

REVISIÓN



Tratamiento sustitutivo con nicotina durante el embarazo

Carlos A. Jiménez Ruiz

Unidad Especializada en Tabaquismo. Dirección General de Salud Pública y Alimentación. Comunidad de Madrid. Madrid. España.

El consumo de tabaco durante el embarazo es la principal causa de morbimortalidad obstétrica. A pesar de ello, el 20% de las mujeres norteamericanas fuman cuando están embarazadas, cifra que llega a ser de hasta el 30-35% en nuestro país. El tratamiento del tabaquismo en la mujer embarazada debe ser la primera y principal medida terapéutica que los profesionales sanitarios deben adoptar cuando prestan asistencia sanitaria a la embarazada. Todos los expertos recomiendan la utilización del tratamiento sustitutivo con nicotina en los casos en que hayan fracasado tratamientos más conservadores. A lo largo de este artículo se abordan las indicaciones y contraindicaciones del tratamiento sustitutivo con nicotina durante el embarazo, así como aspectos relativos a su seguridad de uso.

Palabras clave: Tabaquismo. Embarazo. Tratamiento sustitutivo con nicotina.

Introducción

El consumo de tabaco durante el embarazo es la principal causa evitable de morbimortalidad fetal y de enfermedad obstétrica¹. A pesar de ello, muchas mujeres continúan fumando mientras están embarazadas. Es más, en muchas ocasiones no reciben consejo de abandono o la ayuda adecuada para dejar definitivamente de fumar por parte de los profesionales sanitarios que las atienden (médico, ginecólogo y matrona)².

De acuerdo con estudios internacionales, aproximadamente el 12% de las mujeres norteamericanas consumen tabaco durante su embarazo¹. No obstante, esta cifra se incrementa al 20% o incluso al 25% cuando la encuesta se valida mediante la utilización de cooximetría o la determinación de cotinina en líquidos corporales³. Es decir, los índices de fiabilidad en la respuesta de las diversas encuestas realizadas sobre este especial grupo de fumadoras dejan mucho que desear. En nuestro país existen pocos estudios amplios que hayan abordado este problema; en cambio, se han realizado varias

Nicotine Replacement Therapy During Pregnancy

In spite of the fact that smoking is the main cause of obstetric morbidity and mortality, 20% of North American women smoke during pregnancy. In Spain, this figure is as high as 30% to 35%. Treating smoking addiction in these patients should be the first and most important therapeutic measure undertaken by health professionals responsible for the care of pregnant women. All experts recommend the use of nicotine replacement therapy when more conservative treatments have failed. This article reviews the indications and contraindications for nicotine replacement therapy during pregnancy as well as other issues relating to the safety of this type of treatment.

Key words: Smoking. Pregnancy. Nicotine replacement therapy.

encuestas sobre pequeños grupos. En general las cifras de prevalencia de tabaquismo en embarazadas en España se sitúan entre el 30 y el 35%. Casi todas las encuestas españolas se han realizado sin validación fisiológica de la respuesta; por lo tanto, parece lógico suponer que la prevalencia real sea aún mayor que la estimada⁴⁻⁶.

Las altas tasas de prevalencia de tabaquismo entre las embarazadas, así como la excelente medida preventiva que representa el abandono del tabaco en esa situación, hacen que el tratamiento del tabaquismo en este grupo sea una de las principales medidas de salud que deben llevar a cabo los profesionales sanitarios. El tratamiento del tabaquismo debe ser la primera y principal medida terapéutica que los profesionales sanitarios adopten cuando prestan asistencia sanitaria a la embarazada. La intervención mínima, la entrevista motivacional y el tratamiento psicológico son medidas que han demostrado ser eficaces para ayudar a las embarazadas fumadoras a abandonar el tabaco. Incluso muchas mujeres fumadoras abandonan espontáneamente el tabaco al saberse embarazadas. En EE.UU. se han descrito entre un 25 y un 60% de abandonos espontáneos⁷. No obstante, muchas mujeres embarazadas continúan fumando a pesar de haber recibido los tratamientos expuestos más arriba. En estos casos podría estar indicada la utilización de tratamiento farmacológico sustitutivo con nicotina (TSN).

Correspondencia: Dr. C.A. Jiménez Ruiz.
Unidad Especializada en Tabaquismo.
Santa Cruz de Marcentado, 9. Piso 2. 28015 Madrid. España.
Correo electrónico: victorina@ctv.es
Recibido: 17-9-2005; aceptado para su publicación: 27-9-2005.

