

El tabaquismo pasivo en la infancia. Nuevas evidencias

F. Carrión Valero¹, C. Pellicer Ciscar²

¹Servicio de Neumología. Hospital Clínico Universitario. Valencia. Facultad de Medicina. Universitat de València

²Unidad de Neumología. Hospital Francesc de Borja. Gandía (Valencia)

INTRODUCCIÓN

El tabaquismo pasivo representa la exposición de los no fumadores a los productos de la combustión del tabaco en espacios cerrados^{1,2}, lo cual supone la inhalación de una cantidad de humo que llega a ser la tercera causa evitable de muerte en los países desarrollados, después del tabaquismo activo y del alcoholismo³.

El humo de los cigarrillos es una mezcla de casi 5.000 sustancias tóxicas⁴, que es inhalado en un 25% por el fumador en la corriente principal. El 75% restante, procedente de la combustión pasiva entre las caladas, pasa a la atmósfera en la corriente secundaria o lateral⁵. Ambas corrientes han mostrado la presencia de productos perjudiciales para la salud como monóxido de carbono (CO), nicotina y diversos compuestos con capacidad carcinogénica⁶, aunque la concentración de determinadas sustancias tóxicas es superior en la corriente secundaria^{7,8} que perjudica al fumador pasivo. De esta forma, alrededor de 53.000 personas fallecen en EE.UU. cada año a consecuencia de la exposición involuntaria al humo del tabaco³ y en España pueden hacerlo 5.000 personas, una cifra similar a la que ocasionan los accidentes de tráfico y superior a la de otros problemas sanitarios de amplia difusión entre la opinión pública (SIDA, etc.)¹, aunque la magnitud de este problema no es percibida por la opinión pública.

Las enfermedades causadas por el tabaquismo pasivo en la infancia pueden ser consecuencia de la exposición antes de nacer o después del nacimiento, aunque resulta difícil evaluar la trascendencia de cada tipo de exposición, porque la mayoría de las mujeres que fuman durante el embarazo lo siguen haciendo en los años siguientes⁹. La prevalencia de

tabaquismo entre las mujeres ha aumentado considerablemente¹⁰⁻¹¹, principalmente entre las mujeres en edad fértil, lo que tiene consecuencias ante una gestación.

El hábito de fumar puede afectar a todo el marco reproductor, con trastornos en la mujer que pueden influir en posteriores embarazos, enfermedad durante el embarazo con repercusión directa sobre el feto y alteraciones del recién nacido si los padres siguen fumando. También es importante anotar la influencia del tabaquismo del padre sobre la reproducción, por alteraciones en las características del semen, reducción de la fertilidad y como fumador activo que convive con una mujer embarazada no fumadora, a la que hace fumadora pasiva^{12,13}. En el caso de hijos de padres que consumen más de 20 cigarrillos al día y madres no fumadoras, se ha encontrado un efecto negativo sobre el crecimiento ponderal del feto.

El embarazo es una situación fisiológica en la que se dan una serie de circunstancias que hacen que el cuidado de la salud sea considerado de una manera muy especial. Sin embargo, es llamativo el elevado porcentaje de mujeres embarazadas que fuma. En un trabajo español¹⁴, la prevalencia de tabaquismo al comienzo del embarazo era del 58% y sólo una tercera parte de las mujeres abandonaba el consumo de tabaco durante la gestación. Además, el 24% no reconocía el consejo de su médico para dejar el tabaco.

En la literatura existen publicaciones que ponen en evidencia las diferentes manifestaciones de la exposición del feto al humo de tabaco materno¹⁵. En este sentido, Jordanov¹⁶ encontró que la concentración de cotinina en el líquido amniótico era ocho veces más elevada entre las gestantes fumadoras que entre las no fumadoras.

EL TABAQUISMO PASIVO EN LA INFANCIA

En una reciente revisión, publicada en enero de 1999 en la revista *Archivos de Bronconeumología*¹⁷, realizamos

Correspondencia: F. Carrión Valero. Servicio de Neumología. Hospital Clínico Universitario. Av. Blasco Ibañez, 17. 46010 Valencia.

