

El tabaquismo materno durante el embarazo, asociado con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad en niños de la comunidad colombiana «paisa».

[Maternal smoking during pregnancy associated with attention deficit/hyperactivity diagnosis in Colombian "Paisa" children].

Isabel C. Puerta, M.S (1, 2)
Vilma Merchán, M.S. (1)
Clara P. Arango, M.S. (1, 2)
Astrid Yulieth Galvis, M.S. (1)
Bibiana Velásquez, B. Ps (1)
Mónica Gómez, B. Ps. (1, 2)
Ángela Builes, B.Ps. (2)
Maryori Zapata Zabala, B. Ps. (1)
Paula Montoya, B. Ps. (1)
Jormaris Martínez Gómez, Estudiante Ps., (1)
Edith Oleiva Salazar, B. Ps., (1)
Francisco Lopera, M.D. (2)

1.Grupo de Neuropsicología y conducta, Facultad de Psicología, Maestría en Neuropsicología, Universidad de San Buenaventura, Medellín Colombia.

2.Grupo de Neurociencias, Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

Datos obtenidos del proyecto: **Factores de Riesgo para la aparición del Trastorno por Deficiencia de Atención en niños de 6 A 11 años del Valle de Aburrá**, financiado por Colciencias, código 1255-04-10169 Contrato 155-2000.

Correspondencia a: Isabel Cristina Puerta L., MA. Cra. 56C No.51-90, Universidad de San Buenaventura Medellín Colombia, E-mail: icpuerta@epm.net.co

Resumen

Introducción: Se ha informado que el tabaquismo materno durante el embarazo es uno de los factores de riesgo para la aparición del trastorno por deficiencia de atención con hiperactividad (TDAH), por lo cual replicamos estudios previos de asociación entre tabaquismo materno prenatal y TDAH en niños. Para comprobar esta hipótesis se diseñó un estudio analítico de casos y controles. La muestra aleatoria de casos fue de 200 niños de 6 a 11 años, con diagnóstico comprobado de TDAH, utilizando un diagnóstico de referencia (patrón estándar) con evaluación de múltiples dimensiones de la conducta, de las emociones, del afecto y de las funciones cognitivas. La muestra aleatoria de controles fue de 200 niños de la misma edad elegidos de una base de datos de 70 colegios públicos y privados de la ciudad de Medellín, a los cuales se les aplicó el mismo patrón estándar de diagnóstico para descartar TDAH. Se administró a la madre o a la abuela materna de los niños una encuesta sobre el consumo de cigarrillo durante el embarazo. El análisis de riesgo utilizando tablas de contingencia calculó que las madres que informaron consumo de cigarrillo compatible con diagnóstico de tabaquismo (más de 4 cigarrillos diarios durante el embarazo) se asoció 16.6 veces más con el diagnóstico de TDAH (Odd Ratio = 17.6, IC 95% = 1.0 – 307.7, $X^2 = 8.12$ $p < 0.01$). El consumo de cigarrillos (fumar durante los tres primeros meses del embarazo sin importar la cantidad ni la frecuencia) se asoció con el diagnóstico de TDAH, con una

probabilidad de 3.5 veces más (Odd Ratio = 4.5, IC 95% = 1.2 – 20.3, $X^2 = 6.4$, $p < 0.01$).

Palabras claves: Inatención, hiperactividad, TDAH, factores de riesgo, tabaquismo.

Summary

Have been reported that maternal cigarette consumption during pregnancy is one of the most important risk factor for attention deficit/ hyperactivity disorder (ADHD). We replicate previous studies, that related ADHD with maternal cigarette consumption. An epidemiological case control study was designed. A randomized sample of 200 ADHD, aged 6 – 11 years, cases and 286 control children was selected. A questionnaire about cigarette consumption during pregnancy was administered to all participant's mothers o grandmothers. Cross tabulation association analysis using found an Odd Ratio of 17.6 (95% CI = 1.0 – 307.7, $X^2 = 8.12$, $p < 0.01$) for ADHD diagnosis, which means that mothers that smoke during the pregnancy have 16.6 more risk for having a child with ADHD.

Key Words: Inattention, hyperactivity, ADHD, risk factors.

