

Elevada concentración de metabolitos de cotinina en hijos de padres fumadores

Eduardo Lazcano-Ponce, Dr en C,⁽¹⁾ Luisa María Sánchez-Zamorano, Dra en C,⁽¹⁾ Neil Benowitz, PhD,⁽²⁾ Larissa Barbosa-Sánchez, Lic Quim,⁽¹⁾ Mauricio Hernández-Ávila, PhD.⁽³⁾

Lazcano-Ponce E, Sánchez-Zamorano LM, Benowitz N, Barbosa-Sánchez L, Hernández-Ávila M. Elevada concentración de metabolitos de cotinina en hijos de padres fumadores. *Salud Publica Mex* 2007;49 suppl 2:S213-S223.

Resumen

Introducción. La exposición al humo de tabaco de segunda mano (HTSM) en niños y adultos puede ser común en oficinas gubernamentales, lugares de trabajo, vehículos y espacios públicos, pero es de particular importancia en el hogar. Los grados de exposición elevados en niños pueden constituirse como la principal justificación para restringir el tabaquismo dentro del hogar. El objetivo fue determinar los valores de HTSM mediante biomarcadores séricos en binomios padres-hijos menores de cinco años, en México, participantes de la Encuesta Nacional de Salud 2000. **Material y métodos.** Se seleccionaron 76 binomios padres-hijos de hogares con adultos no fumadores y 83 binomios similares pero con adultos fumadores en el hogar. La selección se restringió a hogares donde hubiera presencia de niños menores de cinco años de edad. Las muestras séricas se analizaron por cromatografía líquida. Se construyeron modelos de correlación de exposición entre los binomios padres-hijos estratificados por el antecedente de tabaquismo en los padres. **Resultados.** La prevalencia de individuos con más de 15 ng/mL de cotinina en suero en los fumadores fue de 100%; la cuantificación mínima fue 18.50 y la máxima de 221.5 ng/mL. En los adultos, los valores séricos de cotinina fueron 50 veces mayores en los fumadores (107.4 ng/mL) que en los no fumadores (1.99 ng/mL); similar observación a la referida tuvo la exposición a 3'-hidroxicotinina (0.69 en no fumadores vs. 33.59 ng/mL en adultos fumadores). Hubo una diferencia significativa tres veces mayor de valores de cotinina (0.19 vs. 0.60 ng/mL) y de 3'-hidroxicotinina (0.06 vs. 0.19 ng/mL) en los hijos de fumadores. **Conclusiones.** A pesar de que existe diferencia

Lazcano-Ponce E, Sánchez-Zamorano LM, Benowitz N, Barbosa-Sánchez L, Hernández-Ávila M. High levels of cotinine metabolite in smoker's parents children. *Salud Publica Mex* 2007;49 suppl 2:S213-S223.

Abstract

Introduction. Children and adult exposure to SecondHand Smoke (SHS) may occur in government offices, work and public places as well as in vehicles. Nevertheless, SHS is particularly important at home. High exposure levels in children may be the main reason to prevent parents and other family members from smoking at home. This study aims at establishing SHS levels by measuring biomarkers in serum in pairs of parents and their younger than five years old children in Mexico, included in the 2000 National Health Survey. **Material and Methods.** Seventy-six parents-children pairs were taken from households with non smokers adults, as well as 83 pairs with adult smokers at home. Selection was limited to the adult population in households with children under five years old. Serum samples were analyzed through liquid chromatographic. Correlation exposure models between parents-children pairs were built and stratified according to parents' background concerning smoking. **Results.** In the smokers group, people with more than 15ng/mL of cotinine metabolites in serum showed prevalence of 100%. Minimum quantification was 18.50 and maximum 221.5ng/mL. In adults, cotinine metabolite levels in serum were 50 times higher in smokers (107.4ng/mL), than in non smokers (1.99 ng/mL). Concerning 3-hydroxycotinine, something similar was observed (0.60 in non smokers vs. 33.50 ng/mL in smokers). A significant difference three times higher in cotinine levels (0.10 vs. 0.60ng/mL) and 3-hydroxycotinine (0.06 vs. 0.19ng/mL) was found in those children with, at least, one of both parents who smoked. **Conclusions.** It is worthwhile noting that although there is a significant difference in ETS in children with both

(1) Instituto Nacional de Salud Pública. México.

(2) Division of Clinical Pharmacology, University of California. USA.

(3) Subsecretaría de Prevención y Control de Enfermedades, Secretaría de Salud. México.

Fecha de recibido: 4 de abril de 2007 • Fecha de aceptado: 30 de abril de 2007

Solicitud de sobretiros: Dr. Eduardo Lazcano-Ponce. Director del Centro de Investigación en Salud Poblacional, Instituto Nacional de Salud Pública. Avenida Universidad 655, Col. Santa María Ahuacatlán, 62508, Cuernavaca, Morelos, México.

E-mail: elazcano@insp.mx

significativa de HTSM en niños de padres fumadores, la exposición observada de HTSM en niños menores de cinco años de padres no fumadores también es relevante. En México se documenta por primera vez una elevada exposición al HTSM en niños, no sólo de padres fumadores sino también de padres no fumadores. Esto pone de relevancia que la exposición al HTSM no es sólo un problema de salud pública que se presenta en hogares de padres fumadores, sino que la exposición en niños mexicanos es frecuente en diversos lugares públicos. Es necesario implementar estudios adicionales en México para evaluar el impacto de intervenciones que garanticen hogares y espacios libres de humo de tabaco.

Palabras clave: exposición al humo de tabaco ambiental; tabaquismo; cotinina; 3'-hidroxicotinina; México

parents who smoke, the ETS found in children younger than five years old, from non smokers parents, is also important. This is the first time that high SHS in children from smokers and non smokers parents is documented in Mexico. This highlights the fact that SHS in Mexican children represents not only a public health problem in households with smokers; it also occurs frequently in different public places. Further studies must be carried on in Mexico and in the region in order to assess the impact of interventions which will guarantee households and public spaces free from SHS.