Recibido: 21 de enero de 2002. Aceptado: 14 de febrero de 2002
[Prev Tab 2002; 4(1): 20-25]

una revisión de la literatura disponible hasta entonces titulada "El tabaquismo pasivo en la infancia", donde remitimos al lector interesado. Dado el interés y trascendencia del asunto, el Comité de Redacción de *Prevención del Tabaquismo de SEPAR* ha considerado de interés una nueva actualización del tema, en lo que se refiere a la bibliografía publicada desde entonces.

Tal como poníamos de manifiesto entonces, al conjunto de alteraciones que ocurren en el feto de las gestantes fumadoras se le conoce como *Síndrome de tabaco fetal*¹⁸, que de manera resumida incluye las siguientes consecuencias:

- **Disminución del peso al nacer**, en cuya patogenia se han implicado diversos mecanismos, como los que enunciamos a continuación.

1. *Reducción del flujo útero-placentario*, que es la causa más importante.

2. *Deficiencia de aporte de nutrientes al feto*.

3. *Deficiencia en el aporte de oxígeno y aumento de CO en sangre*, de forma que el feto se encontraría en una situación de hipoxia crónica en el seno materno,

4. *Intoxicación por el cadmio presente en el humo del tabaco y*

5. *Existencia de lesiones placentarias*.

- **Alteraciones endocrinas en el recién nacido**. Se ha descrito la presencia de niveles significativamente elevados de determinadas hormonas, en particular al final de la gestación.

- **Mutaciones del ADN en diferentes tipos celulares**, por la existencia de una transferencia de la madre al feto de los numerosos carcinógenos presentes en el humo del tabaco.

- **Aumento del riesgo de padecer** embarazo ectópico, abortos espontáneos, partos prematuros, placenta previa, hemorragias, rotura precoz de membranas y, como consecuencia de todo ello, de la **mortalidad perinatal** en el 28%.

- **Riesgo elevado de cáncer en los niños y**

- **Alteraciones en la función pulmonar**.

Por otro lado, *en la infancia*, las principales manifestaciones documentadas sobre la exposición involuntaria de los niños al humo de tabaco ambiental son las siguientes:

- **Enfermedad respiratoria**.

Una revisión de Strachan y Cook¹⁹ evaluó cuantitativamente, en la literatura publicada hasta abril de 1997, la relación entre el tabaquismo de los padres y enfermedades agudas del tracto respiratorio inferior en los niños preescolares (0-3 años), encontrando un riesgo aumentado entre los hijos de fumadores (*odds ratio* 1,57 en el caso de tabaquismo de alguno de los padres, 1,72 en el tabaquismo materno y 1,29 en el tabaquismo de otros miembros de la

casa cuando la madre no fumaba). Todo ello, según los autores, sugiere una relación causal. Con respecto a los niños escolares (≥ 4 años)²⁰ también se ha encontrado un riesgo aumentado y una probable relación causa-efecto (ante la presencia de algún padre fumador, *odds ratio* 1,21 en el asma, 1,24 para la existencia de sibilantes, 1,40 de tos crónica, 1,35 de expectoración crónica y 1,31 de dificultad respiratoria).

Por otro lado, una revisión de los estudios sobre asma después del primer año de vida²¹, demostró que el tabaquismo materno incrementaba tanto su incidencia (*odds ratio* 1,31 hasta la edad de 6 años, y 1,13 a partir de entonces) como su gravedad.

- **Menor peso en la infancia**.

- **Mayor tasa de absentismo escolar**.

- **Enfermedad otorrinolaringológica**.

Se ha sugerido la existencia de una relación causal entre el tabaquismo de los padres y la presencia enfermedades del oído medio. En este sentido, Strachan y Cook²² obtuvieron un *odds ratio* de 1,48 para el diagnóstico de otitis media recurrente y de 1,21 para el de supuración del oído medio.

