

**UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA**



**SINTOMATOLOGÍA RESPIRATORIA AGUDA EN NIÑOS SEGÚN
EXPOSICIÓN A HUMO DE TABACO AMBIENTAL**

CARLA DANIELA URIBE PALACIOS

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE
MAGÍSTER EN SALUD PÚBLICA**

PROFESORA GUÍA DE TESIS: VERÓNICA IGLESIAS A.

Santiago, 2016.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar agradezco a mi profesora guía Dra. Verónica Iglesias Álamos, que siempre me apoyó y me orientó en la realización de esta tesis.

Agradezco a Mauricio Fuentes Alburquenque, por su colaboración en la realización de esta tesis.

Agradezco a la Comisión Nacional de Ciencia y Tecnología (CONICYT) que financió mis estudios de Magíster 2013-2014.

Agradezco a mi familia y amigos, que han estado conmigo durante esta etapa.

Esta tesis de Magíster ha sido posible gracias al financiamiento de la Comisión Nacional de Ciencia y Tecnología (CONICYT).

CONICYT-PCHA/Magister Nacional/año 2013 – Folio 22130507

ÍNDICE

1. RESUMEN	4
2. INTRODUCCIÓN	6
3. MARCO TEÓRICO	8
3.1 Situación actual del tabaquismo a nivel mundial y nacional	8
3.2 Exposición involuntaria a humo de tabaco ambiental	9
3.3 Efectos de la exposición involuntaria a humo de tabaco ambiental en niños	11
3.4 Variables sociodemográficas que influyen en la relación entre exposición involuntaria a humo de tabaco ambiental y sintomatología respiratoria	14
3.5 Evaluación de la exposición a humo de tabaco ambiental	15
4. OBJETIVOS	18
4.1 Objetivo General	18
4.2 Objetivos Específicos	18
5. MÉTODOS	19
5.1 Diseño	19
5.2 Población y muestra	19
5.3 Recolección de la información	19
5.4 Variables y su operacionalización	20
5.5 Análisis de los datos	21
5.6 Aspectos éticos	22
6. RESULTADOS	23
6.1 Descripción de la muestra en estudio	23
6.2 Exposición a humo de tabaco ambiental	25
6.3 Descripción de la sintomatología respiratoria	28
7. DISCUSIÓN	33
8. CONCLUSIÓN	41
9. BIBLIOGRAFÍA	42

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	13
Tabla 2	24
Tabla 3	25
Tabla 4	27
Tabla 5	28
Tabla 6	29
Tabla 7	30
Tabla 8	31
Tabla 9	32

1. RESUMEN

La exposición involuntaria a humo de tabaco ambiental, es un problema de salud pública, tanto a nivel nacional como mundial, y en los niños éste puede ser un factor de riesgo para la presentación de patologías del sistema respiratorio. En los niños esta exposición ocurre principalmente en sus hogares. El objetivo de esta tesis es describir la sintomatología respiratoria aguda en niños según nivel de exposición a humo de tabaco ambiental.

Se realizó un análisis secundario de datos obtenidos de un estudio de diseño transversal, en niños de 6 a 10 años de edad provenientes de establecimientos educacionales de Santiago. Para la recolección de datos, se realizó una encuesta a los padres de los niños y a cada niño se le tomó una muestra de pelo. Las variables analizadas fueron los síntomas respiratorios agudos (irritación ocular, irritación nasal, irritación faríngea, silbidos en el pecho, sensación de falta de aire, tos por las mañanas o las noches, tos durante el resto del día y flemas), concentración de nicotina en pelo y variables sociodemográficas, como sexo y edad de los niños, nivel socioeconómico y nivel educacional de los padres. Posteriormente se realizó un análisis descriptivo, a través del cálculo de prevalencias de síntomas respiratorios según variables de interés.

Dentro de los resultados encontrados se determinó que el nivel de ingresos de las familias y el nivel educacional de los padres influyen en la exposición a humo de tabaco ambiental; que los padres que fuman lo hacen principalmente al exterior del hogar; y que los síntomas y signos respiratorios más prevalentes fueron irritación faríngea, tos por las mañanas y las noches y flemas, según si los familiares fuman al interior o al exterior del hogar. Al ver la prevalencia de síntomas y signos respiratorios según nivel de concentración de nicotina en pelo, según la prueba de χ^2 , se obtuvieron diferencias significativas para silbidos en el pecho ($p = 0,049$) y sensación de falta de aire ($p = 0,001$). Se obtuvo una Razón de Prevalencia de 3,50 (IC 95% 1,69 – 7,28), es decir, en los niños expuestos a HTA es 3,5 veces más probable que presenten

dos o tres de los síntomas respiratorios (silbidos en el pecho, sensación de falta de aire y tos durante el resto del día) respecto a los niños no expuestos a HTA.

Se espera que estos resultados apoyen evidencia respecto a la exposición involuntaria a humo de tabaco ambiental en niños y sus posibles consecuencias en salud, y también respecto, el uso de biomarcadores, debido a que hay escasos estudios a nivel país en donde se utilicen biomarcadores para cuantificar la exposición a humo de tabaco ambiental.

2. INTRODUCCIÓN

El tabaquismo o consumo de tabaco representa un problema de salud pública a nivel mundial, ya que éste no sólo afecta a las personas que fuman, sino que también al resto de la población de manera indirecta [1]. Se ha descrito que los niños son los más propensos a sufrir el impacto de la exposición al humo de tabaco ambiental (HTA), y se ha descrito, que sus propias casas son la mayor fuente de exposición, debido a que una proporción alta de padres y otros integrantes de la familia, son fumadores [2].

