

J. Ferrís Tortajada, J. Alonso López
 Andreu¹, J. García Castell², S. Pérez
 Tarazona¹, I. Cortell Aznar¹

An Esp Pediatr 1998;49:339-347.

Introducción

El tabaquismo constituye uno de los principales problemas sanitarios en los países occidentales. Ocasiona una elevada morbilidad y mortalidad por sus efectos cardiovasculares, cancerígenos, cerebrovasculares y broncopulmonares⁽¹⁻³⁾. Genera el 20-25% de la mortalidad global, siendo la principal causa de muerte prematura y evitable^(3,4). El humo producido por la combustión del tabaco contiene más de 4.000 sustancias químicas en fases sólida (macromoléculas o partículas) y gaseosa^(1,2). Aunque el mecanismo de acción de la mayoría de sus componentes asociados a los efectos patógenos no están suficientemente establecidos, sí que se conocen con certeza medio centenar con probado efecto cancerígeno y tóxico sobre los aparatos cardiovascular, respiratorio y reproductor^(2,3,5). Entre los más peligrosos destacan los siguientes: benceno, cadmio, plomo, polonio 210, 2-naftilamina, 4-aminobifenol, formaldehído, diversas N-nitrosaminas, benzoantraceno, benzopireno, monóxido de carbono, nicotina, óxido de nitrógeno, tolueno, amonio y cianuro de hidrógeno.

Durante las últimas 2 décadas, diversos estudios han establecido que las personas no fumadoras también presentan una importante morbilidad por la exposición al humo tabáquico en ambientes cerrados habitados por fumadores (Tabla I)⁽⁶⁻⁸⁾. Se les denomina fumadores pasivos, involuntarios o de segunda mano. El humo tabáquico constituye el principal contaminante atmosférico de los ambientes doméstico y profesional^(6,7,8). El humo ambiental es una mezcla formada por: a) humo de la corriente principal exhalada por el fumador; b) humo emitido por la zona ardiente entre las succiones; c) humo emanado por la zona de la "boquilla" entre las succiones; d) contaminantes difundidos a través del papel del cigarrillo^(9,10). En la tabla II están expuestos los efectos perjudiciales de la exposición al humo ambiental del tabaco, clasificados en 3 grupos^(6,8,11-17). El grupo A incluye las alteraciones del crecimiento y desarrollo, enfermedades respiratorias, neoplásicas y cardiovasculares en las existe suficiente evidencia científica que relaciona su desarrollo con la exposición al humo tabáquico. En este grupo se encuentran, tanto entidades agudas letales (síndrome de la muerte súbita del lactante, infarto de miocardio), como crónicas (asma infantil). El grupo B reúne los efectos

Enfermedades pediátricas asociadas al tabaquismo pasivo

Tabla I Morbimortalidad anual estimada asociada al tabaquismo pasivo en EE.UU. de Norteamérica⁽⁶⁻⁸⁾

	Nº de casos
Efecto del desarrollo	
Bajo peso al nacimiento	9.700- 18.600
Síndrome de muerte súbita infantil	1.900 - 2.700
Efectos respiratorios en niños	
Otitis media aguda	700.000 - 1.600.000 visitas médicas
Inducción de asma	8.000-2.600 nuevos casos
Exacerbación de asma	400.000-1.000.000
Bronquitis o neumonía en < 18 meses	150.000- 300.000 hospitalizados 136 - 212 fallecidos
Cáncer	
Pulmón	3.000 fallecidos
Cavidad nasal	
Cardiovasculares	35.000 - 62.000 fallecidos

probablemente relacionados aunque su confirmación precise de más investigaciones. Finalmente, el grupo C incluye las enfermedades posiblemente relacionadas, pero cuyo fundamento científico es menos definitivo.

Entre las poblaciones con mayor riesgo de exposición al tabaquismo pasivo destaca con personalidad propia la pediátrica, especialmente vulnerable en el segmento comprendido desde el período fetal hasta el tercer año de vida^(11,13,15). Esta época se caracteriza por la inmadurez anatómica y fisiológica y el mayor tiempo de exposición al ambiente doméstico. Transcurridos los primeros años de vida, el tiempo de exposición se reduce como consecuencia del inicio de la actividad escolar y la ampliación del círculo social del niño. Durante este período los efectos, habitualmente acumulativos a los previos, se manifiestan a corto, medio y largo plazo^(11,13,17,18).

Este artículo resume los principales trabajos publicados en los últimos 25 años sobre las enfermedades asociadas al tabaquismo pasivo, especialmente durante la época pediátrica. El objetivo es doble: 1) actualizar y divulgar entre los pediatras los efectos del tabaquismo involuntario en niños y adolescentes; 2) conseguir que la población pediátrica en su globalidad habite unos ambientes libres del humo del tabaco.

Unidad de Oncología Pediátrica y ¹Sección de Neumología Pediátrica. Hospital La Fe. Valencia. ²Servicio de Anatomía Patológica. Hospital de Sagunt. Valencia.
 Correspondencia: Josep Ferrís i Tortajada. Unidad de Oncología Pediátrica. Hospital La Fe. Avda. de Campanar, 21. 46009 Valencia.

Tabla II Efectos asociados a la exposición ambiental al humo del tabaco^(6,8,11-17)

	A	B	C
Efectos del desarrollo	Crecimiento fetal: BPN/PEG SMSI	Aborto espontáneo Impacto adverso en las funciones cognitiva y conductual	Malformaciones congénitas
Efectos respiratorios	IRS IRI Inducción y exacerbación de asma en niños Síntomas respiratorios crónicos en niños Irritación nasal y ocular en niños y adultos	Exacerbación de FQ Disminución de la función pulmonar Exacerbación de asma en adultos Hiperreactividad bronquial	
Efectos carcinógenos	Cáncer pulmonar Cáncer de cavidad nasal	Cáncer de cérvix	Cáncer vesical Cáncer de mama Cáncer de estómago Neoplasias del SNC Neoplasias hematopoyéticas Linfomas Cáncer infantil: leucemia aguda, tumor del SNC, NB, TW, Sarcomas óseos y de partes blandas
Efectos cardiovasculares	IAM <i>Angor pectoris</i> Muerte súbita inesperada	Alteración del perfil lipídico en niños	
Efectos reproductivos			Fertilidad femenina disminuida Fecundidad masculina disminuida Menopausia precoz

A: existe evidencia suficiente para establecer una relación causal
 B: existe sólo evidencia sugestiva o probable para establecer una relación causal
 C: existe sólo evidencia posible para establecer una relación causal
 BPN: bajo peso al nacimiento. PEG: pequeño para la edad gestacional. SMSI: síndrome de la muerte súbita infantil. IRS: infección respiratoria superior. IRI: infección respiratoria inferior. IAM: infarto agudo de miocardio. FQ: fibrosis quística. SNC: sistema nervioso central.
 NB: neuroblastoma. TW: tumor de Wilms.