Introducción

De acuerdo con el Manual Diagnóstico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) (American Psychiatric Association, 1994, 2000) el Trastorno por Déficit de la Atención con Hiperactividad (TDAH) corresponde a un patrón persistente de inatención y/o hiperactividad -impulsividad, que es más frecuente y grave que el observado habitualmente en niños

de un nivel de desarrollo similar. Algunos de sus síntomas deben estar presentes por un período superior a los 6 meses y haber aparecido antes de los 7 años de edad. Así mismo, algún problema relacionado con los síntomas debe producirse, por lo menos, en dos situaciones, interfiriendo en la actividad social y académica. Se ha estimado que su prevalencia en Colombia es más alta (Pineda et al., 1999, 2001) que la informada por los estudios realizados en otros países (Barkley, 1998; Scahill et al., 2000; Schubiner et al., 2000). Esta diferencia en la prevalencia podría ser atribuída a factores genéticos (Lopera et al., 1999; Arcos-Burgos et al., 2002), o a la presencia de factores ambientales de riesgo.

Se postula que el factor de riesgo más fuerte para la aparición de la TDAH es el genético (Pineda et al., 1999; Schubiner et al., 2000; Lopera et al., 1999; Arcos-Burgos et al., 2002). Sin embargo, se ha encontrado que factores ambientales como los problemas relacionados con el hábito de fumar de la madre durante el embarazo (Abel, 1980), el alcoholismo materno, las complicaciones del parto y los trastornos neurológicos tempranos pueden ser factores de riesgo para la aparición del TDAH (American Psychiatric Association, 1994; Pineda et al., 1999, 2001; Barkley, 1998; Scahill et al., 2000).

Así mismo, se han informado hallazgos independientes de una asociación entre el tabaquismo de la madre durante el embarazo y el TDAH, el Trastorno de Conducta y el abuso de sustancias en sus hijos (Weissman,

1999; Denson et al., 1975; Férgusson et al., 1993, 1998; Kristjansson et al., 1989; McGee & Stanto, 1994; Naeye & Peters, 1984; Nichols & Chen, 1981; Orlebeke et al., 1997; Tong & McMichael, 1992).

Los estudios en animales han corroborado un patrón de exposición a la nicotina que induce a la sobreactividad (Ajarem & Ahmad, 1998; Johns et al., 1982; Richardson & Tizabi, 1994; Thomas et al., 2000). Sin embargo, el estudio sobre los fetos humanos requiere de un mayor número de investigaciones.

En un par de estudios con 174 casos de trastorno por deficiencia de atención con hiperactividad (TDAH) y 129 controles se encontró que el 47% de las madres de los niños con TDAH fumaron durante el embarazo, mientras que sólo lo hizo el 24% de las madres de los niños controles ($p < 0.001$). El nivel de significancia se mantuvo aun después de covariar con el nivel socioeconómico y el género de los niños. También se hizo covariación con la ocupación, el nivel de escolaridad y el coeficiente intelectual de los padres. Independiente de si los niños tenían TDAH o no, los hijos de madres que fumaron durante el embarazo tuvieron un coeficiente intelectual significativamente más bajo que el de las madres no fumadoras. Estos hallazgos sugieren la existencia de algún factor asociado con el cigarrillo materno y la aparición de alteraciones en el desarrollo cerebral de los niños (Milberger et al., 1996; 1998).

Wakschlag et al. (1997) aplicaron una entrevista diagnóstica anual a 177 niños entre los 6

y 12 años de edad, durante un período de 6 años. Las madres que fumaron más de 10 cigarrillos diarios durante el embarazo tuvieron mayor riesgo de tener un hijo con Trastorno de conducta (TDC). Esta asociación continuó siendo significativa, inclusive después de controlar el estrato socioeconómico, la edad de la madre, el uso de sustancias durante el embarazo, problemas parentales, y de personalidad antisocial en la familia. Ellos concluyeron que el tabaquismo materno era un factor de riesgo para el TDC en los hijos varones. Se ha demostrado que el TDC es una posible consecuencia del TDAH en la adolescencia (Klein & Mannuzza, 1991), al estudiar la conexión entre estos dos trastornos.

Landgren et al. (1998) evaluaron 62 niños con TDAH y un grupo control, y encontraron que los niños con TDAH y con problemas viso-motores tenían doble probabilidad de tener una madre que fumó durante el embarazo; sin embargo no informaron los datos del diagnóstico clínico en las madres.