El HTA, también conocido como humo de segunda mano, es una mezcla de más de 4.000 compuestos químicos que son generados cuando se prende un cigarrillo [3]. Las personas al fumar, están generando dos clases de humo de tabaco, la corriente principal y la corriente secundaria o lateral. La corriente principal es la que aspira el fumador hacia sus pulmones al inhalar el cigarrillo, y la corriente secundaria, es el humo que se desprende hacia el ambiente desde la punta encendida, entre bocanada y bocanada [4].

Se ha descrito que la exposición al humo de tabaco ambiental es un factor de riesgo de enfermedades de tipo cardiovascular, respiratorias, cáncer, salud reproductiva y el síndrome de muerte súbita infantil [4]. En niños, la exposición involuntaria incrementa el riesgo de padecer síntomas y enfermedades respiratorias, y también puede generar la disminución de la función pulmonar [5]. Las enfermedades respiratorias infantiles, son frecuentes y generan un alto porcentaje de morbilidad, visitas médicas e ingresos hospitalarios, así también como un elevado costo para la salud pública [6].

Para cuantificar la exposición involuntaria a HTA, se han utilizado diferentes métodos como el uso de encuestas y de biomarcadores. Si bien las encuestas han demostrado tener una buena relación con la exposición a HTA, los biomarcadores dan una respuesta más precisa y permiten identificar niveles variables de exposición a HTA.

Entre los más utilizados actualmente, se encuentran cotinina en orina, cotinina en saliva o nicotina en pelo [7].

Frente a la problemática expuesta anteriormente, en el presente estudio se describirá la sintomatología respiratoria aguda en niños según diferentes niveles de exposición a HTA, a través del uso de un biomarcador, nicotina en pelo, con el propósito de aportar información local respecto a la exposición involuntaria y sus posibles consecuencias en salud, principalmente sobre enfermedades respiratorias en niños, y que actualmente, constituyen un problema de salud pública.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Situación actual del tabaquismo a nivel mundial y nacional

El consumo de tabaco y el tabaquismo pasivo, son problemas de gran importancia en salud pública. A pesar de la amplia evidencia que avala las consecuencias dañinas que tiene el tabaquismo, y la implementación de políticas en salud pública que prohíben fumar en lugares públicos, éste sigue siendo un problema relevante actualmente [8]. Es importante considerarlo, porque aparte de ser un problema de alta prevalencia, también genera grandes gastos, tanto en atenciones médicas como en hospitalizaciones [9].

A nivel mundial, las cifras descritas por la OMS (Organización Mundial de la Salud), indican que el tabaco mata cada año a casi 6 millones de personas, de las que más de 5 millones son consumidores del producto y más de 600.000 son no fumadores expuestos al humo de tabaco ajeno. Se describe que cada 6 segundos, muere una persona a causa del tabaco [10]. Oberg *et al.* (2011), realizó un análisis retrospectivo con datos provenientes de 192 países y concluyó que un 40% de los niños, un 33% de hombres no fumadores y un 35% de mujeres no fumadoras, fueron expuestos a HTA, durante el año 2004. También estimó que 603.000 muertes fueron atribuidas a exposición a HTA, y de este total, un 28% correspondió a muertes en niños [11].

A nivel nacional, según la ENS 2009-2010 (Encuesta Nacional de Salud) hay una prevalencia de tabaquismo de un 40,6%, un 44,2% en hombres y un 37,1% en mujeres [12]. Según la II Encuesta de Calidad de Vida y Salud (2006), un 16% respondió que está permitido fumar dentro del hogar para todas las personas y un 36,1% respondió que está expuesto al humo del cigarrillo dentro de su propio hogar [13]. Estadísticas más recientes descritas a nivel nacional señalan que la prevalencia vida de tabaquismo fue de 57,9%, para el año 2012. De esta cifra la prevalencia en hombres fue 61,0% y para mujeres de un 54,9% en el año 2012 [14].

En cuanto a las políticas públicas relacionadas con el tabaquismo en el país, en Febrero del 2013, Chile firmó una nueva legislación, que modifica a la anterior, que se relacionaba con los ambientes libres de humo de tabaco. Esta nueva ley tuvo por objeto adaptar la legislación nacional en materia de tabaco a los requisitos del CMCT (Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco) de la OMS, del que Chile es parte desde el año 2005.

Estas medidas se resumen en siete puntos:

- Se prohíbe fumar en espacios cerrados accesibles al público o de uso comercial colectivo.
- Se prohíbe toda forma de publicidad, promoción y patrocinio del tabaco.
- Se prohíbe el uso de aditivos y otras sustancias que se añadan al tabaco.
- Todos los productos de tabaco deberán contener advertencias que ocupen el 50% de la superficie de los paquetes.
- La prevención del tabaco deberá incluirse en los programas de estudio de todos los niveles.
- Se prevén medidas más firmes para la vigilancia y la observancia, con mayores multas en caso de incumplimiento de las medidas requeridas.
- La ley se extiende para aplicarse a todos los productos del tabaco, no solo a los cigarrillos [15].

3.2 Exposición involuntaria a humo de tabaco ambiental

La exposición a HTA es uno de los riesgos más frecuentes para la salud de las personas, siendo actualmente un problema importante para la salud pública, y es considerado como un riesgo evitable [16]. El HTA es el contaminante de ambientes interiores más frecuente y dañino para la salud de las personas no fumadoras, presente tanto en los hogares como en los lugares de trabajo [4].

