

## El tabaquismo pasivo en adultos

F. Carrión Valero y J.R. Hernández Hernández\*

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

\*Sección de Neumología. Hospital Nuestra Señora de Sonsoles. Ávila.

### Introducción

El tabaquismo pasivo representa la exposición de los no fumadores a los productos de la combustión del tabaco en espacios cerrados<sup>1-3</sup>, 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 alcoholismo<sup>4-6</sup>.

El humo de los cigarrillos es una mezcla de casi 5.000 sustancias tóxicas<sup>7</sup>, 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 lateral<sup>8</sup>. En este sentido, el humo de tabaco ambiental es, realmente, una mezcla del que procede de la corriente lateral y del que es exhalado de la corriente principal por el fumador<sup>9</sup>. Aunque ambas han demostrado la presencia de productos perjudiciales para la salud, en estudios recientes se ha demostrado que la concentración de determinadas sustancias tóxicas es superior en la corriente secundaria, que es la que perjudica al fumador pasivo, tal como se puede observar en la tabla I. Afortunadamente, estas sustancias tóxicas están diluidas en un gran volumen de aire.

La presencia del humo del tabaco en los domicilios y en los lugares de trabajo o diversión condiciona la existencia de fumadores pasivos. Aunque se ha calculado que los adultos no fumadores expuestos al humo del tabaco ambiental están inhalando, por término medio, el 1% del humo que llega a un fumador<sup>10</sup>, la concentración de las sustancias tóxicas de la corriente secundaria en el medio ambiente está condicionada por diversos factores, como el número de fumadores activos y la intensidad de su consumo y el tamaño y ventilación de la habitación. Sin duda, una evaluación correcta de la magnitud de la exposición al humo de tabaco es fundamental para cuantificar los riesgos asociados y planificar las estrategias preventivas<sup>11</sup>.

A pesar de la existencia de otros marcadores biológicos de exposición al humo del tabaco (CO, carboxihemoglobina, tiocianatos, etc.), los más sensibles y específicos son la nicotina y especialmente su metabolito, la

cotina, que puede aislarse en muestras de sangre, saliva y orina<sup>11,12</sup>. La cotina, con una vida media de 15-40 h en los adultos y de 37-160 h en los niños, puede aparecer en la orina hasta varios días después de la exposición al humo del tabaco. Si se expresa corregida por la creatinina, ofrece una buena correlación con el número de cigarrillos fumados, tal como se pone de manifiesto en la tabla II, que refleja las concentraciones de cotina en plasma y orina, tanto en el caso de los fumadores activos y pasivos, como en los no fumadores<sup>13</sup>.

Se ha estimado que el 43% de los niños viven con, al menos, un fumador y que alrededor del 80% de los

TABLA I  
Principales componentes del humo del tabaco. Cigarrillos sin filtro. Agencia estadounidense de protección ambiental<sup>54</sup>

	Emisión en CP	CL/CP
Carcinógenos humanos conocidos		
Benzeno	10-12 g	5-10
2-Naftilamina	1,7 ng	30
4-Aminobifenil	4,6 ng	31
Níquel	20-80 ng	13-30
Polonio <sup>210</sup>	0,04-0,1 pCi	1-4
Carcinógenos humanos probables		
Formaldehído	70-100 g	0,1-50
Hidrazina	32 ng	3
N-nitrosodimetilamina	10-40 mg	20-100
N-nitrosodietilamina	0-25 ng	< 40
N-nitrosopirrolidina	6-30 ng	6-30
1,3 butadiona	69,2 g	3-6
Anilina	360	30
Benzo(a)pireno	20-40 ng	2,5-5,5
N-nitrosodietanolamin	20-70 ng	1,2
Cadmio	110 ng	7,2
Sustancia tóxicas		
Monóxido de carbono	10-23 mg	2,5-4,7
Acroleína	60-100 g	8-15
Amonio	50-130 g	3,7-5,1
Óxidos de nitrógeno	100-600 g	4-10

CL/CP: corriente lateral/corriente principal. pCi: picocurie.

TABLA II  
Concentración de cotina en diferentes líquidos orgánicos

	No expuesto	Fumador pasivo	Fumador
Cotina en plasma (ng/ml)	0,8	2	27
Cotina en orina (ng/ml)	1,6	7,7	139

Correspondencia: Dr. F. Carrión Valero.  
Servicio de Neumología. Hospital Clínico Universitario.  
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia.

Recibido: 21-5-01; aceptado para su publicación: 29-5-01

adultos no fumadores viven con algún fumador o están expuestos al humo del tabaco en su lugar de trabajo<sup>14,15</sup>. En un reciente estudio alemán, realizado con el propósito de conocer las principales fuentes de exposición personal a compuestos orgánicos volátiles, el humo de tabaco ambiental ha resultado ser el más importante determinante de exposición a benceno<sup>16</sup>. Por otro lado, en EE.UU. se ha calculado que cada año fallecen 53.000 personas a consecuencia de la exposición pasiva al humo del tabaco<sup>4</sup> y que en Europa fallecen 22.000 personas al año por esta causa<sup>15</sup>, una cifra muy superior a la de otros problemas sanitarios de amplia difusión entre la opinión pública, como el sida, la hepatitis o la neumonía por *Legionella*, aunque la magnitud de este problema no es percibida por la opinión general ni por los profesionales sanitarios, que consumen tabaco en una proporción muy superior a la deseable<sup>17,18</sup>.

Por tanto, no es de extrañar que estemos asistiendo en los últimos años a la publicación de un número creciente de artículos sobre las enfermedades causadas por el humo de tabaco ambiental. Algunos de estos trabajos han ofrecido resultados, al menos en parte, diferentes a los obtenidos en estudios previos sobre la población adulta. En esta situación, hay que poner especial atención en la calidad de la información que recibimos en distintos medios, de comunicación y científicos, porque algunas compañías tabaqueras han llevado a cabo auténticas "campañas de desinformación general" minimizando los riesgos asociados a la inhalación involuntaria de humo de tabaco, que se han dirigido tanto a la población consumidora de tabaco<sup>15</sup> como a la comunidad científica. A menudo se ha comprobado que en los artículos de revisión en los cuales se rechazan los efectos perjudiciales que tiene el consumo de tabaco para la salud, sus autores tienen alguna relación con la industria del tabaco<sup>17</sup>.

Debido a que recientemente se ha publicado en ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA una revisión sobre el tabaquismo pasivo en la infancia<sup>2</sup>, en nuestra opinión es ahora un buen momento para revisar el estado actual del tema, centrandó nuestra atención en los efectos que produce la exposición al humo de tabaco ambiental en la población adulta.

### El tabaquismo pasivo en los adultos

La patología relacionada con el tabaquismo pasivo en las personas adultas incluye diversos aspectos, tal como se apunta en la tabla III, que analizamos a continuación.

TABLA III

#### Principales enfermedades relacionadas con la exposición al humo del tabaco ambiental en la población adulta

Cáncer
De pulmón
Otras localizaciones
Enfermedades cardiovasculares
Asma bronquial
EPOC
Síntomas respiratorios
Agudos
Crónicos

### Cáncer

En los primeros años de la década de los ochenta vieron la luz varios trabajos que sugerían una asociación entre mortalidad por cáncer de pulmón en los no fumadores y el consumo de tabaco entre las personas con las que convivían. Hirayama<sup>19</sup> publicó los resultados de un estudio prospectivo de 14 años de duración que incluyó a 91.540 mujeres no fumadoras: la probabilidad de muerte por cáncer de pulmón aumentaba en relación al número de cigarrillos consumidos por los esposos (riesgo relativo de 1,6 cuando fumaban menos de 20 cigarrillos al día, y de 2,08 cuando consumían más de 19 cigarrillos al día). En el mismo sentido, después de un análisis detallado, en el año 1986 el Report of the Surgeon General<sup>20</sup> y el National Research Council<sup>21</sup> y, en 1992, la EPA (Environmental Protection Agency) en EE.UU.<sup>22</sup> concluyeron que la exposición involuntaria al humo del tabaco era causa de cáncer de pulmón.