Toxicidad sobre el desarrollo y crecimiento

I. Efectos intrauterinos o prenatales

1. Alteración del crecimiento fetal, incluyendo bajo peso al nacimiento, retraso del crecimiento intrauterino y prematuridad.

La primera asociación entre el tabaquismo materno y estas alteraciones fue descrita en 1957 y, posteriormente, ratificada en múltiples estudios^(11,17). Actualmente la existencia de tabaquismo activo materno durante el embarazo está considerado como un factor de riesgo para el bajo peso al nacimiento, actuando independientemente de los restantes factores conocidos (edad materna, raza, historia reproductiva previa, niveles socioeconómico y cultural, acceso a cuidados sanitarios prenatales y generales, trabajo materno, estado nutricional, enfermedades metabólicas e infecciones gestacionales, alcohol y otras drogas, complicaciones durante el embarazo, aumento de peso gestacional y somatometría materna previa)^(13,18,19). Los hijos de madres fumadoras tienen un peso medio al nacimiento 150-200 g

menor que los de madres no fumadoras y un riesgo dos veces superior de bajo peso al nacimiento y de retraso del crecimiento para cualquier edad gestacional^(20,21). Otras medidas del crecimiento como la longitud corporal y el perímetro cefálico están también reducidas. La talla fetal disminuye entre 0,25 y 1,1 cm proporcionalmente al número de cigarrillos fumados^(11,19). Estos efectos también se presentan, aunque en menor grado, con el tabaquismo pasivo materno. El tabaquismo en madres mayores de 30 años es más nocivo para el feto que en madres más jóvenes. Así mismo, el máximo efecto sobre el crecimiento se produce durante los dos últimos trimestres de la gestación. Se calcula que entre el 11 y el 25% de los recién nacidos con bajo peso al nacimiento son debidos al tabaquismo materno^(3,18). Alrededor del 42% de los hijos de madres fumadoras cuyo peso al nacimiento es inferior a 2.500 g (bajo peso) precisan ingreso en una unidad de cuidados intensivos neonatal⁽²²⁾.

La alteración del crecimiento fetal es el resultado directo o indirecto de las malos hábitos nutricionales y las alteraciones

circulatorias maternas asociadas al tabaquismo^(18,20,21). El tabaquismo materno produce daño directo fetal y alteraciones estructurales placentarias (adelgazamiento de la membrana basal trofoblástica y disminución del número y grosor de los capilares fetales). Los componentes relacionados con estos efectos han sido el monóxido de carbono y la nicotina. Mientras el primero produce hipoxia fetal no compensada, la nicotina disminuye la perfusión uteroplacentaria y, después de atravesar la barrera placentaria, tiene efectos directos sobre los aparatos cardiovascular, gastrointestinal y nervioso central fetales. Otros componentes implicados en la alteración del crecimiento fetal han sido el tolueno y el cadmio.

2. Abortos espontáneos y mortalidad perinatal

La frecuencia de abortos espontáneos en el grupo de madres fumadoras es 27% mayor que la de madres no fumadoras, independientemente de las restantes variables de riesgo reconocidas (edad materna, historia abortiva previa, nivel socioeconómico, mortalidad perinatal previa, edad gestacional, ruptura prematura de membranas, peso al nacimiento, consumo de alcohol, cuidados sanitarios gestacionales y consumo de otras drogas)⁽²³⁻²⁶⁾. El estudio citogenético fetal, a diferencia del de abortos espontáneos por otras causas en los que a menudo se identifican alteraciones cromosómicas, es habitualmente normal. La frecuencia de abortos aumenta proporcionalmente con la edad materna y el número de cigarrillos fumados. El riesgo aumentado está relacionado con las alteraciones placentarias, que condicionan su desprendimiento parcial o total y la consiguiente pérdida fetal. También se ha descrito daño en el ADN de las células placentarias, depósito de cadmio y zinc, menor concentración de prostaglandinas y menor inducción enzimática del sistema de detoxificación monooxigenasa producido por el monóxido de carbono.

El tabaquismo materno activo es un factor de riesgo de una elevada mortalidad perinatal, comprendida entre la semana 20 de gestación y los 28 días de edad postnatal. Los factores implicados en este incremento del riesgo son la malposición o el desprendimiento prematuro de la placenta y el bajo peso al nacimiento de neonatos inmaduros. Alrededor del 10% de la mortalidad perinatal está relacionada con el tabaquismo materno^(3,13,23).

3. Malformaciones congénitas

Algunos estudios sugieren una posible relación entre el tabaquismo activo materno y la presencia de malformaciones congénitas⁽²⁷⁻²⁹⁾. Se han publicado asociaciones con defectos de cierre del tubo neural, malformaciones urogenitales y cardiovasculares y, de forma más consistente, defectos de cierre labiales y palatales. Hacen falta estudios más extensos y rigurosos para delimitar exactamente el papel del tabaquismo activo en el desarrollo de estas anomalías, debiéndose controlar, entre otros, los siguientes factores: edad materna, historia previa reproductiva, complicaciones y consumo de drogas durante la gestación, estado nutricional, ingesta vitamínica y nivel socioeconómico.

Otros trabajos^(8,9,15) sugieren una moderada asociación con

el tabaquismo pasivo materno, aunque con la sospecha fundada de una relación directa con el esperma concepcional y su daño cromosómico, como consecuencia del consumo paterno de tabaco. La asociación más sólida es con malformaciones del sistema nervioso central, especialmente los defectos de cierre del tubo neural.

II. Efectos postnatales

1. Síndrome de la muerte súbita infantil (SMSI)

Se define como la muerte de cualquier niño de edad entre 1 y 12 meses que es inesperada por la historia clínica e inexplicable por el examen postmortem. Constituye una de las causas más comunes de mortalidad postnatal⁽³⁰⁾. Se consideran factores de riesgo de la madre, la edad joven, la multiparidad, el bajo nivel socioeconómico, el consumo de tabaco, alcohol y otras drogas. Los factores de riesgo del niño son el sexo masculino, la raza blanca, la prematuridad, el bajo peso al nacimiento, la historia reciente de enfermedad, el antecedente de hermanos fallecidos por el mismo síndrome, la lactancia artificial y la postura en decúbito prono para dormir. Por último, la estación invernal se considera factor de riesgo independiente. Por otro lado, el tabaquismo prenatal y, especialmente, el materno incrementan el riesgo de SMSI⁽³¹⁻³⁴⁾.

