocer la génesis de este padecimiento tanto en la etapa prenatal como en la neonatal inmediata considerándose que éste está condicionado generalmente por la acción de varios factores maternos o del producto, entre ellos se han señalado: ruptura prematura de membranas, hipertensión, sufrimiento fetal, policitemia, hipoxia crónica, problemas cardiopulmonares crónicos, oligohidramnios, polihidramnios, etc.

También se han realizado estudios en la madre fumadora durante el embarazo habiéndose relacionado esto con patología perinatal señalándose que se incrementa el número de partos prematuros, de niños con peso subnormal al nacimiento, de placenta previa, de desprendimiento prematuro de placenta, de hemorragias antepartum, de hipoxia fetal crónica, e incluso la muerte, factores que a la vez también han sido señalados como predisponentes para el desarrollo del Síndrome de Dificultad Respiratoria y de Enterocolitis Necrosante. Con base a lo señalado previamente se diseñó un estudio con objeto de tratar de corroborar si se puede establecer una relación entre el tabaquismo materno durante el embarazo y la frecuencia del Síndrome de Dificultad Respiratoria y de Enterocolitis Necrosante en el recién nacido. El estudio fué dividido en dos etapas:

Primera Etapa: Realizada en la Sala de Terapia Intensiva Neonatal del Hospital Infantil Privado (estudio preliminar).

Segunda Etapa: Se está llevando a cabo en las Salas de Neonatología del Hospital Metropolitano y en la del Hospital General de Zona Tlaltecolco, IMSS, en la que se estudia en general a los familiares de todos los recién nacidos analizando la frecuencia de tabaquismo materno y frecuencia de patología perinatal (SDR, ECN, Prematuréz).

La primera etapa realizada en el Hospital Infantil Privado se llevó a cabo de marzo de 1991 a enero de 1992. Se incluyeron 49 hijos de madre fumadora durante el embarazo (activa o pasiva) y 21 recién nacidos hijos de madre no fumadora durante el embarazo.

Se analizaron diferentes factores en la madre y en el RN, en éste último se valoró principalmente el peso subnormal al nacimiento considerándose como prematuro al RN con edad gestacional menor de 38 semanas utilizándose dos métodos para su evaluación. En uno de ellos se consideró la edad gestacional de

acuerdo a la fecha de última regla (FUR), y en el otro utilizando el método de Ballard.

Mediante el método de Ballard se encontró que existió mayor frecuencia de prematuridad en los grupos de tabaquismo positivo (A, B, y C:71.42%) que en el grupo de tabaquismo negativo (52.66%), sin embargo cuando se analizó la prematuridad mediante FUR no se encontró diferencia significativa entre ambos grupos. Esto pudiera tener como explicación un error en la determinación de la última regla por el familiar.

También se encontró con mayor frecuencia patología respiratoria (SDR) en los grupos de tabaquismo positivo (61.22%) al compararse con el grupo control (52.19%). En este último grupo, seis madres (24%) eran fumadoras antes del embarazo, las que aparentemente dejaron de fumar durante este, sin embargo podría existir la posibilidad de que en forma irregular hayan continuado fumando durante el embarazo y por lo tanto favorecer el desarrollo de SDR ya que de esas seis madres cinco RN desarrollaron SDR, uno de ellos cursó simultáneamente con ECN.

También se observó mayor letalidad en los grupos de tabaquismo positivo ya que murieron seis RN (12.24%) y ninguno en el grupo control. La mayor letalidad se encontró en el grupo en que ambos padres fumaban (17.64%), disminuyendo en el grupo B a 14.28% y en el C a 8.0%.

Se diagnosticó Enterocolitis Necrosante en dos recién nacidos del grupo de madres con tabaquismo positivo y uno en el grupo control, pero por el corto número de casos no es posible obtener conclusiones.

Tampoco se pudo obtener conclusiones de los exámenes de laboratorio (gasometría) ya que a la Sala de Terapia Intensiva Neonatal son enviados pacientes que nacieron en otras Instituciones y que su traslado a esta Unidad se realiza cuando se ha logrado estabilizar al paciente mediante respiración asistida, empleo de oxígeno y otras medidas terapéuticas, lo que seguramente mejora los niveles de oxemia y de CO₂ entre otros.

El estudio radiológico mostró con mayor frecuencia infiltrado reticulogranular, broncograma y sobredistensión pulmonar, alteraciones características del SDR. En los casos de ECN dilatación de asas intestinales, niveles hidroaéreos e imagen de doble contorno.