El interés suscitado por este tema favoreció la puesta en marcha de nuevos estudios, que insistían en la necesidad de eliminar los posibles sesgos o errores de diseño en los que podían haber incurrido los trabajos previos. En este sentido se consideran importantes los siguientes aspectos:

1. La correcta elección de los controles. Tener en cuenta fuentes de exposición al humo de tabaco diferentes al propio hogar (p. ej., en el medio laboral), evitando incluir en el grupo de "esposas no expuestas" a quienes teniendo un marido no fumador sufrían la exposición al humo ambiental en su lugar de trabajo.

2. Asegurar que los no fumadores lo son realmente. Cuando se utilizan técnicas para detectar los derivados de nicotina en el organismo, puede comprobarse que alrededor de un 7% de las personas autodefinidas como no fumadoras (aunque se han referido cifras que oscilan entre el 0,8 y el 15%) han consumido tabaco<sup>10,23</sup>.

3. Considerar la presencia de otros factores potenciales de desarrollar cáncer de pulmón, tanto en el ambiente laboral como en el domicilio (radón, etc.), así como posibles factores "protectores", como la ingesta de frutas y verduras apuntada en diferentes estudios<sup>24,25</sup>.

4. También conviene tener presente la existencia de sesgos de publicación (retraso o rechazo de artículos que incluyen un número limitado de casos, o que presentan resultados negativos o no concluyentes)<sup>26,27</sup>.

Por otro lado, debido a que el diagnóstico de cáncer de pulmón es realmente poco frecuente entre las personas no fumadoras, la capacidad que tienen los estudios individuales para detectar diferencias estadísticamente significativas es limitada, aunque ciertamente algunos de estos estudios tienen un diseño multicéntrico e incluyen un elevado número de casos. En este contexto, resulta especialmente interesante estudiar los metaanálisis que evaluando un importante número de trabajos han sido publicados recientemente. En 1997, Hackshaw et al<sup>10</sup> publicaron uno que analizaba 39 trabajos publicados hasta entonces, incluyendo 5.095 pacientes expuestos al humo de tabaco ambiental diagnosticados de cáncer de pulmón. El segundo metaanálisis que vamos a

TABLA IV  
Resultados de los principales metaanálisis publicados sobre tabaquismo pasivo y cáncer de pulmón

	Estudios analizados	Pacientes CP	RR (IC del 95%)
Hackshaw et al <sup>10</sup>			
Total	39	5.095	1,23 (1,13-1,34)
Mujeres	37	4.626	1,24 (1,13-1,36)
Varones	9	274	1,34 (0,97-1,84)
Zhong et al <sup>28</sup>			
General			
Mujeres	40	5.140	1,20 (1,12-1,29)
Varones	11	443	1,48 (1,13-1,92)
Medio laboral			
Total	19	2.848	1,16 (1,05-1,28)
Mujeres	14	2.594	1,15 (1,04-1,28)
Varones	5	254	1,29 (0,93-1,78)
Exposición infancia			
Total	18	3.584	0,91 (0,83-1)

CP: cáncer de pulmón; RR: riesgo relativo; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%.

estudiar ha sido publicado en el año 2000 por Zhong et al<sup>28</sup>, evaluando 40 trabajos publicados entre enero de 1981 y marzo de 1999. De éstos, 35 tenían un diseño del tipo casos y controles y los 5 restantes eran estudios de cohortes. Aunque los criterios de inclusión de los trabajos no eran exactamente iguales, en realidad la gran mayoría de ellos, los mejor diseñados, se han estudiado en ambos metaanálisis, y como veremos, la gran similitud de las conclusiones alcanzadas en los dos, en nuestra opinión, viene a confirmar su correcto diseño y desarrollo.

Tal como se aprecia en la tabla IV, el riesgo relativo (RR) que presenta una mujer no fumadora que convive con un varón fumador de padecer un cáncer de pulmón es de 1,24 (IC del 95%, 1,13-1,36) en el trabajo de Hackshaw et al<sup>10</sup> y 1,20 (IC del 95%: 1,12-1,29) en el de Zhong et al<sup>28</sup>. A pesar de que hasta ahora ha sido menos estudiado el riesgo existente entre los varones no fumadores que conviven con mujeres fumadoras, también se alcanzan diferencias estadísticamente significativas<sup>28</sup>: RR 1,48 (IC del 95%: 1,13-1,92). En este último trabajo<sup>28</sup> también se ha comprobado un mayor riesgo de padecer cáncer de pulmón en las personas expuestas involuntariamente al humo de tabaco en el medio laboral (RR, 1,16; IC del 95%, 1,05-1,28), algo que ya se había puesto de manifiesto en otro metaanálisis publicado por Wells et al en 1998<sup>29</sup> (RR, 1,39; IC del 95%, 1,15-1,68). Sin embargo, a juzgar por los resultados obtenidos por Zhong et al<sup>28</sup> (RR, 0,91; IC del 95%, 0,83-1) y por Boffetta et al<sup>30</sup> (RR, 0,91; IC del 95%, 0,80-1,05), no parece que la exposición exclusiva antes de la edad adulta favorezca la aparición de este tumor, al contrario de lo que se había puesto de manifiesto en estudios previos<sup>31</sup>.

En lo que se refiere al tipo histológico de los tumores de pulmón asociados al tabaquismo pasivo, Hackshaw et al<sup>10</sup> encontraron un RR de 1,58 (IC del 95%, 1,14-2,19) para el carcinoma escamoso y microcítico y 1,25 (IC del 95%, 1,07-1,46) en el caso del adenocarcinoma de pulmón.

Tanto en el estudio de Hackshaw et al<sup>10</sup> como en el de Zhong et al<sup>28</sup> se ha demostrado una relación directa entre la duración e intensidad de la exposición y la posibilidad de desarrollar el cáncer de pulmón. En un trabajo multicéntrico europeo<sup>32</sup> se ha comprobado que a medida que transcurre el tiempo, las personas que han dejado de estar expuestas al humo del tabaco reducen el riesgo de padecer la enfermedad, que de hecho se iguala a los no expuestos en 15 años.

En las mujeres de Taiwán<sup>33</sup>, que a pesar de tener baja prevalencia de tabaquismo presentan un alto índice de mortalidad por cáncer de pulmón, el riesgo de contraer cáncer de pulmón entre las expuestas a niveles altos de humo de tabaco ambiental en la infancia y como adulto fue de 1,8 veces (IC del 95%, 1,2-2,9) y 2,2 veces (IC del 95%, 1,4-3,7) superior que entre las mujeres que nunca habían estado expuestas al humo de tabaco ambiental. La exposición en la niñez potencia el efecto de la que sucede en la vida adulta para desarrollar cáncer de pulmón. En este sentido, se ha estimado que la prohibición del tabaco protegería al 37% de las mujeres taiwanesas no fumadoras de padecer cáncer de pulmón. Resultados similares se han comunicado recientemente en Corea<sup>34</sup>.

En un reciente estudio alemán, Kreuzer et al<sup>35</sup> han encontrado que la exposición al humo del tabaco ambiental en el lugar de trabajo y en otros interiores públicos constituye un importante factor de riesgo para el cáncer de pulmón en los no fumadores (en el lugar de trabajo: OR, 1,93 [IC del 95%, 1,04-3,58]; en los vehículos: OR, 2,64 [IC del 95%, 1,30-5,36], y combinando todas las fuentes de exposición: OR 1,39 [IC del 0,96-2,01]). Por otro lado, en dos trabajos basados en necropsias<sup>36,37</sup>, se ha encontrado un número significativamente mayor de lesiones precancerosas en el caso de las mujeres casadas con maridos fumadores.