La mayoría de los autores han encontrado una relación positiva dosis-respuesta entre el número de cigarrillos fumados diariamente durante la gestación y el riesgo de SMSI. Aunque la etiopatogenia no está suficientemente establecida, la hipótesis más plausible establece que la hipoxia crónica fetal disminuye el desarrollo y madurez del sistema nervioso central, dando lugar a un deficiente o anormal control de la actividad cardiorespiratoria. El tabaquismo materno gestacional produce hipoxia fetal por insuficiencia placentaria e incremento de la concentración de monóxido de carbono y de carboxihemoglobina en el feto. Recientemente se ha demostrado que la disminución del hematócrito durante el embarazo es proporcional al nivel de tabaquismo materno, siendo un buen predictor del SMSI⁽¹⁷⁾. Por otro lado, la exposición a la nicotina también puede alterar el metabolismo infantil de las catecolaminas y, secundariamente, la respuesta a la hipoxia.

En 1990, el tabaquismo materno fue el responsable del 22-41% de las muertes por el SMSI en EE.UU. de Norteamérica⁽³⁴⁾.

2. Función cognitiva y conductual

El tabaquismo materno durante el embarazo y la época postnatal afecta adversamente la capacidad y las funciones cognitivas y conductuales⁽³⁵⁻³⁸⁾. Los factores determinantes son extremadamente complejos. El desarrollo neuropsicológico está determinado por factores genéticos, sociales, familiares y medioambientales (constitución parental intelectual y emocional, nivel socioeconómico, historia nutricional, calidad del ambiente doméstico, número y espaciado de los hermanos, orden de nacimiento, sexo, consumo materno de alcohol y otras drogas durante la gestación). La mayoría de estos factores están interrelacionados, siendo difícil determinar la contribución de ca-

da uno de ellos en el desarrollo intelectual y conductual. Pese a estos inconvenientes, el tabaquismo activo materno parece tener un efecto negativo. La asociación entre el tabaquismo pasivo materno y la alteración neuropsicológica es menos convincente.

Los mecanismos implicados incluyen el efecto directo de la nicotina sobre el sistema nervioso central inmaduro, la hipoxia mantenida y la acción crónica del monóxido de carbono sobre las neuronas. En adultos se ha demostrado que la exposición ambiental al humo tabáquico incrementa la concentración sanguínea de carboxihemoglobina y los niveles de monóxido de carbono, los cuales afectan adversamente las funciones mentales^(1,13).

3. Desarrollo físico postnatal

En el desarrollo físico postnatal intervienen, además de los factores genéticos (sexo y altura de los progenitores de las últimas 2-3 generaciones), otros de menor importancia como los nutricionales y los sociales (nivel cultural y socioeconómico, orden de nacimiento y tamaño familiar). Los escasos estudios epidemiológicos disponibles no han evidenciado que la exposición postnatal pueda ser considerada un factor determinante de la talla y el peso de los niños⁽³⁹⁻⁴¹⁾. El retraso en el desarrollo físico postnatal encontrado está condicionado por los siguientes factores: a) menor peso y talla al nacimiento, como consecuencia de la exposición intrauterina; b) mayor frecuencia y gravedad de las infecciones y de otros trastornos respiratorios; c) hipoxia asociada a los procesos infecciosos mencionados.

Efectos sobre el aparato respiratorio

I. Procesos agudos

1. Infecciones respiratorias

Las enfermedades respiratorias agudas constituyen la principal causa de morbilidad, con mortalidad ocasional, durante los primeros años de vida. Aproximadamente una tercera parte de todos los niños menores de 1 año presentan, al menos, un episodio infeccioso de las vías respiratorias (laringitis, bronquitis, bronquiolitis y neumonía) y una cuarta parte presentan las mismas enfermedades durante el segundo y tercer años de vida⁽⁴²⁾. La alta incidencia de estas entidades, potencialmente graves, tienen consecuencias importantes en la salud pública. Se ha demostrado que las infecciones de vías respiratorias inferiores que se presentan durante la infancia, se asocian a una prevalencia significativamente elevada de asma y otras enfermedades respiratorias crónicas, así como a una disminución de la función respiratoria en épocas posteriores de la vida^(3,11,42,43).

La susceptibilidad a las infecciones respiratorias está determinada por factores genéticos, culturales, ambientales y socioeconómicos. El tabaquismo pasivo destaca entre todos ellos como el de mayor importancia. La exposición doméstica al humo del tabaco incrementa un 50-100% el riesgo de padecer enfermedades respiratorias agudas de vías bajas, siendo los lactantes la población más susceptible^(1,11,13). Alrededor del 5% de los pacientes pediátricos precisan hospitalización⁽⁴³⁾. Conviene resaltar que en las últimas 2 décadas, las características socio-

económicas de los fumadores han cambiado en los países industrializados. Actualmente existe una mayor proporción de personas fumadoras con bajo nivel educativo y socioeconómico, mujeres y jóvenes. Como consecuencia de estos cambios sociológicos, la exposición doméstica puede ser más prevalente entre los niños con mayor riesgo social a desarrollar enfermedades respiratorias en los primeros años de vida^(7,44).

El aparato respiratorio en el niño es especialmente vulnerable a los insultos medioambientales. Fisiopatológicamente, el tabaquismo produce cambios estructurales significativos en la mucosa respiratoria y el parénquima pulmonar. La irritación aguda se acompaña de hiperplasia e hipertrofia de las glándulas mucosas del epitelio respiratorio, aumento de la secreción mucosa, tos y expectoración (o vómitos de moco deglutido). La inflamación subaguda y crónica de las vías aéreas periféricas produce obstrucción de las mismas, destrucción de las paredes alveolares y, con el paso del tiempo, disminución de la elasticidad pulmonar y desarrollo de enfisema centrolobulillar^(43,45).

La irritación de las estructuras linfáticas del anillo de Waldeyer por el humo tabáquico incrementa la susceptibilidad a los agentes infecciosos víricos y bacterianos y, secundariamente, produce hipertrofia adenoidea y amigdalar. La exposición doméstica al humo del tabaco se asocia a un aumento del 60% del riesgo de padecer adenoiditis y/o amigdalitis, siendo responsable del 16-24% de las adenoidectomías y/o amigdalectomías realizadas a niños menores de 15 años de edad^(8,14,46).

