
El fumador pasivo

LEOPOLDO SÁNCHEZ AGUDO

Jefe del Servicio de Neumología. Hospital Carlos III. Madrid

Enviar correspondencia a: Leopoldo Sánchez Agudo. Jefe del Servicio de Neumología. Hospital Carlos III. C/ Sinesio Delgado, 10. Madrid.
E-mail: lsanchez.hcii@salud.madrid.org.

RESUMEN

El humo de tabaco ambiental (HTA) está compuesto por el humo exhalado por el fumador, el emitido por la combustión espontánea del cigarrillo, los contaminantes emitidos en el momento de fumar y los contaminantes que difunden a través del papel del cigarrillo entre fumadas e incluye una elevada cantidad de sustancias nocivas absorbibles por el sistema respiratorio, como evidencia la concentración de cotinina (derivado del metabolismo de la nicotina) en lactantes y no fumadores. La exposición al HTA ocasiona, molestias al no fumador, reducción de peso al recién nacido de madre fumadora con aumento de las complicaciones perinatales, aumenta la incidencia de bronquitis y neumonía en hijos de padres fumadores y sobre todo induce mayor riesgo de síntomas e infecciones respiratorias, asma y otitis en el niño. El adulto fumador pasivo tiene mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y cáncer y empeora las consecuencias de enfermedad coronaria, asma y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. La absorción de nicotina por la placenta o lactancia podría condicionar la aparición de dependencia en hijos de embarazadas fumadoras.

Palabras clave: *Fumador pasivo, contaminación de interiores, tabaquismo, humo de tabaco ambiental.*

ABSTRACT

The environmental tobacco smoke (ETS) is composed by the smoke exhaled by the smoker, the one produced by the spontaneous combustion of the cigarette, the contamination produced at the moment of smoking and those diffused through the cigarette paper between the smoking acts. It includes a high amount of dangerous substances that can be absorbed by the respiratory system. An evidence of this is the concentration of cotinine (a product of the metabolism of nicotine) in lactants and non smokers. The exposition to the ETS disturbs the non-smoker, provokes a reduction of weight in the new-born of a smoker mother and increases perinatal complications, as well as it increases the incidence of bronchitis and pneumonia in smoker's children and most of all induces a greater risk of symptoms and respiratory infections, asthma and otitis. The adult passive smoker has more risk of cardiovascular disease and cancer and worse coronary diseases, asthma and Chronic Obstructive Lung Disease. The absorption of nicotine by the placenta or lactancy, could lead to future dependent at children born from smoker mothers.

Key words: *Passive smokers, indoor contamination, smoking, environmental tobacco smoke.*

CONCEPTO Y ANTECEDENTES

Los efectos del humo de tabaco ambiental (HTA) sobre el individuo no fumador comienzan a ponerse en evidencia

a principio de la década de los 70. Desde entonces, el concepto de "fumador pasivo", utilizado para calificar a quienes respiran el ambiente polucionado por el humo de tabaco de otras personas, ha resultado ampliamente

difundido, focalizando en los no fumadores el protagonismo de tales efectos. Aunque tal protagonismo es lamentablemente merecido por quienes también se han denominado “fumadores involuntarios”, ha conducido a desestimar el hecho de que el propio fumador es simultáneamente un fumador “activo” y “pasivo”; así, las consecuencias que se atribuyen a la exposición al HTA y de las que en no pocas ocasiones reniegan los fumadores considerándolas exageradas, se ejercen en primer lugar sobre él mismo, haciéndole víctima también, aunque no involuntaria, de la polución que genera y obliga, consciente o inconscientemente a respirar a mujeres embarazadas, niños y adultos, estén enfermos o sanos. El HTA resulta de esta manera ser el contaminante de interiores más frecuente y de mayor importancia que otros como el radón o los derivados del plástico sobre los que sin embargo se centra preferentemente la atención de los medios y consecuentemente de la sociedad.

El informe 578 del Comité de Expertos de la OMS, referido a las consecuencias del tabaco sobre la salud y editado en 1974, al igual que el del *Súrgen General* en 1972, circunscriben los efectos del HTA tan solo a cuatro aspectos:

- Las evidentes “molestias” ocasionadas a otros.
- Las consecuencias sobre el recién nacido de madre fumadora: reducción de peso al nacer y aumento de las complicaciones propias del periodo cercano al parto.
- Su repercusión sobre los portadores de enfermedades coronarias o de asma, en los que acentuaría los efectos de ellas.
- Ser motivo de un aumento de la incidencia de bronquitis y neumonía en hijos de padres fumadores.

En los treinta años transcurridos desde entonces las cosas han variado mucho, y los escasos trabajos de investigación publicados hasta ese momento con relación a este tópico, se han multiplicado, confirmando de forma suficiente y casi unánime que las per-

sonas no fumadoras que se ven obligadas a respirar aire contaminado por la combustión del tabaco (fumadores involuntarios o fumadores pasivos), presentan por ello mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, cáncer, síntomas e infecciones respiratorias, asma, otitis e incluso de desarrollar una dependencia a la nicotina. El tabaquismo pasivo por tanto, molesta y también daña. Actualmente no cabe plantear ninguna duda razonable sobre la naturaleza perjudicial de fumar pasivamente o respirar el HTA. El objetivo de este trabajo es sintetizar el estado actual de conocimientos en torno a este tema, sustentados por una base científica lo suficientemente firme y rigurosa como para que sus conclusiones puedan considerarse irrefutables. Un análisis más amplio puede encontrarse en los informes de P. Whidden (1) y de la Agencia de Protección del Medio Ambiente (2) a los que haremos repetidas referencias. Las conclusiones de ambos, ratificadas en estudios posteriores dejan claro que, fumar en interiores, no puede continuar considerándose un hecho normal sino una agresión de la salud y un riesgo para cuantos se encuentran en ese ambiente.

EL HUMO DE TABACO AMBIENTAL (HTA): FORMACIÓN, COMPONENTES Y PASO AL ORGANISMO

Formación. La combustión de un cuerpo, en este caso el cigarrillo, es el conjunto de fenómenos que tiene lugar cuando sus componentes químicos se unen al oxígeno, produciendo calor. Si dicha unión (oxidación) es rápida, se produce una combustión viva con pocos residuos o residuos inertes. Para ello es necesario que reciba la cantidad suficiente de oxígeno para que pueda transformarse en agua todo el hidrógeno contenido en su materia y en gas carbónico todo el carbono. La combustión incompleta produce cuerpos que no están completamente oxidados, por tanto son productos intermedios y no inertes, como el monóxido de carbono.

Componentes. La combustión del tabaco tiene por objeto desprender vapor de nicotina para su inhalación y absorción a través del pulmón. Para ello el cigarrillo, una vez encendido, debe ser capaz de mantener su combustión lentamente, de forma continua y espontánea sin necesidad de maniobra alguna para incentivarla. Para favorecer estas circunstancias y facilitar la fabricación del cigarrillo, la hoja de tabaco ha de ser tratada con diversos aditivos calificados como “secreto industrial” por las compañías tabaqueras. Algunos de los que han llegado a conocerse pueden ilustrar la naturaleza del conjunto:

Etilen glycol, empleado como anticongelante en automóviles, fue introducido por Philip Morris en 1930, probablemente para aumentar la fijación de nicotina y hacer menos irritante el tabaco, favoreciendo su inhalación.

En 1997, la compañía Liggett Myers, fabricante de L&M, primera que hizo público los aditivos empleados en sus productos, incluyó entre ellos *melaza, regaliz, chocolate, extracto de vainilla, raíz de valeriana, patchouli, aceite de cedro, mentol, azúcar, fructosa de maíz, ácido fenilacético, hexanoico, isovalénico, glicerol y propilenglycol*.

Se considera que se utilizan unos 700 aditivos, de los cuales 13 no están permitidos en los alimentos por la FDA (Food and Drug Administration) como el *esclareol*, un producto que provoca epilepsia en animales de experimentación o el *etil fluorato*, investigado en 1930 como un posible agente de guerra química.