Por último, tengamos en cuenta que el humo de tabaco es la causa principal del cáncer de pulmón en los fumadores, incluso con niveles bajos de exposición, que el humo de tabaco ambiental contiene las mismas sustancias cancerígenas (tabla I) y que se han encontrado metabolitos del tabaco en la sangre de los fumadores pasivos<sup>9,38,39</sup>.

En función de lo expuesto anteriormente, podemos afirmar que los estudios epidemiológicos indican que la exposición involuntaria al humo de tabaco incrementa el riesgo de padecer cáncer de pulmón. Este incremento de riesgo es de cuantía moderada y no puede ser atribuido a factores de confusión potencialmente existentes en los diferentes estudios o a errores en la clasificación de los pacientes<sup>38,40,41</sup>. En este sentido, recientemente Leonard y Sachs<sup>42</sup> revisaron la evidencia disponible, concluyendo que el eslabón entre la exposición al humo de tabaco ambiental y cáncer de pulmón es inequívoco y no puede ser atribuido a dichos factores. De este modo, en el año 1990 murieron en la Unión Europea 1.146 esposos (307 varones y 839 mujeres) como consecuencia de la exposición doméstica al humo de tabaco ambiental<sup>43</sup>.

En lo que se refiere a tumores diferentes del cáncer de pulmón, la información disponible es escasa. Algunos autores han encontrado relación entre la exposición

al humo del tabaco ambiental y la aparición de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello<sup>44</sup> o de senos maxilares<sup>45</sup>. En niños y mujeres adultas de Shanghai, Yuan et al<sup>46</sup> han encontrado una fuerte asociación entre el riesgo de sufrir carcinoma nasofaríngeo y la exposición al humo de segunda mano. También existen datos epidemiológicos y bioquímicos que sugieren un incremento del riesgo de padecer cáncer de cuello uterino entre las mujeres fumadoras pasivas<sup>47,48</sup>.

En la actualidad no se puede afirmar de manera definitiva que las mujeres expuestas al humo de tabaco ambiental tengan un riesgo mayor de padecer un cáncer de mama, ya que, aunque algunos autores han encontrado tal asociación<sup>49,50</sup>, en otros trabajos no se ha podido confirmar<sup>51,52</sup>. En un amplio estudio publicado recientemente por Johnson et al<sup>50</sup> entre mujeres premenopáusicas que nunca habían fumado, el tabaquismo pasivo regular se asoció con un riesgo elevado de padecer cáncer de mama (*odds ratio* [OR] ajustada, 2,3; IC del 95%, 1,2-4,6) con una fuerte tendencia dosis-respuesta: OR 2,9 (IC del 95%, 1,3-6,6) en las mujeres que referían más de 35 años de exposición doméstica y/o ocupacional. En el caso de las mujeres posmenopáusicas no fumadoras, la OR fue del 1,2 (IC del 95%, 0,8-1,8). En cualquier caso, las asociaciones encontradas de tabaquismo activo y pasivo con cáncer de mama parecen ser más fuertes en las mujeres que presentan el genotipo rápido de NAT 2 (N-acetiltransferasa 2)<sup>53</sup>.

Aunque algunos datos bioquímicos sugieren que el humo de tabaco ambiental es un carcinógeno para el cáncer de vejiga en los no fumadores, los limitados datos epidemiológicos no siempre apoyan esta asociación. Tampoco existen datos suficientes para sacar conclusiones definitivas respecto a la relación entre tabaquismo pasivo y cáncer de estómago o tumores cerebrales<sup>54</sup>. Sin embargo, se ha apuntado una relación entre exposición al humo de tabaco ambiental y aparición de cáncer de cavidad nasal en perros de compañía<sup>55</sup>.

Por todo ello, parece claro que se necesitan nuevos estudios que incluyan una gran cantidad de pacientes, para conocer el verdadero riesgo de desarrollar tumores distintos al de pulmón entre las personas fumadoras pasivas.

#### Enfermedades cardiovasculares

En diferentes estudios experimentales se ha puesto de manifiesto que el humo del tabaco ambiental, además de producir un efecto tóxico directo sobre el endotelio vascular, aumenta la adhesión y agregación plaquetaria, acelera las lesiones arterioscleróticas e incrementa el daño tisular que se produce tras la isquemia o el infarto de miocardio<sup>56,57</sup>. Esto es consecuencia del daño producido por distintos componentes del humo de tabaco, principalmente el monóxido de carbono, la nicotina y los hidrocarburos aromáticos<sup>57</sup>.

Desde hace años se está tratando de cuantificar el riesgo que tienen los fumadores pasivos de padecer enfermedades cardiovasculares<sup>58,59</sup>. Steenland et al<sup>60</sup> realizaron un amplio estudio prospectivo de 7 años de duración, que incluyó a 353.180 mujeres y 126.500 varones

no fumadores que fueron incorporados en 1982 en el American Cancer Society's Cancer Prevention Study II. Después de controlar diversos factores de riesgo cardiovascular, el aumento de la mortalidad por enfermedad coronaria fue del 22% en los varones casados con mujeres fumadoras y del 10% en el caso de las mujeres casadas con fumadores. Más recientemente Kawachi et al<sup>61</sup> examinaron prospectivamente la relación entre tabaquismo pasivo y enfermedad coronaria en una cohorte de 32.046 mujeres no fumadoras. Durante 10 años de seguimiento aparecieron 127 casos de infarto agudo de miocardio no fatal y 25 casos fatales. Al comparar con mujeres no expuestas, el riesgo relativo fue de 1,58 en las que referían exposición ocasional y de 1,91 en las que referían exposición regular al tabaquismo pasivo en su casa o lugar de trabajo. En Argentina<sup>62</sup> se ha llevado a cabo un estudio caso-control sobre la relación entre el tabaquismo pasivo doméstico y el riesgo de infarto agudo de miocardio. En el caso del esposo fumador, la OR fue de 1,59 (IC del 95%, 0,85-2,96). Un aspecto interesante del estudio fue el hallazgo de una interacción del tabaquismo pasivo con otros factores de riesgo cardiovascular (colesterol mayor de 239 mg/dl, hipertensión, diabetes mellitus, etc.). Los autores concluyeron que el 14% de los casos de infarto agudo de miocardio en los varones y el 18% en las mujeres es atribuible al tabaquismo pasivo.

En 1999, He et al<sup>63</sup> han publicado un metaanálisis que incluye los resultados de los tres estudios referidos anteriormente<sup>60-62</sup> y analiza 18 trabajos epidemiológicos, 10 de cohortes y 8 del tipo casos y controles. Concluyen que las personas no fumadoras expuestas al humo de tabaco ambiental tienen un RR de 1,25 (IC del 95%, 1,17-1,32) de padecer una enfermedad coronaria cardíaca. Este incremento del riesgo se mantiene cuando se analizan por separado el tipo de estudio realizado, el sexo y el lugar donde se ha llevado a cabo la exposición ambiental, tal como se expone en la tabla V. Se comprobó también una relación dosis-respuesta significativa, ya que las personas que convivían con los fumadores más importantes tenían un riesgo mayor de padecer la enfermedad. Por otro lado, en los últimos meses varios autores de prestigio han apoyado expresamente los resultados obtenidos<sup>64-68</sup>, y en otros metaanálisis<sup>56,69</sup> y distintas revisiones realizadas en profundidad sobre el tema han alcanzado las mismas conclusiones.