2. Otitis media

El oído medio se comunica con la rinofaringe a través de la trompa de Eustaquio. Esta estructura anatómica cumple 3 funciones: a) barrera frente a los microorganismos de la rinofaringe; b) ecualizador barométrico del oído medio; c) vía de drenaje de las secreciones del oído medio. Su disfunción, cualquiera que sea la causa, produce una presión diferencial mantenida entre el oído medio y la atmósfera, que condiciona la efusión de fluidos serosos en el oído medio (otitis serosa), sensación de plenitud ótica e hipoacusia transitoria. La sobreinfección de este fluido seroso, frecuentemente por bacterias, produce otitis media aguda, caracterizada clínicamente por fiebre, otalgia, cefalea y otorrea purulenta si se produce perforación timpánica. Las posibles complicaciones incluyen mastoiditis, meningitis y la cronificación del ciclo otitis media serosa → otitis media aguda. La perforación timpánica produce hipoacusia y, potencialmente, colesteatoma (crecimiento interno de las células escamosas) y destrucción de los huesos propios del oído medio. El resultado final de todas estas alteraciones es la alteración de la adquisición del lenguaje y una deficiente educación⁽⁴⁷⁾.

El humo del tabaco produce disfunción tubárica al menos por 4 mecanismos: disminución del aclaramiento mucociliar, disminución de la luz, secundaria a la obstrucción por hiperplasia adenoidea local, edema mucoso y pérdida de la integridad anatómica y funcional del epitelio, secundaria a las infecciones rinofaríngeas de repetición. El 11-36% de los casos de oti-

tis media aguda supurada en niños menores de 3 años está directamente relacionados con el tabaquismo pasivo^(1,14,18).

3. Exacerbación de asma

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas, funcionalmente definida por limitación episódica o no al flujo aéreo. El humo ambiental del tabaco es un factor desencadenante de exacerbaciones, independiente de la acción de otros factores desencadenantes conocidos^(48,49). Los mecanismos implicados se comentan más adelante en el apartado de procesos crónicos.

4. Hiperreactividad bronquial

Se define como el incremento de la sensibilidad de las vías aéreas para reaccionar ante estímulos físicos o farmacológicos, cuya acción sobre personas normales no producen alteraciones o sólo una mínima disminución de la función pulmonar.

La exposición ambiental al humo del tabaco se asocia a una mayor prevalencia de hiperreactividad bronquial en niños. Los hijos asmáticos de padres fumadores tienen un riesgo 4 veces mayor que el de los hijos de padres no fumadores de presentar hiperreactividad bronquial⁽⁵⁰⁻⁵²⁾.

5. Irritación y trastornos sensoriales

La irritación ocular, nasal y orofaríngea afecta a personas de cualquier edad⁽⁸⁾. Se manifiesta clínicamente como inyección conjuntival, lagrimeo, rinorrea, congestión nasal, ronquera, carraspeo y percepción de olor y sabor desagradables. Los ácidos orgánicos (acético, propiónico), aldehídos (formaldehído, acroleínas), nicotina, amonio, piridina, tolueno, dióxido de sulfuro y óxido de nitrógeno en fase de vapor, son los responsables de las percepciones sensoriales desagradables. El lugar de depósito de estos compuestos está determinado por el tamaño de las partículas y su solubilidad acuosa. Aquéllas de mayor tamaño y solubilidad se depositarán en ojos y nariz. El depósito de estas partículas sobre las mucosas estimula los receptores sensoriales de los nervios olfatorio, trigémino, glossofaríngeo y vago e induce alteraciones de la estructura epitelial y/o la función bioquímica produciendo necrosis, descamación mucosa acelerada, congestión vascular, infiltración celular y liberación de los mediadores inflamatorios. La percepción de olor desagradable es, fundamentalmente, debida a los compuestos piridínicos. Los cambios de la percepción quimiosensitiva del gusto y el olfato se debe a diversos estímulos odorantes y gustativos sólidos, líquidos y gaseosos^(13,53).

II. Procesos crónicos

1. Inducción de asma

La exposición mantenida al humo del tabaco, superior a 10 cigarrillos diarios, es un factor asociado al desarrollo de asma independiente de los otros factores conocidos^(48,54,55). Esta asociación se explica por los siguientes mecanismos biológicos: mayor predisposición a las infecciones respiratorias de repetición; mayor reactividad de la mucosa respiratoria de las vías aéreas inferiores; incremento del riesgo de atopía infantil, del nivel sé-

rico de IgE y del riesgo de asma alérgica; aumento de la permeabilidad de la mucosa respiratoria secundaria a la irritación/inflamación y, secundariamente, de la permeabilidad a los alérgenos respiratorios. El 8-13% de los casos de asma infantil pueden ser atribuidos exclusivamente al tabaquismo materno^(8,14).

2. Síntomas respiratorios crónicos

Los más frecuentes son la tos, la respiración sibilante y la producción excesiva de moco. Los hijos de padres fumadores tienen una prevalencia entre el 30 y el 80% mayor que la de los hijos de padres no fumadores^(46,56). La prevalencia es directamente proporcional al número de cigarrillos diarios e inversamente proporcional a la edad del niño. Los mecanismos fisiopatológicos son similares a los comentados en las enfermedades respiratorias agudas^(43,45,56).

3. Disminución del desarrollo pulmonar

La exposición al humo tabáquico produce una disminución de la velocidad de crecimiento pulmonar, con reducción del 5% de su volumen en la adolescencia; y de la función pulmonar en todos los grupos de edad, con mayor afectación de los subgrupos susceptibles (bajo peso al nacimiento y bajo nivel socioeconómico). Estos efectos perjudiciales son más acusados en el tabaquismo activo materno y su magnitud es proporcional al número de cigarrillos consumidos, así como al número de fumadores activos en el domicilio^(18,46,49,57).

Los mecanismos biológicos que explican este hipodesarrollo pulmonar son las infecciones pulmonares de repetición en los primeros 2 años de vida, cuyas secuelas pueden persistir en el adulto y predisponer al desarrollo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en la segunda mitad de la vida. Esta enfermedad se caracteriza por hipersecreción crónica de moco, infección mantenida de la mucosa bronquial, pérdida de la elasticidad de las paredes bronquiales, así como de la integridad y función alveolares, produciendo enfisema e insuficiencia respiratoria. Los mecanismos implicados son la inflamación broncopulmonar, la hiperreactividad bronquial, la pérdida o disminución del aclaramiento mucociliar, la hiperplasia de las células mucossecretoras, el aumento de las enzimas proteolíticas e inhibición de las antiproteasas. En los países occidentales representa la cuarta causa de mortalidad, precedida por las enfermedades cardiovasculares, neoplásicas y cerebrovasculares^(11,17,50,57).

