

## Asma y humo de tabaco

P.J. Romero Palacios

Servicio Andaluz de Salud. Hospital General Básico de Baza. Granada. España.

### Introducción

El cigarrillo es el único producto de consumo autorizado que mata directamente a su consumidor. El consumo de tabaco provoca en todo el mundo alrededor de 4 millones de muertes anuales, y está relacionado con enfermedades respiratorias, entre ellas el enfisema y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedades cardiovasculares y, al menos, 12 tipos de neoplasias<sup>1</sup>, pues multiplica por 2 el riesgo de padecer cáncer en la edad media de la vida. Es bien sabido que en las embarazadas expuestas al humo del tabaco aumentan la posibilidad de crecimiento intrauterino retardado y la morbilidad y mortalidad perinatales para el feto. Los niños, especialmente durante los primeros años de la vida, son la población más vulnerable.

Actualmente, el tabaquismo pasivo afecta entre el 20 y el 80% de la población, según los países, e implica riesgos para la salud tanto a largo como a corto plazo, siendo la cardiopatía isquémica y el cáncer de pulmón los principales riesgos para los no fumadores expuestos al humo de tabaco. El consumo de tabaco y la exposición al aire contaminado por humo de tabaco (ACHT) constituyen, por sí mismos, la mayor causa de morbilidad prevenible, así como de enfermedad y muerte prematura<sup>2</sup> en los países desarrollados.

Según datos de la Encuesta Nacional de Salud de 2001, en España fuma el 34,4% de la población general, lo que confirma una tendencia decreciente en el consumo de tabaco en los últimos 20 años<sup>3</sup>. Por grupos etarios, fuma el 40,8% de la población de entre 16 y 24 años, porcentaje que se eleva al 52,6% en la franja de los 25 a los 44 años, para decrecer de nuevo al 42,6% en el intervalo de edad comprendido entre los 45 y 64 años. Como dato a tener en cuenta, resulta preocupante el descenso de la edad de inicio de los jóvenes en el hábito del tabaco, que en la actualidad sí sitúa en los 13 años y, en algunos estudios, en torno a los 11 años<sup>4</sup>.

El impacto que tiene el tabaquismo en la población constituye una preocupación creciente en todo el mundo en las últimas décadas. Especialmente llama la aten-

ción la progresiva incorporación de las mujeres adolescentes al consumo de tabaco, que en muchos países, entre ellos España, se está produciendo a edades muy tempranas y a un ritmo superior al de los varones<sup>5</sup>. Asimismo, existen cada vez más estudios que revelan la importancia que tiene la exposición al ACHT en los ambientes de trabajo y entre los niños, tanto en el hogar como en los lugares de recreo y diversión.

Las consecuencias de la exposición al ACHT han sido objeto de estudio desde que se conocen los efectos nocivos del tabaco para la salud. En 1971 un informe del Surgeon General de EE.UU. advertía de los riesgos que entraña la exposición al humo de tabaco<sup>2</sup>. En 1993, un informe de la Agencia de Protección Ambiental estadounidense documentó las evidencias existentes respecto a la asociación entre el ACHT e importantes efectos en la salud respiratoria de niños y adultos no fumadores<sup>6</sup>. Más recientemente, estos datos se han completado con los informes de la Agencia de Protección Ambiental de California<sup>7</sup> y del Comité Científico del Tabaquismo del Reino Unido<sup>8</sup>.

En 1999 la Organización Mundial de la Salud publicó un informe sobre la exposición a ACHT y salud Infantil, resumiendo la información aportada por gran número de estudios sobre sus efectos en la salud de los niños<sup>9</sup>. Más recientemente, la Conferencia Europea sobre el ACHT, que tuvo lugar en Berlín los días 10 y 11 de mayo de 2001, marca un punto de referencia obligado en lo concerniente a la elaboración de argumentos sólidos que apuntan a la necesidad de promover cambios significativos en el ámbito laboral. El aire contaminado por humo de tabaco ha sido calificado de cancerígeno por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer<sup>4</sup>, sin que se considere seguro ningún nivel de exposición. La exposición a ACHT aumenta el riesgo de carcinoma broncogénico y otras enfermedades, y es un importante problema de salud pública en Europa, donde se estima que se producen 1.146 muertes anuales por cáncer de pulmón relacionado con la exposición a ACHT<sup>10</sup>.