JIMÉNEZ RUIZ CA. TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON NICOTINA DURANTE EL EMBARAZO

El consumo de tabaco durante el embarazo expone al feto a una alta cantidad de sustancias tóxicas presentes en el humo del tabaco y a un alto grado de concentración de nicotina. El TSN durante el embarazo expone al feto a una cantidad menor de nicotina que el consumo de cigarrillos y, además, le evita la exposición a sustancias tan tóxicas como el monóxido de carbono, los alquitranes, las nitrosaminas o los radicales tóxicos del oxígeno. Es por ello que en las últimas décadas se ha intensificado la investigación sobre la seguridad de uso y la eficacia del TSN para el abandono del tabaco en las embarazadas fumadoras.

A continuación realizamos una revisión de los riesgos que para la salud del feto tiene la nicotina que su madre absorbe mientras consume tabaco, y los compararemos con los riesgos que corre el feto como consecuencia del uso de TSN por la embarazada. Analizamos asimismo la eficacia del TSN en este grupo de fumadoras y terminamos exponiendo unas indicaciones para su utilización durante el embarazo.

Aclaraciones previas

Antes de explicar los daños fetales ocasionados por la nicotina convendría aclarar 3 aspectos importantes:

1. La embarazada que fuma expone al feto a más de 4.500 sustancias tóxicas, tales como el monóxido de carbono, las nitrosaminas, los alquitranes, las sustancias oxidantes del humo del tabaco, etc., todas ellas con una alta capacidad de ocasionar lesiones graves sobre la placenta y los tejidos fetales⁸. Por el contrario, la embarazada que utiliza TSN para dejar de fumar sólo expone al feto a la nicotina.

2. Sabemos que los efectos que la nicotina tiene sobre el feto están relacionados con su vía de administración, la frecuencia de consumo y la dosis⁹. Cuanto más rápida es la administración de nicotina, mayores y más intensos son los efectos cardiovasculares que ocasiona. El consumo de cigarrillos es la forma más rápida de administración de la nicotina, seguida, muy de lejos, por el nebulizador nasal, el chicle, el inhalador bucal, las pastillas y, en última instancia, los parches de nicotina⁹.

3. Debemos tener en cuenta que las características farmacocinéticas de la nicotina en el feto son distintas que en la madre. La nicotina llega al feto a través de la placenta, por lo cual los picos de nicotina fetales aparecen entre 15 y 30 min después del consumo de nicotina por parte de la madre¹⁰. Además, la mayor parte de la nicotina que llega al feto vuelve a la circulación materna para que sea la madre la encargada de su eliminación. No obstante, el feto elimina cierta cantidad de nicotina al líquido amniótico a través de la orina. Esto contribuye a que el líquido amniótico de la mujer embarazada fumadora tenga altas concentraciones de nicotina y cotinina, pues no sólo contiene la que llega eliminada por el feto, sino también la procedente de los vasos sanguíneos de la membrana amniocoriónica¹¹. Este hecho hace que el feto esté expuesto a concentraciones altas de nicotina aun después de que las concentraciones en sangre materna hayan disminuido.

Daños fetales ocasionados por la nicotina

Se ha llegado al conocimiento de los daños que la nicotina ocasiona en el feto fundamentalmente a través de estudios en animales. Han sido muy escasos los realizados en humanos utilizando nicotina pura.

Mecanismos de daño fetal ocasionado por la nicotina

Se han descrito 3 mecanismos de acción por los cuales la nicotina ocasionaría daño en el feto. A continuación los comentaremos brevemente.