4. Atopia

La atopía se define como la predisposición heredada a desarrollar anticuerpos IgE contra alérgenos comunes medioambientales y dietéticos. Clínicamente se caracteriza por asma alérgica, dermatitis atópica, rinitis alérgica y enteropatía alérgica. La dermatitis atópica se ha asociado con el tabaquismo activo y pasivo. Los hijos de padres fumadores tienen un riesgo dos veces superior al de los hijos de padres no fumadores de desarrollar atopía con niveles elevados de IgE y eosinófilos^(58,59). Los mecanismos implicados en esta asociación son el aumento de la permeabilidad a los alérgenos de las mucosas respiratoria y di-

gestiva y la mayor reactividad de las mismas a la acción irritativa del humo del tabaco. Existen escasas evidencias que relacionen la gastroenteropatía alérgica y el tabaquismo⁽¹⁷⁾.

5. Exacerbación de fibrosis quística

Los pacientes afectados de fibrosis quística expuestos al humo del tabaco presentan mayor número de exacerbaciones respiratorias, mayor número y/o duración de hospitalizaciones y un deterioro de la función pulmonar más acelerado^(60,61).

6. Sistema neuroendocrino pulmonar

La exposición intrauterina al tabaquismo altera el sistema neuroendocrino pulmonar, localizado en el árbol traqueobronquial y compuesto por células especializadas conectadas íntimamente con estructuras nerviosas^(62,63). Las células pueden estar aisladas o agrupadas formando los cuerpos neuroepiteliales. El número de células se incrementa significativamente durante el desarrollo intrauterino, alcanzan su valor máximo al nacimiento y disminuyen progresivamente durante los 2 primeros años de vida. Si bien su función no está suficientemente establecida, se cree que, por la presencia de potentes factores de crecimiento y sustancias broncoconstrictoras en sus gránulos, intervienen activamente en la regulación del crecimiento y el control del tono de la musculatura lisa de las vías aéreas durante los primeros años del desarrollo pulmonar. Los hijos de madres fumadoras durante el embarazo y los fumadores activos presentan un aumento del tamaño de los cuerpos neuroepiteliales con disminución significativa de los gránulos intracelulares^(13,63).

Efectos cancerígenos

Las 40 sustancias cancerígenas contenidas en el humo tabáquico son las responsables del 22% de todas las muertes por cáncer en las mujeres y del 45% de las de los hombres^(2,7,64). Después de la activación metabólica de las mismas, proceso en el que intervienen los radicales libres, se acoplan al ADN originando mutaciones que afectan al protooncogen K-ras y al gen supresor tumoral p53. Diversas reacciones de detoxificación específicas bloquean y neutralizan su activación. El riesgo de desarrollar un cáncer asociado al tabaquismo pasivo o activo está determinado por el balance entre la activación metabólica y su detoxificación. Las principales enzimas detoxificantes implicadas en el bloqueo de las sustancias cancerígenas tabáquicas son la cadena de citocromos P450, glutatión-s-transferasas, N-acetiltransferasas y uridina difosfoglucuronosil transferasa⁽⁶⁵⁾.

En adultos, el tabaquismo pasivo se ha asociado a cáncer de pulmón, cavidad nasal y cérvix uterino; existiendo menos evidencia para el cáncer de vejiga, mama, estómago, cerebro, sistema hematopoyético y linfático^(6,8,11,13,17). En niños, diversos estudios han encontrado un mayor riesgo de leucemias agudas, tumores intracraneales, neuroblastomas, tumor de Wilms, sarcomas óseo y de partes blandas. Al tratarse de tumores relativamente raros los resultados están limitados por casuísticas pequeñas, precisándose estudios más extensos para obtener datos más concluyentes⁽⁶⁶⁻⁷⁰⁾.

Los mecanismos hipotéticos que explican el mayor riesgo

de tumores pediátricos asociados al tabaquismo pasivo se basan en la acción aislada o, habitualmente, conjunta de las exposiciones preconcepcional, intrauterina y postnatal. Teóricamente, las células germinales de los progenitores se afectan por la circulación sistémica de las sustancias cancerígenas. Algunos investigadores han encontrado un riesgo mayor de desarrollar neuroblastoma en los hijos de padres que fumaban al menos 2 años antes de la concepción^(66,71). El mecanismo es similar al efecto mutagénico que origina las malformaciones fetales asociadas al tabaquismo pasivo, siendo los espermatozoides más susceptibles que los óvulos. La mayoría de las sustancias cancerígenas atraviesan la barrera placentaria y afectan directamente al feto. En animales de experimentación, la exposición transplacentaria a los agentes químicos cancerígenos tabáquicos induce el desarrollo de leucemias y otros tumores fetales. En humanos, la concentración plasmática y tisular fetales de estos compuestos es mayor que la de la madre, debido a la mayor avidéz de la hemoglobina fetal por estos agentes cancerígenos^(17,72). La exposición durante los primeros años de vida está determinada por el desbalance de los mecanismos de activación/detoxificación de estos componentes cancerígenos. El predominio de los mecanismos de activación está relacionado con el metabolismo acelerado propio de la edad que condiciona un aumento de los radicales libres generados por el estrés oxidativo^(69,70). Por otro lado, la inmadurez fisiológica de los sistemas enzimáticos reduce los procesos de detoxificación.

La combinación de las exposiciones preconcepcional, intrauterina y postnatal, además de los tumores pediátricos, predispone al desarrollo de neoplasias en las décadas posteriores de la vida. La exposición continuada durante la infancia hasta la adolescencia incrementa el riesgo de desarrollar cáncer en la vida adulta⁽⁷³⁾. La exposición se cuantifica en "años fumados", equivalentes al número de años vividos con fumadores multiplicado por el número de fumadores domésticos. Los adolescentes con al menos 25 años fumados presentan un riesgo dos veces superior al de la población general de desarrollar un cáncer de pulmón en la edad adulta⁽⁷⁴⁾. La exposición al tabaquismo materno durante los primeros 10 años de vida incrementa el riesgo de leucemias y linfomas en la edad adulta⁽⁷⁵⁾.