Método

Participantes

La muestra se tomó en la ciudad de Medellín, departamento de Antioquia, Colombia. La mayoría de la población del departamento de Antioquia (6'000.000 de habitantes) pertenece a la autodenominada comunidad paisa (Bravo, Valenzuela & Arcos-Burgos, 1996). Los análisis de la estructuración genética de esta población mediante el uso de marcadores clásicos y de ADN han mostrado

una gran homogeneidad y ningún efecto de subdivisión poblacional. Los estudios antropológicos e históricos describen la comunidad como la más claramente definida en Colombia (Jiménez et al., 1996). Los paisas son predominantemente católicos, endogámicos y conservadores de su cultura. Su estructura familiar es matriarcal y su descendencia se caracteriza por hermandades de tamaño considerable. Hasta la generación originada en los años 50, el promedio de hijos fue de 8, variando entre 5-20 y algunas veces más. Su origen etno-histórico se atribuye a una mezcla de los pueblos español, vasco y judío (sefardíes o marranos que colonizaron España durante cerca de 800 años). Por otra parte, la mezcla con poblaciones negroides y amerindias es escasa (Jiménez et al., 1996). Se seleccionó una muestra aleatoria de 200 casos de ambos sexos, de 6 a 11 años, escolarizados, que tuvieran diagnóstico confirmado de TDAH. Se usaron las bases

de datos de los niños evaluados en el Grupo de Neurociencias, en el Grupo de Neuropsicología y Conducta y de 70 colegios públicos y privados, de los diferentes estratos socioeconómicos de la ciudad de Medellín adscritos a las secretarías de educación municipal y departamental, los cuales habían sido previamente seleccionados de manera aleatoria para obtener muestras de escolares para investigaciones de TDAH, y cuyos directivos y maestros habían aceptado previamente participar en los proyectos de la Universidad de Antioquia y de la Universidad de San Buenaventura. De esos mismo colegios se obtuvo una muestra aleatoria de 200 controles de ambos sexos y con edades de 6 a 11 años. A los dos grupos se les aplicó el protocolo de diagnóstico de TDAH usado por el grupo de investigación, el cual se encuentra estandarizado y validado en nuestro medio (Pineda et al., 1999, 2001; Lopera et al., 1999; Arcos-Burgos et al., 2002).

Tabla 1. Características de la muestra de 200 casos de TDA y 200 controles, de 6 a 11 años, de la comunidad "paisa" residente en Medellín (Colombia).

VARIABLE	CONTROL	CASO	F	p
Edad	7.3 (1.0)	7.8 (1.5)	21.68	0.001
Escolaridad	1.9 (1.1)	2.4 (1.4)	11.6	0.001
			X²	
Sexo				
Masculino	86	149	40.94	0.0001
Femenino	114	51		
Estrato Socioeconómico				
1	2	2		
2	74	78		
3	89	87	0.39	0.98
4	21	18		
5	14	15		

Criterios para los casos

1. Reunir los criterios A, B, C, D y E del DSM IV (American Psychiatric Association, 1994, 2000) para el diagnóstico de TDAH, obtenido mediante una entrevista estructurada realizada por un neurólogo, un psiquiatra o neuropsicólogo.
2. Tener una puntuación T en la "checklist" para TDAH (Pineda et al., 1999, 2001) igual o superior a 60.
3. Tener una evaluación neuropsicológica que descartara retardo mental (CI superior a 80) o retardo en el desarrollo del lenguaje.

Criterios para los controles

1. No reunir los criterios A, B, C, D y E del DSM IV (American Psychiatric Association, 1994, 2000) para el diagnóstico de TDAH, obtenido mediante una entrevista estructurada neurológica y psiquiátrica, aplicada por un neuropsicólogo.
2. Tener una puntuación T en la "checklist" para TDAH (Pineda et al., 1999, 2001) igual o inferior a 55.
3. Tener una evaluación neuropsicológica que descartara retardo mental (CI superior a 80) o retardo en el desarrollo del lenguaje.