Por tanto en la combustión del tabaco no solo se originan sustancias del tipo de los hidrocarburos o el monóxido de carbono, habituales en la combustión de materias orgánicas, sino también otros productos procedentes de la combustión de las sustancias químicas empleadas como aditivos y otros agentes que llegan a formar parte integrante de la hoja incluso desde su cultivo, como fertilizantes, insecticidas y otros elementos utilizados para controlar y favorecer el cultivo.

El humo de tabaco respirado por el no fumador es una mezcla de componentes con cuatro diferentes orígenes:

- El humo exhalado por el fumador procedente de la corriente principal.
- El humo emitido por el cigarrillo en su combustión espontánea.
- Los contaminantes emitidos en el momento de fumar.
- Los contaminantes que difunden a través del papel del cigarrillo entre las fumadas.

Los tres últimos se engloban dentro del concepto de corriente secundaria que genera entre el 66 y 90 % del humo del cigarrillo. La diferencia sustancial entre la corriente principal y la corriente secundaria es el grado de combustión de la materia orgánica que tiene lugar en ellas. Puesto que al fumar se hace pasar aire a través de la zona incandescente del cigarrillo, el humo originado entonces (corriente principal) procede de una combustión con mayor contenido en oxígeno y al propio tiempo filtrada en su recorrido a lo largo del propio cigarrillo. Por el contrario, el humo de la corriente secundaria se produce a partir de una combustión espontánea, es decir, a menor temperatura y con menos oxígeno y por ello con mayor contenido de productos de desecho, como puede apreciarse en la tabla 1, donde se relacionan las principales características y algunos de los más notables integrantes de ambos componentes del HTA. La comparación de los contenidos de ambas corrientes, pone claramente de manifiesto que la secundaria tiene un mayor contenido de monóxido de carbono, amoniaco, nitrosaminas y acroleína, lo cual unido al hecho de que el tamaño de sus partículas sea menor, capacitándoles para alcanzar porciones más profundas del sistema broncopulmonar, hace que obligadamente haya de considerarse más nociva. Algunos de estos componentes como el cadmio, un reconocido carcinógeno pulmonar en humanos y animales, se encuentra en concentraciones seis veces superiores en la corriente secundaria (3).

Tabla 1. Composición del humo del cigarrillo en la corriente principal y corriente secundaria.

	Corriente		
	Principal	Secundaria	Secundaria en comparación
Partículas (micras)	0.1-1	0.01-1	10 veces más pequeñas
PH	6.0-6.7	6.7-7.5	Más alcalina, más absorbible
Oxígeno	16%	2 %	Más pobre en oxígeno
CO (ng)	10-23	25-100	2-4 veces más
Cianhídrico	400-500	40	10 veces menos
Amoniaco (microgramos)	50-130	200-500	4 veces más
Acroleina (mcgr)	60-100	480-1500	8-15 veces más
Nitrosaminas (ng)	10-40	200-4000	40-100 veces más
Óxidos de N (microg)	100-600	400-6000	4 a 10 veces más

Tabla 2. Rango de los valores medios de la concentración de nicotina (mcg/m²) en diferentes ambientes de interiores, obtenidas en 19 estudios diferentes (Tomadas de Ref 2).

AMBIENTE	NICOTINA
Residencial	2-11
Oficinas	1-12
Restaurantes	6-18
Transportes	0-47
Otros	0-14

Del mismo modo, estas diferencias en la combustión hacen que muchos de los componentes que en la corriente principal se presentan en forma de partículas, lo hagan como gases en la corriente secundaria (por ejemplo la nicotina). De esta forma, los modernos sistemas de limpieza del aire utilizados en los sistemas de acondicionamiento en locales cerrados, resultan ineficaces frente a ellos, dado que tales sistemas son efectivos para retirar las partículas del aire, pero no para los gases (4). Sucede así el hecho aparentemente paradójico de que en aquellos con mayor extracción, por ejemplo con un intercambio aéreo de hasta 7 veces cada hora, la contaminación de partículas es

realmente muy baja, pero por el contrario la concentración de vapores de HTA resulta máxima y superior incluso a la de ambientes que utilizan una ventilación natural.

El contenido en el aire de aquellos componentes más directamente asociados a la combustión del tabaco, como puede ser la nicotina, varía ampliamente de unos estudios a otros, lo cual resulta comprensible, pues factores como el número de fumadores, consumo de tabaco, volumen y ventilación del local analizado, resultan decisivos para los resultados; por ello aún tomando el mismo tipo de locales, se observan importantes variaciones, manteniendo siempre una linealidad en relación con la permisividad de fumar (Tabla 2).

Entrada al organismo: El aparato respiratorio está diseñado para poner en contacto la sangre con el aire ambiente e intercambiar con este los gases que son necesarios para la vida: paso del oxígeno a la sangre para producir energía y desprendimiento de anhídrido carbónico (deshecho de la oxidación de los hidratos de carbono).

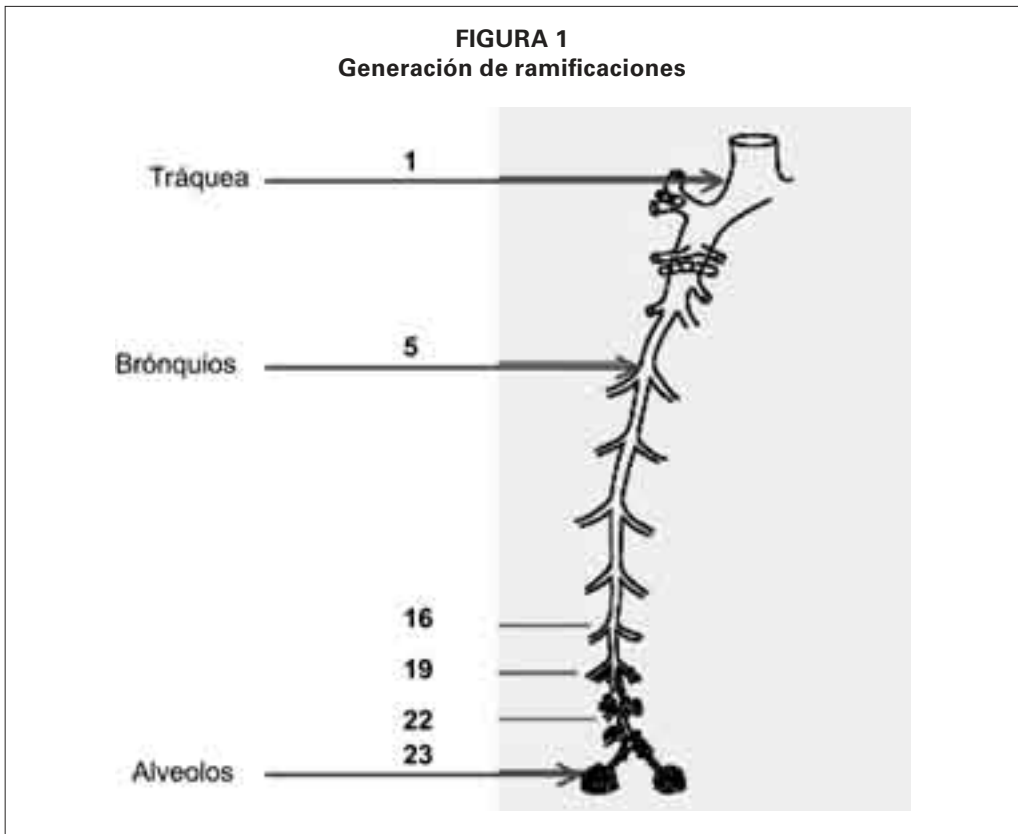
Para ello el aparato respiratorio está formado por una serie de conductos que desde la tráquea, se van dividiendo en ramas cada vez más finas, igual que sucede con las ramas de un árbol, dando lugar hasta 23 divisiones en cada pulmón. Las últimas ramillas tienen un

diámetro de medio milímetro y terminan en fondos de saco, de menos de un milímetro de largo, cuyas paredes están cubiertas de oquedades: los alveolos (Figura 1), pequeñas burbujas formadas por una pared extraordinariamente fina, entre 0,3 y 1 milésima de milímetro: la membrana o superficie alveolo-capilar, permeable a los gases y ciertos vapores. Al otro lado de ella circula sangre también por una red de conductos sumamente finos, que envuelve a los alvéolos; estos conductos son los capilares pulmonares. Los alvéolos están contiguos unos con otros, de manera que la red de capilares tiene a ambos lados alvéolos, asegurando así en intercambio de los gases con la sangre.