El asma es uno de los ejemplos más representativos de enfermedad compleja común, cuya patogenia está marcada por la exposición a diversos agentes exógenos y se ve modificada por una serie de determinantes genéticos reguladores de diversos elementos clave para la función broncopulmonar. Entre los factores promotores

Correspondencia: Dr. P.J. Romero Palacios.  
Hospital General Básico de Baza.  
Ctra. de Murcia, s/n. 18800 Baza. Granada. España.  
Correo electrónico: pjromero@separ.es

Recibido: 14-4-2004; aceptado para su publicación: 15-4-2004.

o de riesgo podemos incluir diversos alérgenos y nutrientes, algunas infecciones, factores neonatales, contaminación ambiental y tabaco<sup>11,12</sup>. Se ha postulado que el humo del tabaco favorece la inflamación de la vía aérea al aumentar la activación de células inflamatorias, produce alteraciones en las funciones y subtipos celulares y favorece la liberación de mediadores inflamatorios, la inflamación neurogénica y el estrés oxidativo<sup>13</sup>.

Por otra parte, parece confirmarse en diversos estudios epidemiológicos que hay una tendencia creciente a la aparición de nuevos casos de asma en los últimos años<sup>14,15</sup>.

### **Humo de tabaco ambiental como riesgo sanitario**

El humo del tabaco se compone de una corriente primaria o principal, que es la directamente inhalada por el fumador mediante la pipada, y una corriente secundaria, generada mediante la combustión espontánea del cigarrillo. El ACHT se compone del humo proveniente de esta corriente secundaria y del exhalado por el fumador, también llamado "humo de segunda mano".

El humo del tabaco contiene las mismas sustancias tóxicas en la corriente principal y en la secundaria, con unos 4.000 componentes, de los cuales al menos 60 son probables carcinógenos humanos, como los 4-aminobifenoles, benceno, níquel y una amplia variedad de hidrocarburos policíclicos aromáticos y N-nitrosaminas, además de gases irritantes como amoníaco, dióxido de nitrógeno, dióxido de azufre y varios aldehídos.

Aunque la composición química del humo es similar en las corrientes primaria y secundaria, en esta última los elementos están más diluidos y en menor cantidad. No obstante, dado que la corriente secundaria se produce a temperaturas más bajas, muchos carcinógenos y sustancias tóxicas se generan en mayor proporción.

La exposición al humo de tabaco tiene lugar en el domicilio, lugares de trabajo, sitios y transportes públicos. El grado de exposición depende del número de fumadores presentes, la cantidad de tabaco fumado, la duración de la exposición y las características del local.

Los niños cuyos padres no fuman tienen concentraciones de cotinina en sangre y saliva menores que aquellos cuyos padres fuman<sup>16</sup>. La exposición de los niños al ACHT es un problema de alcance mundial. En 1996, en una encuesta de ámbito nacional realizada en China se determinó que el 53,6% de los niños y adultos no fumadores estaban expuestos a ACHT (definido como estar en presencia de humo de tabaco al menos durante 15 min al día más de un día a la semana)<sup>17</sup>. En 1998, cerca de la mitad de los niños de EE.UU. menores de 5 años estaban expuestos a ACHT<sup>18</sup>. En el Reino Unido, el 42 y el 60% de los niños de Inglaterra y Escocia, respectivamente, estaban expuestos a ACHT de padres fumadores<sup>18</sup>.

En España, según los resultados de varios estudios, entre el 48 y el 69% de niños y adolescentes están expuestos al tabaco en el medio familiar<sup>19</sup>. En un estudio realizado recientemente en Granada sobre una muestra de 504 niños de edades comprendidas entre los 3 y los 6 años, se determinó que el 57,6% de ellos viven en casas contaminadas por humo de tabaco procedente del hábito tabáquico de los padres y otros familiares<sup>20</sup>.