Instrumento

Para el presente análisis se utilizaron 2 preguntas del «cuestionario de antecedentes prenatales

relacionadas con el tabaquismo materno durante el embarazo». El cuestionario utiliza un lenguaje directo acerca de la frecuencia del consumo de cigarrillos durante la etapa gestacional, menos de 3 cigarrillos al día, o más de 4 cigarrillos. En la muestra seleccionada se observan diferencias significativas en cuanto a edad, sexo y ESE entre los participantes casos y los controles (*Ver Anexo 1*). Este cuestionario ha sido usado con éxito en investigaciones anteriores, las cuales se encuentran publicadas (Pineda et al., 2000).

Procedimientos

Selección aleatoria

Para la selección de los colegios, el Grupo de Neurociencias y el Grupo de Neuropsicología y Conducta ha seleccionado 70 colegios de diferentes estratos socioeconómicos, incluidos en las bases de datos de las secretarías de educación. Se usó un método de aleatorización simple, sin reemplazo, para cada estrato socioeconómico, con los códigos asignados para cada colegio en las bases de datos originales, de tal manera que cada colegio de cada estrato tiene la misma probabilidad de ser escogido.

Para los participantes en la muestra de controles se hizo una distribución de los niños de 6 a 11 años necesarios para cada estrato, proporcional al número de niños de esa edad, matriculados en cada colegio. Una vez definido el número de estudiantes de cada colegio se hizo un sorteo aleatorio simple, sin reemplazo, en cada colegio, usando como referencia el código asignado por el colegio a cada alumno.

Para la muestra de casos, se seleccionaron de las bases de datos de las instituciones participantes, también usando el método de aleatorización simple sin reemplazo, de acuerdo con el código asignado a la historia clínica de los niños.

Evaluación

Una vez seleccionados los niños, se contactaron a las madres y a los niños. En una entrevista grupal en el Centro de atención de neurociencias o en los colegios se les dio la información detallada de los objetivos y de las molestias inherentes a la participación en el proyecto. Se les leyó el «consentimiento informado» y se les entregó para ser firmado. Si las madres y los niños aceptaban participar voluntariamente, se les hizo entrega de los cuestionarios diagnósticos, se revisaron las historias clínicas protocolizadas en los casos, se aplicaron las pruebas que no estuvieran actualizadas, y a los controles se les aplicó el protocolo completo en dos sesiones de 45 minutos el mismo día. Los padres y los maestros llenaron los cuestionarios de diagnóstico o actualizaron los faltantes. La madre contestó el cuestionario de factores prenatales de riesgo para diagnóstico de TDAH.

Exclusión

Se excluyeron todos los casos en los que la madre no estaba disponible, o si el diagnóstico del niño era dudoso o incompleto, o si el niño tenía diagnósticos médicos, psiquiátricos

o neurológicos que ponían en duda la consistencia del diagnóstico de TDAH. Estas exclusiones se decidieron por consenso en reuniones de los investigadores y coinvestigadores del proyecto.

Análisis de los datos

El riesgo se calculó mediante un análisis de asociación lineal de dos variables, colocando como variable independiente en cada tabla de contingencia las respuestas a cada una de las dos preguntas del cuestionario de consumo de cigarrillo y tabaquismo (0 = Ausente; 1=Presente) i como variable dependiente se usó el estatus de los miembros de la muestra (0=Control; 1= Caso). Se estableció la probabilidad de riesgo mediante el cálculo de la odd ratio (OR) y el índice de significancia (chi cuadrada) para un intervalo de fiabilidad del 95%. (IC 95%). Los procedimientos estadísticos se hicieron usando los programas estadísticos para ordenadores SPSS 10.0 y Epidat 2.1.

Resultados

En la tabla 2 se presenta la frecuencia del consumo de cigarrillo durante el embarazo. El análisis del riesgo mostró que el tabaquismo (consumo de más de 4 cigarrillos diarios) apareció informado por 8 madres de los niños con TDAH y por ninguna de las madres de los niños controles. A su vez, el consumo de cigarrillo (consumo de menos de 3 cigarrillos diarios) fue informado por 13 madres de los niños con TDAH y sólo por 3 de los niños controles.

Tabla 2. Frecuencia del evento de riesgo para el diagnóstico de TDA.