Key words: SecondHand Smoke; smoking; cotinine; 3'-hydroxycotinine; Mexico

Si bien existen muchas fuentes de exposición al humo de tabaco de segunda mano (HTSM), el tabaquismo en padres constituye el principal factor de riesgo asociado a la presencia de biomarcadores de metabolitos de cotinina en niños expuestos en el hogar.¹ Sin embargo, la exposición en niños y adultos puede ser común en oficinas gubernamentales, lugares de trabajo, vehículos y espacios públicos. La cuantificación bioquímica de la exposición es útil para justificar la prohibición de la exposición al HTSM, en particular en niños. La cotinina es uno de los metabolitos que cuantifican exposición al humo de tabaco ambiental y puede detectarse en saliva, sangre, orina, semen y pelo, con una elevada correlación con la exposición ambiental.² Los valores de exposición elevados en niños pueden significar la principal justificación para restringir el tabaquismo de los padres y miembros de la familia en el hogar.³ En casas de padres fumadores que niegan exposición en el hogar, la cuantificación bioquímica de metabolitos de cotinina puede ser útil para evidenciar exposición prevenible en niños a temprana edad.⁴ Se ha referido que los padres cuyo nivel de escolaridad y nivel socioeconómico son bajos exponen con mayor frecuencia a sus hijos a HTSM en casa. Asimismo, se ha notificado que los niños con exposición al HTSM en casa presentan mayor sintomatología del tracto respiratorio bajo y mayor número de episodios de exacerbación de asma⁵ y que existe una vulnerabilidad mayor al HTSM en niños, aun en la etapa intrauterina, que es inversamente proporcional a la edad. Los niños con exposición fetal al HTSM presentan menor desarrollo neuroconductual,⁶ mayor riesgo de caries dental⁷ y menores concentraciones de ácido ascórbico.⁸ Los hijos de padres fumadores se exponen de manera temprana a metabolitos con potencial carcinógeno⁹ y a elevadas concentraciones de plomo en sangre.¹⁰ Madres fumadoras o con intensa

exposición al HTSM presentan cifras altas de cotinina en la leche materna.¹¹ Por otra parte, se ha referido una mayor prevalencia de malformaciones congénitas en productos de madres fumadoras,¹² quienes muestran concentraciones séricas de folatos más bajas.

En la actualidad se han desarrollado diversas políticas restrictivas para regular la exposición al HTSM en varios países, donde la prohibición de fumar en edificios públicos, en lugares de trabajo, así como en bares y restaurantes es el preámbulo para el inicio de estrategias que protejan a los niños de la exposición en el hogar. Desafortunadamente, en los países en vías de desarrollo existe muy escasa evidencia del impacto en la salud de la exposición al HTSM en casa,¹³ que en particular se deriva del tabaquismo en los padres. Hoy en día, en México, existe reglamentación sobre el consumo de tabaco en la que se especifica los lugares públicos donde está prohibido fumar, cuyo fin es proteger el derecho de las personas no fumadoras a no exponerse al humo de tabaco en sitios cerrados que comparten con fumadores. En esa situación se encuentran los edificios públicos propiedad de la Federación, aquellos que alberguen oficinas o dependencias de la Federación, organismos públicos autónomos, edificios que presten servicios públicos de carácter federal, unidades hospitalarias y clínicas de los sectores público, social y privado que constituyen el Sistema Nacional de Salud, entre otros.¹⁴ De acuerdo con lo ya mencionado, existe una regulación que limita las áreas de consumo de tabaco con el fin de disminuir su consumo y la exposición al HTSM, pero la exposición en el hogar no ha sido evaluada en México, ambiente importante para la población más vulnerable, los niños. En este estudio realizado en México se cuantifica y correlaciona una elevada exposición al HTSM en niños cuyos padres son fumadores.

Los objetivos planteados en este estudio fueron:

1. Determinar los valores de exposición al humo de tabaco ambiental utilizando biomarcadores séricos en binomios de padres e hijos menores de cinco años que participaron en la Encuesta Nacional de Salud 2000 (ENSA 2000) en México.
2. Evaluar y cuantificar la correlación entre valores de metabolitos de cotínina y 3'-hidroxicotínina sérica entre binomios padres-hijos expuestos y no expuestos al humo de tabaco ambiental en el hogar.
3. Identificar los principales determinantes de metabolitos de cotínina y 3'-hidroxicotínina en suero.

Material y métodos

La información se obtuvo de la ENSA 2000 aplicada en México. Se utilizaron variables de edad, género, peso, talla y antecedente de tabaquismo en adultos. Asimismo, en los niños se contó con información de edad en meses, género y antecedente de enfermedad respiratoria durante los últimos 30 días.

Selección de la población de estudio

La población de estudio se conformó con binomios adulto-niño menor de cinco años participantes de la ENSA 2000 y se construyó a partir de una selección aleatoria estratificada por antecedente de tabaquismo en los adultos, entre los cuales se seleccionaron 76 binomios con adultos no fumadores y 83 con adultos fumadores en el hogar. La selección se restringió a la población de adultos que habitaban hogares donde hubiese presencia de niños menores de cinco años de edad. Para la combinación de estos binomios se buscó que ambos (adultos e hijos) residieran en la misma entidad federativa, delegación/municipio, área de georreferenciación, localidad, manzana, vivienda y hogar. Se conformó una alícuota sérica mediante la combinación de muestras de grupos de entre tres a cinco binomios en padres y sus correspondientes hijos. Después de seleccionar la población, se procedió a la búsqueda de los especímenes en el banco de sueros de la ENSA 2000, ubicado en el Instituto Nacional de Salud Pública. Se obtuvieron y conformaron 100 alícuotas de 326 muestras séricas entre adultos y niños, agrupados en cuatro grupos de exposición de 76 binomios de padres no fumadores y 83 binomios de, al menos, un padre fumador (figura 1).

Grupos de exposición

Cada una de las 100 alícuotas fue creada con tres a cinco binomios padre-hijo seleccionados en los siguientes cuatro grupos de exposición:

Primer grupo

83 padres que fuman en el hogar = se conformaron 25 alícuotas.

83 hijos menores de cinco años de los padres fumadores referidos previamente = 25 alícuotas.