Sin embargo, estos datos no están disponibles en la mayoría de los países. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, hay unos 1.000 millones de adultos fumadores y al menos 700 millones de niños respiran ACHT en casa<sup>9</sup>. No obstante, para conocer realmente el alcance del problema son necesarios nuevos estudios que incorporen biomarcadores, para realizar determinaciones tan extensas como sea posible, en distintos ambientes y culturas en todo el mundo<sup>9</sup>.

### **Asma y aire contaminado por humo de tabaco**

Por lo que se refiere concretamente a las consecuencias de la exposición de niños y adultos al humo del tabaco y su relación con el desarrollo de asma o exacerbaciones de la patología asmática, encontramos varios trabajos, realizados en población infantil<sup>21</sup>, en los que no se encuentra una relación entre la frecuencia de exacerbaciones asmáticas e infecciones respiratorias en niños y el hecho de que los padres sean fumadores. Por otra parte, existen datos que relacionan la contaminación ambiental con el incremento de la prevalencia de hiperrespuesta bronquial, sensibilización alérgica y enfermedades respiratorias en general<sup>22</sup>. En adultos sí contamos con trabajos que demuestran una relación directa entre la incidencia de procesos de bronquitis crónica y asma y la exposición a humo de tabaco en el trabajo<sup>23</sup> y durante el trayecto de los desplazamientos a él<sup>24</sup>.

En cuanto a los factores que pueden estar implicados en el desarrollo del asma infantil, se ha podido comprobar que algunos virus, como el virus respiratorio sincitial, pueden inducir asma y sensibilización alérgica, mientras que otros parecen ejercer un efecto protector.

La exposición de los niños al ACHT deriva fundamentalmente de la que tiene lugar en el hogar y en los lugares en los que juegan. El tabaquismo materno es la mayor fuente de exposición *in utero* de los niños, así como durante la primera infancia. Conforme los niños crecen, la exposición al humo materno disminuye y aumenta la importancia del humo procedente de otras fuentes, como lugares públicos. De lo que no cabe duda es de que la exposición al humo de tabaco, especialmente si se trata de madres fumadoras, es uno de los factores que más directamente influyen en el desarrollo de asma infantil<sup>22,25</sup>.

Es difícil distinguir los efectos derivados del tabaquismo materno durante el embarazo de los derivados de la exposición al ACHT tras el nacimiento, dado que pocos padres dejan de fumar tras el nacimiento de su primer hijo. En el estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood)<sup>26</sup>, se investigó la relación entre asma infantil y otras patologías alérgicas con padres fumadores. Se estudiaron síntomas de atopía en población infantil en 2 grupos de edad, 6-7 años y 13-14 años, relacionando la presencia o no de dichos síntomas con la prevalencia de tabaquismo en cada país. En el grupo de edad de 13-14 años se encontró una relación positiva entre la prevalencia de mujeres fumadoras y la aparición de sibilancias en los últimos 12 meses. No obstante, en este mismo estudio se ofrecen datos de difícil interpretación en cuanto a la relación del taba-

quismo paterno y las sibilancias nocturnas. Concretamente, se llega a la conclusión de que, en los 38 países incluidos en el estudio, en el grupo de edad de 6-7 años existe una relación inversa entre la presentación de alteraciones del sueño por sibilancias nocturnas y el hecho de que los padres sean fumadores. Todo ello apunta a la necesidad de identificar y considerar otros factores de riesgo como responsables de estas patologías.

Si bien parece haber datos que confirman la relación entre tabaquismo pasivo y asma, la relación entre ésta y el tabaquismo activo está menos definida. Existen datos en ambos sentidos, tanto los que apoyan una asociación entre asma y tabaco<sup>27-29</sup>, como los que no encuentran dicha relación<sup>30,31</sup>.