Cuando inspiramos (llenamos nuestros pulmones de aire), los alvéolos se expanden y llenan de aire renovado, más rico en oxígeno y con poco anhídrido carbónico. La mem-

brana alveolar permite que pasen a través de ella moléculas de gases por difusión, de manera que el oxígeno difundirá desde donde se encuentra con mayor concentración, el alvéolo, hacia donde hay menos concentración, la sangre. Igualmente, el anhídrido carbónico que se encuentra en mayor concentración en la sangre, pasará a través de la membrana por difusión y llenará el alvéolo. Después en la espiración, expulsaremos el aire de los alvéolos que se contraen debido a que tienen gran elasticidad, y el anhídrido carbónico se expulsara, volviéndose a repetir el ciclo. En reposo, penetra a la sangre un cuarto de litro de oxígeno cada minuto, pero si corremos o montamos en bicicleta, puede llegar a pasar más de un litro, para garantizar que en todo momento tengamos oxígeno suficiente.

Del mismo modo que el oxígeno, penetrarán en la sangre otros gases contenidos en el



aire ambiente, como nitrógeno, monóxido de carbono, óxidos de nitrógeno o vapores de nicotina. La membrana alveolo-capilar tiene una superficie muy grande, casi igual a una pista de tenis, lo que permite que pase rápidamente gran cantidad de gas.

DETECCIÓN Y CUANTIFICACIÓN DE LA EXPOSICIÓN AL HUMO DE TABACO AMBIENTAL (HTA)

Los primeros estudios que pusieron de manifiesto la asociación entre fumar pasivamente y aumento de riesgo para determinadas enfermedades, recogían la exposición al HTA de forma cualitativa mediante interrogatorio. Por tanto, tan solo ofrecían una información estimativa sobre la magnitud con la que un sujeto no fumador ha estado inhalando humo de tabaco. En algunos estudios se ha pretendido convertir en una variable continua la exposición al HTA utilizando como aproximación la variable "año-fumador" (número de conviventes fumadores multiplicado por los años de convivencia con el no fumador) a través de la cual se intenta un acercamiento a la cuantificación del tabaquismo pasivo. Pues bien, pese a esta aparente inconcreción, las cuentas salen y se confirman en no pocas evaluaciones los efectos nocivos del tabaquismo pasivo. Dicho de otro modo, el hecho de que tan solo con los datos recogidos mediante interrogatorio se encuentre una asociación positiva entre exposición al HTA y determinadas enfermedades, como se expondrá más adelante, no indica que esta asociación sea errónea, sino todo lo contrario: es tan fuerte que aún con un instrumento insuficientemente certero como este, resulta evidente.

Algunos de los componentes del HTA pueden ser absorbidos y detectados en los fluidos corporales (sangre, saliva, orina, líquido amniótico) sirviendo así como indicadores objetivos del grado de exposición sufrida por los sujetos no fumadores. La medida de estos componentes es un sistema más

objetivo para conocer la magnitud de la exposición al HTA convertida así en una variable casi continua. Sin embargo, la mayor parte de estos componentes permanecen en el organismo durante poco tiempo por lo que su medida tras un periodo de ausencia de exposición puede minimizar esta. Tan solo el 4-aminobifenil-Hb permanece en sangre hasta 120 días, ofreciendo así una información más certera, pero su detección es compleja y costosa. La medida de nicotina, cotinina (principal metabolito de la nicotina) o monóxido de carbono, aunque más efímeros, resultan más habituales.

Se ha especulado sobre el hecho de que la ingestión de té y determinadas solanáceas ricas en nicotina pudieran falsear los resultados de medición de nicotina o cotinina (5); sin embargo, la realidad es bien distinta, pues la ingesta de más de 10 tazas de té o de cantidades habituales de solanáceas solamente elevan los niveles de cotinina el 0.7 % de los habitualmente alcanzados por un "fumador pasivo" (6). Es necesaria una ingesta de solanáceas equivalente a 90 Kg de tomates al día, para alcanzar los niveles detectados en niños que conviven con dos o más fumadores (7).

EVIDENCIA DE LA ABSORCIÓN DEL HTA

La presencia de cotinina en orina constituye por tanto un marcador de exposición unánimemente admitido y de superior especificidad que la medida de monóxido de carbono en aire espirado el cual puede producirse e inhalarse en una amplia serie de circunstancias (garajes, combustión de materia orgánica, etc.). La concentración de dicha sustancia aumenta en el individuo no fumador en función del número de horas que haya permanecido en ambientes cargados de humo de tabaco.

De esta forma se ha podido demostrar que los hijos de padres fumadores inhalan nicotina y el resto de los productos de combustión del cigarrillo pues en ellos, la

cotínina en orina se encuentra significativamente aumentada (351 ng/mg de creatinina) cuando se comparan con los hijos de padres no fumadores (4 ng/mg de creatinina) (8). Como cabría esperar, también los diferentes componentes del humo de tabaco pueden alcanzar al feto de la embarazada que fuma, como demuestra el hecho de que los niveles de cotínina en el líquido amniótico de gestantes fumadoras sean 8 veces más elevada que en las no fumadoras y no expuestas al HTA; pero también, cuando las gestantes respiran ambientes contaminados con humo de tabaco, este puede alcanzar al feto, encontrando niveles de cotínina en líquido amniótico dos veces y media superior a las no expuestas (9).

El 77 % de los niños de un año expuestos al HTA en su domicilio y el 36 % de los no expuestos excretaban cotínina en la orina en un estudio realizado por Greenberg y cols. (10), poniéndose de manifiesto igualmente en niños de 3 meses de edad, aunque en menor proporción (53 y 14 % respectivamente). No cabe duda por tanto de que niños y adultos no fumadores pueden absorber los productos de combustión del cigarrillo cuando se fuma en su presencia. Un estudio realizado en 492 niños (11) ha podido demostrar una fuerte asociación de los niveles de cotínina con la edad del niño, el número de sus progenitores fumadores, contacto con otros fumadores, frecuencia

con que se fuma en la misma habitación donde se encuentra el niño, y agrupamiento de personas en el domicilio (Tabla 3).

EFFECTOS DEL HUMO DE TABACO SOBRE EL FUMADOR PASIVO

Consecuencias de fumar durante el embarazo para este y el feto

Las consecuencias de que la mujer fume se hacen sentir ya sobre el producto del embarazo y desde el comienzo de este, pues fumar se asocia con la presencia de hipoestrogenismo, sin que esté suficientemente claro cual de los componentes del humo de cigarrillo pueda ejercer esta acción. La mujer fumadora tiene por tanto un aumento de riesgo de los procesos asociados a hipoestrogenismo, así como disminución de aquellos que son consecuencia del hiperestrogenismo. Durante el embarazo, las fumadoras tienen niveles de estríol y estradiol circulante más bajos que las no fumadoras (12-14) y algunos trabajos ponen de manifiesto que la conversión de dehidroepiandrosterona en estradiol podría estar alterada en las embarazadas (13).

