

Prevalencia de enfermedades respiratorias en el primer año de vida en hijos de madres que fumaron durante el embarazo

JAVIER MALLOL V.*, ELARD KOCH C.**, NINOSKA CARO V.***,
FERNANDO SEMPETEGUI G.* y RICARDO MADRID H.*

Prevalence of respiratory illnesses in infants whose mothers smoked tobacco during pregnancy

This study assessed the effect of maternal tobacco smoking during pregnancy on their infants' respiratory health during the first year of life in a random sample of 184 mother-infant binomials. Data were analyzed using chi square test for proportions and multivariate logistic regression adjusting for covariates. Infants exposed to maternal smoking during pregnancy had a significantly higher risk of suffering from wheezing ($p < 0.01$), acute respiratory illnesses ($p < 0.01$) and admissions due to pneumonia ($p < 0.05$) during their first year of life than non-exposed infants. Accordingly to what has been described in developed countries, in this sample from a low socioeconomic status population, active maternal tobacco smoking during pregnancy significantly increased infants' susceptibility for suffering from wheezing, acute respiratory illnesses and hospital admissions due to pneumonia during the first year of life.

Key words: Tobacco, pregnancy, wheezing, pneumonia, infants.

Resumen

Este estudio evaluó el efecto del tabaquismo materno durante el embarazo sobre la salud respiratoria de sus lactantes durante el primer año de vida, en 184 binomios madre-hijo. El análisis se realizó mediante chi cuadrado para proporciones y regresión logística multivariada ajustando para covariables. Los hijos de madres que fumaron durante el embarazo tuvieron un riesgo significativamente mayor de sufrir de bronquitis obstructiva ($p < 0,01$), de enfermedades respiratorias agudas en general ($p < 0,01$) y de hospitalización por neumonía ($p < 0,05$), en comparación con los hijos de madres que no fumaron durante el embarazo. Concordantemente con lo descrito en países desarrollados, en esta muestra proveniente de una población de bajos recursos socioeconómicos, el tabaquismo materno durante el embarazo aumentó significativamente la susceptibilidad de los lactantes para sufrir de bronquitis obstructivas, enfermedades respiratorias agudas y de hospitalizaciones por neumonía en su primer año de vida.

Palabras clave: Tabaco, embarazo, sibilancias, neumonía, lactantes.

* Departamento de Medicina Respiratoria Infantil, Hospital CRS El Pino, Universidad de Santiago de Chile, Santiago, Chile.

** División de Epidemiología, Escuela de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad de Chile (Beca Doctoral MECESUP UCH-0219).

*** Residente de 3^{er} año de Pediatría, Universidad de Santiago de Chile.

Introducción

El tabaquismo durante el embarazo, tanto activo como pasivo, es un factor de alto riesgo para la salud de la madre y del niño en gestación¹. Además de la morbilidad y mortalidad por cáncer, enfermedades cardiovasculares y pulmonares en la madre, el tabaquismo está asociado con una mayor proporción de placenta previa, aborto y parto prematuro, entre otras. La exposición al humo de tabaco durante el embarazo tiene un efecto demostrado sobre la salud del recién nacido (RN), destacando el menor peso, mayor probabilidad de problemas respiratorios en el período de RN, y prematuridad. También existe amplia evidencia que relaciona la exposición prenatal y postnatal al tabaco con un crecimiento pulmonar disminuido^{2,3}, incidencia aumentada de infecciones respiratorias^{4,5} hospitalizaciones por enfermedades respiratorias^{6,7}, muerte súbita⁸, y asma en la niñez^{1-3,9,10}. Aparte de los efectos sobre la salud de los niños, cabe mencionar los altos costos de salud neonatal directamente atribuibles al tabaquismo materno durante el embarazo que en EE.UU. alcanzan los 227 millones de dólares por año¹¹.