Segundo grupo

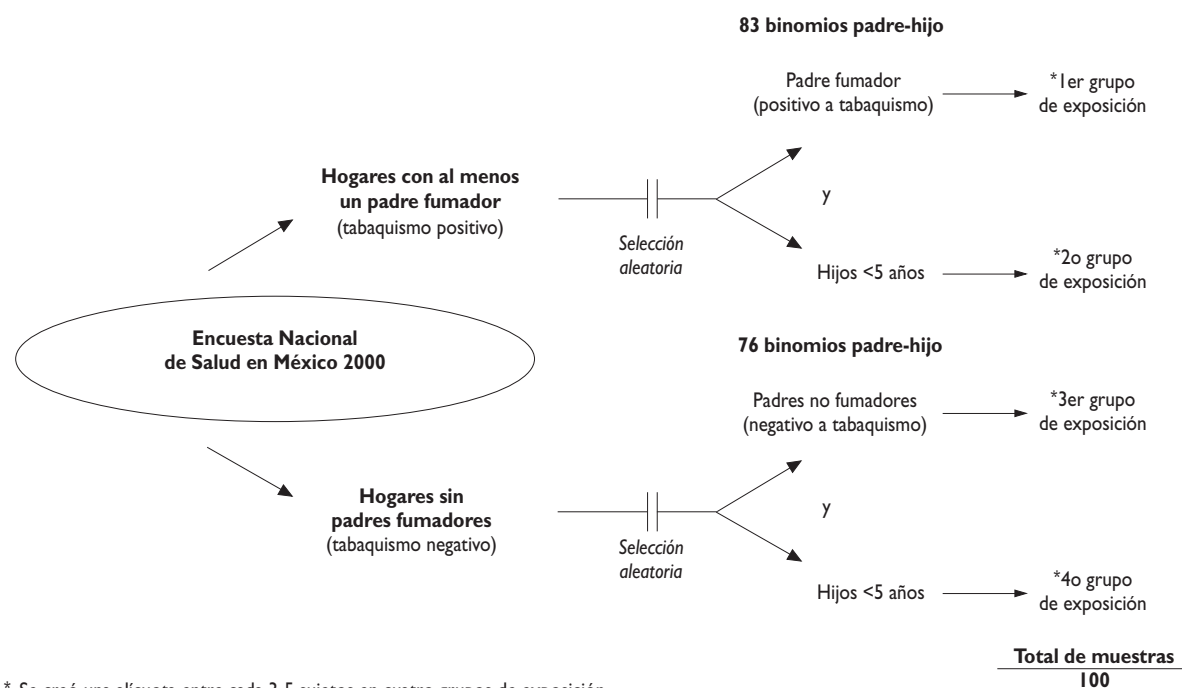
76 padres que no fuman = se conformaron 25 alícuotas.

76 hijos menores de cinco años de los padres no fumadores referidos previamente = 25 alícuotas.

Total = 100 alícuotas.

Análisis de laboratorio

La muestras séricas fueron analizadas por cromatografía líquida-ionización química a presión atmosférica acoplada a espectrometría de masas (LC-MS/MS), como lo describieron Bernert y colaboradores,¹⁵ en el laboratorio del doctor Neil Benowitz, de la División de Farmacología Clínica de la Universidad de California con sede en San Francisco, EUA. El límite de cuantificación fue de 0.2 ng/mL para cotínina y 3'-trans hidroxicotínina. El criterio más común para clasificar a los fumadores es el del valor mínimo de 15 ng/mL de cotínina en plasma. La cromatografía líquida-ionización química a presión atmosférica acoplada a espectrometría de masas es una técnica de separación universal capaz de aislar diferentes compuestos volátiles y no volátiles que requieren derivación. Luego de su separación, estos compuestos se transportan a un electrodo de descarga, pero durante el proceso pasan a una trampa de iones donde se identifican y cuantifican. El espectrómetro acoplado a masas permite el aislamiento de los compuestos en fase de gas continua y controla la fragmentación que se produce en la información estructural. La combinación de estas tecnologías produce un fuerte perfil en la determinación estructural de algunos compuestos difíciles de determinar mediante otras técnicas más sencillas. La cromatografía de gases es una técnica altamente sensible para cuantificar metabolitos generados por la exposición a humo de tabaco ambiental y tiene la capacidad de determinar en forma simultánea la nicotina y sus metabolitos en diferentes muestras biológicas, entre la cuales están la orina, saliva y plasma. Este método es aplicable al análisis de muestras para fumadores y no fumadores potencialmente expuestos al humo de tabaco ambiental. Son muy pocas las limitaciones de este equipo y se relacionan con los pesos moleculares del compuesto a analizar y la volatilidad del disolvente;¹⁶ esta técnica está disponible en el laboratorio de cotínina del Instituto Nacional de Salud Pública de México.¹⁷



* Se creó una alicuota entre cada 3-5 sujetos en cuatro grupos de exposición

FIGURA 1. DISEÑO DEL ESTUDIO SOBRE DETERMINANTES DE NIVELES DE COTININA SÉRICA EN MÉXICO

Análisis estadístico

Se realizó una transformación logarítmica de las variables cotinina y 3'-hidrocotinina, ya que no tenían una distribución normal. Asimismo, se llevó a cabo un análisis univariado y bivariado para comparar las características de la población de estudio estratificadas por el hábito tabáquico en función de edad, género y valores de cotinina y 3'-hidroxicotinina, tanto en adultos como en niños. En este último grupo, además, se exploró también el antecedente de enfermedades respiratorias durante los últimos 30 días y la determinación de la media geométrica de las concentraciones séricas de los metabolitos en los niños. Se realizó una comparación de medias en las variables continuas y una diferencia de prevalencias en las variables categóricas.

Más adelante se realizaron dos modelos de regresión lineal múltiple donde las variables dependientes fueron las concentraciones séricas de cotinina y 3'-hidroxicotinina, en base logaritmo natural, de los niños. Dichos modelos fueron ajustados por las variables de antecedente de fumar, edad y género en el grupo de adultos. En los niños menores de cinco años, se utilizaron las variables edad en meses, género, índice de masa

corporal y antecedente de enfermedades respiratorias en los niños.

Resultados

Las características sociodemográficas, peso, talla y prevalencia de antecedente de enfermedades respiratorias durante los últimos 30 días fueron similares en los estratos del grupo de binomios con y sin padres fumadores (cuadro I). Es necesario considerar la prevalencia de sobrepeso y obesidad, mayor de 70%, observada en los adultos seleccionados en este estudio.

La prevalencia de individuos con valores por encima de los 15 ng/mL de suero en el grupo de los fumadores fue de 100%; el mínimo fue de 18.50 y el máximo de 221.5 ng/mL. En el grupo que se consideró no fumador, únicamente un adulto estuvo por encima de los valores referidos para una exposición ambiental al humo de tabaco intensa (27.63 ng/mL).

Dentro del grupo de fumadores, la distribución de las concentraciones séricas de metabolitos de cotinina por sexo del adulto fumador fueron similares en hombres y mujeres (109.22 y 104.77 ng/mL, respectivamente).

En los adultos, los valores séricos de metabolitos de cotinina sérica fueron 50 veces mayores en los fuma-

dores (107.4) que en los no fumadores (1.99 ng/mL). Se observó una situación similar en cuanto a la exposición a 3'-hidroxicotínina (0.69 en no fumadores *vs.* 33.59 ng/mL en adultos fumadores).

En los niños no hubo diferencia de prevalencia con el antecedente de enfermedades respiratorias en los estratos de padres fumadores y no fumadores. Sin embargo, la frecuencia de infecciones respiratorias durante los últimos 30 días fue muy elevada (36%), lo que disminuye la variabilidad de dicha exposición.

Se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre las cifras de metabolitos del humo de tabaco ambiental en niños estratificadas por hábito tabáquico de los padres. Hubo una diferencia tres veces mayor en los valores de cotínina (0.19 *vs.* 0.60 ng/mL) y 3'-hidroxicotínina (0.06 *vs.* 0.19 ng/mL) en los hijos de, al menos, un padre fumador.