En el estudio EGEA (Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma), realizado en Francia, en el que se incluyó a fumadores, asmáticos y sus familiares e individuos sanos, no se encontró una relación estadísticamente significativa entre el hecho de ser fumador y la posibilidad de desarrollar asma, aunque sí pudo evidenciarse una fuerte relación entre el ser fumador y padecer un asma de mayor gravedad<sup>32</sup>.

En un trabajo realizado en población española se concluye que los asmáticos fumadores tienen una evolución de la enfermedad que es más agresiva y desfavorable, pero tampoco se evidencia un incremento de la incidencia de asma entre los fumadores con respecto de los no fumadores<sup>33</sup>. Los mismos resultados se describen en otros grupos poblacionales<sup>32</sup>.

Asimismo, en un estudio prospectivo llevado a cabo en Australia, no se pudo encontrar una relación entre asma y exposición ambiental al humo de tabaco en niños<sup>34</sup>, lo cual abunda en la idea de que deben existir otros factores que influyan en el desarrollo de asma, y de que algunas características genéticas modulan la susceptibilidad a factores ambientales<sup>35</sup>.

En un reciente estudio transversal en el que se valora la prevalencia de asma, rinitis y dermatitis mediante la encuesta ISAAC, realizado por Fuertes et al<sup>36</sup>, se ha establecido que en niños de 6 a 8 años de edad, de la población de Huesca, la prevalencia de asma es del 5,5%, la de alergia, del 7,29% y la de hiperrespuesta bronquial, del 5,3%<sup>36</sup>. Este mismo grupo no encuentra ninguna relación significativa del asma y la hiperreactividad bronquial con el sexo, la edad gestacional, la duración de la lactancia materna, el tabaquismo gestacional ni en el hogar, y tampoco con la presencia de animales en el domicilio<sup>37</sup>.

Por otra parte, pueden encontrarse evidencias que indican que el hábito de fumar en los padres se relaciona con un incremento en la prevalencia de asma y síntomas respiratorios en los niños. Cook y Strachan<sup>38</sup> dirigieron un metaanálisis de 60 estudios para determinar la influencia del tabaquismo de los padres en la prevalencia de asma, sibilancias y tos crónica. En este estudio demostraron que existía una asociación entre padres fumadores y asma infantil (*odds ratio* [OR] = 1,21, intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,17-1,31); OR = 1,24, IC del 95%, 1,27-1,53 para las sibilancias, y OR = 1,4, IC del 95%, 1,27-1,53 para la tos crónica). Se aprecia, igualmente, una relación dependiente de la dosis entre el tabaquis-

mo en los padres y la prevalencia de asma, sibilancias y tos crónica. Asimismo, se pudo comprobar que, si bien el tabaquismo materno tiene mayor influencia que el paterno, los efectos de este último, por sí mismos, son claramente significativos, lo que induce a pensar que el efecto posnatal es importante.

Se aprecia, asimismo, una fuerte relación entre el tabaquismo en el hogar y la incidencia de sibilancias y asma en niños hasta los 6 años, pero a partir de esta edad la asociación es menos importante<sup>39</sup>. Esto podría deberse al grado de exposición al humo de tabaco durante el crecimiento. En los niños con asma, el pronóstico es peor a largo plazo si los padres son fumadores.

No se encuentra relación consistente entre padres fumadores antes o después del nacimiento y el riesgo de sensibilización alérgica (reacción cutánea positiva, concentraciones de inmunoglobulina E, fiebre del heno o eccema, excluyendo el asma) en niños, aunque sí existe<sup>40</sup> un aumento de la hiperreactividad bronquial en hijos de madres fumadoras.

### **Función pulmonar y aire contaminado por humo de tabaco**

Hasta el momento hay al menos 30 trabajos que relacionan la exposición al ACHT con la afectación de la función pulmonar<sup>7</sup>. Los hallazgos indican que pueden distinguirse 3 momentos diferentes en los que la exposición al ACHT es particularmente relevante: *a)* el período de gestación o exposición intrauterina; *b)* los primeros 2 años de la vida, cuando la frecuencia ventilatoria es mayor, tiene lugar mayor número de infecciones que afectan al tracto respiratorio inferior y el tabaquismo materno tiene mayores efectos, y *c)* los demás años de la infancia.