Fumar aumenta la posibilidad de embarazo extrauterino entre un 50 % y dos veces y media más, tras ajustar para el resto de los

Tabla 3. Condicionantes independientes de los niveles de cotínina en saliva en un grupo de 492 niños. (referencia 11)

	<i>F</i>	<i>P</i>
Edad del niño (años)	21.30	<0.0001
Nivel de cotínina en los padres	4.22	0.002
Cantidad fumada en el hogar	3.69	0.006
Frecuencia de la presencia de los padres en la habitación del niño	6.41	<0.0001
Padres fumadores	33.41	<0.0001
Contacto con otros fumadores	23.82	<0.0001
Personas por habitación (<1, 1, >1)	9.30	<0.0001
Existencia de jardín	8.64	0.003

múltiples factores de riesgo conocidos para esta alteración, como son la enfermedad inflamatoria pélvica, antecedentes de cirugía, anticonceptivos orales, DIU y embarazos extrauterinos previos. La frecuencia de embarazo ectópico ha aumentado casi cuatro veces (de 4.5 a 16.1 por mil) en EEUU, entre 1970 y 1989 (15) y podría tener relación con el aumento en el uso de tabaco y anticonceptivos. Los motivos por los que fumar puede inducir este aumento de frecuencia se basan en que fumar altera el transporte tubárico del óvulo retrasando su entrada en el útero, quizás de forma similar a como reduce la motilidad ciliar bronquial o la motilidad de los espermatozoides. Pero además, fumar se asocia con aumento de riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica, que a su vez y por sí sola, constituye también un factor de riesgo de embarazo extrauterino. Esta circunstancia supone un grave riesgo para el feto y para la madre, pudiendo ser causa de muerte para ambos en los tres primeros meses del embarazo.

Pero incluso cuando éste sucede normalmente, la ruptura previa de membranas y el desprendimiento de placenta son más frecuentes en las fumadoras. La ruptura de membranas (pérdida de líquido amniótico antes de la hora previa al comienzo del trabajo del parto) ocurre entre un 20 y 40 % de los embarazos y puede llegar a ser entre 2 y 5 veces más frecuente en las fumadoras. La placenta previa también es hasta tres veces más frecuente cuando la mujer fuma, y se considera que tiene su origen en la menor cantidad de oxígeno aportado por la sangre de la madre a la placenta, lo que induce a esta a aumentar su extensión. Sin embargo, los estudios que analizan tales efectos tienen pocos casos y en alguno, el control de otras causas es insuficiente, por lo que esta asociación ha de considerarse con cautela.

Aproximadamente un 10 a 15 % de los embarazos conocidos terminan en aborto espontáneo, aunque la proporción podría ser superior (hasta el 50 %) según estudios que determinan gonadotropina coriónica en orina de mujeres sexualmente activas. Además de la edad, consumo de alcohol, fiebre, an-

ticconceptivos, clase social y raza, como puede suponerse por los condicionantes antes comentados, también fumar aumenta la frecuencia de aborto espontáneo. Los primeros estudios que investigaban esta asociación no resultaron completamente concordantes, posiblemente debido al escaso número de casos y deficiente control de otras variables confusoras. Sin embargo, cuando se comparan con las no fumadoras, las mujeres que fuman más de 14 cigarrillos al día, tienen un 30 % más riesgo de aborto espontáneo (16). Armstrong considera que fumar es responsable del 11 % de abortos, cifra que se eleva al 40 % en las mujeres que fuman más de 20 cigarrillos al día (17). Kline y cols. en 2305 casos de abortos con cariotipo fetal tipificado como normal y 4076 controles, encuentran que las mujeres que fuman más de 14 cigarrillos al día tienen un riesgo de aborto espontáneo, con feto cromosómicamente normal, significativamente superior a las no fumadoras (RR 1.3 IC 95% 1.1-1.7) siendo igualmente superior, pero sin alcanzar la significación estadística, el riesgo de aborto con alteración cromosómica diferente de la trisomía (RR 1.2 IC 95 % 0.8-1.8). Esta asociación no se mantiene en quienes han dejado de fumar (18). Los mecanismos que pudieran condicionar este efecto se desconocen, pero sin duda intervienen factores como defectos en la implantación del huevo fertilizado, el desarrollo de embarazos ectópicos y el efecto de determinados constituyentes del humo del cigarrillo, como el CO y nicotina, tóxicos para el feto.

Existe una fuerte asociación entre fumar y aumento de riesgo de nacimiento antes de término (entre el 1.1 y 2.5), corroborada en numerosos estudios y revisada en un Informe del Surgeon General en 1977; ello podría ser debido a la vasoconstricción placentaria provocada por acción de la nicotina, junto con la liberación de catecolaminas asociada al tabaquismo, efectos ambos con capacidad para iniciar el trabajo del parto. Para algunos autores el aumento de riesgo solo tiene lugar hasta las 32 semanas de gestación. Otros indican que únicamente se produce en muje-

res sin otro riesgo de nacimiento prematuro o en las que presentan ruptura prematura de membranas fetales. Pero también se ha encontrado asociación con la edad, para la que resulta más evidente cuando se utiliza como grupo de comparación las mujeres menores de 20 años y resulta especialmente pronunciada por encima de los 35. Sin embargo, excepto en las mujeres que también consumen mucho café, no se ha podido poner de manifiesto una relación dosis-respuesta entre consumo de tabaco y riesgo de nacimiento prematuro (19), lo que reduce la potencia de dicha asociación. La interrupción del consumo de tabaco, pero no la disminución de la cantidad fumada, reduce el riesgo de este evento.

El consumo de tabaco durante el embarazo implica, independientemente de otras contingencias, un aumento de riesgo de muerte fetal entre las 28 semanas de gestación y los 28 días posteriores al nacimiento (muerte neonatal), con un RR para las fumadoras, que varía entre 1.2 y 1.6. Esta circunstancia se atribuye al retraso de crecimiento intrauterino, complicaciones placentarias o ambos motivos. Slotkin plantea también la posibilidad de que la nicotina pudiera alterar el control de la ventilación induciendo a hipoxia fetal (20). Cuando se analiza el efecto del tabaquismo materno sobre la mortalidad perinatal de forma global, encontramos mayor evidencia bibliográfica con 25 trabajos publicados cuyo metaanálisis pone de manifiesto un RR de 1.3 (IC95% 1.2-1.3) en estudios de cohortes y de 1.2 (IC 95 % 1.1-1.4) en estudios caso-control. Sobre la base de estos resultados puede considerarse que entre el 3.4 y 8.4% de las muertes perinatales, incluido el síndrome de muerte súbita del lactante, son debidas al consumo de tabaco materno (21).

Incluso cuando el embarazo se localiza correctamente y llega a término, el recién nacido de madre fumadora presenta un peso unos 250 gramos de media inferior al de las no fumadoras. El 30% de los casos con bajo peso al nacer se pueden atribuir al tabaquismo materno. La disminución de

peso resulta ser independiente de otros factores, como la edad de gestación y peso de la madre, número de embarazos previos, status socioeconómico, sexo del niño o cuidado prenatal, que influyen en el peso del niño. Los recién nacidos con un peso menor de 2500 gramos son entre 1,5 y 3,5 veces más frecuentes cuando las madres son fumadoras, resultando inferior el peso alcanzado cuanto mayor sea la cantidad de cigarrillos fumados por la madre durante el embarazo (relación dosis-respuesta) a razón de 12 gramos por cada cigarrillo fumado por la madre ó si se quiere de 25 g por cada microgramo de cotinina/mg de creatinina expulsado en la orina de la madre (22), pudiendo alcanzar un RR de bajo peso de hasta 10 en mujeres muy fumadoras. La pérdida de peso es independiente de la etnia materna, si bien en un estudio se manifiesta de manera más acentuada en mujeres de raza negra cuando se comparan con las de raza blanca (23) y aumenta cuando aumenta la edad de la madre. Se atribuye al retraso en el crecimiento fetal, nacimiento antes de plazo o por ambos motivos, pero también al efecto vasoconstrictor de la nicotina, que puede afectar a la circulación del útero y placenta, provocando hipoxia, acentuada por acción del CO sobre la hemoglobina. Estos fenómenos reducen la nutrición fetal, pero además, se da la circunstancia de que la gestante fumadora tiene una menor ganancia de peso durante el embarazo independientemente de la ingesta calórica, lo que también puede contribuir a reducir la nutrición fetal (24-26). Diversos trabajos ponen de manifiesto que cuando se interrumpe el consumo de tabaco en el primer trimestre del embarazo, el peso del recién nacido no se ve afectado, incluso en fumadoras de gran cantidad de cigarrillos.

No se ha demostrado que fumar durante el embarazo pueda inducir malformaciones en el feto, al menos las más importantes, como son las del SNC, corazón o síndrome de Down, pero sí parecen existir evidencias de asociación con malformaciones del paladar o labios y existe cierta controversia sobre los

resultados referidos a malformaciones digestivas, urogenitales o de la porción proximal de extremidades.