En los antecedentes perinatales se observó predominio de sufrimiento fetal y ruptura prematura de membranas, lo que coincide con lo señalado en la literatura en la que se menciona que esta patología es frecuente tanto en la mujer embarazada fumadora como en el RN con SDR.

Se trató de correlacionar el número de cigarrillos que fumaron los padres durante el embarazo con la frecuencia de SDR y ECN, sin que se pueda obtener conclusiones significativas, ya que este dato fue obtenido con dificultad por resistencia del familiar a proporcionarlo con exactitud. En los tres grupos (A, B, C) fue semejante el número de cigarrillos fumados por la madre y/o el

padre. Aparentemente los padres fumaban menor cantidad de cigarrillos que la madre, lo que coincide con recientes publicaciones que señalan que el tabaquismo es más elevado en el sexo femenino que en el masculino.

Se analizaron específicamente los pacientes que cursaron con Síndrome de Dificultad Respiratoria y se pudo constatar mayor frecuencia de prematuréz (Ballard) que en el grupo de tabaquismo negativo (cuadro 8). En el grupo de padres y madres fumadoras (GRUPO A) el 90% de los casos tenían menos de 38 semanas de gestación y en el grupo control sólo el 58.3%, hecho semejante se observó al analizar la frecuencia de peso subnormal al nacimiento (<2,500 gr.) en el que la frecuencia en el grupo de tabaquismo positivo fué de 80% y es el control del 50%, así mismo la letalidad fué del 20% en los grupos de tabaquismo positivo y nula cuando el tabaquismo fue negativo durante el embarazo.

Se compararon estadísticamente los grupos de tabaquismo positivo y negativo (cuadro 9 y 10) y se encontró diferencia significativa ($p < 0.05$) en la frecuencia de prematuréz (Ballard). En el resto de los parámetros estudiados las pruebas no mostraron diferencia significativa aunque en las variables como el peso subnormal y la letalidad los resultados estadísticos obtenidos se acercan a los valores de significancia considerándose que al aumentar la muestra estudiada es posible que se logre establecer diferencia significativa en ella. Actualmente se está ampliando la muestra de este proyecto de investigación en otras Unidades Hospitalarias (Segunda Etapa).

XII. CONCLUSIONES

- Como conclusiones preliminares de éste estudio podemos señalar:
1. Se demostró en la madre con tabaquismo positivo durante el embarazo la existencia de patología considerada como predisponente para el desarrollo de prematuréz y del Síndrome de Dificultad Respiratoria.
 2. En los hijos de madre con tabaquismo positivo se demostró mayor frecuencia de prematuréz (Ballard $p < 0.05$) que en los hijos de madre con tabaquismo negativo durante el embarazo coincidiendo ésto con lo publicado por diferentes autores.
 3. A pesar de que no se encontró diferencia significativa al comparar la frecuencia de peso subnormal al nacimiento (menor de 2,500gr.) y en el número de muertes en los diferentes grupos es posible considerar que al aumentar el número de casos estudiados la muestra proporcione resultados significativos, por lo que es indispensable aumentar el número de casos estudiados para obtener conclusiones definitivas.
 4. Debe insistirse en educar a la población para evitar el tabaquismo en la madre durante el embarazo y disminuir el riesgo en el recién nacido de prematuréz, muerte y posiblemente del Síndrome de Dificultad Respiratoria.