Uno de los mecanismos más estudiados es el que se basa en la acción que la nicotina tiene sobre el sistema vascular uterino y placentario. De acuerdo con este mecanismo, la nicotina produce una acción constrictora de los vasos del útero y de la placenta. Dicha acción estaría mediada por la liberación de catecolaminas y por la reducción de la liberación de óxido nítrico, acciones ambas producidas por la nicotina¹². La vasoconstricción uterina y placentaria llevaría a una reducción del oxígeno y de los nutrientes que llegan a los tejidos fetales, lo que ocasionaría retraso del crecimiento fetal y trastornos placentarios. Abundan en esta hipótesis los resultados de los estudios de Resnik et al¹³ y Suzuki et al¹⁴, quienes utilizando dosis muy altas de nicotina en monos y ovejas embarazadas (mucho más altas que las utilizadas en la TSN) produjeron una reducción significativa del flujo sanguíneo uterino y placentario, con posterior acidosis e hipoxia en los fetos. No obstante, algunos estudios contradicen esta teoría. Sabemos que el sistema de circulación uteroplacentario es un sistema de baja presión y que, por ejemplo durante el parto, es capaz de resistir una intensa contracción uterina sin que se altere la adecuada aportación sanguínea fetal. Además, la circulación uteroplacentaria tiene un adecuado nivel de reserva, e incluso en el tercer trimestre del embarazo, cuando el feto está muy crecido, la placenta tiene un adecuado nivel de reserva sanguínea para proporcionar el necesario aporte nutricional al feto¹⁵. Por otro lado, no está claro que los efectos hemodinámicos que la nicotina produce sean suficientes para causar trastornos del crecimiento fetal^{8,15}.

Estudios realizados en animales a los que se inyectaron de forma rápida dosis altas de nicotina intravenosa han demostrado que ésta puede ocasionar activación plaquetaria y, en consecuencia, formación de trombos¹⁶. Este mecanismo se ha esgrimido como causante de patología en la circulación uteroplacentaria de la mujer embarazada fumadora. No obstante, los estudios realizados en humanos, tanto utilizando parches de nicotina como consumiendo cigarrillos, no han demostrado que la nicotina sea capaz de ocasionar activación plaquetaria¹⁷.

Estudios realizados *in vitro* han demostrado que la nicotina y la cotinina, junto con otros tóxicos del humo del tabaco, tales como la anabasina, inhiben la enzima aromatasa, que participa en la conversión de androstenodiona en estrógenos. Esto explicaría que los valores plasmáticos de estrógenos estén reducidos en las mujeres embarazadas fumadoras con respecto a las no fumadoras. Éste sería otro mecanismo de daño fetal ocasionado por la nicotina^{18,19}.

JIMÉNEZ RUIZ CA. TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON NICOTINA DURANTE EL EMBARAZO

Efectos de la nicotina en el feto

La nicotina puede producir daños en el pulmón, el corazón y, sobre todo, el sistema nervioso central del feto.

Sin duda el sistema nervioso del feto es el más susceptible de ser dañado por la nicotina. Incluso se ha encontrado que los efectos tóxicos que ésta ocasiona persisten después de haberla retirado. Durante el desarrollo embrionario del sistema nervioso central algunos neurotransmisores desempeñan un papel fundamental en el inicio o la finalización de la proliferación, diferenciación, migración y apoptosis celulares. La nicotina estimula la producción de receptores colinérgicos. La aparición de éstos en un momento inadecuado durante el desarrollo del sistema nervioso (cuando la acetilcolina no está presente en cantidades apropiadas, por ejemplo) puede finalizar prematuramente la proliferación celular e iniciar una precoz diferenciación celular en el sistema nervioso central, lo que originaría una reducción del número de neuronas en determinadas áreas del cerebro^{9,20}. La administración de nicotina durante la gestación en animales de experimentación se ha asociado a efectos nocivos sobre la síntesis y liberación de varios neurotransmisores: acetilcolina, noradrenalina, dopamina y serotonina²¹. Además, se han observado alteraciones en el tipo y la densidad de ciertos receptores de diferentes neurotransmisores en las terminaciones nerviosas⁹. Debido a estas alteraciones en el desarrollo del cerebro, se han detectado en animales de experimentación ciertas anormalidades en diferentes tipos de tests conductuales y cognitivos. Incluso se ha encontrado una relación dosis/respuesta positiva para estas alteraciones²².

La administración de nicotina durante la gestación ocasiona incremento o disminución de la frecuencia cardíaca fetal. No obstante, estas alteraciones son leves y, desde luego, son más intensas cuando están causadas por el consumo de cigarrillos durante el embarazo que cuando están originadas por la utilización de TSN⁹.