Sin duda, el principal determinante, en niños menores de cinco años, de metabolitos séricos derivados de exposición al humo de tabaco ambiental es que alguno de los padres sea fumador (cuadro II).

En las figuras 2 y 3 se observan las elevadas correlaciones entre las concentraciones séricas de metabolitos

de la cotínina y 3'-hidroxicotínina, en particular en los binomios padre-hijos de hogares de adultos fumadores. Cabe destacar que si bien existe una diferencia significativa de exposición al humo de tabaco ambiental en niños de padres fumadores, la exposición observada en niños menores de cinco años de padres no fumadores también es relevante.

Discusión

En México se documenta por primera vez una elevada exposición al HTSM en niños, no sólo de padres fumadores sino también en niños menores de cinco años de padres que informaron no tener hábito tabáquico. Este hecho pone en evidencia que la exposición al HTSM no sólo es un problema de salud pública que se presenta en hogares de padres fumadores, sino que la exposición en niños mexicanos menores de cinco años es frecuente en diversos lugares públicos. La exposición a humo de segunda mano en casa incrementa el riesgo de numerosas enfermedades en la niñez y esta evidencia fue ampliamente documentada en países desarrollados en la década de los años noventa.¹⁸ Por esta razón, la Academia Americana de Pediatría recomienda

Cuadro I

DISTRIBUCIÓN DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE COTÍNINA Y 3'-HIDROXICOTÍNINA EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS DE ACUERDO CON LA CARACTERÍSTICA DE FUMADOR DE UN ADULTO HABITANTE DE SU HOGAR (ANÁLISIS ANIDADO EN LA ENCUESTA NACIONAL DE SALUD 2000, MÉXICO)

	No fumadores n=76		Fumadores n=83		Valor p
	Promedio	EE	Promedio	EE	
Adultos					
Edad (años)	37.34	1.61	34.06	1.28	0.110
Género					
Hombres	52.63%		59.04%		
Mujeres	47.37%		40.96%		0.416
Índice de masa corporal	27.21	0.54	27.71	0.98	0.663
Valores séricos de cotínina (ng/dl)	1.99*	0.62	107.4*	6.23	0.000
Valores séricos de 3'-hidroxicotínina (ng/dl)	0.69*	0.18	33.59*	2.17	0.000
Niños					
Edad (meses)	39.32	1.6	40.11	1.36	0.7068
Sexo					
Niños	53.33%		46.91%		
Niñas	46.67%		53.09%		0.423
Enfermedades respiratorias					
No	64%		63.75%		
Sí	36%		36.25%		0.974
Valores séricos de cotínina (ng/dl)	0.19*	0.01	0.60*	0.04	0.000
Valores séricos de 3'-hidroxicotínina (ng/dl)	0.06*	0.008	0.19*	0.01	0.000
Valores séricos de cotínina	-1.91 [‡]	0.08	-0.67 [‡]	0.06	0.000
Valores séricos de 3'-hidroxicotínina	-3.13 [‡]	0.09	-1.79 [‡]	0.06	0.000

* Media aritmética

[‡] Media geométrica

Cuadro II
FACTORES EXPLICATIVOS DE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE COTININA Y 3'- HIDROXICOTININA EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS (ANÁLISIS ANIDADO EN LA ENCUESTA NACIONAL DE SALUD 2000, MÉXICO)

Variable	e ^{β*}	e ^{EE*}	e ^{IC95%*}	R ²
Cotinaína				
Valores séricos de cotinaína en adultos (ng/dl)	1.003	1.001	1.0005	1.005
Antecedente de fumar en el adulto				0.477
No	Ref.			
Sí	2.284	1.180	1.643	3.174
Género				
Hombres	Ref.			
Mujeres	1.136	1.109	-1.080	1.397
Índice de masa corporal en adultos	-1.001	1.007	-1.016	1.012
Género				
Niños	Ref.			
Niñas	1.017	1.106	-1.199	1.242
Edad niños (meses)	1.005	1.003	-1.002	1.013
Enfermedades respiratorias en niños				
No	Ref.			
Sí	1.109	1.109	-1.106	1.364
Constante	-9.412	1.396	-18.246	-4.854
3'-hidroxicotinaína				
Valores séricos de 3'-hidroxicotinaína en adultos (ng/dl)	1.004	1.004	-1.003	1.012
Antecedente de fumar en el adulto				0.493
No	Ref.			
Sí	3.080	1.192	2.172	4.362
Género				
Hombres	Ref.			
Mujeres	1.239	1.127	-1.023	1.573
Índice de masa corporal en adultos	-1.008	1.008	-1.024	1.008
Género				
Niños	Ref.			
Niñas	1.087	1.121	-1.154	1.367
Edad niños (meses)	1.005	1.003	-1.002	1.364
Enfermedades respiratorias en niños				
No	Ref.			
Sí	1.209	1.127	-1.046	1.531
Constante	-29.488	1.452	-61.620	-14.097

* El coeficiente, error estándar e intervalo de confianza se expresaron como el exponente de los valores absolutos correspondientes a los valores con base en el logaritmo natural de la variable dependiente, y se respetó el signo con el que resultó en el modelo de regresión lineal múltiple.

evaluar en sus pacientes la exposición al HTSM. Esta recomendación incluye la posible determinación de biomarcadores para determinar metabolitos de cotinaína en niños de padres fumadores, así como en niños con enfermedades del tracto respiratorio bajo.¹⁹ Los niños de menor edad constituyen el foco de preocupación cuando viven en hogares de padres fumadores porque la susceptibilidad a la exposición ambiental al humo de tabaco se comporta en relación inversa con la edad²⁰ y los menores se convierten en agentes vulnerables de

esta exposición prevenible. La exposición temprana al humo de tabaco predispone a una mayor susceptibilidad al hábito de fumar en la vida adulta, como ha sido demostrado en estudios de cohorte.²¹ Existen evidencias de que la proporción de nicotina absorbida durante la niñez como exposición de segunda mano está asociada con el subsecuente riesgo de tabaquismo en la adolescencia. De hecho, existen niños que absorben con mayor eficiencia los metabolitos de la nicotina, lo cual puede estar relacionado con factores fisiológicos tales

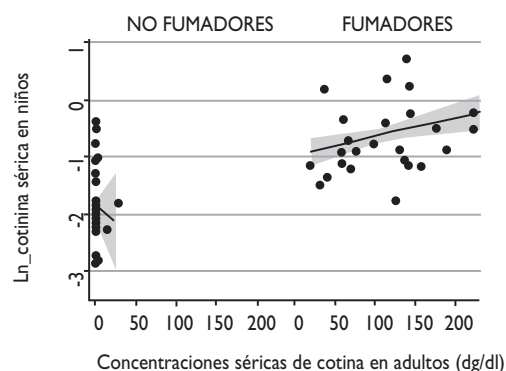


FIGURA 2. CORRELACIÓN DE COTÍNINA SÉRICA EN BINOMIOS PADRE-HIJO ESTRATIFICADOS POR TABAQUISMO EN LOS PADRES. ENCUESTA NACIONAL DE SALUD 2000, MÉXICO