Influencia de fumar durante el embarazo sobre condicionantes genéticos de susceptibilidad para la adicción: una hipótesis

El 70 % de los hijos de padres fumadores llegan a ser fumadores. Aunque sin duda los elementos sociales (aprendizaje, influencia del entorno próximo) resultan fundamentales en esta asociación, bien podrían no ser los únicos; determinados hallazgos apuntan hacia una base genética en la dependencia al tabaco y por qué no, posiblemente influida por la exposición a los componentes del humo de tabaco en la etapa intrauterina. Buka y cols. en un estudio prospectivo sobre 1248 mujeres embarazadas, a cuyos hijos estudian cuando tenían edades comprendidas entre 17 y 39 años, encuentran mayor riesgo de dependencia nicotínica en ellos cuando las madres habían fumado 20 o más cigarrillos/día en algún momento de su embarazo (Odd Ratio 1.6 intervalo de confianza 95% 1.2-2.1). Estos resultados fueron específicos para el tabaco y no se reprodujeron para la marihuana (27). La explicación de esta asociación puede ser múltiple:

- Igual que el resto de los componentes del tabaco, la nicotina alcanza la sangre fetal, actuando sobre los receptores colinérgicos del encéfalo fetal, presentes en etapas precoces. La estimulación de receptores en los sistemas inmaduros interactúa con los genes que controlan la diferenciación celular y podría alterar permanentemente la respuesta celular a la nicotina y a otros neurotransmisores, modificando el desarrollo neuronal de manera que favorezca la adicción a ella.
- Las madres muy fumadoras podrían transmitir al feto no solo una predisposición a fumar, sino también otras alteraciones favorecedoras del consumo de tabaco como la depresión u otros

condicionantes psicológicos o psiquiátricos (28).

- Las madres que fuman en el embarazo suelen continuar fumando durante la lactancia y puesto que los niveles de nicotina en la leche materna son tres veces más elevados que los mantenidos en sangre, exponer al niño a la nicotina, favoreciendo su desarrollo de dependencia igual que sucede con otras sustancias.
- Se ha visto que determinados factores genéticos podrían explicar diferencias interindividuales en la sensibilidad para desarrollar adicción a la nicotina. Estos factores podrían ser transmitidos genéticamente por las madres y la exposición a la nicotina en el periodo intrauterino actuar, en asociación con ellos, favoreciendo el desarrollo de la dependencia. Los estudios realizados en gemelos indican una importante participación genética, que para algunos autores podría llegar a ser responsable de un 50 % a un 80 % de la incidencia del tabaquismo, pero de manera más específica se ha visto que, ratones a los que les falta el gen *CHRNA2*, relacionado con las cadenas beta-2 del receptor nicotínico, no desarrollan dependencia a la nicotina. Los humanos no han mostrado diferencias en cuanto a la prevalencia de fumadores y no fumadores, en los polimorfismos de dicho gen. La protección para iniciarse en el consumo de tabaco pudiera también residir en uno de los cuatro polimorfismos encontrados en el gen del receptor 5 de dopamina (*DRD5*). Un metabolismo más rápido de la nicotina debido a variaciones genéticas en el citocromo P, variaciones en la genética de los receptores de dopamina, su transporte o su metabolismo o bien la presencia de polimorfismos en los genes responsables del transportador de serotonina, mediador muy involucrado en el síndrome de abstinencia, podrían ser mecanismos inductores de susceptibilidad genética a la nicotina (29).

Efectos del HTA en la infancia

La **lactancia materna**, además de sus ventajas nutritivas, tiene un efecto protector de infecciones en el recién nacido, fundamentalmente respiratorias y gastrointestinales, causantes de importante mortalidad neonatal en ciertas regiones. La madre fumadora tiene una producción de leche inferior que la no fumadora, como media en 250 ml menos cada día, pero además es menos proclive a dar de mamar y pasa antes a la lactancia artificial que la mujer no fumadora, existiendo una asociación negativa entre el consumo de cigarrillos al día y la duración de la lactancia, resultados que se mantienen tras controlar otras variables confusoras (30, 31).

Por lo general, la madre que no deja de fumar durante su embarazo difícilmente lo hará después del parto; incluso muchas mujeres que no fuman mientras están embarazadas, vuelven a fumar después del parto o de la lactancia. Algunos de los riesgos implícitos con esta circunstancia, trascienden de la inhalación de HTA; tal es el hecho de que la leche materna de fumadoras contiene menor cantidad de yodo (26.0 micro g/litro) que la obtenida de no fumadoras (53.8 micro g/litro) ($p < 0.0001$) y puesto que esta es la única vía de aportación de yodo en el lactante, fumar durante la lactancia puede favorecer la deficiencia de yodo del lactante y con ello el daño cerebral (32).

La lactancia materna muestra, en estudios epidemiológicos, un efecto protector del síndrome de **muerte súbita del lactante**, pero no es el único factor por el que este síndrome es más frecuente entre los hijos de madres fumadoras. Los mecanismos productores de la muerte súbita del lactante no están claros, pero en relación con la exposición pasiva al humo del tabaco se han señalado dos posibles mecanismos: la obstrucción de las vías aéreas y las apneas nocturnas. El riesgo se manifiesta ante la presencia de fumadores que conviven con el recién nacido, pero resulta muy superior cuando se relaciona al tabaquismo de la madre (RR: 2.7), lo que apoyaría la hipótesis planteada en párrafos anteriores respecto a la inducción de una al-

teración en el control de la ventilación por el tabaquismo de la madre durante el embarazo (20). Al igual que sucede con otros efectos, se ha demostrado en esta asociación una relación dosis-respuesta, incrementándose el riesgo de muerte súbita con el aumento del consumo de cigarrillos materno, llegando a ser siete veces más frecuente entre los lactantes de madres que fuman más de 20 cigarrillos al día (33).

Después en la primera infancia aumentan las **manifestaciones respiratorias** en los niños en función del tabaquismo en los padres: la presencia de tos habitual es un 13% más frecuente cuando ambos padres son fumadores; las infecciones del tracto respiratorio inferior un 30% y la aparición de sibilantes o asma un 20% más frecuentes (34). Estas manifestaciones guardan una relación directa con el consumo de tabaco de las madres, y así los cuadros caracterizados por infección bronquial con sibilancias asociadas resultan un 14 % más frecuentes cuando estas fuman más de 4 cigarrillos/día y un 49% cuando fuman más de 14 cigarrillos/día (35). Las sibilancias constituyen un signo característico de obstrucción bronquial presente en el asma y en otras circunstancias en que tiene lugar dicha alteración.

La bronquiolitis, es una infección vírica respiratoria grave, que suele tener lugar en los primeros seis meses de la vida y provoca mortalidad o secuelas respiratorias importantes: los niños con antecedentes de haber padecido este proceso presentan mayor frecuencia de broncoespasmo durante la primera infancia e incluso de asma durante la adolescencia, por lo que se considera por tanto un factor predictivo de la presencia de crisis repetidas de broncoespasmo y sibilancias hasta la edad de 8 años, no así por encima de los 13. Pues bien, a partir de esta edad, el hecho de que la madre haya sido fumadora durante ese tiempo tiene una capacidad predictiva para la aparición de sibilancias superior al antecedente de bronquiolitis ($p < 0.01$) (36). De forma que parece razonable afirmar que el tabaquismo pasivo constituye un factor predisponente a la apa-

ración de síntomas característicos de asma en la infancia, adolescencia e incluso en la edad adulta. Ronchetti y col. encuentran una relación significativa entre el grado de hiperreactividad bronquial y el tabaquismo paterno y una mayor frecuencia de pruebas cutáneas positivas a alérgenos ambientales, eosinofilia sanguínea y niveles séricos de Inmunoglobulina E (mediador de la reacción alérgica precoz) en hijos de padres fumadores (37); todos ellos datos objetivos estrechamente relacionados con el asma bronquial según los cuales, la inhalación de HTA parece tener un efecto similar en el desarrollo de asma al de una infección vírica grave como es la bronquiolitis del lactante. Las evidencias de relación entre tabaquismo pasivo y asma son tales, que incluso el hecho de fumar durante el embarazo presenta asociación con mayor riesgo de asma (38).