TABLA V  
Resultados del metaanálisis publicado por He et al sobre tabaquismo pasivo y enfermedad coronaria cardíaca<sup>63</sup>

	Estudios analizados	RR (IC del 95%)
Diseño del estudio		
Cohortes	10	1,21 (1,14-1,30)
Caso-control	8	1,51 (1,26-1,81)
Sexo		
Varones	9	1,22 (1,10-1,35)
Mujeres	15	1,24 (1,15-1,34)
Lugar de exposición		
Domicilio	18	1,17 (1,11-1,24)
Trabajo	8	1,11 (1,00-1,23)

RR: riesgo relativo; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%.

En este sentido, Thun et al<sup>73</sup> analizaron los resultados de 17 estudios (9 de cohortes y 8 de casos y controles), con 485.000 personas nunca fumadoras y 7.345 episodios de cardiopatía isquémica. Encontraron que el riesgo relativo de presentar un episodio coronario entre las personas no fumadoras casadas con fumadores, comparado con aquellas cuyos cónyuges no fumaban, era de 1,25 (IC del 95%, 1,17-1,33), sin diferencias entre sexos: en varones RR, 1,24 (IC del 95%, 1,15-1,32) y en mujeres, RR 1,23 (IC del 95%, 1,15-1,32). En los estudios de cardiopatía isquémica fatal el RR fue de 1,22 (IC del 95%, 1,14-1,30), mientras que en los de cardiopatía isquémica no fatal el RR fue de 1,32 (IC del 95%, 1,04-1,67). En el caso de 161 mujeres chinas no fumadoras que habían precisado la realización de una arteriografía coronaria, se documentó que el número de arterias estenóticas aumentaba en relación a la intensidad de la exposición al tabaquismo pasivo del marido<sup>74</sup>.

El mayor número de fallecimientos que ocasiona el tabaquismo pasivo ocurre por el referido exceso de riesgo de padecer una enfermedad coronaria, ya que ésta es una patología de enorme prevalencia en la población de los países desarrollados. Concretamente, el tabaquismo pasivo podría ocasionar más de 40.000 muertes al año por enfermedad cardíaca en EE.UU.<sup>75</sup>.

Por otro lado, el tabaquismo activo constituye un importante factor de riesgo para el desarrollo de accidentes cerebrovasculares agudos<sup>76</sup>. También se ha comprobado que los fumadores pasivos tienen un riesgo significativamente superior de padecer esta enfermedad que las personas no expuestas al humo de tabaco ambiental<sup>77</sup>.

### *Asma bronquial*

Tal como se ha apuntado en una reciente revisión publicada en ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA<sup>2</sup>, el humo de tabaco ambiental es un factor de riesgo para la aparición de nuevos casos de asma en niños e incrementa la gravedad de la enfermedad en los niños ya diagnosticados<sup>78-83</sup>. Aunque con menor extensión, este aspecto también ha sido estudiado en la población adulta.

En un estudio norteamericano que incluyó a 1.469 adultos de 20-22 años, Hu et al<sup>84</sup> encontraron una relación entre el diagnóstico de asma y el tabaquismo materno (OR 1,6) o paterno (OR, 1,3), así como una relación dosis-respuesta positiva, con OR 2,9 cuando ambos padres son fumadores. En el mismo sentido, Greer et al<sup>85</sup> realizaron el seguimiento de 3.577 adventistas durante 10 años, con una edad media de 56,5 años al empezar el estudio. En este período 78 sujetos desarrollaron asma bronquial. La exposición al humo de tabaco ambiental en el lugar de trabajo representó un factor de riesgo significativo (RR, 1,5), después de controlar otros factores relacionados. Por otro lado, en un estudio de Leuenberger et al<sup>86</sup> la exposición al humo del tabaco ambiental en la casa y en el lugar de trabajo durante los 12 meses previos se asoció significativamente al diagnóstico de asma (OR, 1,4). En suma, estos estudios sugieren una relación casual entre la exposición al humo de tabaco ambiental y el diagnóstico de asma de presentación en el adulto.

Desde el punto de vista patogénico, aunque el mecanismo de inducción del asma puede ser la irritación producida por algunos compuestos del humo del tabaco<sup>54</sup>, se han publicado algunos trabajos que parecen implicar a mecanismos de tipo alérgico<sup>87,88</sup>.

Según estos resultados podemos concluir que los adultos expuestos al humo del tabaco ambiental en su casa o lugar de trabajo tienen aumentado el riesgo de padecer asma en el 40-60% en comparación con los adultos no expuestos. Sin embargo, es necesario disponer de un mayor número de trabajos, especialmente con un diseño de estudio longitudinal, para asegurar de manera definitiva que el tabaquismo pasivo es causa de asma bronquial en el adulto<sup>9</sup>.

Por otro lado, se han publicado estudios epidemiológicos en los que las personas asmáticas expuestas al tabaquismo pasivo presentaban un mayor índice de exacerbaciones y ausencias al trabajo, así como peores valores en las pruebas funcionales respiratorias. Jindal et al<sup>89</sup> estudiaron el impacto de la exposición al humo de tabaco ambiental en 200 asmáticos no fumadores de 15 a 50 años de edad. Al compararlo con los pacientes no expuestos, los primeros presentaban una mayor tasa de exacerbaciones y ausencias al trabajo, así como peores valores en la exploración funcional (FEV<sub>1</sub>%/FVC 68,7 frente a 78,4). En el trabajo de Ostro et al<sup>90</sup>, la exposición doméstica o laboral se relacionó con un aumento de tos (RR, 1,21; IC del 95%, 1,01-1,46), disnea (RR, 1,85; IC del 95%, 1,57-2,18), síntomas respiratorios nocturnos (RR, 1,24; IC del 95%, 1-1,53) y restricciones en su actividad física (RR, 2,08; IC del 95%, 1,63-2,64). En el mismo sentido, en el seguimiento de 619 asmáticos adultos Sippel et al<sup>91</sup> encontraron que la exposición al humo de tabaco ambiental duplicaba la necesidad de cuidados hospitalarios.

Otro tipo de estudios que pueden ayudar a evaluar el tema son los que, de manera experimental, miden la respuesta funcional de los asmáticos en ambientes controlados de exposición al humo de tabaco. Aunque suelen incluir un número limitado de enfermos y no reproducen fielmente las situaciones reales de exposición, proporcionan datos para afirmar que probablemente existan subpoblaciones de asmáticos sensibles al humo de tabaco ambiental<sup>92</sup>. En este sentido, Danuser et al<sup>93</sup> estudiaron a 20 personas no fumadoras, de las que 10 padecían hiperreactividad bronquial, que inhalaban durante 10 min concentraciones crecientes de humo de la corriente lateral (2, 4, 8, 16 y 32 ppm de CO). Los que tenían antecedente de hiperreactividad bronquial con la metacolina presentaron descensos significativos en el FEV<sub>1</sub>, FVC y MEF<sub>50</sub>. Del mismo modo, Dasm et al<sup>94</sup> demostraron un descenso del 20% en el FEV<sub>1</sub> y la FVC después de una hora de exposición al humo de tabaco ambiental en una cámara. Por el contrario, otros estudios han demostrado resultados diferentes<sup>95</sup>.

### *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)*

Desde hace tiempo se reconoce que el principal factor de riesgo para el desarrollo de la EPOC es el consumo activo de tabaco<sup>96</sup>. No es extraño, por tanto, que se ha-

yan llevado a cabo diferentes investigaciones para tratar de conocer si la exposición involuntaria al humo de tabaco supone un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad. En este sentido, varios autores han revisado en profundidad y actualizado el tema<sup>9,43,54,97</sup> alcanzando las conclusiones que comentamos a continuación.