Estudios realizados en monos han demostrado que la administración de nicotina durante el embarazo aumenta la aparición de receptores nicotínicos del tipo α_7 en ciertas células implicadas en el desarrollo del pulmón. Se han observado hipoplasia pulmonar y otros trastornos del desarrollo del pulmón y los bronquios en animales de experimentación que estuvieron expuestos a nicotina durante el período fetal²³. Probablemente debido a este efecto, o a otros aún sin determinar (trastornos del desarrollo pulmonar y bronquial en fetos expuestos a nicotina), los recién nacidos de madres que han consumido tabaco durante el embarazo tengan tendencia a padecer hipoxia. En estos individuos no se produce una respuesta adecuada a la hipoxia. En ratas no expuestas la hipoxia se acompaña de una liberación rápida de catecolaminas en la médula adrenal que estimula la frecuencia cardíaca y aumenta el flujo sanguíneo en el cerebro. Por el contrario, en ratas expuestas intraútero a la nicotina, la hipoxia ocasiona una escasa liberación de catecolaminas e impide el adecuado aporte de oxígeno al cerebro, hecho que puede facilitar la aparición de procesos tales como el síndrome de la muerte súbita del

lactante²⁴. Este síndrome se ha descrito más frecuentemente en hijos de madres que fumaron durante el embarazo que en los no expuestos²⁵.

Alteraciones en el metabolismo de la nicotina durante el embarazo

El metabolismo de la nicotina y el de la cotinina están alterados durante la gestación. Conviene conocer estas alteraciones, pues tienen importantes repercusiones clinicoterapéuticas.

En la embarazada el metabolismo de la nicotina está incrementado. En un estudio realizado por Dempsey et al²⁶ en 10 mujeres que recibieron nicotina intravenosa durante el embarazo y posparto, el aclaramiento medio de nicotina durante la gestación era de 26 ml/min/kg, en comparación con 16 ml/min/kg en el posparto. El embarazo produce un aumento de la frecuencia cardíaca, lo que condiciona un incremento del flujo sanguíneo hepático; como consecuencia de esto, se incrementa el metabolismo hepático de la nicotina y se acelera su aclaramiento. Este hecho tiene importantes repercusiones clinicoterapéuticas. Por un lado, nos hace suponer que durante el embarazo el TSN debería administrarse a dosis superiores a las habituales (en los estudios realizados, las dosis utilizadas han sido las habituales, lo que podría explicar la falta de eficacia encontrada en ellos)²⁷, y por otro recalca la necesidad de controlar las concentraciones sanguíneas de esta sustancia cuando se utiliza durante el embarazo con el objetivo de conseguir una adecuada dosificación y evitar tanto la infra como la sobredosificación.

El metabolismo de la cotinina también se encuentra incrementado en la embarazada. En el estudio de Dempsey et al²⁶ reseñado anteriormente se encontró que el aclaramiento de la cotinina en las embarazadas era de 1,5 ml/min/kg, mientras que en el período posparto era de sólo 0,5 ml/min/kg²⁶. La cotinina es una sustancia que se metaboliza muy lentamente, motivo por el cual el incremento del flujo sanguíneo hepático que se produce durante el embarazo no explica su rápido aclaramiento. Éste parece más bien deberse a un incremento de la producción y actividad de ciertas enzimas directamente relacionadas con el metabolismo de la cotinina. Mientras que la vida media de la cotinina en situación normal es de aproximadamente 17 h, durante el embarazo desciende a tan sólo 9 h. Esto debe tenerse en cuenta en los estudios poblacionales en que se analizan los valores sanguíneos o urinarios de cotinina para ajustar los puntos de corte a la baja cuando se trate de estudios realizados en embarazadas²⁸.

Seguridad de uso del tratamiento sustitutivo con nicotina durante el embarazo

Hasta el momento son escasos los estudios que han analizado la aparición de efectos adversos en embarazadas fumadoras que utilizan TSN para dejar de fumar. A continuación exponemos algunos de ellos.

Oncken et al²⁹, en un estudio de 19 embarazadas fumadoras que utilizaron chicles de 2 mg de nicotina du-

JIMÉNEZ RUIZ CA. TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON NICOTINA DURANTE EL EMBARAZO

rante un período de 5 días a dosis de 5 a 8 piezas diarias, encontraron que los efectos hemodinámicos (aumento de la frecuencia cardíaca materna y fetal, y disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal) ocasionados por el TSN eran significativamente menores que los causados por el consumo de tabaco.