En nuestra búsqueda bibliográfica no logramos encontrar referencias de trabajos de investigación nacionales, ni regionales, directamente relacionados con el tema de este estudio. El objetivo de este trabajo fue determinar el efecto del tabaquismo materno durante el embarazo sobre la salud respiratoria del niño durante el primer año de vida.

Método

Este estudio se realizó en el hospital El Pino, el cual cubre la atención de pacientes de las comunas de San Bernardo y El Bosque y en cuya maternidad se atienden cerca de 3.800 partos anuales. La población asignada a nuestro hospital es de bajos recursos socioeconómicos (MIDEPLAN, División Social, CASEN www.mideplan.cl/casen).

En una primera etapa, cuatrocientas de estas madres fueron aleatoriamente seleccionadas para responder un cuestionario con preguntas relativas al tabaquismo activo y pasivo dirigido en especial a tabaquismo durante el embarazo. Todas ellas fueron entrevistadas por un médico pediatra durante los primeros días del período de post-parto en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital CRS El Pino. Posteriormente, un año después (a finales del año

2004), una muestra de ellas conformada por 184 madres (que fumaron o no durante el embarazo) y obtenida mediante método aleatorio simple, fue entrevistada para determinar algunos aspectos de la salud respiratoria de sus hijos durante el primer año de vida y constituyen la muestra de binomios madre-hijo/hija del presente estudio.

Las madres fueron encuestadas cuando sus hijos cumplieron 1 año de edad mediante un cuestionario con preguntas relacionadas con edad materna, paridad y atopia familiar, además de aquellas acerca de tabaquismo materno durante el embarazo (¿fumó en el embarazo?), tabaquismo materno actual (¿fuma actualmente?), exposición al humo de tabaco intradomiciliario (¿fuman las otras personas que viven en su casa?) y otras preguntas relativas a la ocurrencia de cuadros respiratorios altos (resfriados, faringitis, laringitis); bajos (bronquitis obstructiva y neumonía), y también respecto a la necesidad de consultas de urgencia u hospitalizaciones debido a causas respiratorias durante el primer año de vida de sus hijos o hijas.

Este estudio se realizó con la autorización del Comité de Ética del Hospital El Pino y con el consentimiento informado de las madres participantes.

Análisis

Se realizó un análisis descriptivo de las variables estudiadas para toda la muestra y los resultados se expresaron como porcentajes e intervalos de confianza del 95%. Las proporciones de respuestas positivas entre lactantes expuestos y no expuestos a tabaco durante el embarazo se compararon mediante prueba de χ^2 . Los *odds ratios* (OR), como indicadores de riesgo con intervalos de confianza de 95%, fueron calculadas empleando regresión logística multivariada para evaluar la independencia del efecto de fumar durante el embarazo sobre la incidencia de bronquitis obstructivas (SBO), enfermedades respiratorias (ER) agudas, hospitalización por ER y por neumonía (BN), ajustando por antecedentes de atopia familiar (asma, rinitis y dermatitis alérgica), edad materna, paridad, duración de lactancia materna exclusiva (LME), tabaquismo intradomiciliario, cantidad de cigarrillos fumados/día en el hogar y tabaquismo materno actual.

Para todas las pruebas se consideró un error alfa del 5% ($p < 0,05$) como nivel de significación estadística. El análisis se realizó a través de software SPSS 8.0 y STATS 1.1 en plataforma PC.

Resultados

Los indicadores de morbilidad respiratoria y la prevalencia de los factores estudiados para los lactantes de los 184 binomios madre-hijo/hija que participaron en el estudio se presentan en la Tabla 1. El SBO (uno o más episodios) fue la ER más frecuentemente reportada por la madre (69,6%) en sus lactantes durante el primer año de vida. Del total de hospitalizaciones por ER un 50,0% fue por BN.