- **Cáncer en adultos**.

- **Peor dieta**.

En un trabajo de Rodríguez Manzanilla realizado en Soria²³, al analizar los aspectos higiénico-culturales del entorno familiar vinculados a la dieta de escolares de seis años de edad, mediante análisis multivariado identificó la circunstancia del padre fumador como factor de riesgo de peor dieta (*odds ratio* 3,3).

- **Muerte en la infancia**.

El síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) se define como la muerte repentina de un lactante que permanece sin explicar por los datos clínicos, de necropsia y después de inspeccionar en lugar donde sucedió²⁴. En EE.UU., con 2529 casos en el año 1998, representa tercera causa de mortalidad infantil²⁵. En estudios epidemiológicos se han identificado diversos factores de riesgo, relacionados con el embarazo o postnatales. Entre ellos el tabaquismo materno representa una de las causas evitables más importantes, que de hecho dobla el riesgo de padecer SMSL. De esta manera, en el supuesto de que un tercio de las mujeres fumaran durante y después del embarazo, el 25% de todos los casos de SMSL podría ser atribuido a dicho tabaquismo.

Con el propósito de facilitar una revisión sistemática y cuantitativa de la evidencia epidemiológica que relaciona el tabaquismo de los padres y el SMSL, Anderson y Cook²⁴ encontraron que aumentaba dos veces el riesgo (*odds ratio* 2,08 en el tabaquismo materno prenatal y 1,94 en el postnatal).

EL TABAQUISMO PASIVO EN LA INFANCIA. NUEVAS EVIDENCIAS

Los principales artículos publicados desde enero de 1999, los podemos clasificar en distintos aspectos que analizamos a continuación (Tabla I):

Magnitud y trascendencia del problema

En un amplísimo trabajo realizado en Italia por Agabiti et al²⁷, se ha estimado que el 15% (IC 95% 12-19%) de los casos de asma en niños de 6-7 años y el 11% (IC 95% 8,3-14%) en adolescentes de 13-14 años es atribuible al tabaquismo de los padres.

Ingresos hospitalarios

En un reciente estudio español (Cantabria)²⁸, el tabaquismo materno fue capaz de aumentar el riesgo de hospitalización por enfermedades del tracto respiratorio en niños de hasta 2 años de edad (riesgo relativo 1,79; IC 95% 1,03-3,11), después de ajustar los resultados para distintos factores de confusión.

Función pulmonar

En la infancia el tabaquismo materno impide el normal desarrollo y función de la vía aérea, y es causa importante y evitable de limitación. En una serie de 100 niños nacidos sanos, Dezateux et al²⁹ lo identificaron como predictor independiente de reducción de la conductancia específica de la vía aérea al final de la espiración (sGawEE) al primer año de vida.

Por otro lado, destacamos un interesante artículo publicado por Gilliland et al³⁰ que, con el propósito de investigar cómo influyen el tabaquismo materno durante el embarazo y la exposición postnatal al humo de tabaco ambiental en la función pulmonar de los niños, estudiaron retrospectivamente a 3.357 niños escolares no fumadores utilizando categorías mutuamente excluyentes. El 19,5% de los niños presentaban el antecedente de exposición al tabaquismo materno durante el embarazo y el 41,2% al humo de tabaco ambiental en sus casas, mientras que el 56,2% no habían sido expuestos. La exposición intrauterina al tabaquismo materno se asoció a una reducción de los valores de algunas pruebas de función pulmonar, principalmente entre las medidas relacionadas con los flujos de las pequeñas vías aéreas. Aunque las alteraciones en la función pulmonar también se observaron en los niños con exposición al humo de tabaco ambiental doméstico, el porcentaje de cambio fue mucho menor y, en gran medida, explicado por la exposición intrauterina, lo que sugiere que ésta tiene un efecto independiente sobre los flujos de la pequeña vía aérea.