Efectos cardiovasculares

Los fumadores activos presentan un riesgo aumentado de morbimortalidad secundaria a enfermedades degenerativas vasculares, especialmente cardiovasculares, independientemente de la edad^(1,4,7). El efecto está directamente relacionado con la dosis total fumada (años de fumador, número de cigarrillos diarios y profundidad de las inspiraciones). En los últimos años, se ha demostrado que el tabaquismo pasivo está asociado a un mayor riesgo de morbimortalidad cardiovascular^(11,12). Este efecto es independiente de los demás factores de riesgo conocidos (edad, sexo, antecedentes familiares específicos, dieta, obesidad, hipertensión arterial, estrés, nivel socioeconómico, perfiles lipídicos y consumo de alcohol). Aunque las manifestaciones clínicas de las enfermedades degenerativas vasculares se producen

en la segunda mitad de la vida, las alteraciones anatómicas y funcionales se inician en la edad pediátrica⁽⁷⁶⁾. Los mecanismos implicados son la aterosclerosis, trombosis, espasmo arterial coronario, arritmias, disminución de la capacidad eritrocitaria de liberar el oxígeno, hipotrofia muscular de las arterias de grueso calibre, alteración del perfil lipídico, disfunción plaquetaria e hiperfibrinogenemia. Las alteraciones del perfil lipídico han sido objeto de numerosos estudios en los niños expuestos al humo del tabaco^(1,8,11,77,78). Los principales factores que determinan los niveles lipídicos son genéticos, dietéticos, la actividad física y el tabaquismo (activo y pasivo). El tabaquismo altera las fracciones lipídicas séricas resultando un perfil más aterógeno, caracterizado por el aumento del colesterol ligado a las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y la reducción del colesterol ligado a las lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), cuya disminución es del 13% en las mujeres y del 8% en los varones. La reducción del HDL-C está mediado por la acción de la nicotina sobre las catecolaminas. También presentan niveles más elevados de colesterol total y triglicéridos⁽¹²⁾.

En niños y adolescentes fumadores pasivos se ha encontrado un aumento de los metabolitos de la nicotina (cotinina, tio-cianato), del 2-3 difosfoglicerato (marcador de la respuesta tisular a la hipoxia) y de la fracción colesterol total / HDL-C (predictor del riesgo cardiovascular). Por otro lado, el perfil lipídico de los adolescentes fumadores activos y pasivos es similar, aunque inferior a los no expuestos (HDL-C 9% y 7% menor respectivamente)^(77,78).

Efectos en la lactancia materna

La mayor prevalencia y duración de la lactancia materna en las madres no fumadoras está relacionada con el nivel socio-económico y cultural⁽⁷⁹⁾. Sin embargo, el tabaquismo activo materno reduce la capacidad de lactancia independientemente de los otros factores considerados⁽⁸⁰⁾.

Muchas de las sustancias químicas contenidas en el humo del tabaco se secretan por la glándula mamaria y son absorbidas por los hijos durante los meses de lactancia materna⁽⁸¹⁾. Dos terceras partes de las madres que abandonan el hábito tabáquico durante la gestación fuman después del parto y, en caso de amamantamiento, transmiten los componentes del humo del tabaco a través de la leche. Pese a este riesgo, la lactancia materna se asocia a una menor prevalencia de enfermedades infecciosas en comparación con la artificial en madres fumadoras. Por tanto, considerando todos los factores beneficiosos de la lactancia materna, el tabaquismo materno en ningún caso desaconseja su práctica^(80,81).

Los pediatras debemos esforzarnos en fomentar la cesación tabáquica de las madres en edad reproductiva y/o con hijos con el fin de garantizar el bienestar de los niños que atendemos^(82,83).

Conclusiones

1ª. El humo generado por la combustión del tabaco constituye el principal contaminante de los ambientes doméstico y pro-

fesional.

2ª. El tabaquismo pasivo es un factor de riesgo importante para la salud, especialmente durante la época pediátrica.

3ª. El tabaquismo activo materno durante la gestación y los primeros años de vida de los hijos produce una importante morbilidad infantil. Las patologías asociadas incluyen alteraciones del crecimiento fetal, de la capacidad cognitivo-conductual y del desarrollo pulmonar, así como un aumento de los abortos espontáneos, síndrome de muerte súbita infantil, infecciones respiratorias, otitis media, prevalencia de asma y del número de exacerbaciones de asma y fibrosis quística.

4ª. La exposición doméstica prenatal durante la infancia y la adolescencia se asocia a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y cáncer pediátrico y en el adulto.

5ª. Una de las tareas prioritarias de los pediatras es conseguir ambientes domésticos libres de humo tabáquico.

Bibliografía

- 1 U.S. Department of Health and Human Services (DHHS). Reducing the Health consequences of smoking: 25 years of progress. A report of the Surgeon General. U.S. DHHS, Public Health Service, Washington, DC: DHHS Publ N° (CDC) 89-8411, 1989.
- 2 International Agency for Research on Cancer (IARC). Monograph on the evaluation of carcinogenic risks to human: tobacco smoking. Lyon, France, IARC Publ vol 38, 1986.
- 3 U.S. Department of Health and Human Services (DHHS). The health benefits of smoking cessation. A report of Surgeon General. U.S. DHHS, Public Health Services, Washington, DC. DHHS Publ N° (CDC) 90-8416, 1990.
- 4 Peto R, López AD, Boreman J, Thun M, Health C. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from National Vital Statistics. *Lancet* 1992; **339**:1268-1278.
- 5 Environmental Protection Agency (EPA). Workshop report on EPA guidelines for carcinogenic risk assessment: use of human evidence. Office of Research and Development Risks Assessment Forum. Washington, DC. EPA / 625 / 3-90 / 017, 1989.
- 6 Jarvis MJ. Passive smoking. En: Heller T, Bailey L, Pattison J, eds. Preventing cancers. Buckingham: Open Univ Press, 1992, 121-129.
- 7 Collishaw N, López AD. The tobacco epidemic: a global public health emergency. World Health Organization. Geneva, WHO 1996.
- 8 U.S. Department of Health and Human Services (DHHS). The Health Consequences of Involuntary Smoking: A Report of the Surgeon General. U.S. DHHS, Public Health Service, Washington, DC. DHHS Publ N° (CDC) 86-8400, 1986.
- 9 Witschi H, Joad JP, Pinckerton KE. The toxicology of environmental tobacco smoke. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1997; **37**:29-52.
- 10 Baker RR, Proctor CJ. The origins and properties of environmental tobacco smoke. *Environ Int* 1990; **16**:231-245.
- 11 Environmental Protection Agency (EPA). Respiratory Health Effects of Passive Smoking: Lung Cancer and other Disorders. Washington, DC. EPA / 600 / 6-90 / 006 F, 1992.
- 12 Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and Heart disease: epidemiology, physiology, and biochemistry. *Circulation* 1991; **83**:1-12.
- 13 National Research Council (NRC). Environmental Tobacco Smoke: Measuring Exposures and Assessing Health Effects. Committee on Passive Smoking, Board on Environmental Studies and Toxicology. Washington, DC. NRC, National Academy Press, 1986.