Análisis univariado y comparación de proporciones. El antecedente de atopia familiar estuvo presente en el 57,7% de la muestra estudiada y se asoció a mayor riesgo de SBO (OR = 2,13 IC95% 1,42-4,04 $p < 0,01$) en el análisis univariado. El 98,3% de los lactantes recibieron LME por un tiempo que varió entre 1 y 4 meses, con una duración media de $2,7 \pm 1,0$ meses. Hubo una asociación significativa entre un menor tiempo de LME con hospitalización por ER ($\chi^2 = 13,66$; $p < 0,01$) y con un mayor número de consultas de urgencia por problemas respiratorios ($\chi^2 = 15,50$; $p = 0,05$), independientemente de la exposición a tabaco. La presencia de tabaquismo intrafamiliar se asoció a un mayor número de episodios de SBO diagnosticados durante el período de seguimiento ($\chi^2 = 13,07$; $p < 0,05$). El tabaquismo materno postnatal se asoció significativamente a un mayor riesgo de hospitalización por BN (OR = 5,9 IC95% 1,1-31,4; $p < 0,05$). Las proporciones de respuestas positivas a las distintas variables estudiadas para lactantes expuestos y no expuestos a tabaquismo materno durante el embarazo se presentan en la Tabla 2.

Un 19,1% de las madres que fumaron durante el embarazo relató haber dejado de fumar durante el período de seguimiento post-parto. El tabaquismo intrafamiliar fue significativamente más frecuente en el grupo de madres que fumaron en el embarazo (76,6%) y con un número significativamente mayor de personas que fuman dentro del hogar (Tabla 2). La exposición pasiva de las embarazadas al humo de tabaco intradomiciliario y el tabaquismo materno postnatal también se asociaron significativamente a una mayor prevalencia de episodios de bronquitis obstructiva (SBO) en el primer año de vida ($p < 0,02$).

Análisis multivariado. El resultado del análisis de regresión logística multivariado (en sus tres bloques: univariado, ajustado, y sobreajustado por tabaquismo materno actual), sus OR e IC95%, las covariadas de ajuste y la significación estadística, se muestran en la Tabla 3. Después de ajustar la regresión logística por las covariadas mencionadas anteriormente, se encontró que solamente el tabaquismo materno durante el embarazo, se asociaba significativamente con un mayor riesgo de que los lactantes expuestos sufrieran de SBO, ER y hospitalizaciones por BN durante su primer año de vida.

Al ajustar por tabaquismo materno actual (madre que fumó durante el primer año postparto), las asociaciones con ER y hospitalizaciones por BN se perdieron y solamente persistió la asociación significativa entre tabaquismo materno durante el primer trimestre de embarazo y SBO. Como se aprecia en la Tabla 3, el análisis es consistente y sensitivo, observándose la tendencia a la disminución de los OR lo cual equivale a

Tabla 1. Prevalencia de enfermedades respiratorias y de otros factores estudiados durante el primer año de vida en los 184 lactantes del estudio

Variables	(%)	IC 95%
SBO	70,8	63,6 - 77,2
BN	21,4	15,7 - 28,1
Infección respiratoria aguda alta	34,2	27,2 - 41,4
Laringitis obstructiva	2,7	1,0 - 6,3
Hospitalización por ER	7,1	3,8 - 11,9
Hospitalización por BN	3,8	1,6 - 7,7
Antecedentes familiares de asma	25,8	19,6 - 32,8
Antecedentes familiares de rinitis	12,6	8,2 - 18,3
Antecedentes familiares de dermatitis alérgica	32,4	25,6 - 39,7
Madre fumadora actual	31,3	24,6 - 38,6
Exposición pasiva a humo de tabaco intradomiciliario	58,8	51,2 - 66,0

SBO: Síndrome bronquial obstructivo; BN: Neumonía; ER: Enfermedades respiratorias.