Un estudio publicado por Sherril describe la evolución de la **función pulmonar** en 1661 niños seguidos desde los 9 a los 15 años. En él se puede apreciar como aquellos con asma que eran hijos de padres fumadores presentaban, de entre todos ellos, la peor evolución de la función pulmonar, seguidos por los hijos (no asmáticos) de padres fumadores; estos últimos presentaban una evolución, igual que en los anteriores con tendencia a perder capacidad funcional, pero además peor que los niños asmáticos que eran hijos de padres no fumadores (Figura 1) (39).

En el informe de la Agencia de Protección del Medio Ambiente se analiza el conjunto de 20 estudios referidos a infecciones respiratoria agudas y encuentran un mayor riesgo entre los niños expuestos al HTA, independientemente de su peso al nacer y de diversos factores socioeconómicos. El riesgo es mayor en los seis primeros meses de edad (3 veces más o del 300 %) que en los niños en edad preescolar en los que pasa a ser del 50 al 100 % más elevado que en los no expuestos. El mismo informe analiza en conjunto los resultados de otros 26 estudios dirigidos a investigar la relación existente entre la exposición al HTA y la mayor frecuencia

de tos, expectoración y crisis de disnea con sibilantes, encontrando igualmente el doble de riesgo (200 %) entre los niños expuestos en edad preescolar y el 50 % de aumento de riesgo en la edad escolar (40).

Es evidente que entre los niños con clínica de tos, disnea en crisis y sibilantes debe existir un número elevado de portadores de asma en los que la enfermedad aún no se ha diagnosticado, por lo que estos datos nos están hablando indirectamente de una evidente asociación entre este proceso y el "tabaquismo pasivo". No obstante, existen diez estudios publicados en los que el diagnóstico de asma infantil se encuentra perfectamente establecido; de sus resultados se deduce que la exposición al HTA aumenta el número de nuevos casos de asma entre un 50 y un 100% así como la frecuencia y gravedad de las agudizaciones de los pacientes asmáticos (41).

Tan solo en el informe anteriormente mencionado se analizan once trabajos que en su conjunto comprenden cerca de 5000 niños. Únicamente en dos de estos estudios no encuentran **aumento de riesgo de otitis** entre los hijos de padres fumadores, siendo este claramente superior en ellos (un 50% más) cuando se comparan con los hijos de padres no fumadores (42).

Una manifestación global de cómo los niños que conviven con fumadores tienen en conjunto un peor estado de salud, lo constituye el hecho de que muestren mayor **absentismo escolar**. En un estudio realizado entre niños de 12 y 13 años, éste fue, en el grupo de niños no fumadores, del 17% cuando ninguno de los progenitores ó solo el padre era fumador, frente al 21% si ambos ó solo la madre fumaba. Lógicamente el absentismo era mayor en aquellos niños que fumaban, pero aún en estos se mantenían diferencias claras cuando se consideraba el tabaquismo en los padres: entre los niños que habían fumado en alguna ocasión el absentismo era del 20% en los hijos de no fumadores frente al 27% en los hijos de fumadores; en los que niños que fumaban regularmente fue de

37% frente a 46% según sus padres fuesen no fumadores o fumadores (43).

Efectos del HTA en la edad adulta

En los adultos, la mayor parte de los estudios realizados sobre el efecto del tabaquismo pasivo ilustran su potencia como inductor de **cáncer broncopulmonar**, pero, aún prescindiendo de sus efectos irritantes, también existen datos que demuestran desde cambios en el metabolismo de determinados fármacos (teofilinas) hasta peor función pulmonar, elevación de los niveles de linfoglobulina E e incluso superior mortalidad.

Actualmente no puede ponerse en duda la relación etiológica entre consumo de tabaco y cáncer. Entre los hombres fumadores, la frecuencia de presentación de cáncer de pulmón es 22 veces más elevada que entre los no fumadores y 12 veces mayor para las mujeres fumadoras en comparación con las no fumadoras (44, 45).

Hecht y colaboradores han puesto de manifiesto cómo se eleva significativamente la concentración en la orina de un carcinógeno específico para el pulmón, en un grupo de sujetos no fumadores después de haber sido expuestos a la corriente secundaria de seis cigarrillos, en una habitación de 16 metros cúbicos (46), lo que indica que este tipo de sustancias son absorbidas y metabolizadas por los no fumadores cuando respiran el HTA.

De forma global, el riesgo de padecer cáncer de pulmón es desde un 20 a un 50 % más elevado para quienes conviven con fumadores en comparación con los sujetos que no se encuentran expuestos al HTA (34, 47), sin embargo cuando se tiene en cuenta el hábitat se detectan riesgos muy superiores para el sujeto que es sometido a la inhalación de humo de tabaco ambiental en su jornada laboral, llegando a alcanzar más del doble de riesgo (2.2) que los no expuestos a HTA (48). Resultados similares son reportados por otros autores en función del

tabaquismo de los cónyuges (49), habiendo llegado a encontrar valores de riesgo relativo de cáncer de pulmón cercanos a las cuatro veces más elevado (3.77) para los no fumadores cuyo esposo ó esposa consume más de 20 cigarrillos al día (50).

Basados en estos y otros hallazgos similares, se ha llegado a estimar que la proporción de carcinoma pulmonar en no fumadores que podría ser razonablemente atribuida al tabaquismo pasivo en los países occidentales, puede oscilar entre el 17% y el 30 % (49, 51). En límites muy similares se mueve el incremento en el riesgo de padecer carcinoma bronquial (25%) un no fumador por el único hecho de estar casado con un fumador (52).

Un estudio destacable por lo demostrativo de sus conclusiones es el inicialmente realizado por Trichopoulos y cols e Hirayama y cols (50) refundido y publicado recientemente por Fontham (53) en el que se contrastan los hallazgos obtenidos en 653 mujeres no fumadoras con diagnóstico de cáncer de pulmón, confirmado mediante estudio histológico, con los de 1253 controles. Dicho estudio concluye que la exposición al HTA aumenta el riesgo de cáncer de pulmón para las mujeres que nunca han sido fumadoras, en proporciones similares a las anteriormente comentadas, siendo este riesgo más destacable para quienes han sido expuestas al HTA durante su infancia.

Y no solo el cáncer broncopulmonar puede tener relación con el tabaquismo pasivo, otros tipos como el carcinoma de cuello uterino parecen también incrementarse en estas circunstancias: El riesgo ajustado de este tipo de cáncer en fumadoras se estima en 3.42 y en 2.96 para las fumadoras pasivas expuestas durante tres ó más horas al día (54).

El reciente informe de la Agencia de Protección del Medio Ambiente basa sus resultados en 27 estudios publicados con diseño caso-control que involucran un total de 3.000 casos y 6.000 controles, así como otros cuatro estudios de cohortes que siguen a 300.000 mujeres que nunca han fumado.

Tras el examen de estos datos, la discusión y análisis de posibles sesgos y valoración del contraste estadístico aportado por dichos estudios, el mencionado informe concluye que *“el HTA debe ser considerado un carcinógeno del grupo A”*, es decir, un agente sobre el que existe la suficiente evidencia epidemiológica que apoya la asociación entre su exposición y la aparición de cáncer, sin que se puedan poner de manifiesto sesgos o factores de confusión y sin que sea probable que tal asociación sea debida al azar (55).

A la vista de los datos anteriormente mencionados, respirar el HTA implica un riesgo de cáncer 57 veces superior al estimado para la contaminación por asbesto, arsénico, benceno, cloruro de vinilo y radiaciones (56), todos ellos agentes cuya capacidad para provocar la aparición de cáncer es sobradamente conocida, lo que convierte al humo de tabaco en el contaminante ambiental con mayor poder carcinogénico.