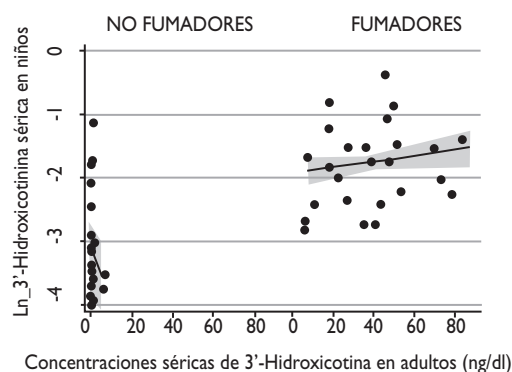


FIGURA 3. CORRELACIÓN DE 3-HIDROXICOTÍNINA SÉRICA EN BINOMIOS PADRE-HIJO ESTRATIFICADOS POR TABAQUISMO EN LOS PADRES. ENCUESTA NACIONAL DE SALUD 2000, MÉXICO

como la capacidad pulmonar.²² En el estudio de exposición pasiva al humo de tabaco en hogares mexicanos, el principal predictor de exposición fue el tabaquismo en alguno de los dos padres, en especial de la madre. Otros predictores que han sido referidos en la literatura científica además del tabaquismo materno son la edad menor de siete años y el bajo estrato socioeconómico de los padres; estas covariables se han correlacionado con concentraciones elevadas de metabolitos de cotínina.²³ En México, los niveles de exposición al HTSM se rela-

cionaron en forma inversa con la edad de los niños, lo cual resulta preocupante desde el punto de vista de la salud pública porque la exposición en niños se presenta desde la etapa intrauterina.

En países con elevada prevalencia de tabaquismo en adultos se documenta una correlación directa con los valores de los metabolitos de cotínina en niños en edad preescolar, lo que constituye una evidencia de la necesidad de una acción inmediata para prevenir dicha exposición y predisposición a una adicción temprana.²⁴ Estas evidencias deben considerarse en países como México donde, a pesar de la existencia de regulación para proteger contra el HTSM a personas no fumadoras, su impacto es muy limitado porque no existen pautas para respetar la reglamentación vigente y hay ausencia de cultura para la protección contra el HTSM.

Existen modelos probabilísticos que documentan una elevada comparabilidad y correlación de parámetros clínicos y ambientales que potencian el efecto dañino del HTSM. De manera especial, se han correlacionado marcadores ambientales tales como metabolitos con poder carcinógeno producidos por el humo del cigarrillo, partículas ambientales y monóxido de carbono, entre otros; todos ellos con estrecha asociación a metabolitos de cotínina en sangre, orina, saliva y pelo.²⁵

La utilización de biomarcadores de exposición al humo de tabaco ambiental, como la cuantificación de metabolitos de cotínina y 3'-hidroxicotínina en niños, se presenta como indicadores de exposición pasiva en sistemas de vigilancia epidemiológica y pueden coadyuvar a justificar regulaciones estrictas contra el tabaquismo no sólo en lugares públicos sino también en el hogar.²⁶ Se puede regular con la intención de proteger a los niños menores de 5 años que estén expuestos de manera involuntaria al humo de tabaco ambiental en su hogar, ya que a esta edad es el ambiente donde pasan la mayor parte del tiempo. La implementación de este tipo de medidas también debe estar acompañada de recursos económicos, humanos y tecnología *ad hoc* necesaria para medir de la manera más precisa la exposición al HTSM y aplicar las sanciones. Sin embargo, la regulación y aplicación de sanciones no es la única forma de disminuir la exposición de estos niños al HTSM, sino que debe de ir acompañada de un programa de educación a la población con el objetivo de que ésta tome conciencia de la importancia de proteger la salud de los niños. Con respecto al cumplimiento del reglamento en lugares públicos, tanto gubernamentales como privados, se deben aplicar las sanciones para que los administradores de este tipo de espacios respeten la regulación existente y de esta manera evitar la exposición al HTSM en la población.

En México, son escasos los antecedentes de cuantificación bioquímica de la exposición ambiental al humo de cigarrillo, de donde esta información es relevante porque justifica la necesidad de regulaciones más estrictas contra el consumo de tabaco. A este respecto, en algunas áreas geográficas de Europa del Este se cuantificaron los valores de cotinina en orina de niños menores de cuatro años y se correlacionaron con los valores encontrados en la madre y con el antecedente de tabaquismo en los padres. Aquellos niños en edad preescolar que acuden a la escuela presentan valores de cotinina significativamente menores a los de sus pares hijos de padres fumadores que se quedan en casa.²⁷ En este contexto, en un periodo de 14 años y utilizando los bancos de suero de las encuestas nacionales de salud y nutrición de EUA, se determinó la exposición ambiental al humo del cigarrillo mediante las cifras de cotinina sérica en un grupo de sujetos mayores de cuatro años de edad. Se pudo cuantificar una reducción de 70% en las concentraciones en los no fumadores durante ese periodo. La disminución se observó en todos los grupos de edad, género y grupo étnico y fue resultado de políticas y regulaciones severas contra el tabaquismo en ambientes públicos.²⁸ En la encuesta nacional de salud y nutrición aplicada en EUA hubo una buena correlación entre los valores de metabolitos de cotinina sérica y el informe de exposición al humo de segunda mano.²⁹ Los metabolitos de cotinina están presentes en concentraciones más elevadas en niños de padres fumadores y son significativamente mayores cuando las fumadoras son las madres en comparación con sus parejas masculinas.³⁰ Estos hallazgos son comparables al contexto de México, donde prevalece una exposición muy intensa en niños menores de cinco años.

La reproducibilidad de la autorreferencia de tabaquismo de los padres en casa es inconsistente. Existen evidencias de elevados niveles de exposición al humo de tabaco de segunda mano en niños que no concuerdan con el informe negativo de tabaquismo en casa por parte de los padres.³¹ Los datos disponibles comprueban una mayor exposición pasiva al humo de tabaco ambiental en niños de madres fumadoras en comparación con hogares donde el padre es el único fumador. El conocimiento que los padres puedan tener del impacto de su hábito sobre las concentraciones de metabolitos de cotinina en sus hijos puede ser un elemento de motivación para inhibir la exposición en casa.³² Por esa razón, en México se deben implementar estrategias de comunicación educativa para inhibir la exposición al HTSM en casa.