XIII. BIBLIOGRAFIA.

1. Castelazo L, Rodríguez J, Verosti S y col. Factores de riesgo perinatal. investigación Clínico-Epidemiológica 1974-1976. Mexico, D.F. Subdirección General Médica. Ed. IMSS 1978.
2. Chávez G, Lozano C, Gómez M y col. Correlación de los antecedentes obstétricos con la mortalidad neonatal. Bol Med Hosp Inf Mex 1986;43:359-64.
3. Lubchenco LD, Searis AT, Brave JV. Neonatal mortality rate: relationship to birth weight and gestational age. J Pediatr 1972;81:814-22.
4. De la Torre Verduzco R. Neonatología, fisiopatología y tratamiento. Mexico, D.F. Salvat Editores 1981;225-45.
5. Gorbea-Robles MC, Chávez RG, Gómez GM y col. Morbimortalidad por enfermedad de membrana hialina en una unidad de cuidados intensivos neonatales. Bol Med Hosp Inf Mex 1988;45:653-58.
6. Vargas OA. Síndrome de dificultad respiratoria. Rev Mex Ped 1990;57:193-220.
7. Vargas OA, Echevarría JL, Abdo BF. Insuficiencia respiratoria en el recién nacido. En Larracilla AJ. El Lactante padecimientos digestivos y respiratorios. Ira. Ed. Edit Trillas SA 1991;2:163-91.
8. Chávez Rojas G. La mortalidad perinatal y sus implicaciones. En Gómez G.M. Temas selectos sobre el recién nacido prematuro Ira. Ed. Edit Distribuidora y Editora Mexicana SA de CV 1990:11-18.
9. Battaglia FC, Lubchenco LD. A practical classification of newborn infants by birth weight and gestational age. J Pediatr 1967;71:159-63.
10. Jobé A. Respiratory distress syndrome, new therapeutic approaches to a complex pathophysiology. Chicago. Year book Medical Publishers 1984:93-126.
11. García SD. Síndrome de dificultad respiratoria. En Gómez GM: Temas selectos en el recién nacido de término. Ira Ed. Edit Distribuidora y Editora Mexicana SA de CV 1990:215-37.
12. Rico Méndez FG. Tabaquismo: Aspectos históricos, nosológicos y terapéuticos. Rev Inst Nac Enf Resp Mex 1991;4:100-108.
13. Tokuhata G. Smoking in relation to infertility and fetal loss. Smoking in relation to infertility and fetal loss. Arch Environ Health 1968;17:353-56.
14. Neri A, Eckerling B. Influence of smoking and adrenaline on the uterotubal insufflation test. Fertil Steril 1969;20:818-26.
15. Kline J, Stein Z, Shront D. Drinking during pregnancy and spontaneous abortion. Lancet 1980;2:176-88.
16. Meyer MB, Tinas BJ, Tonascia JA. Perinatal events pregnancy associated with maternal smoking during pregnancy. Am J Epidemiol 1976;103:463-73.
17. Voigt L, Hollenbach K, Krohn M. The relationship of abruptio

- placentae with maternal smoking and small for gestational age infants. *Obstetric Gynecol* 1990;75:771-4.
18. Mallory M, Kleinman J, Land G y cols. The association of maternal smoking with age and cause of infant death. *Am J Epidemiol* 1989;129:46-55.
19. Kleinman J, Pierre M, Madams J y cols. The effects of maternal smoking of fetal and infant mortality. *Am J Epidemiol* 1988;127:274-82.
20. Greenber R, Bauman K, Glover H y cols. Ecology of passive smoking by young infants. *J Pediatr* 1989;114:774-80.
21. Cnattingius S, Haglund B y Meirik O. Cigarette smoking as risk factor for late fetal and early neonatal death. *BMJ* 1988;297:258-61.
22. Macarthur C, Knox E. Smoking in pregnancy: effects of stopping at different stages. *Br J Obstet Gynecol* 1988;95:551-55.
23. Musk W, Shean R. Children and smoking. *Med J Aust* 1988;149:481-2.
24. Karen V, Niels H. Placenta flow reduction in pregnant smokers. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984;63:707-15.
25. Umaphysivam K, Haskard K, Meffin E y cols. Correlation of umbilical cord whole blood viscosity and the presence of fetal distress at birth: a mathematical modeling study. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1990;30:71-73.
26. Spitzer W, Lawrence V, Dales R y cols. Links between passive smoking and disease: a best-evidence synthesis. A report of the working group on passive smoking. *Clin Invest Med* 1990;13:17-42.
27. Ahlsten G, Tuvalo T y Gebre-Medhin M. Selected trace elements and proteins in serum of apparently healthy newborn infants of mothers who smoked during pregnancy. *Acta Paediatr Scand* 1989;78:671-6.
28. Dahlstrom A, Lundell B, Curvall M y cols. Nicotine and cotinine concentrations in the nursing mother and her infant. *Acta Paediatr Scand* 1990;79:142-7.
29. Mathai M, Skinner A, Easton K y Weindling A. Maternal smoking urinary cotinine levels and birth-weight. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1990;30:33-6.
30. Kazmaier K y Driver M. A simplified assessment of gestational age. *Pediatr Res* 1977;11:374.
31. Silverman W y Andersen D. A controlled clinical trial of effects of water mist and obstructive respiratory signs, death rate and necropsy findings among premature infants. *Pediatrics* 1956;11:17.
32. Cloherty J y Stark A. Manual of neonatal care. 3ra. Ed. 1990:85-101.