También se ha estudiado el uso de parches de nicotina en embarazadas. En un estudio con 15 embarazadas fumadoras que utilizaron parches de 21 mg durante 8 h se encontró que tanto el consumo de cigarrillos como el empleo de parches durante ese escaso período se acompañaban de un incremento de la frecuencia cardíaca materna, leve incremento de la resistencia en la arteria uterina y pequeño descenso de la resistencia de la arteria cerebral media. No se encontraron diferencias a corto plazo entre la utilización de TSN y el consumo de tabaco³⁰. Por el contrario, en otro estudio realizado por Wright et al³¹ en 6 mujeres que recibieron parches de 21 mg durante 6 h no se encontró ninguna de estas alteraciones. En un estudio más controlado en el que 21 embarazadas fumadoras recibieron parches de 22 mg de nicotina durante 4 días (período en el cual no consumieron cigarrillos), los autores encontraron que la concentración plasmática media de nicotina con la utilización del parche era sensiblemente menor (11,8 ng/ml) que con el consumo de cigarrillos (14,4 ng/ml). Del mismo modo, la frecuencia cardíaca fetal era significativamente menor con el uso del TSN que con el consumo de tabaco, aunque no se encontraron diferencias en cuanto a la velocidad del flujo sanguíneo en la arteria umbilical o la reactividad fetal³¹. En un análisis posterior de estas mismas pacientes, Schroeder et al³² estudiaron a las 8 mujeres que continuaron utilizando parches de 22 mg durante 8 semanas y que abandonaron el consumo del tabaco, sin que se observaran trastornos en el crecimiento fetal ni alteraciones en los tests de estrés fetal.

Recientemente, en un análisis realizado en 76.768 embarazadas, se ha encontrado que las que no fumaron durante su embarazo, pero utilizaron TSN, tenían un leve incremento del riesgo relativo de tener hijos con malformaciones congénitas (*odds ratio [OR]* = 1,61 [1,01-2,58]). No obstante, dada la escasa seguridad de los límites de confianza, los autores concluyen que es necesario realizar más estudios antes de conceder mayor validez a sus resultados³³.

Eficacia del tratamiento sustitutivo con nicotina durante el embarazo

Hasta el momento sólo 2 estudios han analizado la eficacia de los parches de nicotina como tratamiento del tabaquismo en las mujeres embarazadas^{27,34}. En ninguno de ellos esta forma de TSN se ha mostrado eficaz. Wisborg et al²⁷ estudiaron a un total de 250 mujeres fumadoras después del primer trimestre de embarazo. Las dividieron en 2 grupos de tratamiento: uno recibió un programa de intervención psicológica moderada más parches de 16 h de liberación de nicotina a dosis de 15 mg durante 8 semanas, seguidas de parches de 10 mg durante 3 semanas; el otro grupo recibió la misma intervención psicológica más parches placebo. Los resultados no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al índice

dice de abstinencia: el 28 y el 25%, respectivamente, a los 4 meses de seguimiento, y el 15 y el 14% al año después del parto. Por el contrario, si se observaron importantes diferencias en cuanto al peso de los recién nacidos. Los hijos de madres que llevaron los parches activos nacieron con un peso significativamente superior a aquellos cuyas madres habían utilizado parches placebo (3.539 frente a 3.381 g).

Existen al menos 2 razones que explican la falta de eficacia de los parches de nicotina en este grupo de mujeres embarazadas fumadoras: por un lado, las alteraciones en el metabolismo de la nicotina que hemos reseñado anteriormente; por otro, la escasa dosis de nicotina utilizada suponiendo que estas mujeres tuvieran una dependencia alta. De todos estos datos se deduce la necesidad de que se realicen estudios controlados en los que se utilice TSN en dosis adecuadas en embarazadas fumadoras que sirvan para determinar con exactitud la eficacia de este tipo de tratamientos en este especial grupo de fumadoras.

Recomendaciones para la utilización del tratamiento sustitutivo con nicotina durante el embarazo

Del análisis de los estudios realizados se desprenden 2 importantes conclusiones: *a)* los riesgos asociados al consumo de tabaco durante el embarazo son significativamente superiores a los asociados a la utilización de nicotina pura^{9,35}, y *b)* la utilización de TSN durante el embarazo no ha demostrado ser totalmente inocua para el feto ni para la madre. No obstante, si se hace una adecuada valoración del binomio riesgo/beneficio, sí parece apropiado el uso del TSN como ayuda para dejar de fumar a la mujer embarazada. En un reciente estudio realizado en el Reino Unido se ha encontrado que aproximadamente sólo el 27% de los médicos generales prescriben TSN a embarazadas fumadoras, aunque hasta un 62% de ellos consideran que el TSN en este grupo de fumadoras puede ser eficaz y, desde luego, más seguro que el consumo de tabaco. No obstante, su falta de conocimientos sobre cómo utilizarlo durante el embarazo les lleva a no prescribirlo³⁶.