Empero, hoy en día es necesario llevar a cabo una mayor investigación clínica para determinar los grados

de exposición de segunda mano que biológicamente se traducen en daños a la salud entre niños y adolescentes. Lo anterior, a pesar de que el hecho de que la exposición al HTSM, por mínima que sea, produce daños que potencialmente son irreversibles, no admite dudas.

Síntomas respiratorios por exposición a tabaquismo de segunda mano

Los metabolitos de cotinina y los síntomas respiratorios del tracto inferior bajo son más cuantiosos en niños de padres fumadores³³ y la exposición pasiva a humo de tabaco ambiental en niños es un factor que causa inflamación de la mucosa respiratoria y, en consecuencia, predisposición a infecciones agudas y crónicas.³⁴ La exposición a humo de tabaco se acompaña de un riesgo elevado de infección por *Streptococcus pneumoniae* o por *Haemophilus influenzae*.³⁵ La rinitis alérgica es causa común de obstrucción nasal en la niñez; sin embargo, los niños de padres fumadores sufren obstrucción nasal sin padecer previamente rinitis alérgica.³⁶ El asma conlleva estrés oxidativo y se incrementa por exposición al humo de tabaco ambiental.³⁷ La exposición ambiental al humo de tabaco disminuye la función pulmonar y aumenta tanto la reactividad del tracto respiratorio como la frecuencia de exacerbaciones de asma. La exposición se relaciona no sólo con el hábito tabáquico y la intensidad de la exposición en los padres, sino también, de manera muy importante, con la exposición pasiva en ambientes públicos. Aun en niños de padres no fumadores pero que sufren periodos de exacerbación del asma, los valores de metabolitos de cotinina son significativamente más elevados.³⁸

De otro lado, el tabaquismo en las madres es el principal predictor significativamente asociado de sintomatología respiratoria en niños menores de un año.³⁹ De hecho, la frecuencia de sintomatología del tracto respiratorio en niños es directamente proporcional a la exposición al humo de tabaco ambiental. Sin embargo, existen algunos grupos étnicos con mayor predisposición y susceptibilidad a manifestarlos. A este respecto, se informó que entre niños de origen afroamericano con asma se han cuantificado valores mayores de metabolitos de cotinina sérica y en pelo, comparados con los que presentan niños blancos en las mismas circunstancias de exposición.⁴⁰ Estos grados de exposición encontrados en biomarcadores de niños y adultos no fumadores se correlacionan en forma significativa con los que se han hallado en el ambiente.

Efectos adversos en la salud materno-infantil

Mujeres embarazadas no fumadoras expuestas a humo de tabaco ambiental en casa y en ambientes públicos tuvieron productos con un menor peso al nacer y que en comparación con las no expuestas tuvo significancia diferente. El hecho de que la exposición ambiental a cigarrillo de segunda mano tiene un efecto sobre el peso al nacer constituye una evidencia para establecer regulaciones más severas que protejan a las mujeres embarazadas de los efectos adversos del tabaquismo pasivo.⁴¹

Se han cuantificado metabolitos de cotínina en líquido amniótico de madres fumadoras⁴² y existen informes de un incremento del riesgo de aborto espontáneo en mujeres sujetas a fertilización asistida y expuestas al humo de tabaco ambiental.⁴³ Al respecto, la placenta de las madres embarazadas fumadoras no constituye una barrera a la exposición a hidrocarburos aromáticos policíclicos, por lo que las conductas saludables durante el embarazo pueden disminuir en forma considerable la exposición a componentes carcinógenos.⁴⁴ La medición de biomarcadores con poder carcinógeno en niños, entre los que se encuentran el 4-(metilnitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona, provee importante información de los daños a la salud de la exposición ambiental al humo de cigarrillo desde una edad temprana e identifica a los sujetos que estarán en mayor riesgo de enfermedades neoplásicas en la vida adulta.⁴⁵ De hecho, estos metabolitos asociados a cáncer de pulmón se han cuantificado en niños de padres fumadores en poblaciones con alta exposición.⁴⁶

Otros efectos de la exposición a tabaquismo de segunda mano en niños

El antecedente de hábito tabáquico en los padres es un importante agente patógeno de exposición en sus hijos, quienes están en mayor predisposición de padecer úlceras duodenales y gástricas, esofagitis, así como reflujo gastroesofágico. En ese sentido, se ha documentado una concentración elevada de metabolitos de cotínina⁴⁷ en niños con padres fumadores y sintomatología gastroduodenal. Existen datos acerca de que la exposición ambiental al humo de tabaco en niños se asocia a déficit cognitivo.⁴⁸ Las altas concentraciones de metabolitos de cotínina en niños se correlacionan de modo inverso con las de ácido ascórbico sérico, con el consecuente impacto en la reducción de antioxidantes y el incremento en el riesgo de tener consecuencias adversas para la salud.⁴⁹ Existen claras evidencias de que el tabaquismo coadyuva a reducir los valores de antioxidantes en las madres y sus productos. La disminución de la concentración

total de antioxidantes en plasma puede ejercer un efecto negativo sobre los sistemas de protección antioxidante en los neonatos.⁵⁰ Se dispone de informes de exposición al humo de tabaco ambiental en niños asmáticos e incremento de plomo en sangre.⁵¹

El síndrome metabólico es un buen predictor de enfermedad coronaria y diabetes mellitus tipo II y a menudo emerge en la niñez. El tabaquismo contribuye a incrementar el riesgo de síndrome de resistencia a la insulina y existen evidencias recientes de que la exposición al humo ambiental de tabaco se asocia de manera independiente con el síndrome metabólico en la adolescencia. Ésta constituye una implicación de peso para la salud pública si se considera que obesidad y tabaquismo son causas prevenibles de enfermedades crónicas,⁵² y que este tipo de exposición es de alta prevalencia en México.

Conclusiones

Los niños mexicanos no están en posibilidades de revertir por sí mismos la exposición ambiental al humo de tabaco. Por esta razón, los padres deben garantizar que sus hijos vivan en ambientes libres de humo de cigarrillo. Cada país deberá tomar las acciones necesarias en el ámbito legislativo y normativo que prohíban el tabaquismo en espacios públicos y en el ambiente del hogar.

Las acciones de salud pública contra las exposiciones ambientales requieren cuatro pasos fundamentales: a) la detección de exposición conocida o sospecha de que cause enfermedad y el estudio que se presenta de exposición al HTSM en niños mexicanos es un ejemplo de ello; b) la valoración del riesgo en salud de la exposición. En relación con este punto, existen diversas evidencias epidemiológicas de los graves daños a la salud que el HTSM produce desde la etapa intrauterina; c) la implementación de una intervención contra la exposición. Esta consideración constituye una responsabilidad compartida entre el Estado, los investigadores y la sociedad civil; d) la valoración de que la intervención contra la exposición es efectiva. Sin duda, el diseño, operación y evaluación del impacto de las intervenciones contra el consumo de tabaco son una necesidad percibida en el ámbito de la salud pública. El hecho de otorgarle prioridad a estas estrategias depende del tamaño de la población afectada, de la importancia de los efectos en salud y de la disponibilidad de intervenciones costo-efectivas en contra de la exposición. Por esta razón, en países como México se debe hacer explícito el compromiso de combatir el tabaquismo en diversos ámbitos, entre ellos el gubernamental, el legislativo, el de producción de conocimiento y el que promueve la sociedad civil.