Las primeras evidencias de los efectos del tabaquismo pasivo sobre la función pulmonar de los niños expuestos a ACHT se obtuvieron en trabajos realizados en la década de 1970 en EE.UU.<sup>41</sup>. Estos trabajos se completaron en años sucesivos con otros estudios longitudinales<sup>42,43</sup>, la mayoría de ellos llevados a cabo en niños americanos. Según los resultados obtenidos en uno de estos estudios, la reducción de la función pulmonar debida a exposición a ACHT por madres fumadoras se sitúa en 28, 51 y 101 ml para 1, 2 y 5 años, respectivamente<sup>44</sup>.

Con los medios de exploración actuales se ha podido demostrar que los niños de madres fumadoras tienen afectada la función pulmonar, con disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo, y que la exposición al humo de tabaco es más perjudicial si tiene lugar intraútero<sup>25,45</sup>.

En un amplio estudio prospectivo realizado en Alemania en 7.284 niños de edades comprendidas entre los 9 y 11 años, se pudo comprobar cómo los hijos de padres fumadores que fuman en casa tenían unos valores de flujo espiratorio pico, flujo espiratorio máximo al 75, el 50 y el 25% de la capacidad vital forzada inferiores a los obtenidos en los niños cuyos padres no son fumadores. Igualmente, tanto la tos como las sibilancias aumentan en relación con los niveles de consumo de tabaco. Con los datos obtenidos del estudio se concluye que

el tabaquismo pasivo provoca un efecto dependiente de la dosis sobre el sistema respiratorio infantil<sup>46</sup>.

Tanto la exposición al humo de tabaco intraútero como el tabaquismo pasivo tienen un efecto adverso sobre la función pulmonar y predisponen al asma infantil y, posiblemente, a la hiperrespuesta bronquial en niños, pero tienen una escasa o nula influencia en el desarrollo de atopia<sup>47</sup>.

En una revisión sistemática de 40 estudios internacionales, todos excepto uno demostraron que existe una relación directa entre padres fumadores e incremento de los riesgos respiratorios en niños. La OR era de 1,7 (IC del 95%, 1,6-1,9) si las fumadoras eran las madres, y de 1,3 (IC del 95%, 1,2-1,4) si los fumadores eran los padres.

La asociación con estos factores se mantiene cuando se ajustan los resultados teniendo en cuenta los factores de confusión, y muestran una relación directa con la intensidad de la exposición en la mayoría de ellos<sup>9</sup>. Puede afirmarse, pues, que el tabaquismo de los padres es un factor importante de enfermedad respiratoria en los niños.

Los niños asmáticos de madres fumadoras tienen asma de grado más grave y mayor afectación funcional que aquellos cuyas madres no fuman, habiéndose comprobado que las medidas encaminadas a disminuir la exposición al humo del tabaco dan como resultado una menor utilización de los servicios médicos<sup>48</sup> por enfermedades respiratorias.

Hasta ahora la mayoría de los estudios se han centrado en determinar la relación entre la exposición al humo de tabaco y el asma infantil y han demostrado, como hemos visto anteriormente, que esta relación es estrecha. Algunos estudios recientes han demostrado que existen evidencias que apoyan la relación entre exposición a humo de tabaco y asma en adultos. La exposición a humo de tabaco en el entorno laboral, en casa o en ambos ambientes ha demostrado estar en relación con el aumento del riesgo de padecer síntomas de asma, bajas laborales, disminución de la actividad, síntomas nocturnos y exacerbaciones de asma que requieren atención hospitalaria<sup>49,50</sup>. En un estudio realizado en la India, se demuestra que adultos asmáticos que nunca han fumado, pero que están expuestos a humo de tabaco ambiental, necesitan con mayor frecuencia broncodilatadores (el 66 frente al 56%;  $p < 0,01$ ) y dosis intermitentes de corticoides (el 56 frente al 42%;  $p < 0,01$ ) que aquellos que no están expuestos a este contaminante.