El HTA o también conocido como humo de segunda mano, es el humo que se desprende del cigarrillo, cuando éste es consumido, y que queda en suspensión [4]. La

exposición involuntaria a HTA es conocida por aumentar los factores de riesgo de mortalidad en los recién nacidos, niños y en las personas adultas no fumadoras [3].

El HTA se compone por una mezcla de más de 4.000 sustancias químicas, dentro de las cuales, una de los más importantes es la nicotina, que tiene un efecto sobre el sistema nervioso central, lo que explica la adicción de las personas fumadoras [17]. Se caracterizan dos humos de tabaco, la corriente principal, que es la que aspira el fumador hacia sus pulmones al inhalar el cigarrillo, y la corriente secundaria o lateral, que es el humo que se desprende hacia el ambiente desde la punta encendida, entre bocanada y bocanada [4].

Se conoce que los niños son el grupo más vulnerable a la exposición a HTA, dentro de la población en general, y el hogar se ha identificado como la fuente de exposición más común [18]. A pesar, de que se han realizado campañas a nivel mundial para disminuir el consumo de tabaco y la exposición a HTA en niños, sigue siendo el hogar el lugar más común donde los niños se ven expuestos involuntariamente a HTA [9]. La mayoría de los adultos fumadores, son conscientes que el HTA es dañino para la salud, y algunos de ellos, toman medidas para proteger a los niños. Algunas de estas medidas es abrir las ventanas, fumar en otras habitaciones, encender los ventiladores, esperar hasta que el HTA se haya disipado, fumar en el patio de las casas o en los balcones de los departamentos [19]. Todas estas medidas ayudan en parte a evitar la exposición a HTA en niños, porque se sabe que los componentes del HTA se dispersan rápidamente en el ambiente luego de ser emitidos al fumar, y que se depositan en las paredes, muebles, ropas, juguetes y otros objetos, dentro de 10 minutos a horas después de que una persona haya fumado [3]. Estos contaminantes residuales del humo de tabaco que permanecen en las superficies y en el polvo, se denomina humo de tercera mano y pueden afectar a la salud respiratoria de los niños [20].

Hay diversos estudios, que afirman que el hecho de que la madre fume, afecta en mayor medida la exposición a HTA en niños, comparándolo al hecho de que solo el padre fume. Que la madre fume tiene una asociación más fuerte con la salud

respiratoria de los niños, que el hecho de que solo el padre fume [21]. En un estudio realizado por Odozze *et al.* (1999) se describieron diferencias significativas en la exposición a HTA, si la fuente de exposición era el padre o la madre. Cuando la fuente de exposición fue la madre, se encontraron mayores niveles de cotinina en las muestras de orina de los niños (mediana de 20 µg/L) comparado con el nivel de cotinina en las muestras de orina cuando sólo el padre es el que fuma (mediana de 3,5 µg/L) [22]. Lo anterior, podría ser explicado en parte, porque los niños, en su mayoría, pasan gran parte del tiempo al lado de su madre [17] [23].

3.3 Efectos de la exposición involuntaria a humo de tabaco ambiental en niños

Se han descrito diversas consecuencias en la salud de los niños que se ven expuestos a HTA, siendo la principal las enfermedades respiratorias, pero también se han descrito otras, como muerte súbita del lactante, déficit cognitivo, hiperactividad, complicaciones cardiovasculares y complicaciones quirúrgicas, por ejemplo [11]. En un consejo realizado por la Unión Europea sobre enfermedades respiratorias crónicas en niños, se llegó a la conclusión de que uno de los principales factores de riesgo de enfermedades respiratorias crónicas en los niños, es la exposición crónica a HTA [24]. Esta exposición involuntaria puede darse en dos etapas, ya sea en su etapa prenatal como postnatal o infancia. Durante la etapa prenatal, la exposición a HTA viene dada por que la madre fuma tabaco o la madre estuvo expuesta a un ambiente con humo de tabaco, y durante la etapa postnatal o infancia, la exposición a HTA viene dada por que los padres o familiares fuman en presencia de los niños [18].

Hay varios factores que explican una mayor vulnerabilidad de los niños frente a la exposición de HTA, ellos presentan una menor masa corporal y un estado anabólico activo, por lo tanto, respiran más aire, beben más agua e ingieren más comida por unidad corporal que los adultos [9]. El sistema respiratorio es particularmente más vulnerable a las exposiciones a HTA, debido al prolongado período postnatal de desarrollo que presenta. Al nacimiento el pulmón presenta alrededor de un 30 a 50% de la dotación final de alvéolos del adulto, por lo tanto, cualquier exposición a HTA en la

etapa prenatal como la postnatal, va a afectar el desarrollo del sistema respiratorio [9] [25].

En la siguiente tabla se presenta una serie de estudios de diseño transversal, en donde a través de encuestas y/o biomarcadores, se evidenció asociación entre exposición a HTA y presencia de sintomatología respiratoria.

Tabla 1: Estudios en que se evaluó la asociación entre sintomatología respiratoria y exposición involuntaria a humo de tabaco ambiental en niños.