En EUA se monitorean 116 exposiciones ambientales mediante sistemas de vigilancia epidemiológica que incluyen los metabolitos de cotinina.⁵³ En México es necesario establecer estrategias modernas de monitoreo bioquímico de la exposición al HTSM en múltiples escenarios.

Se han sugerido diversas intervenciones para minimizar la exposición al HTS en el hogar; una de ellas es que los padres fumen fuera del hogar con la puerta cerrada.⁵⁴ Empero, estas acciones no brindan una protección total.⁵⁵

De manera tradicional, en los países desarrollados se han impuesto políticas para promover espacios públicos libres de humo de tabaco que han dado como resultado disminución en la prevalencia de consumo. Sin embargo, con los resultados de la importante exposición al HTSM que se observa en niños mexicanos menores de cinco años, es imprescindible establecer políticas contra el consumo de tabaco en los hogares. Es necesario llevar a cabo futuros estudios en México y en la región para evaluar el impacto de intervenciones que garanticen hogares y espacios públicos libres de humo de tabaco.

Referencias

1. Bono R, Vincenti M, Schiliro T, Traversi D, Pignata C, Scursatone E et al. Cotinine and N-(2-hydroxyethyl)valine as markers of passive exposure to tobacco smoke in children. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2005;15(1):66-73.
2. Willers S, Hein HO, Jansson L. Assessment of environmental tobacco smoke exposure: urinary cotinine concentrations in children are strongly associated with the house dust concentrations of nicotine at home. *Indoor Air* 2004;14(2):83-86.
3. Tutka P, Wielosz M, Zatoski W. Exposure to environmental tobacco smoke and children health. *Int J Occup Med Environ Health* 2002;15(4):325-335.
4. Scherer G, Kramer U, Meger-Kossien I, Riedel K, Heller WD, Link E et al. Determinants of children's exposure to environmental tobacco smoke (ETS): A study in Southern Germany. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2004;14(4):284-292.
5. Yoshioka F, Azuma E, Nakajima T, Hashimoto M, Toyoshima K, Hayashida M et al. Potential risk factors aggravating airway allergy aspects of involvement of airtight housing and passive smoking. *Nippon Koshu Eisei Zasshi* 2004;51(5):311-321.
6. Rauh VA, Whyatt RM, Garfinkel R, Andrews H, Hoepner L, Reyes A et al. Developmental effects of exposure to environmental tobacco smoke and material hardship among inner-city children. *Neurotoxicol Teratol* 2004;26(3):373-385.
7. Aligne CA, Moss ME, Auinger P, Weitzman M. Association of pediatric dental caries with passive smoking. *JAMA* 2003;289(10):1258-1264.
8. Preston AM, Rodríguez C, Rivera CE, Sahai H. Influence of environmental tobacco smoke on vitamin C status in children. *Am J Clin Nutr* 2003;77(1):167-172.
9. Perera FP, Tang D, Tu YH, Cruz LA, Borjas M, Bernert T et al. Biomarkers in maternal and newborn blood indicate heightened fetal susceptibility to procarcinogenic DNA damage. *Environ Health Perspect* 2004;112(10):1133-1136.
10. Mannino DM, Albalak R, Grosse S, Repace J. Second-hand smoke exposure and blood lead levels in U.S. children. *Epidemiology* 2003;14(6):719-727.
11. Dahlstrom A, Ebersjo C, Lundell B. Nicotine exposure in breastfed infants. *Acta Paediatr* 2004;93(6):810-816.
12. Ortega RM, Requejo AM, López-Sobaler AM, Navia B, Mena MC, Basabe B et al. Smoking and passive smoking as conditioners of folate status in young women. *J Am Coll Nutr* 2004;23(4):365-371.
13. El-Ansari W. Passive smoking in children: facts and public health implications. *East Mediterr Health J* 2002;8(1):74-87.
14. Reglamento sobre consumo de tabaco, ley general de salud. Diario Oficial de la Federación, 26 de julio del 2000.
15. Bernert JT, Jr, Turner WE, Pirkle JL, Sosnoff CS, Akins JR, Waldrep MK, Ann Q et al. Development and validation of sensitive method for determination of serum cotinine in smokers and nonsmokers by liquid chromatography/atmospheric pressure ionization tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 1997;43:2281-2291.
16. Bernert JT, Jr, McGuffey JE. Comparison of serum and salivary cotinine measurements by a sensitive high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry method as an indicator of exposure to tobacco smoke among smokers and nonsmokers. *J Anal Toxicol* 2000;24(5):333-339.
17. Instituto Nacional de Salud Pública, México [consultado 2007, marzo 27] Disponible en: <http://www.insp.mx/>
18. Matt G, Wahlgren D, Hovell M, Zakarian J, Bernert J, Meltzer S et al. Measuring environmental tobacco smoke exposure in infants and young children through urine cotinine and memory-based parental reports: empirical findings and discussion. *Tob Control* 1999;8:282-289.
19. Groner JA, Hoshaw-Woodard S, Koren G, Klein J, Castile R. Screening for children's exposure to environmental tobacco smoke in a pediatric primary care setting. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159(5):450-455.
20. Groner J, Wadwa P, Hoshaw-Woodard S, Hayes J, Klein J, Koren G et al. Active and passive tobacco smoke exposure: a comparison of maternal and child hair cotinine levels. *Nicotine Tob Res* 2004;6(5):789-795.
21. Fidler JA, Wardle J, Brodersen NH, Jarvis MJ, West R. Vulnerability to smoking after trying a single cigarette can lie dormant for three years or more. *Tob Control* 2006;15(3):205-209.
22. Becklake MR, Ghezzo H, Ernst P. Childhood predictors of smoking in adolescence: a follow-up study of Montreal schoolchildren. *CMAJ* 2005;173(4):377-379.
23. Delpisheh A, Kelly Y, Brabin BJ. Passive cigarette smoke exposure in primary school children in Liverpool. *Public Health* 2006;120(1):65-69.
24. Vardavas CI, Tzatzarakis MN, Tsatsakis AM, Athanasopoulos D, Balomenaki E, Linardakis MK et al. Biomarkers of passive smoking among Greek preschool children. *Eur J Pediatr* 2006;165(12):891-896.
25. Repace J, Al-Delaimy WK, Bernert JT. Correlating atmospheric and biological markers in studies of secondhand tobacco smoke exposure and dose in children and adults. *J Occup Environ Med* 2006;48(2):181-194.
26. Matt GE, Quintana PJ, Liles S, Hovell MF, Zakarian JM, Jacob P et al. Evaluation of urinary trans-3'-hydroxycotinine as a biomarker of children's environmental tobacco smoke exposure. *Biomarkers* 2006;11(6):507-523.
27. Dostal M, Milcova A, Binkova B, Nozicka J, Kotesovec F, Topinka J et al. Parental smoking and exposure of pre-school children to tobacco smoke. *Cas Lek Cesk* 2006;145(4):313-321.
28. Pirkle JL, Bernert JT, Caudill SP, Sosnoff CS, Pechacek TF. Trends in the exposure of nonsmokers in the U.S. population to secondhand smoke: 1988-2002. *Environ Health Perspect* 2006;114(6):853-858.
29. Wilkinson JD, Arheart KL, Lee DJ. Accuracy of parental reporting of secondhand smoke exposure: The National Health and Nutrition Examination Survey III. *Nicotine Tob Res* 2006;8(4):591-597.
30. Thaqi A, Franke K, Merkel G, Wichmann HE, Heinrich J. Biomarkers of exposure to passive smoking of school children: frequency and determinants. *Indoor Air* 2005;15(5):302-310.
31. Boyaci H, Etiler N, Duman C, Basyigit I, Pala A. Environmental tobacco smoke exposure in school children: parent report and urine cotinine measures. *Pediatr Int* 2006;48(4):382-389.