Conviene, pues, establecer unas recomendaciones sobre el uso del TSN durante el embarazo. Las revisiones que se han realizado proponen lo siguiente^{9,35-42}:

1. Debe informarse y aconsejarse a toda mujer embarazada fumadora sobre la necesidad de abandonar de forma inmediata el consumo de tabaco. El abandono del tabaco en los 3 primeros meses de gestación supone que el feto corra los mismos riesgos que el de una mujer no fumadora.

2. Toda mujer embarazada fumadora debe recibir el tratamiento conductual y el apoyo social y familiar adecuados que le faciliten el abandono definitivo del tabaco.

3. Cuando la embarazada tiene una dependencia física por la nicotina moderada o alta, cuando el tratamiento psicológico ha fracasado o cuando consume 20 o más cigarrillos al día, debe considerarse el tratamiento farmacológico.

JIMÉNEZ RUIZ CA. TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON NICOTINA DURANTE EL EMBARAZO

4. En la mujer embarazada, antes de iniciar un tratamiento farmacológico para dejar de fumar, médico y paciente deberán valorar de forma conjunta si el incremento de la posibilidad de dejar de fumar que supone la utilización del tratamiento, con los beneficios asociados al abandono del tabaco, supera los riesgos que la salud de ella y el feto corren como consecuencia de la utilización del tratamiento farmacológico.

5. La prescripción del tratamiento farmacológico en la embarazada fumadora debe realizarse lo antes posible. Cuanto antes abandone la embarazada el consumo del tabaco, mayores serán los beneficios tanto para el feto como para ella. Una vez que se ha demostrado que el tratamiento psicológico solo no ha funcionado, debe prescribirse inmediatamente tratamiento farmacológico.

6. Una vez que se ha establecido la necesidad de utilizar tratamiento farmacológico para dejar de fumar, éste se prescribirá siempre en combinación con psicoterapia.

7. De los 2 tratamientos farmacológicos de primera línea de que disponemos en el momento actual, se utilizará de forma preferente el TSN. El bupropion se utilizará sólo en ensayos clínicos controlados.

8. La dosis de TSN deberá valorarse adecuadamente. Se recomienda la determinación de los valores de cotinina antes de iniciar el tratamiento y prescribir dosis de TSN que iguales las concentraciones de cotinina postratamiento a las anteriores. La determinación de los valores de cotinina pre y postratamiento no sólo contribuirá a prescribir las dosis de nicotina más eficaces, sino que también ayudará a suministrar las dosis más seguras.

9. Igualmente se valorará la utilización de los diferentes tipos de TSN. En general, se preferirán las formas *ad libitum* (chicles y nebulizador nasal mejor que parches). No obstante, conviene individualizar el tipo de TSN. En las mujeres en que el embarazo se acompaña de vómitos y náuseas frecuentes se preferirán los parches de nicotina a los chicles.

10. Una vez establecido el uso de parches de nicotina, es mejor prescribir los de 16 h que los de 24 h. La utilización de parches durante 16 h reduce la exposición diaria a la nicotina y, al menos teóricamente, minimizará el riesgo de toxicidad fetal.

11. Una vez establecido el uso de chicles u otras formas *ad libitum* de nicotina, se prescribirán de forma puntual ante episodios de *craving*.

12. Se recomienda disponer de registros nacionales de embarazadas fumadoras que utilicen tratamiento farmacológico para dejar de fumar.

Conclusiones

A lo largo de este artículo hemos revisado los estudios que analizan la seguridad de uso y la eficacia del TSN en las embarazadas. Aunque no ha podido demostrarse la completa inocuidad del TSN en el embarazo y todavía no se ha determinado su eficacia en este grupo de pacientes, las recomendaciones de los expertos sobre el tratamiento del tabaquismo en las embarazadas lo consideran de elección en los casos en que la psicoterapia sola no se ha mostrado eficaz.