Autores	Diseño	Población	Tamaño muestra	Variable Exposición	Variable Resultado	Medida de asociación (IC 95%)
Dong <i>et al.</i> (2007) [26]	Transversal	Niños 1 a 6 años	6053	≥10 cigarros al día en día de trabajo	Sibilancias	OR 1,83 (1,38-2,42)
				≥ 10 cigarros al día en fin de semana	Sibilancias	OR 1,69 (1,29-2,23)
Gilliland <i>et al.</i> (2001) [21]	Transversal	Mayoría de los niños menores 10 años	5762	Exposición a HTA durante niñez	Asma	OR 1,1 (0,9-1,4)
				Exposición a HTA durante niñez	Sibilancias	OR 1,3 (1,2-1,5)
Johansson <i>et al.</i> (2008) [27]	Transversal	Niños 3 años	8850	Exposición a HTA postnatal	Rinitis	OR 1,24 (1,12-1,37)
Delpisheh <i>et al.</i> (2008) [28]	Transversal	Niños 5 a 11 años	425	Niveles de cotinina en saliva	Asma y síntomas respiratorios	OR 1,8 (1,4-2,5)
Gergen <i>et al.</i> (1998) [23]	Transversal	Niños 3 a 5 años	7680	≥ 20 cigarros al día en el hogar	Diagnóstico de asma	OR 2,1 (1,2-3,5)
				≥ 20 cigarros al día en el hogar	Bronquitis crónica	OR 1,3 (0,6-2,9)
Tung <i>et al.</i> (2013) [29]	Transversal	Niños 10 a 15 años	222	Niveles de cotinina en orina	Sibilancias severas	OR 1,24 (1,02-1,64)

El humo del cigarro tiene un efecto inhibitor inmediato sobre la movilidad de los cilios de las vías aéreas, disminuyéndose el mecanismo fisiológico de renovación de las secreciones y con él, la continua extracción de las partículas y demás impurezas que penetran en el aire inhalado y que quedan atrapadas en las secreciones que normalmente recubren el interior de las vías aéreas. Lo anterior, es un factor que incrementa la actividad fagocitaria a este nivel. La acción prolongada de esto, conlleva a una transformación del epitelio mucoso que cubre internamente bronquios y bronquiólos, aparición de células atípicas, elevada producción de secreciones, inflamación y edema de la mucosa, hipertrofia de la musculatura lisa, estrechamiento y destrucción de pequeñas vías aéreas, entre otras alteraciones [30].

3.4 Variables sociodemográficas que influyen en la relación entre exposición involuntaria a humo de tabaco ambiental y sintomatología respiratoria

Una de las variables descritas que influye en la relación entre exposición involuntaria a HTA y sintomatología respiratoria en algunos estudios es el nivel socioeconómico (NSE). En un estudio realizado por Delpisheh *et al.* (2008) en niños de 5 a 11 años, se encontró una asociación significativa entre NSE bajo y presentación de asma (OR 1,4; 95% IC 1,1-2,9). En este estudio se encontró que niveles altos de cotinina en saliva se asocian significativamente (valor $p = 0,001$) con riesgo de asma en niños que viven en condiciones de NSE bajo (promedio cotinina en saliva 0,39 ng/ml), comparados con los niños de NSE alto (promedio cotinina en saliva 0,19 ng/ml) [28]. En un estudio realizado por Almqvist *et al.* (2005), se evaluó la relación entre NSE y presentación de asma, y se determinó un menor riesgo de episodios de asma y NSE alto (OR 0,33; IC 95% 0,17-0,66) [31].

En diversos estudios, se ajusta por el sexo de los niños, siendo el sexo una variable de confusión. Delpisheh *et al.* (2008) encontró un mayor riesgo de presentar asma, para los niños frente a las niñas (OR 1,6; IC 95% 1,1-2,5). Una de las posibles explicaciones de lo anterior descrita por Delpisheh *et al.* (2008), es que los niños asmáticos que nacen de madres fumadoras, tienen un déficit en el volumen espiratorio

forzado comparado con las niñas asmáticas [28]. Otra de las explicaciones propuestas por Dong *et al.* (2007), es que los pulmones de las mujeres maduran antes, con respecto a la producción de surfactante, y el diámetro de las vías respiratorias en relación al volumen del parénquima pulmonar es mayor, por lo tanto, los niños presentan una mayor hiper-respuesta de las vías respiratorias, siendo el asma más común en niños que niñas [26].

3.5 Evaluación de la exposición a humo de tabaco ambiental

Para evaluar y medir la exposición a HTA, existen diversas maneras de realizarlo. Actualmente son muy utilizadas las encuestas, monitores de aire y biomarcadores. Se han realizado estudios utilizando solo encuestas, o mezclando encuestas y el uso de biomarcadores.

Las encuestas o los cuestionarios son uno de los métodos más utilizados en estudios de exposición a HTA, aunque se sabe que esta metodología carece de precisión para cuantificar los niveles bajos de exposición a HTA, son sensibles al sesgo de memoria de los participantes del estudio, y también puede ocurrir que los padres que responden las encuestas pueden dar repuestas erróneas, debido a que se trata de una encuesta relacionada con la salud de sus hijos. Es por lo anterior, que se podría generar asociaciones inadecuadas entre exposición a HTA y enfermedades respiratorias, por dar un ejemplo [32] [33] [34]. Una de las ventajas de los cuestionarios, es que permite indagar sobre aspectos sociodemográficos de los individuos del estudio, tipo y estructura de la casa (ventilación, tamaño y forma), y otras fuentes de exposición a HTA.

Los biomarcadores son una herramienta confiable para cuantificar la exposición a HTA, tanto en personas fumadoras como no fumadoras [35]. También se pueden utilizar para evaluar un cuestionario y para complementar técnicas que apunten a buscar asociaciones entre exposición a HTA y sintomatología respiratoria. La cotinina se forma dentro del organismo por el metabolismo de la nicotina, y es su principal

metabolito, por lo tanto, es considerado como un biomarcador específico y sensible. Otros metabolitos, como dióxido de carbono y tiocianatos, son marcadores poco específicos, debido a que pueden ser generados por otras fuentes [18]. La concentración de cotinina puede ser medida en diversas matrices biológicas siendo las más utilizadas la saliva y orina, mientras que la concentración de nicotina se determina en muestras de pelo.