- Gran trascendencia
- Más ingresos hospitalarios
- Peor función pulmonar
- Peor evolución del asma bronquial
- Mayor riesgo de enfermedad meningocócica
- Mayor riesgo de cáncer
- Mayor mortalidad
- Otras consecuencias

TABLA I. Consecuencias sanitarias del tabaquismo pasivo en el embarazo y la infancia. Evidencias desde enero de 1999.

En el mismo sentido, Schwartz et al³¹ estudiaron durante 3 meses a un grupo de niños finlandeses de 7 a 12 años de edad, que presentaban sintomatología (74 asmáticos y 95 con tos). En el caso de los asmáticos, la exposición al humo de tabaco ambiental durante el estudio se asoció a una reducción de los valores del PEFr de 41 L/minuto por las mañanas y 42 L/minuto por las tardes, con un efecto dosis-dependiente. Además, la exposición al humo de tabaco ambiental el día previo, resultó un factor de riesgo para la utilización de broncodilatadores (RR 10,3; IC 95% 1,3-83,7) o presentar tos (RR 12,4; IC 95% 2,4-63,3) en un día determinado.

Asma e hiperreactividad bronquial

Gilliland et al³² han realizado un amplio estudio que incluye a 5762 niños escolares residentes en California, la mayoría con 10 o menos años de edad. La prevalencia de asma fue mayor entre los niños expuestos al tabaquismo materno durante el embarazo que entre los niños no expuestos; también fue mayor en aquellos expuestos al humo de tabaco ambiental que en los no expuestos. La exposición *in utero* al tabaquismo materno aumentó la prevalencia de asma (*odds ratio* 1,8; IC 95% 1,1-2,9), de asma con síntomas actuales (OR 2,3; IC 95% 1,3-4,0), de sibilantes persistentes (OR 3,1), de ataques de sibilantes que causan disnea (OR 2,4) y de asma que requirió fármacos (OR 2,1), despertares nocturnos (OR 3,2) o visitas al Servicio de Urgencias (OR 3,4) en los 12 meses previos.

De acuerdo con estos hallazgos, más que como factor inductor de asma, el humo de tabaco ambiental actuaría como cofactor junto a otras agresiones (por ejemplo infecciones intercurrentes) para un *trigger* de ataques con sibilantes; mientras que la exposición intrauterina aumentaría la prevalencia de asma. En este sentido, los autores estiman que la eliminación de esta exposición *in utero* al tabaquismo materno podría prevenir entre el 5 y el 15% de los casos de asma en los niños.

Por otro lado, en un estudio prospectivo de 499 niños de padres asmáticos o alérgicos, mediante análisis multi-

variado Gold et al³³ encontraron que el tabaquismo materno durante el embarazo casi duplicaba el riesgo de padecer dos o más episodios de sibilantes en el primer año de vida (RR 1,83; IC 95% 1,12-3).

Enfermedades infecciosas

En un trabajo realizado por Kriz et al³⁴ en la República Checa sobre 68 niños menores de 15 años con enfermedad meningocócica invasiva y 135 controles, la presencia de esta enfermedad mostró una fuerte influencia con el tabaquismo de los padres (después de ajustar los resultados para factores socioeconómicos que también influyen en el riesgo, RR 3,5 para el tabaquismo de la madre y 3,2 para el tabaquismo del padre). Entre los controles fumaban el 19% de las madres, el 33% de los padres y en el 10% ambos, frente al 50, 63 y 40% respectivamente en el grupo de los casos. También se comprobó una relación dosis respuesta positiva, de forma que comparado con las casas en las que no se fumaba, el riesgo relativo era 1,86 para 1-9 cigarrillos, 2,74 para 10-19 cigarrillos y 4,16 para 20 o más cigarrillos.

Por otro lado, debido a que el análisis de la literatura es consistente con estos resultados³⁵⁻³⁹, parece razonable afirmar que tanto la mejora de las condiciones sociales como la reducción del tabaquismo de los padres son intervenciones muy apropiadas para reducir la incidencia de estas enfermedades.