Sería muy recomendable que en nuestro país existiese un registro nacional de embarazadas que reciben tratamiento farmacológico, lo que contribuiría de manera significativa a conocer los riesgos y los beneficios asociados a su uso en embarazadas fumadoras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res.* 2004;6 Suppl 2:125-40.
2. US Department of Health and Human Services. Patterns of tobacco use among women and girls. En: *Women and smoking. A report of the surgeon general.* Rockville MD: US Department of Health and Human Services. Centres for Disease Control and Prevention. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Office of Smoking and Health; 2001. p. 19-176.
3. Russell TV, Crawford MA, Woodby LL. Measurements for active cigarette smoke exposure in prevalence and cessation studies. Why simple asking pregnant smokers isn't enough. *Nicotine Tob Res.* 2004;6 Suppl 2:141-52.
4. Jane M, Pardell H, Saltó E, Salleras L. Epidemiología del tabaquismo femenino. Factores determinantes de la iniciación y del mantenimiento. *Prev Tab.* 2001;3:147-54.
5. Nerín I. El tabaquismo en la mujer: una atracción fatal. *Arch Bronconeumol.* 2005;41:360-2.
6. Maya Martínez M, Carrión Valero F, Pont Martínez P, Tortajada Martínez M, Marín Pardo J. Intervención mínima personalizada en el tratamiento del tabaquismo en el embarazo. *Arch Bronconeumol.* 2003;39 Supl 2:116.
7. Solomon LJ, Quinn VP. Spontaneous quitting: self initiating smoking cessation in early pregnancy. *Nicotine Tob Res.* 2004;6 Suppl 2:203-16.
8. Dempsey DA, Benowitz NL. Risks and benefits of nicotine and other medications to aid smoking cessation in pregnancy. *Drug Saf.* 2001;24:277-322.
9. Benowitz NL, Dempsey DA. Pharmacotherapy for smoking cessation during pregnancy. *Nicotine Tob Res.* 2004;6 Suppl 2:189-202.
10. Suzuki K, Horiguchi T, Comas-Urrutia AC, Mueller-Heubach E, Morishima HO, Adamsons K. Placental transfer and distribution of nicotine in the pregnant rhesus monkey. *Am J Obst Gyn.* 1974; 119:253-62.
11. Luck W, Nau H. Exposure of the fetus, neonate and nursed infant to nicotine and cotinine for maternal smoking. *N Engl J Med.* 1984; 311:672.
12. Benowitz NL, Gourlay SG. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. *J Am Coll Cardiol.* 1997;22:1422-31.
13. Resnik R, Brink GW, Wilkes M. Catecholamine mediated reduction in uterine blood flow after nicotine infusion in pregnant ewe. *J Clin Invest.* 1979;63:1133-6.
14. Suzuki K, Minei LJ, Johnson EE. Effect of nicotine upon uterine blood flow in the pregnant rhesus monkey. *Am J Obst Gyn.* 1980;136:1009-13.
15. Lambers DS, Clark KE. The maternal and fetal physiologic effects of nicotine. *Sem Perinat.* 1996;20:115-26.
16. Foits JD, Bonebrake FC. The effects of cigarette smoke and nicotine on platelet thrombus formation in stenous dog coronary arteries: inhibition with phentolamine. *Circulation.* 1982;65: 465-9.
17. Benowitz NL, Fitzgerald GA, Wilson M, Zhang Q. Nicotine effects on eicosanoid formation and hemostatic function: comparison of transdermal nicotine and cigarette smoking. *J Am Coll Cardiol.* 1993;22:1159-67.
18. Barbieri RL, Gochberg J, Ryan KJ. Nicotine, cotinine and anabasine inhibit aromatase in human trophoblast *in vitro.* *J Clin Invest.* 1986;77:1727-33.
19. Petridou E, Panagiotopoulou K, Katsouyanni K, Spanos E, Trihopoulou D. Tobacco smoking, pregnancy estrogens and birth weight. *Epidemiology.* 1990;1:247-50.