En los estudios transversales publicados se han obtenido resultados dispares sobre el efecto que tiene la exposición al humo de tabaco ambiental en los parámetros funcionales respiratorios de la población adulta. Ninguno de los trabajos realizados con un diseño longitudinal ha demostrado, hasta ahora, efectos significativos a lo largo del tiempo en la función pulmonar de los fumadores pasivos<sup>9,98</sup>. Probablemente, las discrepancias en los resultados pueden ser explicadas por las diferencias metodológicas existentes entre los trabajos, sobre todo relacionadas con diversos factores: *a)* los métodos de evaluación de la exposición al humo de tabaco; *b)* la selección de la población de estudio, y *c)* las correcciones de otros factores que, en el domicilio o en el medio laboral, pueden tener relación con la génesis de la obstrucción bronquial<sup>9</sup>.

En los trabajos que se plantean específicamente conocer la relación entre la exposición al humo de tabaco ambiental y el desarrollo de EPOC, hay que añadir las dificultades que se presentan a la hora de definir la EPOC, ya que en algunos estudios se han incluido a enfermos que afirmaban padecer la enfermedad, a otros por diagnóstico de un médico, no siempre con estudio espirométrico, y otros casos basados en los diagnósticos de los certificados de defunción.

En este contexto, parece que la magnitud del daño funcional es pequeña, probablemente sin relevancia fisiológica y no se sabe con certeza si llega a ser suficiente para establecer el diagnóstico de EPOC. Quizá la combinación de tabaquismo pasivo con otras situaciones (tabaquismo activo previo, exposición ocupacional a irritantes o contaminación ambiental) podría contribuir a un empeoramiento crónico de la función pulmonar en las personas adultas.

Por otro lado, para conocer mejor el tema es necesario disponer de estudios longitudinales realizados en poblaciones expuestas desde la infancia, un período en el que probablemente el humo de tabaco resulte más perjudicial para el desarrollo funcional pulmonar, controlando después su exposición laboral y doméstica. Hay datos que sugieren que la exposición en la infancia al humo de tabaco afecta al normal desarrollo broncopulmonar, que se manifiesta en discretas disminuciones de las pruebas funcionales respiratorias con respecto a los no expuestos. Estas alteraciones pueden persistir hasta la edad adulta<sup>54</sup>.

### *Síntomas respiratorios*

El humo de tabaco contiene sustancias tóxicas e irritantes que causan un buen número de síntomas que padecen algunos fumadores activos<sup>99</sup>. No es extraño, por tanto, que se hayan llevado a cabo estudios encaminados a definir el papel del tabaquismo pasivo en la aparición de los síntomas respiratorios, de presentación aguda o crónica, más comunes.

*Síntomas agudos.* Uno de los referidos con mayor frecuencia por los fumadores pasivos es la irritación ocular y el lagrimeo hasta en el 81% de los casos<sup>100</sup>, pero también podemos encontrar irritación nasal que se manifiesta como congestión, rinorrea o estornudos, así como molestias de garganta y de las vías respiratorias<sup>43,101</sup>. Estos síntomas lo sufren de manera especial las personas portadoras de lentes de contacto, los afectados de procesos cardiovasculares y los pacientes atópicos<sup>1,100</sup>. En algunos estudios experimentales se ha relacionado directamente el nivel de exposición al humo de tabaco y la magnitud del efecto irritante<sup>9</sup>.

*Síntomas crónicos.* Se han publicado diversos estudios realizados en el ámbito doméstico y laboral sobre el papel del tabaquismo pasivo como causa de síntomas respiratorios crónicos, concretamente tos, expectoración, sibilancias y disnea. Sus conclusiones han sido bastante similares, por lo que comentaremos a continuación sólo los más representativos.

En un interesante trabajo de carácter transversal realizado sobre 4.197 adultos no fumadores, Leuenberger et al<sup>86</sup> encontraron que los expuestos al humo de tabaco ambiental presentaban un mayor riesgo de padecer sibilancias fuera de los catarros (RR, 1,94; IC del 95%, 1,39-2,70), síntomas de bronquitis (RR, 1,59; IC del 95%, 1,17-2,15), bronquitis crónica (RR, 1,65; IC del 95%, 1,28-2,16) y disnea (RR, 1,45; IC del 95%, 1,20-1,76). Se demostró una clara relación entre la magnitud de los síntomas y la intensidad de exposición al humo del tabaco. En otros estudios con un diseño longitudinal también se ha comprobado que el tabaquismo pasivo incrementa el riesgo de presentar expectoración y disnea<sup>102,103</sup>.

Teniendo en cuenta estos resultados y la relación conocida entre el tabaquismo activo y los síntomas respiratorios crónicos, parece realmente probable que la exposición al humo de tabaco ambiental ocasione, también, la aparición de dichos síntomas respiratorios crónicos en la población adulta.

### *Otros procesos*

Las infecciones crónicas de las vías aéreas inferiores y el riesgo de padecer una infección neumocócica invasiva parecen ser más frecuentes entre los fumadores pasivos<sup>104,105</sup>. De hecho, en modelos experimentales de animales expuestos al humo de tabaco, se ha comprobado la degeneración de las células de las vías respiratorias que facilita la entrada de microorganismos y toxinas a través de la mucosa bronquial<sup>106</sup>.

En sujetos inmunocompetentes, Nuorti et al<sup>107</sup> han encontrado una relación entre la enfermedad neumocócica invasiva y el consumo de tabaco (OR, 4,1; IC del 95%, 2,7-7,3) o el tabaquismo pasivo (OR, 2,5; IC del 95%, 1,2-5,1), después de ajustar los resultados mediante análisis de regresión logística para la edad, el lugar del estudio y otros factores de riesgo independiente como el sexo masculino, la raza negra, la presencia de enfermedades crónicas, el bajo nivel educativo y la convivencia con niños pequeños. En el caso del tabaquismo pasivo, la población ajustada de riesgo atribuible fue del 17%.

Aunque el tabaquismo activo se ha asociado con una reducción de la fertilidad y la presentación de una menopausia más precoz en distintos estudios, los realizados sobre fumadores pasivos han indicado resultados contradictorios<sup>54,108,109</sup>. Por otro lado, Chen et al<sup>110</sup> han referido una mayor tasa de dismenorrea entre las mujeres jóvenes expuestas al humo de tabaco ambiental.

### Exposición laboral

La exposición laboral al humo de tabaco ambiental, que en algún estudio<sup>111</sup> afecta hasta el 80% de los varones y mujeres trabajadores, supone un riesgo para su salud<sup>112-114</sup>. Dimich Ward et al<sup>115</sup>, al estudiar a trabajadores no fumadores de la industria hostelera, encontraron que los mayores niveles de nicotina y cotinina en el pelo se encontraban entre los empleados de bares en los que no existían restricciones para el consumo de tabaco. La EPA (Environmental Protection Agency) ha estimado que en EE.UU. mueren cada año 4.000 trabajadores de oficinas por cardiopatía y 400 por cáncer de pulmón, como consecuencia del tabaquismo pasivo<sup>54</sup>. En el mismo sentido, recientemente Steenland<sup>69</sup> ha estimado en 1.710 el exceso de muertes anuales por enfermedad isquémica cardíaca entre los trabajadores norteamericanos no fumadores de 35-69 años, expuestos al humo de tabaco ambiental en el lugar de trabajo.

Con el objetivo de conocer si la exposición al humo del tabaco ambiental en el lugar de trabajo aumenta el riesgo de padecer cáncer de pulmón, Wells<sup>29</sup> examinó los datos de 14 estudios. El metaanálisis de los que cumplían los criterios de calidad establecidos, basado en 835 casos de cáncer de pulmón, encontró un riesgo relativo de 1,39 (IC del 95%, 1,15-1,68). En este sentido, Parsons et al<sup>116</sup> encontraron la presencia de NNAL-Gluc, un metabolito del carcinógeno pulmonar específico del tabaco 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone, en la orina de trabajadores no fumadores del hospital que estaban expuestos al humo del tabaco ambiental. Este hallazgo puede contribuir a explicar el aumento de riesgo de cáncer de pulmón encontrado en los trabajadores.