Un estudio de casos y controles realizado en California, llevado a cabo mediante cuestionarios enviados por correo, encontró un incremento del riesgo de asma en las mujeres expuestas a humo de tabaco en casa (OR = 1,86; IC del 95%, 1,1-2,4)<sup>51</sup>. El análisis de los datos del estudio realizado en Suiza sobre la polución ambiental y enfermedades respiratorias en adultos mostró que en adultos que nunca han sido fumadores existe una asociación entre la exposición al humo de tabaco durante los últimos 12 meses, declarada por ellos, y el riesgo de haber sido diagnosticados de asma (OR = 1,39; IC del 95%, 1,04-1,86), tras controlar el efecto de variables como edad, sexo, índice de masa corporal, lugar, atopia e historia familiar de asma<sup>52</sup>.

Dado que la mayoría de los pacientes con asma en la edad adulta tienen también una historia de asma infantil, es difícil establecer si la exposición al humo de tabaco aumenta o no el riesgo de inicio del asma en el adulto. No obstante, en 2 estudios de cohortes se han encontrado asociaciones significativas entre ambos factores. En uno de ellos, llevado a cabo por Greer et al<sup>53</sup> en un período de 10 años, se concluye que existe una asociación significativa entre exposición a humo de tabaco y el desarrollo de asma en el adulto (riesgo relativo: 1,45; IC del 95%, 1,21-1,75). En otro estudio prospectivo de cohortes, se demostró un aumento de riesgo de asma de nueva aparición en mujeres que trabajan con fumadores<sup>54</sup>.

## Conclusiones

El tabaquismo y los efectos del humo del tabaco en fumadores y fumadores pasivos es uno de los principales problemas de salud pública con que nos enfrentamos en los países desarrollados. El tabaquismo de los padres influye directamente en la salud respiratoria de los hijos y predispone al asma infantil, que, cuando se produce, es de grado más grave.

En los adultos la relación no es tan clara en cuanto al desarrollo de asma, aunque sí existen suficientes evidencias que permiten afirmar que los asmáticos fumadores tienen una evolución clínica peor que los que no lo son.

Cada vez se hace más evidente la necesidad de apoyar medidas legislativas tendentes a controlar el tabaquismo en los lugares públicos y a evitar o retrasar en lo posible la incorporación de los jóvenes a esta adicción.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bartal M. Health effects of tobacco use and exposure. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001;56:545-54.
2. US Department of Health Education and Welfare. The health consequences of smoking. A report of the Surgeon General (DHEW Publication n.º HSM 73-8704). Washington, DC: US Government Printing Office, 1971.
3. Subdirección General de Epidemiología, Promoción y Educación para la Salud. Instituto de Información SNS. Dirección General de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud de España 2001. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2003.
4. Romero Palacios PJ, Luna del Castillo JD, Mora de Sambricio A, Alché Ramírez V, León Guerrero MJ. Perfil tabáquico de los adolescentes en enseñanza secundaria. Estudio comparativo entre el medio rural y urbano. *Prev Tab* 2000;2:5-16.
5. Forero R, Bauman A, Young L, Booth M, Nuthbeam D. Asthma, health behaviours, social adjustment, and psychosomatic symptoms in adolescents. *J Asthma* 1996;33:157-64.
6. US Environmental Protection Agency. Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders. Smoking and Tobacco Control Monograph n.º 4. NIH publication n.º 93-3605. US Department of Health, Public Health Service. Bethesda: National Institute of Health, 1993.
7. California Environmental Protection Agency. Health effects of exposure to environmental tobacco smoke. Sacramento: Office of Environmental Health Hazard Assessment, 1997.
8. Scientific Committee on Tobacco and Health, HMSO. Report of the Scientific Committee on Tobacco and Health. London: The Stationery Office, 1998; p. 011322124X.
9. World Health Organization Division of Noncommunicable Disease Tobacco Free Initiative. International consultation on environmental tobacco smoke (ETS) and child health consultation report. Geneva: WHO, 1999. Disponible en: <http://www.who.int/toh>