JIMÉNEZ RUIZ CA. TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON NICOTINA DURANTE EL EMBARAZO

20. Slotkin TA, Cho H, Whitmore WL. Effects of prenatal nicotine exposure on neuronal development. Selective actions on central and peripheral catecholamins pathways. *Brain Res Bull*. 1987; 18:601-11.
21. Seidler FJ, Lewin ED, Luppi SE, Stokin TA. Fetal nicotine exposure ablates the ability of postnatal nicotine challenge to release norepinephrine from rats brain regions. *Brain Res*. 1992;69:288-91.
22. Levin ED, Briggs SJ, Christopher NG, Rose JE. Prenatal nicotine exposure and cognitive performance in rats. *Neurotox Teratol*. 1993;15:251-60.
23. Sekhon HS, Jia Y, Raab R, Kuriatov A, Pankow JF, Whitset JA, et al. Prenatal nicotine increases pulmonary alfa 7 nicotinic receptors expression and alters fetal lung development in monkeys. *J Clin Invest*. 1999;103:637-47.
24. Stokin TA, Lapin SE, McCook EC, Lorber BA, Sedler FJ. Loss of neonatal hypoxia tolerance after prenatal nicotine exposure: implications for sudden infant death syndrome. *Brain Res Bull*. 1995; 38:69-75.
25. Andersson HR, Cook DG. Passive smoking and sudden infant death syndrome. Review of the epidemiological evidence. *Thorax*. 1997;52:1003-9.
26. Dempsey B, Jacob P, Benowitz NL. Accelerated metabolism of nicotine and cotinine in pregnant smokers. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;301:594-8.
27. Wisborg K, Henriksen TB, Jespersen LB, Secher NJ. Nicotine patches for pregnant smokers: a randomised controlled study. *Obst Gyn*. 2000;96:967-71.
28. Rebagliato M, Bolumar F, Florey CV, Jarvis M, Pérez-Hoyo S, Hernández-Aguado I, et al. Variations in cotinine levels in smokers during and after pregnancy. *Am J Obst Gyn*. 1998;178:568-71.
29. Oncken CA, Hatsukami DK, Luppi VR, Lando HA, Gibeau LM, Hansen RJ. Effects of short term use of nicotine gum in pregnant smokers. *Cin Pharmacol Ther*. 1996;59:654-61.
30. Oncken CA, Hardardottir H, Hatsukami D, Lupo VR, Rodis JF, Smeltzer JS. Effects of transdermal nicotine or smoking on nicotine concentrations and maternal-fetal hemodynamics. *Obst Gyn*. 1997;90:569-74.
31. Wright LN, Thorp JM, Kuller JA, Shrewsbury RP, Ananth C, Hartman K. Transdermal nicotine replacement in pregnancy: maternal pharmacokinetics and fetal effects. *Am J Obs Gyn*. 1997; 176:1090-4.
32. Schroeder DR, Ogburn PL, Hurt RD, Croghan IT, Ramin KD, Offord KP, et al. Nicotine patch use in pregnant smokers: smoking abstinence and delivery outcomes. *J Mat Fet Med*. 2002;11: 100-7.
33. Morales Suárez M, Bille C, Christensen K, Olsen J. Smoking habits, nicotine use and congenital malformations. *Obstet Gynecol*. 2006;107:51-7.
34. Kapur BH, Selby P, Klein J, Koren G. Randomised double blind placebo controlled trial of nicotine replacement therapy in pregnancy. *Cur Ther Res Clin Exp*. 2001;62:274-8.
35. Melvin CL, Gafney CA. Treating nicotine use and dependence of pregnant and parenting smokers: an update. *Nicotine Tob Res*. 2004;6 Suppl 2:107-24.
36. Coleman HR, Britton J. UK general practitioners' beliefs, attitudes and reported prescribing of nicotine replacement therapy in pregnancy. *Nicotine Tob Res*. 2005;7:541-6.
37. Ershoff DH, Ashford TH, Goldenberg RL. Helping pregnant women quit smoking: an overview. *Nicotine Tob Res*. 2004;6 Suppl 2:101-6.
38. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, Dorfman SF, Goldstein MG, Gritz ER, et al. Treating tobacco use and dependence. Clinical practice guideline. Rockville: US Department of Health and Human Services. Public Health Service; 2000.
39. West R, McNeill A, Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. *Thorax*. 2000;55:987-99.
40. Le Houezec J. What smoking cessation interventions are effective in pregnant women? *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2005; 34:S182-S92.
41. Rayburn WF, Bogenschutz MP. Pharmacotherapy for pregnant women with addictions. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191:1885-97.
42. Coleman T, Britton J, Thornton J. Nicotine replacement therapy in pregnancy. *BMJ*. 2004;328:965-6.