Cáncer en niños y adultos

En este apartado destacamos el metaanálisis publicado recientemente por Bofetta et al⁴⁰. Los autores identificaron más de 30 estudios que investigaron la asociación entre exposición al tabaquismo materno durante el embarazo y de cáncer infantil. Globalmente el estudio muestra un pequeño aumento de riesgo de todas las neoplasias (RR 1,10; IC 95% 1,03-1,19, basado en 12 estudios), pero no de neoplasias específicas como leucemias o tumores del sistema nervioso central. Por el contrario, los resultados de la exposición al tabaco paterno sugiere una asociación con el diagnóstico de tumores cerebrales (RR 1,22; IC 95% 1,05-1,40, basado en 10 estudios) y linfomas (RR 2,08; IC 95% 1,08-3,98, basado en 4 estudios).

En cuanto a la relación entre el cáncer de pulmón en adultos y tabaquismo pasivo en la infancia, el metaanálisis basado en 11 estudios no mostró evidencia de aumento de riesgo (RR 0,91; IC 95% 0,8-1,05).

Mortalidad

En un interesante trabajo danés⁴¹ que incluyó a 25.102 niños, la exposición intrauterina al humo de tabaco duplicó tanto el riesgo de nacer muerto (OR 2; IC 95% 1,4-2,9)

como la mortalidad infantil en el primer año de vida (OR 1,8; IC 95% 1,3-2,6). Afortunadamente, entre los niños de las mujeres que dejaron de fumar en el primer trimestre del embarazo, el riesgo fue similar al de los hijos de madres no fumadoras. En el estudio hubo 63 recién nacidos muertos entre las 17.599 no fumadoras (0,36%) y 53 entre las 7.503 fumadoras (0,71%), y la mortalidad infantil ascendió a 69 casos (0,39%) y 54 casos (0,72%) respectivamente. Los autores apuntan que ante una prevalencia del 30% de mujeres gestantes fumadoras como la que encontraron, si todas ellas dejaran de fumar antes de la semana 16 se evitarían el 25% de todos los recién nacidos muertos y el 20% de las muertes infantiles en el primer año de vida.

Por otro lado, aunque previamente se había documentado una relación entre tabaquismo en el embarazo y mortalidad infantil, existía la posibilidad de que esta aparente asociación pudiera ser explicada por diferencias entre fumadores y no fumadores en la clase social o en otros factores del estilo de vida. En este estudio⁴¹ las conclusiones no cambiaron después de ajustar los resultados, mediante un modelo de regresión logística, para el sexo, la talla y el peso del niño, así como para la edad, número de embarazos, situación marital u ocupacional, nivel educativo e ingesta de alcohol y cafeína durante el embarazo por la madre. Así, al poder relacionar causalmente al tabaquismo materno con este aumento de la mortalidad infantil, *por medio de intervenciones dirigidas a disminuir el número de embarazadas fumadoras es posible reducir el número de muertes infantiles, lo que desde nuestro punto de vista debería ser una prioridad sanitaria.*

Otras alteraciones

En un estudio español realizado en Pamplona, Mata et al⁴² han documentado que los niños fumadores pasivos tienen un riesgo 5 veces mayor de padecer necrosis aséptica de la cabeza femoral (enfermedad de Legg-Calve-Perthes) que los niños no expuestos al humo de tabaco ambiental (*odds ratio* 5,32; IC 95% 2,92-9,69). El 78,9% de los niños con la enfermedad (71 de 90) eran fumadores pasivos frente al 43,2% de los que no la padecían (79 de 183) ($p = 0,00000$).

Por otro lado, de acuerdo con los datos de Dollberg et al⁴³, el número medio de células rojas nucleadas en sangre en las 12 primeras horas de vida es muy superior entre los hijos de mujeres fumadoras pasivas que entre los controles, hijos de mujeres no fumadoras pasivas ($357 \times 10^6/L$ frente a $237 \times 10^6/L$). Esta situación viene a demostrar, una vez más, que el tabaquismo en el embarazo tiene efectos negativos en la oxigenación fetal. En el análisis de regresión *stepwise* que incluía la puntuación del test de Apgar,

la edad gestacional y el tabaquismo pasivo como variables independientes, sólo el tabaquismo pasivo mostró una correlación significativa con el número de células.