Variables independientes	CASO N(%)	CONTROL N (%)	X²	p
Tabaquismo	8 (4.2)	0 (0)	8.1	0.004
Consumo de cigarrillo	13 (7.0)	3 (1.6)	6.40	0.01

En la tabla 3 se observa cómo el tabaquismo se asoció con el diagnóstico de TDAH con una probabilidad de 16.6 veces más (Odd Ratio = 17.6, IC 95% = 1.0 - 307.7, $X^2 = 8.12$ $p < 0.01$). De otro lado, el consumo

de cigarrillo se asoció con el diagnóstico de TDAH con un riesgo de 3.5 veces más (Odd Ratio = 4.5, IC 95% = 1.2 - 20.3, $X^2 = 6.4$, $p < 0.01$).

Tabla 3. Análisis bivariado del riesgo de consumo de cigarrillo para el diagnóstico de TDAH.

Variables independientes	Odd ratio	IC 95%
Tabaquismo	17.6	1.0-307.7
Consumo de cigarrillo	4.5	1.2-20.3

Discusión

Estos datos demuestran que el consumo de cigarrillo durante el embarazo es factor de riesgo asociado al TDAH. Este factor se puede considerar como un alto riesgo para desarrollar el TDAH (Milberger et al., 1997; Mick et al., 2002; Tercyak et al., 2002). La OR indica que las madres con tabaquismo (más de 4 cigarrillos diarios), durante los 3 primeros meses, tienen más probabilidad de tener un hijo con TDAH.

En un estudio reciente se encontró que los niños con TDAH estuvieron expuestos 2.0 a 2.5 veces más al consumo de cigarrillo y de alcohol por parte de sus madres que los niños controles. Este nivel de riesgo fue independiente al riesgo genético, y no se modificó con la covariación de la educación, el coeficiente intelectual y el estrato socioeconómico de las madres (Mick et al., 2002). Estos datos confirman la hipótesis de que el uso de sustancias tóxicas que afectan al cerebro fetal se asocia con

alteraciones en su maduración, las cuales se pueden manifestar en forma de síntomas de diversos tipos de psicopatología infantil, incluyendo el TDAH (Milberger et al., 1996, 1997, 1998; Mick et al., 2002; Wakschlag et al., 1997; Klein & Mannuzza, 1991).

Casi el 100% de los casos de madres con tabaquismo están en el grupo de TDAH. De otro lado, el número de madres que informaron el fenómeno en el grupo de controles fue muy bajo; por eso quedaron en el límite del intervalo de fiabilidad del 95%.

Se sabe también que el diagnóstico de TDAH es un factor de riesgo asociado de manera significativa con el abuso de sustancias, alcoholismo y tabaquismo durante la adolescencia. Esta asociación puede ser familiar con una OR de 2.45 (Tercyak et al., 2002). También se ha informado que los adolescentes con TDAH tienen un abuso de sustancias más severo, de inicio mucho más temprano y con más necesidad de búsqueda de drogas, de alcohol y de cigarrillo que aquellos muchachos sin TDAH (Tercyak et al., 2002; Blum et al., 1996). Estos datos podrían hacer pensar que el abuso de alcohol y tabaquismo materno pudieran estar relacionados con la presencia de TDAH en las madres. Entonces se podría suponer que el abuso de sustancias pudiera ser parte del mismo cuadro de TDAH con un factor genético común.

Así mismo, madres fumadoras (por períodos superiores a los 3 meses durante el embarazo), tienen un 30% más de posibilidades de tener un hijo que presente las características de

TDAH, lo que refuerza la teoría de la participación del sistema colinérgico nicotínico en este trastorno (Chabrol et al., 1997). Por esta razón, se considera que el consumo de tabaco durante y después del embarazo hace más probable que los niños presenten problemas de conducta importantes (Thomas et al., 2000). El tabaquismo materno durante el embarazo parece tener efectos a largo plazo en el comportamiento de los hijos, los cuales no pueden ser explicados en su totalidad a partir de este estudio. Desde la perspectiva de la salud mental, los resultados sugieren la importancia de llevar a cabo programas orientados a la prevención y suspensión del consumo de cigarrillos durante el embarazo.

Los clínicos que tratan niños con TDAH, deben consultar acerca de la historia de tabaquismo de las madres durante el embarazo. Además deben manifestarle a las mujeres que fuman durante el embarazo, los riesgos acerca de los problemas comportamentales en sus hijos en el futuro.