10. Merletti F, Richiardi L, Boffetta P. Health effects of passive smoking. *Med Lav* 1998;89:149-63.
11. Plaza Moral V, Álvarez Gutiérrez FJ, Casán Clará P, Cobos Barroso N, López Viña A, Llauger Roselló MA, et al. Guía española para el manejo del asma. *Arch Bronconeumol* 2003;39(Supl 5):3-42.
12. Duffy DL, Marin NG, Battistuta D, Hopper JL, Mathews JD. Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1351-8.
13. Floreani AA, Rennard SI. The role of cigarette smoke in the pathogenesis of asthma and as a trigger for acute symptoms. *Curr Opin Pulm Med* 1999;5:38-46.
14. Anderson HR, Butland BK, Strachan DP. Trends in the prevalence and severity of childhood asthma. *BMJ* 1994;308:1600-4.
15. Burr ML, Butland BK, King S, Vaughan Williams E. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch Dis Child* 1989;64:1452-56.
16. 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, 1988-91. *JAMA* 1996;275:1322-40.
17. Yang G, Fant L, Tan J, et al. Smoking in China. Findings of the 1996 National Prevalence Survey. *JAMA* 1999;289:1247-53.
18. Samet JM, Yang G. Passive smoking women and children. En: Samet JM, Yoon SY, editors. *Women and the tobacco epidemic. Challenges for the 21st century. The World Health Organization in collaboration with the Institute for Global Tobacco Control and the Johns Hopkins School of Public Health.* Geneva: World Health Organization, 2001.
19. Fuertes Fernández-Espinar J, Meriz Rubio J, Pardos Martínez C, López Cortés V, Ricarte Díez JI, González Pérez-Yarza E. Prevalencia actual del asma, alergia e hiperrespuesta bronquial en niños de 6-8 años. *An Esp Pediatr* 2001;54:18-26.
20. Muñoz C, Jurado D, Luna JD. Exposición al humo de tabaco ambiental en niños en el medio familiar: creencias, actitudes y prácticas de los padres. *Prev Tab* 2003;5:11-8.
21. Eisner MD. Environmental tobacco smoke and adult asthma. *Clin Chest Med* 2002;23:749-61.
22. Heraud MC, Herbelin-Wagner ML. Risk factors: environment, tobacco smoke. *Arch Pediatr* 2002;9(Suppl 3):377-83.
23. Radon K, Busching K, Heinrich J, Wichmann HE, Jorres RA, Magnussen H, et al. Passive smoking exposure: a risk factor for chronic bronchitis and asthma in adults? *Chest* 2002;122:1086-90.
24. Eisner MD, Blanc PD. Environmental tobacco smoke exposure during travel among adults with asthma. *Chest* 2002;122:826-9.
25. Gilliland FD, Li YF, Dubeau L, Berhane K, Avol E, McConnell R, et al. Effects of glutathione S-transferase M1, maternal smoking during pregnancy, and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:457-63.
26. Mitchell EA, Stewart AW; ISAAC Phase One Study Group. International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC). *Eur J Epidemiol* 2001;17:667-73.
27. Larsson L. Incidence of asthma in Swedish teenagers: relation to sex and smoking habits. *Thorax* 1995;50:260-4.
28. Strachan DP, Butland BK, Anderson HR. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *BMJ* 1996;312:1195-9.
29. Dodge RR, Burrows B. The prevalence and incidence of asthma and asthma like symptoms in a general populations sample. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:567-75.
30. Collins MH, Moessinger AC, Kleinerman J, Bassi J, Rosso P, Collins AM, et al. Fetal lung hypoplasia associated with maternal smoking: a morphometric analysis. *Pediatr Res* 1985;19:408-12.
31. Plaschke PP, Janson C, Norrman E, Bjornsson E, Ellbjär S, Jarvholm B. Onset and remission of allergic rhinitis and asthma and the relationship with atopic sensitization and smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:920-4.
32. Siroux V, Pin I, Oryszczyn MP, Le Moual N, Kauffmann F. Relationships of active smoking and asthma severity in the EGEA study. Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma. *Eur Respir J* 2000;15:470-7.