Tabla 2. Características diferenciales (proporciones) de los lactantes del estudio de acuerdo a si estuvieron expuestos (n = 49) o no expuestos (n = 135) a tabaquismo materno durante el embarazo

Antecedentes referidos al primer año de vida	Tabaquismo durante Embarazo	
	Expuestos (n = 49) %	No Expuestos (n = 135) %
SBO (uno o más episodios en el 1 ^{er} año de vida)	82,6	71,8
BN (uno o más episodios 1 ^{er} año de vida)	25,5 *	20,0
IRA alta (resfriados, faringitis, amigdalitis)	36,2	33,3
Laringitis aguda	2,1	2,9
Hospitalización por ER	17,4 *	3,7
Hospitalización por BN	10,6 *	1,5
Antecedentes familiares de asma	31,9	23,7
Antecedentes familiares de rinitis alérgica	17,0	11,1
Antecedentes familiares de dermatitis alérgica	31,9	32,6
Lactancia materna	97,8	98,5
Madre fumadora actual	80,9 *	14,1
Presencia de familiares que fuman en el hogar	76,6 *	52,6

SBO: Síndrome bronquial obstructivo; BN: Neumonía;
IRA: Infección respiratoria aguda; ER: Enfermedades respiratorias.

* p < 0,01

Tabla 3. Asociación de tabaquismo materno durante el embarazo y enfermedades respiratorias en sus lactantes en el primer año de vida. Análisis de regresión logística

Lactantes n = 184	Odds Ratio (Intervalo de Confianza 95%)				
	Crudo (univariado)		Ajustado [†]		Ajuste adicional por fumar post-embarazo
Enfermedad Respiratoria (ER)					
Fumar durante embarazo ^{††}	4,31	(1,45-12,84)**	3,3	(1,06-10,3)*	2,65 (0,72-9,72)
Trimestre 1	4,02	(1,35-12,0)*	3,16	(1,02-9,84)*	2,49 (0,69-9,03)
Trimestre 2	2,55	(0,72-8,98)	2,01	(0,54-7,4)	1,2 (0,27-5,33)
Trimestre 3	8,0	(1,05-61,5)*	6,63	(0,83-52,7)	4,8 (0,54-43,9)
Bronquitis Obstructiva (SBO)					
Fumar durante embarazo ^{††}	6,47	(2,57-16,3)**	5,69	(2,16-15,0)**	3,54 (1,17-10,7)*
Trimestre 1	5,97	(2,37-15,0)**	5,28	(2,01-13,8)**	3,13 (1,05-9,29)*
Trimestre 2	4,1	(1,34-12,5)*	3,54	(1,10-11,4)*	2,57 (0,71-9,33)
Trimestre 3	8,45	(1,92-37,3)**	6,75	(1,47-30,9)**	5,23 (1,03-26,6)*
Neumonía (BN)					
Fumar durante embarazo ^{††}	1,58	(0,75-3,36)	1,45	(0,64-3,28)	1,67 (0,57-4,85)
Trimestre 1	1,48	(0,69-3,18)	1,34	(0,58-3,07)	1,44 (0,51-4,08)
Trimestre 2	1,61	(0,64-4,05)	1,75	(0,66-4,63)	1,97 (0,62-6,31)
Trimestre 3	1,86	(0,73-4,74)	1,99	(0,74-5,41)	2,37 (0,72-7,95)
Hospitalización por BN					
Fumar durante embarazo ^{††}	4,05	(1,51-43,1)*	5,48	(0,73-40,9)	3,62 (0,31-42,5)
Trimestre 1	4,43	(0,95-20,6)	3,44	(0,46-25,7)	1,98 (0,20-19,7)
Trimestre 2	2,61	(0,48-14,2)	2,12	(0,25-17,8)	0,97 (0,09-11,0)
Trimestre 3	2,89	(0,53-15,8)	2,05	(0,24-17,3)	0,92 (0,08-10,5)

Odds Ratio ajustado por edad materna (años), edad del lactante (meses); antecedentes familiares de atopia, asma, rinitis y/o eczema; lactancia materna (presencia o ausencia); duración de lactancia materna (0 a 9 meses), presencia de familiares que fuman dentro del hogar y cantidad de cigarrillos fumados dentro del hogar > 10 cigarrillos/día (1 ó más personas que fuman excluyendo la madre).