En lo que se refiere a la cardiopatía, Wells<sup>117</sup> realizó un metaanálisis de los artículos publicados, concluyendo que existe un aumento de riesgo similar al que se encuentra en los sujetos expuestos al humo de tabaco ambiental en sus domicilios.

Desde otra perspectiva, diversos estudios han demostrado que la exposición al humo del tabaco ambiental induce un aumento del estrés oxidativo en los trabajadores, que se manifiesta por valores aumentados de diversas enzimas antioxidantes: superóxido dismutasa, catalasa, glutatión reductasa y glutatión peroxidasa, con el consiguiente daño para el organismo. Los valores de 8-hidroxí-2-deoxiguanosina, un marcador de daño oxidativo en el ADN, fueron un 63% más altos en el grupo de sujetos expuestos al humo de tabaco ambiental que en los controles<sup>118</sup>. Resultados similares han sido comunicados recientemente en fumadores pasivos<sup>119</sup>, en los que las alteraciones encontradas en el *status* redox del ácido ascórbico plasmático sugieren la existencia de estrés oxidativo entre ellos.

En el caso de los varones, McGhee et al<sup>120</sup> han encontrado recientemente una asociación fuerte y consistente entre el tiempo de exposición al humo de tabaco ambiental en el trabajo y la utilización de los servicios de salud o el tiempo de trabajo perdido. Por otro lado, un aspecto interesante sería conocer el impacto de la prohibición del consumo de tabaco en el lugar de trabajo sobre la tasa global de consumo. Farrelly et al<sup>121</sup> han comunicado recientemente que la prohibición del consumo de tabaco en estos lugares reduciría en un 10% la prevalencia del tabaquismo.

En lo que se refiere a la legislación, aunque existen diversas sentencias que protegen la salud de los trabajadores de la exposición al humo de tabaco ambiental<sup>122</sup>, desde nuestro punto de vista algunas como la de Donna Shimp en la década de los años setenta merecen una consideración especial. Donna Shimp era una empleada de la compañía de teléfonos de Nueva Jersey, que trabajaba en una oficina mal ventilada en la que 7 de los 13 empleados eran grandes fumadores. Al negarse a sufrir ese ambiente fue cambiada de lugar de trabajo, lo cual le supuso un detrimento en su categoría profesional. El juez le dio la razón al comprobar que la compañía prohibía fumar cerca de algunos de sus equipos más sofisticados. Su sentencia fue: "Si se establecen estas normas para las máquinas, no veo ninguna razón por la que no deban establecerse para los seres humanos"<sup>123</sup>.

En definitiva, el tabaquismo pasivo representa en nuestros días un importante problema sanitario. Sin embargo, a pesar de la proliferación de evidencias científicas, legislación y declaraciones institucionales, muchos millones de personas en todo el mundo están expuestas de manera involuntaria a un ambiente perjudicial para su salud y pueden morir por ello. El mejor conocimiento de los riesgos a que están expuestos debe ser el acicate definitivo para defender sus derechos, lo que, sin duda, facilitará una mejor salud para todos, no fumadores y fumadores.

### BIBLIOGRAFÍA

- Hernández Hernández JR, Tercedo Valls J. Tabaquismo pasivo. Rev Clin Esp 1994;194:492-7.
- Carrión Valero F, Jiménez Ruiz CA. El tabaquismo pasivo en la infancia. Arch Bronconeumol 1999;35:39-47.
- Law MR, Hackshaw AK. Environmental tobacco smoke. Br Med Bull 1996;52:22-34.
- Lesmes GR, Donofrio KH. Passive smoking. The medical and economic issues. Am J Med 1992;93(Suppl 1A):38-42.
- Sandler DP, Comstock GW, Helsing KJ, Shore DL. Deaths from all causes in non-smokers who lived with smokers. Am J Public Health 1989;79:163-7.
- Miller GH. The impact of passive smoking: cancer deaths among nonsmoking women. Cancer Detect Prev 1990;14:497-503.
- 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.
- Jaakkola MS. Environmental tobacco smoke and respiratory diseases. Eur Respir Mon 2000;15:322-83.
- Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. B Med J 1997;315:980-8.