32. Ino T, Shibuya T, Saito K, Ohshima J, Okada R. A passive smoking screening program for children. *Prev Med* 2006;42(6):427-429.
33. Krzywiecka M, Obuchowicz A, Bukowska C, Wielkoszynski T, Swietochowska-Chechlińska A, Kula-Gradzki J. Evaluation of infants and younger children passive smoking at home and prevalence of their lower respiratory tract infectious. *Przegl Lek* 2006;63(10):827-830.
34. Keskinoglu P, Cimrin D, Aksakoglu G. Relationships between cotinine, lower respiratory tract infection, and eosinophil cationic protein in children. *Eur J Pediatr* 2007;166(5):455-459.
35. Greenberg D, Givon-Lavi N, Broides A, Blancovich I, Peled N, Dagan R. The contribution of smoking and exposure to tobacco smoke to *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* carriage in children and their mothers. *Clin Infect Dis* 2006;42(7):897-903.
36. De S, Fenton JE, Jones AS, Clarke RW. Passive smoking, allergic rhinitis and nasal obstruction in children. *J Laryngol Otol* 2005;119(12):955-957.
37. Leem JH, Kim JH, Lee KH, Hong Y, Lee KH, Kang D et al. Asthma attack associated with oxidative stress by exposure to ETS and PAH. *J Asthma* 2005;42(6):463-467.
38. Olivieri M, Bodini A, Peroni DG, Costella S, Pacifici R, Piacentini GL et al. Passive smoking in asthmatic children: effect of a "smoke-free house" measured by urinary cotinine levels. *Allergy Asthma Proc* 2006;27(4):350-353.
39. Noakes P, Taylor A, Hale J, Breckler L, Richmond P, Devadason SG et al. The effects of maternal smoking on early mucosal immunity and sensitization at 12 months of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18(2):118-127.
40. Wilson SE, Kahn RS, Khoury J, Lanphear BP. The role of air nicotine in explaining racial differences in cotinine among tobacco-exposed children. *Chest* 2007;131(3):856-862.
41. Hegaard HK, Kjaergaard H, Moller LF, Wachmann H, Ottesen B. The effect of environmental tobacco smoke during pregnancy on birth weight. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85(6):675-681.
42. Tyrpien K, Wielkoszynski T, Kowalska M, Manka G, Dobosz C. Assessment of occurrence frequency of cotinine and trans-3'-hydroxycotinine in chosen body fluid samples. *Przegl Lek* 2006;63(10):897-899.
43. Meeker JD, Missmer SA, Cramer DW, Hauser R. Maternal exposure to second-hand tobacco smoke and pregnancy outcome among couples undergoing assisted reproduction. *Hum Reprod* 2007;22(2):337-345.
44. Piekoszewski W, Florek E, Breborowicz GH. Tobacco smoking as a source of exposure of pregnant women and newborn on polycyclic aromatic hydrocarbons. *Przegl Lek* 2006;63(10):916-921.
45. Hecht SS, Carmella SG, Le KA, Murphy SE, Boettcher AJ, et al. 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol and its glucuronides in the urine of infants exposed to environmental tobacco smoke. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(5):988-992.
46. Stepanov I, Hecht SS, Duca G, Mardari I. Uptake of the tobacco-specific lung carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone by Moldovan children. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(1):7-11.
47. Wielkoszynski T, Kalita B, Paluch M, Opara M, Pluszczyk M, Obuchowicz A et al. The assessment of urinary nicotine metabolites concentration in children and teenagers with oesophagitis. *Przegl Lek* 2006;63(10):911-913.
48. Yolton K, Dietrich K, Auinger P, Lanphear BP, Hornung R. Exposure to environmental tobacco smoke and cognitive abilities among U.S. children and adolescents. *Environ Health Perspect* 2005;113(1):98-103.
49. Preston AM, Rodríguez C, Rivera CE. Plasma ascorbate in a population of children: influence of age, gender, vitamin C intake, BMI and smoke exposure. *PR Health Sci J* 2006;25(2):137-142.
50. Chelchowska M, Laskowska-Klita T, Leibschan J. Total radical trapping antioxidants parameters on plasma in smoking and non-smoking matched maternal-cord pairs. *Przegl Lek* 2004;61(10):1101-1103.
51. Willers S, Gerhardsson L, Lundh T. Environmental tobacco smoke (ETS) exposure in children with asthma: relation between lead and cadmium, and cotinine concentrations in urine. *Respir Med* 2005;99(12):1521-1527.
52. Weitzman M, Cook S, Auinger P, Florin TA, Daniels S, Nguyen M et al. Tobacco smoke exposure is associated with the metabolic syndrome in adolescents. *Circulation* 2005;112(6):862-869.
53. Pirkle JL, Osterloh J, Needham LL, Sampson EJ. National exposure measurements for decisions to protect public health from environmental exposures. *Int J Hyg Environ Health* 2005;208(1-2):1-5.
54. Johansson A, Hermansson G, Ludvigsson J. How should parents protect their children from environmental tobacco-smoke exposure in the home? *Pediatrics* 2004;113(4):e291-295.
55. Matt GE, Quintana PJ, Hovell MF, Bernert JT, Song S, Novianti N et al. Households contaminated by environmental tobacco smoke: sources of infant exposures. *Tob Control* 2004;13(1):29-37.