^{††} Presencia del hábito de fumar en cualquier trimestre durante el curso del embarazo.

*p < 0,05; **p < 0,01

la disminución de efecto en los sucesivos bloques de variables a medida que éstas se van agregando durante el procedimiento de ajuste.

Discusión

Este estudio demuestra que los lactantes de madres que fumaron durante el embarazo, tienen un riesgo significativamente mayor de sufrir bronquitis obstructivas, BN y hospitalizaciones por ER durante su primer año de vida. El mayor riesgo para los problemas respiratorios descritos parece quedar establecido precozmente en el primer trimestre de la gestación.

Los estudios en países desarrollados demuestran claramente que el tabaquismo durante el embarazo, y también postnatal, se asocia posteriormente, en el período de lactante, niñez y adolescencia, con un elevado riesgo de sibilancias, infecciones respiratorias bajas, hospitalizaciones por enfermedades respiratorias, asma, hiperreactividad bronquial y déficit de la función pulmonar, entre otras^{1,3,9,10,12,13}. Pero además, es probable que los efectos de la exposición al tabaco en las etapas iniciales de la vida persistan por mucho tiempo, proporcionando la base para las enfermedades pulmonares relacionadas con el tabaco en la adultez¹⁴.

Los mecanismos biológicos responsables de los efectos del tabaquismo materno prenatal sobre la estructura, función e inmunidad del sistema respiratorio del niño en gestación son desconocidos. La nicotina cruza la placenta y actúa sobre los receptores nicotínicos que están presentes en una amplia gama de células pulmonares durante el período prenatal y se cree que esta exposición sería la responsable de la disminución del calibre de la vía aérea, lo cual explicaría al menos en parte, por qué estos niños son más susceptibles a presentar mayor obstrucción bronquial frente a irritantes respiratorios^{3,4}. Además, las alteraciones en el control ventilatorio inducidas por la exposición prenatal a nicotina podrían explicar la asociación encontrada entre tabaquismo en embarazo y muerte súbita^{2,8,10}. En lactantes fallecidos por muerte súbita, se ha encontrado que en aquellos cuyas madres fumaron durante el embarazo, la distancia entre los puntos de unión alveolar-bronquial era significativamente mayor en los expuestos solamente *in utero*, pero no en aquellos lactantes que estuvieron expuestos únicamente a tabaco postnatal¹⁵. Esto sugiere que el tabaquismo durante el embarazo también puede causar una función bronquial anormal debido a una reducción de las fuerzas que

se oponen al estrechamiento de la vía aérea (tracción elástica). Lo anterior podría explicar, al menos en parte, el alto riesgo de SBO durante el primer año de vida en lactantes cuyas madres fumaron en el primer trimestre del embarazo.

En el presente estudio, los hijos cuyas madres fumaron durante la gestación presentaron mayor riesgo de ER y de hospitalización por BN lo cual se mantuvo en forma independiente de los ajustes al modelo de regresión, incluyendo el tabaquismo intradomiciliario y tabaquismo materno durante el año de seguimiento. Sin embargo, lo anterior debe interpretarse en el contexto de que el 81% de las madres que fumaron en el embarazo siguieron fumando durante el primer año de vida de sus hijos y que el 78% de esos niños estuvo expuesto a humo de tabaco intradomiciliario. En esos lactantes, el riesgo de hospitalización por BN se potenció claramente cuando las madres continuaban fumando luego del parto. Todo lo anterior sugiere que en este grupo de niños de una población de bajos recursos socioeconómicos, el tabaquismo materno pre y postnatal es un importante factor de riesgo, potencialmente prevenible, para SBO y BN, dos de las más importantes causas de morbimortalidad por enfermedades respiratorias en el primer año de vida en los países en desarrollo.