Una de las desventajas del uso de la cotinina como biomarcador, es que presenta una vida media corta (alrededor de 20 horas) y una variabilidad interindividual en los niveles de excreción, frente a similares niveles de exposición [33]. En cambio, la nicotina como biomarcador, es una buena alternativa, sobre todo cuando se requiere cuantificar la exposición crónica a HTA, ya que la nicotina permanece por largos períodos de tiempo sin degradarse. La tasa de crecimiento del pelo es alrededor de 1,1 cm/mes, por lo tanto, una pequeña cantidad de pelo representa la exposición a HTA sobre los 2 a 3 meses [32] [36]. En un estudio realizado por Al-Delaimy *et al.* (2000) se vio que cuando se utiliza pelo como muestra para evaluar la exposición crónica a HTA, es aconsejable medir la concentración de nicotina, debido a las características de cada componente descritas anteriormente [32].

Una de las desventajas de utilizar muestras de saliva en un estudio, es que puede llevar a resultados y medidas de concentración erróneos, debido a que las glándulas salivares concentran la cotinina, llevando a una sobrestimación [37]. En un estudio de diseño transversal realizado por Al-Delaimy *et al.* (2002), se comparó los niveles de cotinina en orina y los niveles de nicotina en pelo de niños de 3 a 27 meses, usando como estándar un cuestionario. Se obtuvo un coeficiente de variación para la cotinina de 74% y para la nicotina de 10%, esto indica la mayor heterogeneidad de los niveles de cotinina en orina.

Hay que tener en cuenta que incluso niños viviendo en hogares donde sus padres no fuman, pueden estar expuestos a HTA en otros lugares, y al utilizar biomarcadores, se podría reducir potencialmente esta mala clasificación, porque se

puede comparar los grupos con altos niveles de exposición con los de baja exposición. Es por esto, que se deben tener valores de referencia, para el tipo de biomarcador que se va a utilizar en el estudio [5] [34].

La metodología mediante el uso de biomarcadores, tiene un costo más elevado, pero es más objetivo, comparado a la metodología de encuestas o cuestionarios, para medir la exposición a HTA. Una de las ventajas de las encuestas, es que no es una metodología invasiva, son de menor costo y pueden ser utilizados a gran escala [9].

El uso de cuestionarios y de biomarcadores en paralelo en un estudio, permite complementar metodologías, para poder obtener una información más detallada y precisa. Los cuestionarios no son considerados como un “gold standard”, pero se precisa de ellos para describir la mayoría de las asociaciones entre exposición a HTA y enfermedades generadas por esta exposición.

De acuerdo a los antecedentes descritos, entre los que destaca la alta prevalencia de consumo de tabaco en Chile, se presume que los niños podrían estar expuestos a altos niveles de exposición a humo de tabaco ambiental con el consiguiente riesgo para su salud. En consecuencia, el presente estudio tiene el propósito de explorar descriptivamente la posible relación entre síntomas respiratorios y niveles de exposición a HTA, considerando el uso de un biomarcador de exposición crónica como es la concentración de nicotina en pelo.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Evaluar la asociación entre sintomatología respiratoria aguda y la exposición involuntaria a humo de tabaco ambiental en niños.

4.2 Objetivos específicos

1. Describir la concentración de nicotina en pelo de los niños de acuerdo a variables sociodemográficas.
2. Describir la concentración de nicotina en pelo según hábitos de consumo de tabaco familiar.
3. Describir la prevalencia de síntomas respiratorios agudos en niños según hábitos de consumo de tabaco familiar y la concentración de nicotina en pelo.
4. Evaluar la asociación entre un indicador de síntomas respiratorios agudos y la concentración de nicotina en pelo.

5. MÉTODOS

5.1 Diseño

Este estudio se insertó en el proyecto FONIS SA12I2264 que corresponde a un estudio de diseño transversal, realizado durante el año 2013 en donde se realizó la medición de nicotina en pelo a niños, y por medio de un cuestionario, se determinó la presentación de sintomatología respiratoria aguda y de variables sociodemográficas.

5.2 Población y muestra

La población en estudio corresponde a escolares entre 6 a 10 años, pertenecientes a escuelas particulares, subvencionadas y municipales de la ciudad de Santiago. Se identificó el marco muestral, en donde los colegios fueron estratificados, según tres estratos (escuelas particulares, subvencionadas y municipales), de cada estrato se obtuvo una proporción y se determinó el número de escuelas a muestrear. En los establecimientos seleccionados se invitó a participar a niños y niñas de kínder, primero, segundo y tercero básico. El tamaño de muestra determinado para el estudio base fue de 170 niños, sin embargo se recolectó información completa para 184 niños, siendo éste el número de observaciones considerado para el presente estudio.

5.3 Recolección de la información

Una vez seleccionadas las escuelas participantes del estudio, se contactó a los directores de cada establecimiento para explicar los objetivos del estudio y solicitar la colaboración. Se seleccionaron los cursos, se revisó la lista de cada curso seleccionado, y se contactó a los padres y apoderados. Los padres que aceptaron participar firmaron el consentimiento informado, y se procedió a realizar las entrevistas en los domicilios de los niños, en donde también se tomó la muestra de pelo de cada niño participante del estudio.