Referencias

- Abel, E. (1980). Smoking during pregnancy: a review of effects on growth and development of offspring. *Human Biology*, 52, 593-625.
- Ajarem, J., & Ahmad, M. (1998). Prenatal nicotine exposure modifies behavior of mice through early development. *Pharmacology Biochemical Behavior*, 59, 313-318.
- American Psychiatric Association. (1994). *DSM-IV Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (4th ed.) Washington DC: American Psychiatric Association..
- American Psychiatric Association. (2000). *Disorders Usually First Diagnosed in Infancy, Childhood, or Adolescence. Diagnostic and Statistic Manual of Mental Disorders, Text Revised, Plus (DSM IV -TR, Plus) CD Rom Version*. Washington: American Psychiatric Association.
- Arcos-Burgos, M., Castellanos, F. X., Lopera, F., Pineda, D., Palacio, J. D., García, M., Henao, G. C., Palacio, L. G., Berg, K., Bailey-Wilson, J. E., & Muenke, M. (2002). Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): feasibility of linkage analysis in a genetic isolate using extended and multigenerational pedigrees. *Clinical Genetics*, 61, 335-343.
- Barkley, R. A. (1998). *Attention deficit hyperactivity disorder. A handbook for diagnosis and treatment*. New York: The Guilford Press.
- Blum, K., Sheridan, P. J., Wood, R. C., Braverman, E. R., Chen, T. J., Cull, J. G., & Comings, D. E. (1996). The D2 dopamine receptor gene as a determinant of reward deficiency syndrome. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 89, 297-305.
- Bravo, M. L., Valenzuela, C. Y., Arcos-Burgos, M. (1996). Polymorphisms and phyletic relationships of the paisa community from Antioquia (Colombia). *Gene geography : a computerized bulletin on human gene frequencies*. 10, 11-17.
- Chabrol, H., & Peresson, G. (1997). ADHD and maternal smoking during pregnancy. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1177-1178
- Denson, R., Nanson, J. L., & McWatters, M. A. (1975). Hyperkinesis and maternal smoking. *Canadian Psychiatric Association journal*, 20, 183-187.
- Fergusson, D. M., Horwood, L. J., & Lynskey, M.T. (1993). Maternal smoking before and after pregnancy: effects on behavioral outcomes in middle childhood. *Pediatrics*, 92, 815-822.
- Fergusson, D. M., Woodward, L. J., Horwood, L. J. (1998). Maternal smoking during pregnancy and psychiatric adjustment in late adolescence. *Archives of general psychiatry*, 55, 721-727.
- Jiménez, I., Mora, O., López, G., Jiménez, M. E., Zuluaga, L., Isaza, R., et al. (1996). Idiopathic epilepsy with generalized tonic clinic seizures in Antioquia, Colombia: is the joint Amerindian and Negroid racial admixture the cause of its high prevalence?. *Biological research*, 29, 297-304.
- Johns, J. M., Louis, T. M., Becker, R. F., & Means, L. W. (1982). Behavioral effects

of prenatal exposure to nicotine in guinea pigs. *Neurobehavioral toxicology and teratology*, 4, 365-369.

Klein, R.G., & Mannuzza, S. (1991). Long-term outcome of hyperactive children: a review. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 30, 383-387.

Kristjansson, E. A., Fried, P. A., & Watkinson, B. (1989). Maternal smoking during pregnancy affects children's vigilance performance. *Drug and alcohol dependence*, 24, 11-19.

Landgren, M., Kjellman, B., Gillberg, C. (1998). Attention deficit disorder with developmental coordination disorders. *Archives of disease in childhood*, 79, 207-212.

Lopera, F., Palacio, L. G., Jimenez, I., Villegas, P., Puerta, I. C., Pineda, D., Jimenez, M., & Arcos-Burgos, M. (1999). Discriminación de factores genéticos en el déficit de atención. *Revista de Neurología*, 28, 660-664

McGee, R., & Stanton, W. R. (1994). Smoking in pregnancy and child development to age 9 years. *Journal of paediatrics and child health*, 30, 263-268.

Mick, E., Biederman, J., Faraone, S. V., Sayer, J., & Kleinman, S. (2002). Case-control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 41, 378-785.