Al igual que lo descrito por otros autores⁴⁻⁷, nuestro estudio demuestra que las hospitalizaciones y consultas de emergencia por infecciones respiratorias son más frecuentes en lactantes cuyas madres fumaron en el embarazo, lo cual sugiere que el efecto del tabaco en el pulmón fetal podría alterar no solamente su desarrollo estructural sino también la respuesta inmune frente a infecciones, por lo menos durante los primeros años de vida. Ha sido demostrado que los niños expuestos a tabaco intradomiciliario tienen el doble de riesgo de tener una infección seria del tracto respiratorio bajo en los primeros años de vida⁵, lo cual coincide con el hallazgo de este estudio de un mayor riesgo de hospitalización por BN en los lactantes expuestos. El aumento de la susceptibilidad de preescolares y escolares a infecciones respiratorias, inducido por el tabaquismo materno, es muy relevante en términos de salud pública, puesto que los niños con mayor riesgo de infecciones pueden ser también más susceptibles a los efectos del tabaco activo o pasivo, y a otros riesgos ambientales. Las infecciones respiratorias también aumentan la demanda de atención médica tanto en términos de consultas ambulatorias como de hospitalizaciones, causando además ausentismo escolar y marcados trastornos en la calidad de vida de

los pacientes y sus familias^{1,4}. Aunque lo anterior puede representar el resultado del efecto directo y sostenido del tabaco sobre el sistema respiratorio de los lactantes y niños expuestos involuntariamente en el período postnatal, el tabaquismo durante el embarazo representa un alto riesgo adicional para una mayor mortalidad por enfermedades respiratorias en lactantes excluyendo las condiciones asociadas a prematuridad⁸.

En varios de los estudios realizados en países desarrollados se ha encontrado que la asociación con sibilancias, asma y alteración de la función pulmonar ocurre principalmente en asociación con el tabaquismo durante el embarazo^{2,13,16-23}. En nuestro estudio, considerando las diferencias metodológicas y poblacionales, también encontramos que el tabaquismo materno durante el embarazo se asoció principalmente con SBO durante el primer año de vida en los lactantes expuestos. Aunque las características socioeconómicas de la muestra estudiada (bajo nivel socioeconómico) podrían limitar el alcance de los resultados de este estudio a otras poblaciones, esto aparece como improbable, en especial atendiendo a la evidencia proveniente de países desarrollados, altamente concordante con nuestros hallazgos, sugiriendo que el daño producido por el tabaquismo durante el embarazo afecta transversalmente a poblaciones de distintos niveles socioeconómicos y culturales.

La alta prevalencia de tabaquismo en el embarazo y los importantes efectos del tabaco en la salud respiratoria de los lactantes durante su primer año de vida en el grupo estudiado, sugieren la necesidad imperiosa de implementar programas efectivos antitabaco de extensión nacional, de tal manera que alcancen a los sectores poblacionales más vulnerables como parecen ser las mujeres en edad fértil.

Conclusiones

Este estudio demuestra que fumar en el embarazo, especialmente en el primer trimestre, afecta seriamente la salud respiratoria de los lactantes durante su primer año de vida, exponiéndolos a un mayor riesgo de SBO, BN, y hospitalizaciones por ER.