5.4 Variables y su operacionalización

Variable de exposición

Concentración de nicotina en pelo: encuestadores previamente capacitados de acuerdo a un protocolo, visitaron las casas de los participantes y luego de aplicar el cuestionario tomaron una muestra de pelo a cada niño. Ésta fue tomada en el sector de la nuca y corresponde a 30 hebras de pelo las que fueron guardadas en una bolsa ziplock debidamente rotulada con el número de identificación (ID). Para la determinación de la concentración de nicotina las muestras fueron enviadas a un laboratorio internacional especializado de la Universidad Johns Hopkins. La determinación de nicotina en pelo se realizó con cromatografía de gas, espectrometría de masa, siguiendo el método descrito por Kintz (1992) [38]. En el laboratorio las muestras de pelo fueron cortadas en tamaños más pequeños, si la longitud del cabello es mayor a 3 cm, se procesan los 3 cm más cercanos al cuero cabelludo. Para cada muestra, se pesan 30 mg de pelo, se limpian con diclorometano y se incuban en 1 M de hidróxido de sodio a 100 C° por 10 minutos. Una vez en frío, las muestras se extraen con dietil-ether, usando d3-cotinine como estándar interno. La droga es separada en una columna capilar (30-m-ZB-5) y cuantificada mediante un sistema de cromatografía de masa-cromatografía de gas (Shimadzu QP-5000) que utiliza un monitoreo selectivo de ion (m/z 84, 162, 133 y 87, 165, 136 para nicotina y d3-nicotina, respectivamente). La concentración de nicotina en pelo se calcula dividiendo la cantidad de nicotina recolectada en cada muestra de pelo (ng) por el volumen de pelo muestreado (mg). Esta variable es de tipo continua.

Variable respuesta

Sintomatología respiratoria aguda en niños: medida a través de la aplicación de un cuestionario a los padres en el cual se consultó por signos y síntomas respiratorios en los últimos 12 meses: irritación ocular, irritación nasal, irritación faríngea, silbidos en el pecho, sensación de falta de aire, tos por las mañanas o las noches, tos durante el resto del día y flemas. Las preguntas fueron adaptadas del cuestionario ISAAC (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood)

modificado [39]. Cada una de estas variables es de tipo dicotómica (Si/No). Se creó un indicador de sintomatología respiratoria aguda, para evaluar la asociación entre sintomatología respiratoria aguda y concentración de nicotina en pelo, y se consideraron los síntomas silbidos en el pecho, sensación de falta de aire y tos durante el resto del día, basándose en bibliografía [28] [29]. Quienes presentaron 0 a 1 síntoma = no evento (0); 2/3 síntomas = evento (1).

Características de consumo de tabaco y sociodemográficas: a través del cuestionario se consultó por variables relacionadas con el consumo de tabaco familiar como si la madre, el padre o ambos fuman, si hay otros integrantes de la familia que fumen, si las personas que fuman lo hacen dentro o fuera del hogar y el número de cigarrillos consumidos. Entre las variables sociodemográficas se consideró la edad (variable discreta), sexo (variable dicotómica), nivel socioeconómico (< \$600.000 = 1; \$601.000 - \$1.200.000 = 2; > \$1.200.001 = 3), nivel educacional de los padres (\leq 12 años = 1; Técnico = 2; Universitario = 3) y tipo de colegio (Particular = 1; Subvencionado = 2; Municipal = 3).

5.5 Análisis de los datos

Se realizó un análisis descriptivo con el fin de caracterizar la prevalencia de sintomatología respiratoria aguda según nivel de exposición a HTA en niños. Para las variables continuas se evaluó si las variables presentan una distribución normal o gaussiana, lo cual se hizo a través de la prueba de Shapiro-Wilk. A continuación, se realizó un análisis descriptivo de las variables, en donde, para las variables continuas como la edad se utilizó medidas de tendencia central (promedio y mediana) y de dispersión (desviación estándar y percentiles). Las variables categóricas fueron descritas mediante frecuencias relativas.

Se realizó una descripción de las características sociodemográficas de los niños participantes y del consumo de tabaco familiar. Se determinó la prevalencia de signos y síntomas respiratorios en los niños participantes, descripción de signos y síntomas

respiratorios según hábitos de consumo de tabaco familiar (interior y exterior), y de acuerdo a la concentración de nicotina en pelo. Se realizó la prueba de χ^2 para evaluar si hay diferencias significativas de presentación de sintomatología respiratoria al considerar bajo el límite de detección (LD) y sobre el LD de concentración de nicotina en pelo.

La asociación entre el indicador de síntomas respiratorios y la concentración de nicotina en pelo se determinó mediante la estimación de la razón de prevalencia y su correspondiente IC95% utilizando Regresión de Poisson con varianza robusta como una alternativa al uso de Regresión Logística debido a que la prevalencia del indicador respiratorio resultó ser mayor a 10% por lo que el uso de Odds Ratio podría sobreestimar la medida de asociación [40]. Como variables de ajuste se consideró aquellas que al incluirlas en el modelo generaron un cambio en el valor de la medida de asociación mayor a un 10%. Todos los análisis fueron realizados con el programa estadístico Stata 12.0.

5.6 Aspectos éticos

El protocolo de investigación incluido el consentimiento informado, fue sometido a evaluación del Comité de ética para investigación en seres humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Los participantes del estudio fueron invitados a participar voluntariamente. El equipo de investigación se comprometió a velar por la confidencialidad de los datos de aquellos que aceptaron participar durante la realización del estudio y posterior a éste.

6. RESULTADOS

6.1 Descripción de la muestra en estudio

A través de los establecimientos se contactó a 562 familias, a quienes se les consultó por su interés en participar en el estudio y respecto el consumo de tabaco. Al consultar respecto el interés por participar un 32,7% aceptó (n = 184). Al comparar la relación entre el porcentaje de participación y si algún miembro de la familia fuma, si bien el porcentaje de fumadores fue mayor (59,5%) en comparación con los no fumadores (40,5%), no hubo diferencias significativas (valor p = 0,111).