Milberger, S., Biederman, J., Faraone, S. V., Chen, L., & Jones, J. (1996). Is maternal smoking during pregnancy a

risk factor for attention deficit hyperactivity disorder in children?. *The American journal of psychiatry*, 153, 1138-1142.

Milberger, S., Biederman, J., Faraone, S. V., Guite, J., & Tsuang, M. T. (1997). Pregnancy, delivery and infancy complications and attention deficit hyperactivity disorder: issues of gene-environment interaction. *Biological psychiatry*, 53, 65-75.

Milberger, S., Biederman, J., Faraone, S. V., & Jones, J. (1998). Further evidence of an association between maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder: findings from a high-risk sample of siblings. *Journal of clinical child psychology*, 27, 352-358.

Naeye, R. L., & Peters, E. C. (1984). Mental development of children whose mothers smoked during pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 64, 601-7.

Nichols, P., & Tu-Chuan, C. (1981). *Minimal Brain Dysfunction: A prospective study Hillsdale, N.J.:* Erlbaum.

Orlebeke, J. F., Knol, D. L., & Verhulst, F. C. (1997). Increase in child behavior problems resulting from maternal smoking during pregnancy. *Archives of environmental health*, 52, 317-321.

Pineda, D., Ardila, A., Rosselli, M., Arias, B. E., Henao, G.C., Gómez, L.F., Mejía, S. E., & Miranda, M. L. (1999). Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in 4 to 17-years-old children in the general population. *Journal of abnormal child psychology*, 27, 455-462.

Pineda, D. A., Ardila, A., Rosselli, M., Puerta, I. C., Mejía, S., & Toro, M. C.

- (2000). Neurobehavioral characteristics of adolescents with behavioral dysregulation disorder. *International Journal of Neuroscience*, *101*, 133-155.
- Pineda, D. A., Lopera, F., Henao, G. C., Palacio, J. D., Castellanos, F. X. (2001). Confirmación de la alta prevalencia del trastorno por déficit de atención en una comunidad colombiana. *Revista de Neurología*, *32*, 217-222.
- Richardson, S. A., & Tizabi, Y. (1994). Hyperactivity in the offspring of nicotine-treated rats: role of the mesolimbic and nigrostriatal dopaminergic pathways. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, *47*, 331-337.
- Scahill, L., & Schwab-Stone, M. (2000). Epidemiology of ADHD in school-age children. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*, *9*, 541-555.
- Schubiner, H., Tzelepis, A., Milberger, S., Lockhart, N., Kruger, M., Kelley, B. J., & Schoener, E. P. (2000). Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder and conduct disorder among substance abusers. *The Journal of clinical psychiatry*, *61*, 244-251.
- Tercyak, K. P., Lerman, C., & Audrain, J. (2002). Association of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms with levels of cigarette smoking in a community sample of adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *41*, 799-805.
- Thomas, J. D., Garrison, M. E., Slawecki, C. J., Ehlers, C. L., & Riley, E. P. (2000). Nicotine exposure during the neonatal brain growth spurt produces hyperactivity in preweanling rats. *Neurotoxicology and teratology*, *22*, 695-701.
- Tong, S., & McMichael, A. J. (1992). Maternal smoking and neuropsychological development in childhood: a review of the evidence. *Developmental medicine and child neurology*, *34*, 191-197.
- Wakschlag, L. S., Lahey, B. B., Loeber, R., Green, S. M., Gordon, R. A., & Leventhal, B. L. (1997). Maternal smoking during pregnancy and the risk of conduct disorder in boys. *Archives of general psychiatry*, *54*, 670-6.
- Weissman, M. M., Warner, V., Wickramaratne, P. J., & Kandel, D. B. (1999). Maternal smoking during pregnancy and psychopathology in offspring followed to adulthood. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *38*, 892-899.

ANEXO

Cuestionario de consumo de cigarrillos durante el embarazo

PROBLEMAS DEL EMBARAZO**NO (0) SI(1)**

Tabaquismo (durante los dos primeros meses de embarazo), fumaba:

- Menos de 3 cigarrillos diarios (consumo de cigarrillo).....

- Más de 4 cigarrillos diarios (tabaquismo).....