En definitiva, las nuevas evidencias insisten en las graves consecuencias del tabaquismo pasivo en el embarazo y en la infancia, y deberían animar a todos los sectores implicados a tomar medidas decididas a proteger, de una vez por todas, la salud de las personas más indefensas: los niños.

BIBLIOGRAFÍA

- Hernández Hernández JR, Terciado Valls J. Tabaquismo pasivo. *Rev Clin Esp* 1994; 194: 492-7.
- Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, Blaser K, Bolognini G, Bongard JP et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA study). *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1221-8.
- Lesmes GR, Donofrio KH. Passive smoking. The medical and economic issues. *Am J Med* 1992; 93 (suppl 1A): 38S-42S.
- Pérez Trullén A. Naturaleza del humo del tabaco. Farmacología de la nicotina. *Arch Bronconeumol* 1995; 31: 101-8.
- Agudo A, González CA, Torrent M. Exposición ambiental al humo del tabaco y cáncer de pulmón. *Med Clin (Barc)* 1989; 93: 387-93.
- Environmental Protection Agency. Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other diseases. Washington DC, EPA, 1992.
- US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking. Cancer: A report of the Surgeon General. Washington DC, US Government Printing Office, 1982.
- Escudero Bueno C. Tabaquismo pasivo. *Prev Tab* 1996; 4: 7-11.
- Jiménez Ruiz CA. Tabaco y mujer. *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 242-50.
- Encuesta Nacional de Salud de España 1993. Madrid, Ministerio de Sanidad y Consumo, 1995.
- Pierce JP, Lee LMA, Gilpin A. Smoking initiation by adolescents girls, 1944 through 1988. An association with targeted advertising. *JAMA* 1994; 271: 608-11.
- Zhang J, Ratcliffe JM. Paternal smoking and birth weight in Shanghai. *Am J Public Health* 1993; 83: 207-10.
- Pacifi R, Altieri I, Gandini L, Lenzi A, Pichini S, Rosa M et al. Nicotine, cotinine, and trans-3-hydroxycotinine levels in seminal plasma of smokers: effect on sperm parameters. *Ther Drug Monit* 1993; 15: 358-63.
- Ruiz Pardo MJ, Nerín I. Tabaco y embarazo. *Prev Tab* 1996; 5: 10-13.
- Finette BA, Poseno T, Vacek DM, Albertini RJ. The effect of maternal cigarette smoke exposure on somatic mutant frequencies at the hprt locus in healthy newborns. *Mutat Res* 1997; 377: 115-23.
- Jordanov JS. Cotinine concentrations in amniotic fluid and urine of smoking, passive smoking and non-smoking pregnant women at terms and in the urine of their neonate on 1st day of life. *Eur J Pediatr* 1990; 149: 734-7.
- Carrión Valero F, Jiménez Ruiz CA. El tabaquismo pasivo en la infancia. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 39-47.
- Nieburg P, Marks JS, McLaren NM, Remington PL. The fetal tobacco syndrome. *JAMA* 1985; 253: 2998-9.
- Strachan DP, Cook DG. Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. *Thorax* 1997; 52: 905-14.
- Cook DG, Strachan DP. Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. *Thorax* 1997; 52: 905-14.
- Strachan DP, Cook DG. Parental smoking and childhood asthma; longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998; 53: 204-12.
- Strachan DP, Cook DG. Parental smoking middle ear disease and adenotonsillectomy in children. *Thorax* 1998; 53: 50-6.
- Rodríguez Manzanilla L. Influencia de aspectos higiénico culturales del entorno familiar en los patrones dietéticos del niño escolar. *Med Clin (Barc)* 1996; 102: 1-4.
- Hunt CE. Sudden infant death syndrome and other causes of infant mortality. Diagnosis, mechanisms, and risk for recurrence in siblings. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 346-357.
- Guyot B, Hoyert DL, Martín JA, Ventura SJ, MacDorman MF, Strobino DM. Annual summary of vital statistics-1998. *Pediatrics* 1999; 104: 1229-1246.
- Anderson HR, Cook DG. Passive smoking and sudden infant death syndrome: review of the epidemiological evidence. *Thorax* 1997; 52: 1003-9.
- Agabiti N, Mallone S, Forastiere F, Corbo GM, Ferro S, Renzoni E, Sestini P et al. The impact of parental smoking on asthma and wheezing. *Epidemiology* 1999; 10: 692-698.
- Pardo Crespo MR, Pérez Iglesias R, Llorca J, Rodrigo Calabia E, Álvarez Granda L, Delgado Rodríguez M. Influencia del hábito tabáquico familiar en la hospitalización infantil por enfermedades respiratorias en los dos primeros años de vida. *An Esp Pediatr* 2000; 53: 339-345.
- Dezateux C, Stocks J, Wade AM, Dundas I, Fletcher ME. Airway function at one year: association with premorbid airway function, wheezing, and maternal smoking. *Thorax* 2001; 56: 680-686.
- Gilliland FD, Berhane K, McConnell R, Gauderman WJ, Vora H, Rappaport E et al. Maternal smoking during pregnancy, environmental tobacco smoke exposure and childhood lung function. *Thorax* 2000; 55: 271-276.
- Schwartz J, Timonen KL, Pekkanen J. Respiratory effects of environmental tobacco smoke in a panel study of asthmatic and symptomatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161 (3 Pt 1): 802-806.
- Gilliland FD, Yu-Fen L, Peters JM. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 429-436.