Respecto a las características sociodemográficas de los niños participantes en este estudio, se obtuvo que la edad promedio fue de 6,8 años ($\pm 1,1$ años). Un 58,7% fue de sexo femenino y la mayoría de las familias participantes declararon un ingreso menor a \$600.000 pesos (56,5%). Respecto al nivel educacional de ambos padres, un 47,0% de las madres tiene 12 o menos años de estudios, y un 44,4% de los padres tienen 12 o menos años de estudios. En cuanto a quién respondió la encuesta, un 90,7% fue respondida por la madre y un 9,3% por otros familiares (principalmente la abuela (n = 6) y padre (n = 7)). Según tipo de colegio, un 13,6% de los niños pertenecen a escuelas privadas, un 46,2% a subvencionadas y un 40,2% a establecimientos públicos (Tabla 2).

Tabla 2: Características sociodemográficas de los niños participantes en el estudio. Santiago, año 2013.

Características sociodemográficas	
Edad, <i>prom</i> ± <i>DS</i>	6,8 ± 1,1
Sexo, % (<i>n</i>)	
<i>Femenino</i>	58,7 (108)
<i>Masculino</i>	41,3 (76)
Nivel socioeconómico (categorías), % (<i>n</i>)	
< 600.000 pesos	56,5 (104)
Entre 601.000 a 1.200.000 pesos	23,9 (44)
> 1.200.001 pesos	19,6 (36)
Nivel educacional de la madre (categorías), % (<i>n</i>)	
≤ 12 años	47,0 (86)
Técnico	25,1 (46)
Universitario	27,9 (51)
Nivel educacional del padre (categorías), % (<i>n</i>)	
≤ 12 años	44,4 (75)
Técnico	17,7 (30)
Universitario	37,9 (64)
Persona que respondió la encuesta, % (<i>n</i>)	
Madre	90,7 (166)
Otro familiar	9,3 (17)
Tipo de colegio (categorías), % (<i>n</i>)	
Particular	13,6 (25)
Subvencionado	46,2 (85)
Municipal	40,2 (74)

6.2 Exposición a humo de tabaco ambiental

Al realizar la descripción del consumo de tabaco familiar, se separó en consumo al interior del hogar y consumo al exterior del hogar. Se determinó que un 80,9% de los miembros del hogar no fuman al interior de éste. Al consultar por el consumo de tabaco al exterior del hogar, se determinó que al menos un 54,9% de los familiares fuma fuera del hogar (Tabla 3), siendo la mediana de consumo a la semana al interior del hogar 0 cigarrillos ($P_{25} - P_{75}$, 0-0 cigarrillos) y en el exterior 1 cigarrillo ($P_{25} - P_{75}$, 0-29 cigarrillos).

Tabla 3: Descripción del consumo de tabaco familiar. Santiago, año 2013.

	% (n)	Mediana ($P_{25} - P_{75}$)	Mín - Máx
Consumo de tabaco familiar			
(interior del hogar)			
Nadie fuma	80,9 (149)		
Al menos un familiar fuma	19,1 (35)		
Número de cigarrillos consumidos a la semana al interior del hogar		0 (0 - 0)	0 - 140
Consumo de tabaco familiar			
(exterior del hogar)			
Nadie fuma	45,1 (83)		
Al menos un familiar fuma	54,9 (101)		
Número de cigarrillos consumidos a la semana al exterior del hogar		1 (0 - 29)	0 - 376

Se obtuvo 183 muestras de pelo, la muestra faltante corresponde a un participante de sexo masculino a quien no se le pudo tomar la muestra de pelo debido a que éste estaba recién cortado. De las muestras analizadas un 61,2% (n=112) presentó valores bajo el LD (0,058 ng/mg). A esas muestras se les asignó la mitad del valor del LD (0,029 ng/mg) y al analizar la distribución de la variable se determinó que no presentó una distribución normal (prueba Shapiro Wilk $p = 0,0001$). Por lo anterior la

variable fue dicotomizada según el LD (bajo el LD = $\leq 0,029$ ng/mg (0); sobre el LD = $> 0,029$ ng/mg (1)).

En la tabla 4 se muestran los resultados de concentración de nicotina en pelo en los niños del estudio según las características sociodemográficas. Se determinó un menor porcentaje de muestras sobre el LD en el grupo de menor edad (40,9%) frente al grupo mayor a 7 años (59,1%). En cuanto al nivel socioeconómico, el mayor porcentaje de muestras con concentración de nicotina sobre el LD se determinó en la categoría menor a 600.000 pesos (56,3%). Para el nivel educacional de la madre y el padre, la categoría ≤ 12 años de estudios presentó el mayor porcentaje de niños con nicotina sobre el LD (47,9% y 43,9% respectivamente). Para la variable tipo de colegio, la categoría escuela municipal, presentó el mayor porcentaje 54,9%.

Tabla 4: Porcentaje de muestras que presentan concentración de nicotina sobre el límite de detección de acuerdo a variables sociodemográficas. Santiago, año 2013.