11. Jaakkola MS, Jaakkola JJ. Assessment of exposure to environmental tobacco smoke. *Eur Respir J* 1997;10:2384-97.
12. Benowitz NL. Biomarkers of environmental tobacco smoke exposure. *Environ Health Perspect* 1999;107 (Suppl 2):349-55.
13. Carrión Valero F. Tabaquismo pasivo. En: Carrión Valero F, editor. *Tabaquismo. Una perspectiva desde la Comunidad Valenciana*. Valencia: Conselleria de Sanitat, 2000; p. 99-109.
14. Pirkle JL, Flegal KM, Bernert JT, Brody DJ, Etzel RA, Maurer KR. Exposure of the US population to environmental tobacco smoke: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1991. *JAMA* 1996;275:1233-40.
15. Watson R. Passive smoking is a major threat. *B Med J* 1998;316:9.
16. Hoffmann K, Krause C, Seifert B, Ullrich D. The German Environmental Survey 1990/92 (GerES II): sources of personal exposure to volatile organic compounds. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2000;10:115-25.
17. Barnes DE, Bero LA. Why review articles on the health effects of passive smoking reach different conclusions. *JAMA* 1998;279:1566-70.
18. Carrión Valero F, Hernández Llopis J, Plaza Valía P. Tabaquismo en sanitarios. Identificación de factores asociados. *Arch Bronconeumol* 1998;34:379-83.
19. Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *B Med J* 1981;282:183-5.
20. US Department on Health and Human Services: The health consequences of involuntary smoking. A report of the Surgeon General. US Department on Health and Human Services. Public Health Service Centers for Disease Control. DHHS Publication N.º (CDC) 87-8398, 1986.
21. Committee on passive smoking of National Research Council. Exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer. En: *Environmental tobacco smoke. Measuring exposures and assessing health effects*. Washington, DC: National Academy Press, 1986.
22. Environmental Protection Agency. Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other diseases. Washington, DC: EPA, 1992.
23. Wells AJ, English PB, Posner SF, Wagenknecht LE, Pérez-Estable E. Misclassification rates for current smokers misclassified as nonsmokers. *Am J Public Health* 1998;88:1503-9.
24. Valkonen MM, Kuusi T. Vitamin C prevents the acute atherogenic effects of passive smoking. *Free Radic Biol Med* 2000;28:428-36.
25. Ko YC, Cheng LS, Lee CH, Huang JJ, Ka EL, Wang HZ, et al. Chinese food cooking and lung cancer in women nonsmokers. *Am J Epidemiol* 2000;151:140-7.
26. Misakian AL, Berol LA. Publication bias and research on passive smoking. Comparison on published and unpublished studies. *JAMA* 1998;280:250-3.
27. Copas JB, Shi JQ. Reanalysis of epidemiological evidence on lung cancer and passive smoking. *Br Med J* 2000;320:417-8.
28. Zhong L, Goldberg MS, Parent ME, Hanley JA. Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2000;27:3-18.
29. Wells AJ. Lung cancer from passive smoking at work. *Am J Public Health* 1998;88:1025-9.
30. Boffetta 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.
31. Janerich DT, Thompson WD, Varela LR, Greenwald P, Chorost S, Tucci C, et al. Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *N Engl J Med* 1990;323:632-6.
32. Boffetta P, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Darby SC, et al. Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1440-50.
33. Lee CH, Ko YC, Goggins W, Huan JJ, Huang MS, Kao EL, et al. Lifetime environmental exposure to tobacco smoke and primary lung cancer of non-smoking Taiwanese women. *Int J Epidemiol* 2000;29:224-31.
34. Jee SH, Ohrr H, Kim IS. Effects of husbands' smoking on the incidence of lung cancer in Korean women. *Int J Epidemiol* 1999;28:824-8.
35. Kreuzer M, Krauss M, Kreienbrock L, Jockel KH, Wichmann HE. Environmental tobacco smoke and lung cancer: a case-control study in Germany. *Am J Epidemiol* 2000;151:241-50.
36. Trichopoulos D, Mollo F, Tomatis L, Agapitos E, Delsedime L, Zavitanos X, et al. Active and passive smoking and pathological indicators of lung cancer risk in an autopsy study. *JAMA* 1992;268:1697-701.
37. Agapitos E, Mollo F, Tomatis L, Katsouyanni K, Lipworth L, Delsedime L, et al. Epithelial possibly precancerous, lesions of the lung in relation to smoking, passive smoking and sociodemographic variables. *Scand J Soc Med* 1996;24:259-263.
38. Dockery DW, Trichopoulos D. Risk of lung cancer from environmental exposures to tobacco smoke. *Cancer Cause Control* 1997;8:333-45.
39. Blot WJ, McLaughlin JK. Passive smoking and lung cancer risk: what is the story now. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1416-7.
40. Smith GD, Phillips AN. Passive smoking and health: should we believe Philip Morris's "experts"? *B Med J* 1996;313:929-33.
41. Wu AH. Exposure misclassification bias in studies of environmental tobacco smoke and lung cancer. *Environ Health Perspect* 1999;107(Suppl 6):873-8.
42. Leonard CT, Sachs DP. Environmental tobacco smoke and lung cancer incidence. *Curr Opin Pulm Med* 1999;5:189-93.
43. Tredaniel J, Boffetta P, Saracci R, Hirsch A. Non-smokers lung cancer deaths attributable to exposure to spouse's environmental tobacco smoke. *Int J Epidemiol* 1997;26:939-44.
44. Tan EH, Adelstein DJ, Droughton ML, Van Kirk MA, Lavertu P. Squamous cell head and neck cancer in nonsmokers. *Am J Clin Oncol* 1997;20:146-50.
45. Fukuda K, Shibata A. Exposure-response relationships between woodworking, smoking or passive smoking, and squamous cell neoplasms of the maxillary sinus. *Cancer Causes Control* 1990;1:165-8.
46. Yuan JM, Wang XL, Xiagn YB, Gao YT, Ross RK, Yu MC. Non-dietary risk factors for nasopharyngeal carcinoma in Shanghai, China. *Int J Cancer* 2000;85:364-9.
47. Slattery ML, Robinson LM, Schuman KL, French TK, Abbot TM, Overall JC, et al. Cigarette smoking and exposure to passive smoke are risk factors for cervical cancer. *JAMA* 1989;261:1593-8.
48. Jones CJ, Schiffman MH, Kurman R, Jacob P, Benowitz NL. Elevated nicotine levels in cervical lavages from passive smokers. *Am J Pub Health* 1991;81:378-9.
49. Lash TL, Aschengrau A. Active and passive cigarette smoking and the occurrence of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1999;149:5-12.
50. Johnson KC, Hu J, Mao Y. Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994-97. The Canadian cancer registries epidemiology research group. *Cancer Causes Control* 2000;11:211-21.
51. Wartenberg D, Calle EE, Thun MJ, Heath CW Jr, Lally C, Woodruff T. Passive smoking exposure and female breast cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1666-73.
52. Laden F, Hunter DJ. Environmental risk factors and female breast cancer. *Ann Rev Public Health* 1998;19:101-23.
53. Morabia A, Bernstein MS, Bouchardy I, Kurtz J, Morris MA. Breast cancer and active and passive smoking: the role of the N-acetyltransferase 2 genotype. *Am J Epidemiol* 2000;152:226-32.
54. California Environmental Protection Agency. Health effects of exposure to environmental tobacco smoke. Sacramento: Office of Environmental Health Hazard Assessment, 1997.
55. Reif JS, Bruns C, Lower KS. Cancer of the nasal cavity and paranasal sinuses and exposure to environmental tobacco smoke in pet dogs. *Am J Epidemiol* 1998;147:488-92.
56. Glantz SA, Parmely WW. Passive smoking and heart disease. Mechanisms and risk. *JAMA* 1995;273:1047-53.
57. Giannini D, Leone A, Nuti M, Strata G, Buttita F, Balbarini A. Fumo passivo e disfunzione endoteliale. *Minerva Cardiangiologia* 1999;47:557-8.
58. McElduff P, Dobson AJ, Jackson R, Beaglehole R, Heller RF, Lay Yee R. Coronary events and exposure to environmental tobacco smoke: a case-control study from Australia and New Zealand. *Tob Control* 1998;7:41-6.
59. Howard G, Thun MJ. Why is environmental tobacco smoke more strongly associated with coronary heart disease than expected? A review of potential biases and experimental data. *Environ Health Perspect* 1999;107(Suppl 6):853-8.
60. Steenland K, Thun M, Lally C, Heath C Jr. Environmental tobacco smoke and coronary heart disease in the American Cancer Society CPS-II cohort. *Circulation* 1996;94:622-8.