- 14 Di Frenza JR, Lew RA. Morbidity and mortality in children associated with use of tobacco products by other people. *Sediatrics* 1996; **97**:560-568.
- 15 Fingerhut LA, Kleinman JC, Kendrick JS. Smoking before, during, and after pregnancy. *Am J Public Health* 1989; **80**:541-544.
- 16 Greenberg RA, Bauman KE, Glover LH, et al. Ecology of passive smoking by young infants. *J Pediatr* 1989; **114**:774-780.
- 17 California Environmental Protection Agency (CEPA). Health Effects of Exposure to Environmental Tobacco Smoke. Office of Environmental Health Hazard Assessment. Sacramento, CA. CEPA, 1997.
- 18 Charlton A. Children and passive smoking: a review. *J Fam Pract* 1994; **38**:267-277.
- 19 Schwartz-Bickenbach D, Schulte-Hobein B, Abt S, et al. Smoking and passive smoking during pregnancy and early infancy: effects on birthweight, lactation period, and cotinine concentrations in mother's milk and infant's urine. *Toxicol Lett* 1987; **35**:73-81.
- 20 Martin TR, Bracken MB. Association of low birthweight with passive smoke exposure in pregnancy. *Am J Epidemiol* 1986; **124**:633-642.
- 21 Mainous AG, Hueston WJ. Passive smoke and low birth weight. Evidence of a threshold effect. *Arch Fam Med* 1994; **3**:875-878.
- 22 Oster G, Delea TE, Colditz GA. Maternal smoking during pregnancy and expenditures on neonatal health care. *Am J Prev Med* 1988; **4**:216-219.
- 23 Kleinman JC, Pierre MB, Madaus JH, Land GH, Schramm WF. The effects of maternal smoking on fetal and infant mortality. *Am J Epidemiol* 1988; **127**:274-282.
- 24 Koo LC, Ho JHC, Rylander R. Life history correlates of environmental tobacco smoke: A study on nonsmoking husbands. *Soc Sci Med* 1988; **26**:751-760.
- 25 Lindbohm ML, Sallmen M, Anttila A, Taskinen H, Hemminki K. Paternal occupational lead exposure and spontaneous abortion. *Scand J Work Environ Health* 1991; **17**:95-103.
- 26 Windham GC, Swan SH, Fenster L. Parental cigarette smoking and the risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 1992; **135**:1394-1403.
- 27 Zhang J, Savitz DA, Schwingl P, Cai WW. A case control study of paternal smoking and birth defects. *Int J Epidemiol* 1992; **21**:273-278.
- 28 Seidman DS, Ever-Hadani P, Gale R. Effect of maternal smoking and age on congenital anomalies. *Obstet Gynecol* 1990; **76**:1046-1050.
- 29 Savitz DA, Schwingl P, Keels MA. Influence of paternal age, smoking and alcohol consumption on congenital anomalies. *Teratology* 1991; **44**:429-440.
- 30 Guyer B, Martin JA, MacDorman MF, Anderson RN, Strobino DM. Annual summary of vital statistics - 1996. *Pediatrics* 1997; **100**:905-918.
- 31 Blair PS, Fleming PJ, Bensley D, et al. Smoking and the sudden infant death syndrome: results from 1993-5 case-control study for confidential inquiry into stillbirths and deaths in infancy. *BMJ* 1996; **313**:195-198.
- 32 Klonoff-Cohen HS, Edelstein SL, Lefkowitz ES, et al. The effect of passive smoking on sudden infant death syndrome. *JAMA* 1995; **273**:795-798.
- 33 Mitchell EA, Ford RPK, Stewart AW, et al. Smoking and the Sudden Infant Death Syndrome. *Pediatrics* 1993; **91**:893-896.
- 34 Di Frenza JR, Lew RA. Effect of maternal cigarette smoking on pregnancy complications and sudden infant death syndrome. *J Fam Pract* 1995; **40**:385-394.
- 35 Fried PA, Watkinson B, Gray R. A follow-up study of attentional behavior in 6-years-old children exposed prenatally to marijuana, cigarettes, and alcohol. *Neurotoxicol Teratol* 1992; **14**:299-311.
- 36 Tong S, McMichael AJ. Maternal smoking and neuropsychological development in childhood: A review of the evidence. *Dev Med Child Neurol* 1992; **34**:191-197.
- 37 Makin J, Fried PA, Watkinson B. A comparison of active and passive smoking during pregnancy: long-term effects. *Neurotoxicol Teratol* 1991; **13**: 5-12.
- 38 Streissguth AP. Smoking and drinking during pregnancy and offspring learning disabilities: A review of the literature and development of a research strategy. En: Lewis M, editor. *Learning Disabilities and Prenatal Risk*. Urbana-Champaign: Univ Illinois Press, 1986: 28-67.
- 39 Berkey CS, Ware JH, Speizer FE, Ferris BG. Passive smoking and height growth of preadolescent children. *Int J Epidemiol* 1984; **13**:454-458.
- 40 Rantakallio P. A follow-up study to the age of 14 of children whose mothers smoked during pregnancy. *Acta Paediatr Scand* 1983; **72**:747-753.
- 41 Chinn S, Roua RJ. Quantifying health aspects of passive smoking in British children aged 5-11 years. *J Epidemiol Comm Health* 1991; **45**:188-194.
- 42 Wright AL, Taussig LM, Ray CG, Harrison HR, Holberg CJ. The Tucson's children respiratory study. II lower respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1989; **140**:877-884.
- 43 Gold DR, Tager IB, Weiss ST, Tosteson TD, Speizer FE. Acute lower illness in childhood as a predictor of lung function and chronic respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1989; **140**:877-884.
- 44 Fiore MC, Novotny TE, Pierce JP, Hatzidandren EJ, Patel KM, Davis RM. Trends in cigarette smoking in the United States: the changing influence of gender and race. *JAMA* 1989; **261**:49-55.
- 45 Fergusson DM, Horwood LS, Shannon FT, Taylor B. Paternal smoking and lower respiratory illness in the first three year of life. *J Epidemiol Comm Health* 1981; **35**:180-184.
- 46 Ferris BG, Ware JH, Berkey CS, Dockery DW, Spiro A, Speizer FE. Effects of passive smoking on health of children. *Environ Health Perspect* 1985; **62**:289-295.
- 47 Goycoolea MV, Hueb MM, Ruah C. Otitis media: the pathogenesis approach. Definitions and terminology. *Otolaryngol Clin North Am* 1991; **24**:757-761.
- 48 Ehrlich R, Kattan M, Godbold J, et al. Childhood asthma and passive smoking. Urinary cotinine as a biomarker of exposure. *Am Rev Respir Dis* 1992; **145**:594-599.
- 49 Oldigs M, Jörres R, Magnussen H. Acute effects of passive smoking on lung function and airway responsiveness in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1991; **10**:123-131.
- 50 O'Connor GT, Sparrow D, Weiss ST. The role of allergy and non-specific airway hyperresponsiveness in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989; **140**:225-252.
- 51 Hopp RJ, Townley RG, Biven RE, Bewtra AK, Nair NM. The presence of airway reactivity before the development of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; **141**:2-8.
- 52 Murray AB, Morrison BJ. Passive smoking by asthmatics: its greater effect on boys than on girls and on older than on younger children. *Pediatrics* 1989; **84**:732-739.
- 53 Trieberg G, Zober MA. Indoor air pollution by smoke constituents. A Survey. *Prev Med* 1984; **13**:570-581.
- 54 Willers S, Svenonius E, Skarping G. Passive smoking and childhood