33. Galván Fernández C, Suárez López de Vergara RG, Oliva Fernández C, Domenech Martínez E. Patología respiratoria en los jóvenes y hábito tabáquico. *Arch Bronconeumol* 2000;36:186-90.
34. Ponsoyby AL, Couper D, Dwyer T, Carmichael A, Kemp A, Cochrane J. The relation between infant indoor environment and subsequent asthma. *Epidemiology* 2000;11:128-35.
35. Jaakkola JJ, Nafstad P, Magnus P. Environmental tobacco smoke, parental atopy, and childhood asthma. *Environ Health Perspect* 2001;109:579-82.
36. Fuertes J, Meriz J, Pardos C, López V, Ricarte JI, González E. Prevalencia actual de asma, alergia e hiperrespuesta bronquial en niños de 6-8 años. *An Esp Pediatr* 2001;54:18-26.
37. Fuertes J, Meriz J, Isanta C, Pardos C, López V, González E. Factores de riesgo de asma, alergia e hiperreactividad bronquial en niños de 6 a 8 años. *An Esp Pediatr* 2001;55:205-12.
38. Cook DG, Strachan DP. Health effects of passive smoking: 3. Parental smoking and prevalence of respiratory symptoms and asthma in school age children. *Thorax* 1997;52:1081-94.
39. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking: 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998;53:204-12.
40. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking: 5. Parental smoking and allergic sensitization in children. *Thorax* 1998;53:117-23.
41. Tager IB, Weiss ST, Rosner B, Speizer FE. Effect of parental cigarette smoking on the pulmonary function of children. *Am J Epidemiol* 1979;110:821-8.
42. Ware JH, Dockery DW, Spiro A III, Speizer FE, Ferris BG Jr. Passive smoking, gas cooking and respiratory health of children living in sic cities. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:366-74.
43. Wang X, Wypij D, Gold DR, et al. A longitudinal study of the effects of parental smoking on pulmonary function in children 6-8 years. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1420-5.
44. Tager IB, Muñoz A, Rosner B, Weiss ST, Carey V, Speizer FE. Effect of cigarette smoking on the pulmonary function of children and adolescents. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:752-9.
45. Cunningham J, Dockery DW, Speizer FE. Maternal smoking during pregnancy as a predictor of lung function in children. *Am J Epidemiol* 1994;139:1139-52.
46. Dold S, Reitmeir P, Wjst M, Mutius E. Effects of passive smoking in the pediatric respiratory tract. *Monatsschr Kinderheilkd* 1992;140:763-8.
47. Lodrup Carlsen KC, Carlsen KH. Effects of maternal and early tobacco exposure on the development of asthma and airway hyperactivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:139-43.
48. Svendsen KH, Kuller LH, Martin MJ, Ockene JK. Effects of passive smoking in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1987;126:783-95.
49. Jindal SK, Gupta D, Singh A. Indices of morbidity and control of asthma in adults patients exposed to environmental tobacco smoke. *Chest* 1994;105:746-9.
50. Sippel JM, Pedula KI, 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.
51. Hu FB, Persky V, Flay BR, Richardson J. An epidemiological study of asthma prevalence and related factors among young adults. *J Asthma* 1997;34:67-76.
52. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U, et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SPALDIA Study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. SPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;150:1222-8.
53. Greer JR, Abbey DE, Burchette RJ. Asthma related to occupational and ambient air pollutants in nonsmokers. *J Occup Med* 1993;35:909-15.
54. McDonnell WF, Abbey DE, Nishio N, Lebowitz MD. Long term ambient ozone concentration and the incidence of asthma in nonsmoking adults. The AHSMOG Study. *Environ Res* 1999;80:110-21.