Este dato considerado en el contexto laboral, hace que la exposición al HTA en este medio pueda llegar a ser planteada como un riesgo asociado al trabajo. En un estudio sobre 906 mujeres fallecidas no fumadoras, el grupo de expuestas al humo de tabaco durante su jornada laboral, por compartir su espacio de trabajo con fumadores, presentó un 35.3% más muertes por cáncer que el grupo de las no expuestas, lo que supone también una mayor proporción de cáncer que el grupo formado por “fumadoras pasivas” fuera del trabajo (25.5%), manteniéndose tendencias similares cuando los datos fueron ajustados para la edad, lo que indica la indudable influencia de respirar humo de tabaco durante la jornada laboral (57).

Los diferentes estudios que relacionan la exposición al HTA y **cardiopatía isquémica** no son fáciles de interpretar. El análisis de los resultados ofrecidos por doce de los trabajos de investigación publicados al respecto, todos ellos con un diseño metodológico fuera de dudas, indica un aumento del 30% de riesgo (47, 58). Sin embargo, el hecho de que la asociación entre tabaquismo (activo) y cardiopatía isquémica sea más

débil que la existente entre tabaquismo y cáncer, plantea dificultades para interpretar el efecto del tabaquismo “pasivo”. De hecho sorprende que, tanto fumar activamente como respirar aire contaminado con humo de tabaco, provoquen incrementos de riesgo para este proceso de magnitud similares e induce a pensar en la posibilidad de que la asociación entre inhalación del HTA y enfermedad isquémica del corazón pudiera estar parcialmente influida por otros factores (47). Sin embargo existen trabajos cuyos resultados resultan sumamente ilustrativos, en apoyo de esta relación, por lo que merecen ser comentados.

Algunos autores llaman la atención sobre la elevada sensibilidad plaquetaria a la exposición al humo de tabaco, sugiriendo así una vía de influencia para el desarrollo de enfermedad coronaria a partir del HTA (59). Otros reportan una clara asociación entre la mala salud cardiovascular de niños y adolescentes y el antecedente de tabaquismo paterno (60) e incluso existen datos que muestran como el “tabaquismo pasivo” durante la jornada laboral resulta un factor de riesgo evidente y más importante que la exposición al HTA en el hogar para un grupo de mujeres adultas (61).

El efecto del HTA como causa de **enfermedades respiratorias crónicas** resulta poco concluyente debido a que en ellas se estudia esta relación desde perspectivas diversas y poco homogéneas (causa de muerte, número de hospitalizaciones, episodios de agudización, etc.) lo que dispersa los resultados dificultando la posibilidad de obtener conclusiones. Aunque en la mayor parte de dichos estudios obtienen un aumento de riesgo para este proceso entre los expuestos al HTA, los resultados únicamente alcanzan significación estadística cuando son considerados en conjunto (47).

CONCLUSIÓN

Los riesgos del fumador pasivo parecen ser evidentes e importantes y no solo por su repercusión sobre la salud pública, por la infor-

mación sobre la etiología de ciertos procesos ó para una mejor prevención de la enfermedad, sino también porque constituyen el motivo fundamental sobre el que se fundamenta la necesidad de una política adecuada en el control del tabaquismo en los entornos públicos y sobre todo en el medio laboral. Nadie duda que deben establecerse los mecanismos necesarios para el control de niveles adecuados de partículas contaminantes respirables en un taller ó una industria química y admitimos simultáneamente y sin sombras de preocupación, el humo de tabaco ambiental en un bar o que por ejemplo en el área administrativa de la misma empresa o en la sala de espera de un servicio público, los niveles de monóxido de carbono y alquitrán puedan superar, a consecuencia del consumo de tabaco, los mínimos permitidos por la ordenanza laboral. Incluso en términos económicos, el tabaquismo pasivo, que origina 3000 muertes por cáncer en EEUU y 2500 en Europa, o la muerte de 700 personas cada año en España (camareros y trabajadores en oficinas preferentemente), prescindiendo del coste de estos eventos, ya que ningún modelo de los que se utilizan en economía para la salud puede estimar el valor de una vida humana, el hecho de adoptar una política de prohibición de fumar en una empresa de 10.000 empleados con el 30% de fumadores supone para ella un ahorro de 3,1 millones de euros al año (62), tan solo en el tiempo invertido en fumar durante el trabajo, sin contar incapacidad laboral ni otros gastos de limpieza o repercusión sobre otros. De la información científica disponible, resulta evidente la necesidad de que los poderes públicos asuman de una vez por todas, de forma estricta y definitiva, la protección del humo de tabaco ambiental para quienes no fuman y pueden llegar a enfermar y morir por la drogadicción de otros, el lucro de ciertos empresarios y la negligencia de los gobernantes que permanecen insensibles a estas pérdidas.

REFERENCIAS

- (1) Whidden P. Tobacco-smoke Pollution. Association for Nonsmokers' Rights. Melgung Centre. Edinburg, Scotland 1993.
- (2) E.P.A. Respiratory Health Effects of Passive Smoking. Environmental Protection Agency 600/6-90/006F. Diciembre 1992. Washington DC 20460.
- (3) Hertz-Picciotto I, Hu SW. Contribution of cadmium in cigarettes to lung cancer: an evaluation of risk assesment methodologies. Arch Environ Health 1994; 49: 297-302.
- (4) Rafuse J. New CMHC guide offers suggestions for improving indoor air quality. Can Med Assoc J, 1994; 150:764-765.
- (5) Domino EF, Hornbach E, Demana T. The nicotine content of common vegetables (letter) N Engl J Med 1993; 329: 437.
- (6) Repace L. Dietary nicotine won't mislead on passive smoking (letter) Br Med J 1994; 308: 61-62.
- (7) Jarvis MJ. Dietary nicotine won't mislead on passive smoking ... unless subjects eat 90 kg tomatoes a day (letter). Br Med J 1994; 308: 62.
- (8) Greenberg R.A. et al. Measuring the exposure of infants to tobacco smoke. Nicotine and cotinine in urine and saliva. N. Engl. J. Med. 1984; 310 (17): 1075-8.
- (9) Jordanov J.S. Cotinine concentrations in amniotic fluid and urine of smoking, passive smoking and non smoking pregnant women at term and in the urine of their neonates on 1st day of life. Eur. J. Pediatr. 1990; 149 (10): 734-7.
- (10) Greenberg RA, Bauman KE, Strecher VJ, Keyes LL, Glover LH, Haley NJ, Stedman HC, Loda FA. Passive smoking during the first year of life. Am J Public Health. 1991; 81: 850-853.
- (11) Irvine L, Crombie IK, Clark RA, Slane PW, Goodman KE, Feyerabend C, Cater JI. What determines levels of passive smoking in children with asthma? Thorax 1997;52:766-769.
- (12) Cuckle HS, Wald NJ, Densem JW, Royston P, Knight GJ, Haddow JE, Palomaki GE, Canick JA. The effect of smoking in pregnancy on maternal serum alpha-fetoprotein, unconjugated oestriol, human chorionic gonadotrophin, progesterone and dehydroepiandrosterone sulphate levels. Br J Obstetr Gynaecol 1990; 97: 272-4.
- (13) Mochizuki M, Maruo T, Masuko K, Ohtsu T. Effects of smoking on fetoplacental-maternal system during pregnancy. Am J Obstetr Gynaecol 1984; 149: 413-20.