- asthma. *Allergy* 1991; **46**:330-334.
- 55 Weitzman M, Gortmaker S, Walker DK, Sobol A. Maternal smoking and childhood asthma. *Pediatrics* 1990; **85**:505-511.
 - 56 Mannino D, Siegel M, Husten C, Rose D, Etzel R. Environmental tobacco smoke exposure and health effects in children: results from the 1991 National Health Interview Survey. *Tobacco Contr* 1996; **5**:13-18.
 - 57 Sherrill DL, Martínez FD, Lebowitz MD, et al. Longitudinal effects of passive smoking on pulmonary function in New Zealand children. *Am Rev Respir Dis* 1992; **145**:1136-1141.
 - 58 Burrows B, Halonen M, Barbec RA, Lebowitz MD. The relationship of serum immunoglobulin E to cigarette smoking. *Am Rev Respir Dis* 1981; **124**:523-525.
 - 59 Murray AB, Morrison BD. It is children with atopia dermatitis who develop asthma more frequently if the mother amokes?. *J Allergy Clin Immunol* 1990; **86**:732-739.
 - 60 Rubin BK. Exposure of children with cystic fibrosis to environmental tobacco smoke. *N Engl J Med* 1990; **323**:782-788.
 - 61 Gilljam H, Stenlund C, Ericsson-Hollings A, Strandvik B. Passive smoking in cystic fibrosis. *Resp Med* 1990; **84**:289-291.
 - 62 Stahlman MT, Gray ME. Ontogeny of neuroendocrine cells in human fetal lung. An electron microscopic study. *Lab Invest* 1984; **51**:449-463.
 - 63 Chen MF, Kimisuka G, Wang NS. Human fetal lung changes associated with maternal smoking during pregnancy. *Pediatr Pulmonol* 1987; **3**:51-58.
 - 64 Shopland DR, Eure HJ, Pechacek TF. Smoking attributable cancer mortality in 1991: Is lung cancer now the leading cause of death among smokers in the United States?. *J Natl Cancer Inst* 1991; **83**:1142-1148.
 - 65 Cinciripini PM, Hecht SS, Henningfield JE, Mankey MW, Kramer BS. Tobacco addiction: implications for treatment and cancer prevention. *J Natl Cancer Inst* 1997; **89**:1852-1867.
 - 66 John EM, Savitz DA, Sandler DP. Prenatal exposure to parents' smoking and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1991; **133**:123-132.
 - 67 McCredie M, Maisonneuve P, Boyle P. Antenatal risk factors for malignant brain tumours in New South Wales children. *Int J Cancer* 1994; **56**:6-10.
 - 68 Magnani C, Pastore G, Luzzatto L, Terracini B. Parent occupation and other environmental factors in etiology of leukemia's and non-Hodgkin lymphomas in childhood. A case-control study. *Tumori* 1990; **76**:413-419.
 - 69 Pershagan G, Ericson A, Otterblad OP. Maternal smoking in pregnancy: Does it increase the risk of childhood cancer?. *Int J Epidemiol* 1992; **21**:1-5.
 - 70 Preston-Martin S, Yu MC, Benton, B, Henderson BE. N-nitroso compounds and childhood brain tumors: A case-control study. *Cancer Res* 1982; **42**:5240-5245.
 - 71 Kramer S, Ward E, Meadows AT, Malone KE. Medical and drug risk factors associated with neuroblastoma: A case-control study. *J Natl Cancer Inst* 1987; **78**:797-804.
 - 72 Hammond SK, Loughlin J, Gann PH, et al. Relationship between environmental tobacco smoke exposure and carcinogen-hemoglobin adduct levels in nonsmokers. *J Natl Cancer Inst* 1993; **85**:474-478.
 - 73 Woodward A, McMichael AJ. Passive smoking and cancer risk: The nature and uses of epidemiological evidence. *Eur J Cancer* 1991; **27**:1472-1479.
 - 74 Janerich DT, Thompson WD, Varela LR, et al. Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *N Engl J Med* 1990; **323**:632-636.
 - 75 Sandler DP, Everson RB, Wilcox AJ, Browder JP. Cancer risk in adulthood from early life exposure to parents' smoking. *Am J Publ Health* 1985; **75**:487-492.
 - 76 Berenson GS, Wattigney WA, Tracy RE, et al. Atherosclerosis of the aorta and coronary arteries and cardiovascular risk factors in persons aged 6 to 30 years and studies at necropsy. *Am J Cardiol* 1992; **70**:851-858.
 - 77 Feldman J, Shenker IR, Etzel RA, et al. Passive soking alters lipid profiles in adolescents. *Pediatrics* 1991; **88**:259-264.
 - 78 Moskowitz WB, Mosteller M, Schieken RM, et al. Lipoprotein and oxygen transport alterations in passive smoking preadolescents children. *Circulation* 1990; **81**:586-592.
 - 79 Lyon AJ. Effects of smoking on breast feeding. *Arch Dis Child* 1983; **58**:378-380.
 - 80 Minchin MK. Smoking and breast feeding: an overview. *J Hum Lactation* 1991; **58**:378-380.
 - 81 Woodward A, Grgurinovich N, Ryan P. Breast feeding and smoking hygiene: major influences on cotinine in urine of smoker's infants. *J Epidemiol Comm Health* 1986; **40**:309-315.
 - 82 American Academy of Pediatrics. Committee on Substance Abuse. Tobacco-free environment: An imperative for the health of children and adolescents. *Pediatrics* 1994; **93**:866-868.
 - 83 American Academy of Pediatrics. Committee on Environmental Health. Environmental tobacco smoke: A hazard to children. *Pediatrics* 1997; **99**:639-642.