61. Kawachi Y, Colditz GA, Speizer FE, Manson JE, Stampfer MJ, Willet WC, et al. A prospective study of passive smoking and coronary heart disease. *Circulation* 1997;95:2374-9.
62. Ciruzzi M, Pramparo P, Esteban O, Rozlosnik J, Tartaglione J, Abecasis B, et al. Case-control study of passive smoking at home and risk of acute myocardial infarction. Argentina FRI-CAS Investigators. Factores de riesgo coronario en América del Sur. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:797-803.
63. He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK. Passive smoking and the risk of coronary heart disease. A meta-analysis of the epidemiologic studies. *N Engl J Med* 1999;25: 340:920-6.
64. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *B Med J* 1997;315:973-80.
65. Swanson GD. Passive smoking and coronary heart disease. *New Engl J Med* 1999;341:697.
66. Wells AJ. Passive smoking and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1999;341:697-8.
67. Jamrozik K, Colditz GA. Passive smoking and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1999;341:698.
68. Fuster V, Greenland P, Liu K. Passive smoking and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1999;341:698-9.
69. Steenland K. Risk assessment for heart disease and workplace ETS exposure among non-smokers. *Environ Health Perspect* 1999;107(Suppl 6):859-63.
70. Kritiz H, Schmidt P, Sinzinger H. Passive smoking and cardiovascular risk. *Arch Intern Med* 1995;155:1942-8.
71. Lam TH, He Y. Passive smoking and coronary heart diseases: a brief review. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997;24:993-6.
72. Llàcer Escorihuela A. Consecuencias sanitarias del tabaquismo. Enfermedades cardiovasculares. En: Carrión Valero F, editor. Tabaquismo. Una perspectiva desde la Comunidad Valenciana. Valencia: Conselleria de Sanitat, 2000;83-90.
73. Thun M, Henley J, Apicella L. Epidemiologic studies of fatal and nonfatal cardiovascular diseases and ETS exposure from spousal smoking. *Environ Health Perspect* 1999;107(Suppl 6):841-6.
74. He Y, Lam TH, Li LS, Du RY, Jia GL, Huang JY, Zheng JS. The number of stenotic coronary arteries and passive smoking exposure from husband in lifelong non-smoking women in Xi'an, China. *Atherosclerosis* 1996;127:229-38.
75. Davis RM. Passive smoking: history repeats itself. *B Med J* 1997;315:961-2.
76. Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular diseases, and stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association: American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation* 1997;96:3243-7.
77. Bonita R, Dunan J, Truelsen T, Jackson RT, Beaglehole R. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tob Control* 1999;8:156-60.
78. Chilmonczyk BA, Salmun LM, Megathlin KN, Nevenx LM, Palomaki GE, Knight GJ, et al. Association between exposure to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children. *N Engl J Med* 1993;328:1665-9.
79. Chen Y, Rennie DC, Dosman JA. Influence of environmental tobacco smoke on asthma in nonallergic and allergic children. *Epidemiology* 1996;7:536-9.
80. Strachan DP, Cook DG. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998;53:204-12.
81. O'Connell EJ, Logan GB. Parental smoking in childhood asthma. *Ann Allergy* 1974;32:285-94.
82. Murray AB, Morrison BJ. Passive smoking by asthmatics: its greater effect on boys than on girls and on older on younger children. *Pediatrics* 1989;84:451-9.
83. Tager IB, Weiss ST, Muñoz A, Rosner B, Speizer FE. Longitudinal study of maternal smoking and pulmonary function children. *N Engl J Med* 1983;309:699-703.
84. Hu FB, Persky V, Flay BR, Richardson J. An epidemiologic study of asthma prevalence and related factors among young adults. *J Asthma* 1997;34:67-76.
85. Greer JR, Abbey DE, Burchette RJ. Asthma related to occupational and ambient air pollutants in nonsmokers. *J Occup Med* 1993;35:909-15.
86. Leuenberg P, Schwartz J, Ackerman-Lieblich 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.
87. Orszyszyn MP, Annesi-Maesano I, Charpin D, Paty E, Maccari J, Kauffmann F. Relationships of active and passive smoking to total IgE in adults of the epidemiologic study of the genetics and environment of asthma, bronchial hyperresponsiveness and atopy (EGEA). *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1241-6.
88. Venables KM, Chan-Yeung M. Occupational asthma. *Lancet* 1997;349:1465-9.
89. Jindal SK, Gupta D, Singh A. Indices of morbidity and control of asthma in adult patients exposed to environmental tobacco smoke. *Chest* 1994;106:746-9.
90. Ostro BD, Lipsett MJ, Mann JK, Wiener MB, Selner J. Indoor air pollution and asthma: results from a panel study. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1400-6.
91. Sippel JM, Pedula KL, Vollmer WM, Buist AS, Osborne ML. Associations of smoking with hospital-based care and quality of life in patients with obstructive airway disease. *Chest* 1999;115:691-6.
92. Jindal SK, Jha LK, Gupta D. Bronchial hyper-responsiveness of women with asthma exposed to environmental tobacco smoke. *Indian J Chest Dis Allie Sci* 1999;41:75-82.
93. Danuser B, Weber A, Hartman AL, Krueger H. Effects of a bronchoprovocation challenge test with cigarette sidestream smoke on sensitive and healthy adults. *Chest* 1993;103:353-8.
94. Dahms TE, Bolin JF, Slavin RG. Passive smoking: effects on bronchial asthma. *Chest* 1981;80:530-4.
95. Wiedemann HP, Mahler DA, Loke J, Virgutto JA, Snyder P, Mathay RA, et al. Acute effects of passive smoking on lung function and airway reactivity in asthmatic subjects. *Chest* 1986;89:180-5.
96. Siafacas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary diseases (COPD). *Eur Respir J* 1995;8:1398-420.
97. Coultas DB. Passive smoking and risk of adult asthma and COPD: an update. *Thorax* 1998;53:381-7.
98. Carey IM, Cook DG, Strachan DP. The effects of environmental tobacco smoke exposure on lung function in a longitudinal study of British adults. *Epidemiology* 1999;10:319-26.
99. Speer F. Tobacco and the nonsmoker. A study of the subjective symptoms. *Arch Environ Health* 1986;16:443.
100. Bascom R, Kulle T, Kagey-Sobotka A, Proud D. Upper respiratory tract environmental tobacco smoke sensitivity. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1304-11.
101. White JR, Froeb HJ, Kulik JA. Respiratory illness in nonsmokers chronically exposed to tobacco smoke in the work place. *Chest* 1991;100:39-43.
102. Schwartz J, Zeger S. Passive smoking, air pollution, and acute respiratory symptoms in a diary study of student nurses. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:62-7.
103. Jaakkola MS, Jaakkola JJ, Becklake MR, Ernest P. Effect of passive smoking on the development of respiratory symptoms in young adults: an 8-year longitudinal study. *J Clin Epidemiol* 1996;49:581-6.
104. Zmirou D, Blatier JF, Andre E, Ferlay JP, Balducci F, Rossum F, et al. Tabagisme passif et risque respiratoire. Une synthèse quantitative de la littérature. *Rev Mal Respir* 1990;7:361-71.
105. Sheffield JVL, Root RK. Smoking and pneumococcal infection. *N Engl J Med* 2000;342:732-4.
106. Witten ML. Chronic sidestream cigarette smoke spore causes lung injury in rabbits. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:A783.
107. Nuorti JP, Butler JC, Farley MM, Harrison LH, McGeer A, Kolczak MS, et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. Active Bacterial Core Surveillance Team. *N Engl J Med* 2000;342:681-9.
108. Hull MG, North K, Taylor FH, Farrow A, Ford WC. Delayed conception and active and passive smoking. *Fertil Steril* 2000;74:725-33.
109. Cooper GS, Sandler DP, Bohlig M. Active and passive smoking and the occurrence of natural menopause. *Epidemiology* 1999;10:771-3.
110. Chen C, Cho SI, Damokosh AI, Chen D, Li G, Wang X, et al. Prospective study of exposure to environmental tobacco smoke and dysmenorrhea. *Environ Health Perspect* 2000;108:1019-22.
111. Lam TH, Ho LM, Hedley AJ, Adab P, Fielding R, McGhee SM, et al. Environmental tobacco smoke exposure among police officers in Hong Kong. *JAMA* 2000;284:756-63.
112. Hammond SK. Exposure to U.S. workers to environmental tobacco smoke. *Environ Health Perspect* 1999;107(Suppl 2):329-40.

113. Bergman TA, Johnson DL, Boatright DT, Smallwood KG, Rando RJ. Occupational exposure of nonsmoking nightclub musicians to environmental tobacco smoke. *Am Ind Hyg Assoc J* 1996;57:756-52.
114. Repace JL, Jinot J, Bayard S, Emmons K, Hammond SK. Air nicotine and saliva cotinine as indicators of workplace passive smoking exposure and risk. *Risk An* 1998;18:71-83.
115. Dimich Ward H, Gee H, Brauer M, Leung V. Analysis of nicotine and cotinine in the hair of hospitality workers exposed to environmental tobacco smoke. *J Occup Environ Med* 1997;39:946-8.
116. Parsons WD, Carmella SG, Akerkar S, Bonilla LE, Hecht SS. A metabolite of the tobacco-specific lung carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone in the urine of hospital workers exposed to environmental tobacco smoke. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:257-60.
117. Wells AJ. Heart disease from passive smoking in the workplace. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1-9.
118. Howard DJ, Ota RB, Briggs A, Hampton M, Pritsos CA. Oxidative stress induced by environmental tobacco smoke in the workplace is mitigated by antioxidant supplementation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:981-8.
119. Ayaori M, Hisada T, Suzukawa M, Yoshida H, Nishiwaki M, Ito T, et al. Plasma levels and redox status of ascorbic acid and levels of lipid peroxidation products in active and passive smokers. *Environ Health Perspect* 2000;108:105-8.
120. McGhee SM, Adab P, Hedley AJ, Lam TH, Ho LM, Fielding R, et al. Passive smoking at work: the short-term cost. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:673-6.
121. Farrelly MC, Evans WN, Sfekas AE. The impact of workplace smoking bans: results from a national survey. *Tob Control* 1999;8:272-7.
122. Pellicer Ciscar C. Legislación en tabaquismo. En: Carrión Valero F, editor. *Tabaquismo. Una perspectiva desde la Comunidad Valenciana*. Valencia: Conselleria de Sanitat, 2000;225-38.
123. Escudero Bueno C. Tabaquismo pasivo. *Prev Tab* 1996;4:7-11.