33. Gold DR, Burge HA, Carey V, Milton DK, Platts-Mills T, Weiss ST. Predictors of repeated wheeze in the first year of life: the relative roles of cockroach, birth weight, acute lower respiratory illness, and maternal smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 227-236.
34. Kriz P, Bobak M, Kriz B. Parental smoking, socioeconomic factors, and risk of invasive meningococcal disease in children: a population based case-control study. *Arch Dis Child* 2000; 83: 117-121.
35. Stuart JM, Cartwright KA, Dawson JA, Rickard J, Noah ND. Risk factors for meningococcal disease: a case control study in south west England. *Community Med* 1988; 10: 139-146.
36. Stanwell-Smith RE, Stuart JM, Huges AO, Robinson P, Griffin MB, Cartwright K. Smoking, the environment and meningococcal disease: a case control study. *Epidemiol Infect* 1994; 112: 315-328.
37. Fischer M, Hedberg K, Cardosi P et al. Tobacco smoke as a risk factor for meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 979-983.
38. Yusuf HR, Rochat RW, Baughman WS et al. Maternal cigarette smoking and invasive meningococcal disease: a cohort study among young children in metropolitan Atlanta, 1989-1996. *Am J Public Health* 1999; 89: 712-717.
39. Moodley JR, Coetzee A, Hussey G. Risk factors for meningococcal disease in Cape Town. *South African Medical Journal* 1999; 89: 56-59.
40. Bofetta P, Tredaniel J, Greco A. Risk of childhood cancer and adult lung cancer after childhood exposure to passive smoke: A meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 73-82.
41. Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen TB, Olsen SF, Secher NJ. Exposure to tobacco smoke in utero and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 322-327.
42. Mata SG, Aicua EA, Ovejero AH, Grande MM. Legg Calve Perthes disease and passive smoking. *J Pediatr Orthop* 2000; 20: 326-330.
43. Dollberg S, Fainaru O, Mimouni FB, Shenhou M, Lessing JB, Kupferminc M. Effect of passive smoking in pregnancy on neonatal nucleated red blood cells. *Pediatrics* 2000; 106: E34.