Bibliografía

- 1.- Surgeon General's Report 2004. Health consequences of smoking. Executive summary. www.cdc.gov/TOBACCO/sgr/sgr_2004/index.htm (acceso: 3 Dic 2006).
- 2.- FAUROUX B. Smoking, fetal pulmonary development and lung disease in children. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2003; 32: S17-S22.
- 3.- DIFRANZA J R, ALIGNÉ C A, WEITZMAN M. Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure and children's health. *Pediatrics* 2004; 113: 1007-15.
- 4.- JEDRYCHOWSKI W, FLAK E. Maternal smoking during pregnancy and postnatal exposure to environmental tobacco smoke as predisposition factors to acute respiratory infections. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 302-6.
- 5.- LI J S M, PEAT J K, XUAN W, BERRY G. Meta-analysis on the association between environmental tobacco smoke (ETS) exposure and the prevalence of lower respiratory tract infection in early childhood. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 5-13.
- 6.- CHEN Y, LI W, YU S. Influence of passive smoking on admissions for respiratory illness in early childhood. *BMJ* 1986; 293: 303-6.
- 7.- ANDERSON L J, PARKER R A, STRIKAS R A, FARRAR J A, GANGAROSA E J, KEYSERLING H, et al. Day-care center attendance and hospitalization for lower respiratory tract illness. *Pediatrics* 1988; 82: 3008.
- 8.- MALLOY M H, KLEINMAN J C, LAND G H, SCHRAMM W F. The association of maternal smoking with age and cause of infant death. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 46-55.
- 9.- MAGNUSSON L L, OLESEN A B, WENNBORG H, OLSEN J. Wheezing, asthma, hayfever, and atopic eczema in childhood following exposure to tobacco smoke in fetal life. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1550-6.
- 10.- HOFHUIS W, DE JONGSTE J C, MERKUS P J. Adverse health effects of prenatal and postnatal tobacco smoke exposure on children. *Arch Dis Child* 2003; 88: 1086-90.
- 11.- Department of Health and Human Services (HHS, USA), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Health and economic impact: smoking cessation for pregnant women. www.cdc.gov/tobacco/econom.htm (acceso: 3 Diciembre 2006).
- 12.- LANNERO E, WICKMAN M, PERSHAGEN G, NORDVALL L. Maternal smoking during pregnancy increases the risk of recurrent wheezing during the first years of life (BAMSE). *Respir Res* 2006 5; 7: 3.
- 13.- MORGAN W J. Maternal smoking and infant lung function: further evidence for an in utero effect. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 689-90.
- 14.- LE SOUEF P N. Pediatric origins of adult lung diseases. Tobacco related lung diseases begin in childhood. *Thorax* 2000; 55: 1063-7.
- 15.- ELLIOT J G, CARROLL N G, JAMES A L, ROBINSON P J. Airway alveolar attachment points and exposure to cigarette smoke in utero. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 45-9.
- 16.- GILLILAND F D, BERHANE K, MCCONNELL R, GAUDERMAN W J, VORA H, RAPPAPORT E, et al. Maternal smoking during pregnancy, environmental tobacco smoke exposure and childhood lung function. *Thorax* 2000; 55: 271-6.
- 17.- LI Y F, GILLILAND F D, BERHANE K, MCCONNELL R, GAUDERMAN W J, RAPPAPORT E B, et al. Effects of in utero and environmental tobacco smoke exposure on lung function in boys and girls with and without asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2097-104.

- 18.- GILLILAND F D, BERHANE K, LI Y F, RAPPAPORT E B, PETERS J M. Effects of early onset asthma and in utero exposure to maternal smoking on childhood lung function. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 917-24.
- 19.- CUNNINGHAM J, DOCKERY D W, SPEIZER F E. Maternal smoking during pregnancy as a predictor of lung function in children. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1139-52.
- 20.- STICK S M, BURTON P R, GURRIN L, SLY P D, LESOUEF P N. Effects of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma on respiratory function in newborn infants. *Lancet* 1996; 348: 1060-4.
- 21.- DEZATEUX C, STOCKS J, DUNDAS I, FLETCHER M E. Impaired airway function and wheezing in infancy: the influence of maternal smoking and a genetic predisposition to asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 403-10.
- 22.- LUX A L, HENDERSON A J, POCOCK S J. Wheeze associated with prenatal tobacco smoke exposure: a prospective, longitudinal study. ALSPAC Study Team. *Arch Dis Child* 2000; 83: 307-12.
- 23.- HANRAHAN J P, TAGER I B, SEGAL M R, TOSTESON T D, CASTILE R G, VAN VUNAKIS H, et al. The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1129-35.

Correspondencia a:
Dr. Javier Mallol
Casilla 23 Correo 9. Santiago, Chile
Fax: 56 2 387 4662
E-mail: jmallol@usach.cl