- (14) Petridou E, Panagiotopoulou K, Katsouyanni K, Spanos E, Trichopoulos D. Tobacco smoking, pregnancy estrogens, and birth weight. *Epidemiology* 1990; 1: 247–50.
- (15) U.S. Department of Health and Human Services. Women and Smoking A Report of the Surgeon General. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2001. U.S. Government Printing Office, Washington, D.C. 20402, S/N 017-001-00544-4.
- (16) Ness RB, Grisso JA, Hirschinger N, Markovic N, Shaw LM, Day NL, Kline J. Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med* 1999; 340: 333–9.
- (17) Armstrong BG, McDonald AD, Sloan M. Cigarette, alcohol, and coffee consumption and spontaneous abortion. *Am J Public Health* 1992; 82:85–7.
- (18) Kline J, Levin B, Kinney A, Stein Z, Susser M, Warburton D. Cigarette smoking and spontaneous abortion of known karyotype: precise data but uncertain inferences. *Am J Epidemiology* 1995;141(5):417–27.
- (19) Cnattingius S, Forman MR, Berendes HW, Graubard BI, Isotalo L. Effect of age, parity, and smoking on pregnancy outcome: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 6–21.
- (20) Slotkin TA. Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse? *J Pharmacol Exp Therapeutics* 1998;285:931–45.
- (21) DiFranza JR, Lew RA. Effect of maternal cigarette smoking on pregnancy complications and sudden infant death syndrome. *Jour Fam Pract* 1995;40:385–94.
- (22) Mathai M. et al. Maternal smoking, urinary cotinine levels and birth weight. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 1990; 30 (1): 33-6.
- (23) English PB, Eskenazi B, Christianson RE. Black-white differences in serum cotinine levels among pregnant women and subsequent effects on infant birthweight. *Am J Public Health* 1994; 84: 1439–43.
- (24) Eskenazi B, Prehn AW, Christianson RE. Passive and active maternal smoking as measured by serum cotinine: the effect on birthweight. *Am J Pub Health* 1995; 85: 395–8.
- (25) Ellard GA, Johnstone FD, Prescott RJ, Ji-Xian W, Jian-Hua M. Smoking during pregnancy: the dose dependence of birthweight deficits. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 806–13.
- (26) Muscati SK, Koski KG, Gray-Donald K. Increased energy intake in pregnant smokers does not prevent human fetal growth retardation. *J Nutr* 1996; 126: 2984–9.
- (27) Buka SL, Shenassa ED, Niaura R. Elevated risk of tobacco dependence among offspring of mothers who smoked during pregnancy: a 30-year prospective study. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1978-84.
- (28) Kardia SL, Pomerleau CS, Rozek LS, Marks JL. Association of parental smoking history with nicotine dependence, smoking rate, and psychological cofactors in adult smokers. *Addict Behav.* 2003;28:1447-52.
- (29) Batra V, Patkar AA, Berrettini WH, Weinstein SP, Leone FT. The Genetic Determinants of Smoking. *CHEST* 2003; 123:1730–1739.
- (30) Hopkinson JM, Schanler RJ, Fraley JK, Garza C. Milk production by mothers of pre mature infants: influence of cigarette smoking. *Pediatrics* 1992; 90: 934–8.
- (31) Horta BL, Victora CG, Menezes AM, Barros FC. Environmental tobacco smoking and breastfeeding duration. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 128–33.
- (32) Laurberg P, Nohr SB, Pedersen KM, Fuglsang E. Iodine nutrition in breast-fed infants is impaired by maternal smoking. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 181-7.
- (33) Poets CF, Schalud M, Kleemann WJ, Rudolph A, Diekmann U, Sens B. Sudden infant death and maternal cigarette smoking: results from the Lower Saxony Perinatal Working Group. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 326-329.
- (34) Zmirou D. et al. Passive smoking respiratory risk. A quantitative synthesis of the literature. *Rev Mal Respir* 1990; 7 (4): 361-71.
- (35) Neuspiel D.R. et al. Parental smoking and post-infancy wheezing in children: a prospective cohort study. *Am. J Public Health* 1989; 79 (2): 168-71.
- (36) McConnochie K.M.; Roghmann K.J. Wheezing at 8 and 13 years: changing importance of bronchiolitis and passive smoking. *Pediatr Pulmonol* 1989; 6 (3): 138- 46.
- (37) Ronchetti R. et al. Increased serum IgE and increased prevalence of eosinophilia in 9 year

- old children of smoking parents.- J. Allergy Clin Immunol 1990; 86: 400-407.
- (38) Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal Smoking in Pregnancy, Fetal Development, and Childhood Asthma. Am J Public Health. 2004; 94: 136-140.
- (39) Sherrill DL, Martinez FD, Lebowitz MD, Holdaway MD, Flannery EM, Herbison GP, Stanton WR, Silva PA, Sears MR Longitudinal effects of passive smoking on pulmonary function in New Zealand children. Am Rev Respir Dis. 1992; 145: 1136-1141.
- (40) E.P.A. Respiratory Health Effects of Passive Smoking. Environmental Protection Agency 600/6-90/006F. (pag 7/10-7/20). Diciembre 1992. Washington DC 20460.
- (41) E.P.A. Respiratory Health Effects of Passive Smoking. Environmental Protection Agency 600/6-90/006F. (pag 7/44-7/50). Diciembre 1992. Washington DC 20460.
- (42) E.P.A. Respiratory Health Effects of Passive Smoking. Environmental Protection Agency 600/6-90/006F. (pag 7/21-7/29). Diciembre 1992. Washington DC 20460.
- (43) Charlton A; Blair V. Absence from school related to children's and parental smoking habits. BMJ 1989 14; 298 (6666): 90-2.
- (44) Surgeon General. Smoking and Health. U.S Department of Health Education and Welfare. DHEW Publication, 1979 NO (PHS) 79-50066 p 5-12.
- (45) U.S. Department of Health and Human Services. Reducing the Health Consequences of Smoking. 25 years of progress. A report of the Surgeon General. 1989. Rockville, Maryland: U.S. DHHS, PHS, CDC.Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. Office on Smoking and Health, 1989. DHHS Publication No (CDC) 89-8411, 1989.
- (46) Hecht SS, Carmella SG, Murphy SE Akerkar S, Brunnemann KD, Hoffman D. A tobacco-specific lung carcinogen in the urine of men exposed to cigarette smoke. N Engl J Med 1993; 329:01543-1546.
- (47) Law MR, Hackshaw AK. Environmental tobacco smoke. Br Med Bull 1996; 52: 22-34.
- (48) Kawachi I et al. Deaths from lung cancer and ischaemic heart disease due to passive smoking in New Zealand. N Z Med J 1989. 12; 102 (871): 337-40.
- (49) Dobson R. Exposure to spouse's smoking increases risk of lung cancer by over 20%. BMJ. 2004 Jan 10;328(7431):70.
- (50) Hirayama T. Cancer mortality in nonsmoking women with smoking husbands based on large-scale cohort study in Japan. Prev Med 1984; 13: 680-90.
- (51) Vainio H.; Partanen T. Population burden of lung cancer due to environmental tobacco smoke. Mutat Res 1989; 222 (2): 137-40.
- (52) Tredaniel J. et al. Passive smoking and respiratory diseases. Current data. Rev Mal Respir 1989; 6(2): 109- 20.
- (53) Fontham ETH, Correa P, Reynolds P, Wu-Williams A, Buffler PA, et al. Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmoking women: a multicenter study. JAMA 1994; 271: 1752-1759.
- (54) Slattery M L et al. Cigarette smoking and exposure to passive smoke are risk factors for cervical cancer [see comments]. JAMA. 1989. 17; 261(11): 1593-8.
- (55) E.P.A. Respiratory Health Effects of Passive Smoking. Environmental Protection Agency 600/6-90/006F. (pag 4/1-4/27) Diciembre 1992. Washington DC 20460.
- (56) Repace J L; Lowrey A H. Risk assessment methodologies for passive smoking-induced lung cancer. Risk-Anal. 1990; 10(1): 27-37.
- (57) Miller G.H.- The impact of passive smoking: cancer deaths among nonsmoking women. Cancer Detect. Prev 1990: 497-503.
- (58) Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease: mechanisms and risk. JAMA 1995; 273:1047-1053.
- (59) Wells AJ. Passive smoking as a cause of heart disease. J Am Coll Cardiol 1994; 24: 546-554.
- (60) Gidding SS, Morgan W, Perry C, Isabel-Jones J, Bricker JT. Active and passive tobacco exposure: a serious pediatric health problem. A statement from the Committee on Atherosclerosis and Hypertension in Children, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. Circulation 1994; 90: 2581-2590.
- (61) He Y, Lam TH, Li LS, Du RY, Jia GL et al. Passive smoking at work as a risk factor for coronary heart disease in Chinese women who have never smoked. BMJ 1994; 308: 380-384.
- (62) WHO. The Tobacco Atlas URL: http://www.who.int/tobacco/statistics/tobacco_atlas/en/.