Características sociodemográficas	Porcentaje de muestras sobre el límite de detección % (n) (N = 71)
Edad (años)	
5-6	40,9 (29)
>7	59,1 (42)
Sexo	
Femenino	52,1 (37)
Masculino	47,9 (34)
Nivel socioeconómico (categorías)	
< 600.000 pesos	56,3 (40)
Entre 601.000 a 1.200.000 pesos	19,7 (14)
> 1.200.001 pesos	24,0 (17)
Nivel educacional de la madre (categorías)	
≤ 12 años	47,9 (34)
Técnico	21,1 (15)
Universitario	31,0 (22)
Nivel educacional del padre (categorías) *	
≤ 12 años	43,9 (29)
Técnico	15,2 (10)
Universitario	40,9 (27)
Tipo de colegio (categorías)	
Particular	15,5 (11)
Subvencionado	29,6 (21)
Municipal	54,9 (39)

*168 datos disponibles para el padre (66 muestras sobre el LD)

6.3 Descripción de la sintomatología respiratoria

En la tabla 5 se muestra la prevalencia de signos y síntomas respiratorios reportados en los últimos 12 meses en el cuestionario. Los síntomas más prevalentes fueron tos por las mañanas o por las noches (67,9%) e irritación faríngea (62,5%). En menor proporción se presentó irritación nasal (51,1%) y flemas (51,1%). El síntoma menos prevalente fue sensación de falta de aire (13,0%).

Tabla 5: Prevalencia de signos y síntomas respiratorios en los últimos 12 meses en niños. Santiago, año 2013.

Signos y Síntomas respiratorios	% (n)
Irritación ocular	32,6 (60)
Irritación nasal	51,1 (94)
Irritación faríngea	62,5 (115)
Silbidos en el pecho	15,8 (29)
Sensación de falta de aire	13,0 (24)
Tos por las mañanas o por las noches	67,9 (125)
Tos durante el resto del día	40,2 (74)
Flemas	51,1 (94)

Al ver la relación entre signos y síntomas respiratorios en los niños participantes y los hábitos de consumo de tabaco familiar al interior del hogar, se observa una prevalencia mayor de irritación faríngea (71,4%), tos por las mañanas o las noches (65,7%) y flemas (60%) cuando al menos un familiar fuma (Tabla 6). Sin embargo, para irritación ocular, irritación nasal y tos por las mañanas o por las noches la prevalencia de síntomas reportada es mayor en el grupo donde nadie fuma en comparación con el grupo en que al menos uno de los familiares consume tabaco.

Tabla 6: Signos y síntomas respiratorios en niños según hábitos de consumo de tabaco familiar al interior del hogar. Santiago, año 2013.

Signos y síntomas respiratorios	Consumo de tabaco familiar (interior del hogar) %	
	Nadie fuma (N = 149)	Al menos un familiar fuma (N = 35)
Irritación ocular	33,6 (50)	28,6 (10)
Irritación nasal	53,7 (80)	40,0 (14)
Irritación faríngea	60,4 (90)	71,4 (25)
Silbidos en el pecho	15,4 (23)	17,1 (6)
Sensación de falta de aire	12,7 (19)	14,3 (5)
Tos por las mañanas o por las noches	68,5 (102)	65,7 (23)
Tos durante el resto del día	40,3 (60)	40,0 (14)
Flemas	48,9 (73)	60,0 (21)

En la tabla 7, se presenta la prevalencia de sintomatología respiratoria de acuerdo a si los integrantes de la familia fuman o no en el exterior del hogar. La presentación de síntomas, como flemas (58,4%) y tos durante el resto del día (42,6%), es mayor cuando al menos un familiar fuma. Al observar la prevalencia de tos por las mañanas o las noches (71,1%), irritación nasal (56,6%), irritación ocular (33,7%) y sensación de falta de aire (13,2%), se determinó una prevalencia mayor en el grupo de personas que no fuman al compararlo con el grupo en donde al menos un familiar fuma.

Tabla 7: Signos y síntomas respiratorios en niños según hábitos de consumo de tabaco familiar al exterior del hogar. Santiago, año 2013.

Signos y Síntomas respiratorios	Consumo de tabaco familiar (exterior del hogar)	
	Nadie fuma (N = 83)	Al menos un familiar fuma (N = 101)
Irritación ocular	33,7 (28)	31,7 (32)
Irritación nasal	56,6 (47)	46,5 (47)
Irritación faríngea	62,6 (52)	62,4 (63)
Silbidos en el pecho	15,7 (13)	15,8 (16)
Sensación de falta de aire	13,2 (11)	12,9 (13)
Tos por las mañanas o por las noches	71,1 (59)	65,3 (66)
Tos durante el resto del día	37,3 (31)	42,6 (43)
Flemas	42,2 (35)	58,4 (59)

Con respecto a los resultados de la tabla 8, para los síntomas respiratorios irritación nasal, irritación faríngea, silbidos en el pecho, sensación de falta de aire y tos durante el resto del día, la prevalencia fue mayor en el grupo que presentó la concentración de nicotina en pelo sobre el LD (54,9%, 64,7%, 22,5%, 26,8% y 42,2% respectivamente) al compararlo con las prevalencias observadas cuando la concentración de nicotina estaba bajo el LD (49,1%, 60,7%, 11,6%, 4,5% y 39,3% respectivamente). Al realizar la prueba de Chi², se vieron diferencias significativas en silbidos en el pecho (valor p = 0,049) y sensación de falta de aire (valor p = 0,001).

Tabla 8: Descripción de signos y síntomas de acuerdo al límite de detección de concentración de nicotina en pelo (ng/mg). Santiago, año 2013.

Signos y síntomas respiratorios	Bajo el límite de detección % (n) (N = 112)	Sobre el límite de detección % (n) (N = 71)	Valor p
Irritación ocular	32,1 (36)	32,4 (23)	0,972
Irritación nasal	49,1 (55)	54,9 (39)	0,443
Irritación faríngea	60,7 (68)	64,7 (46)	0,579
Silbidos en el pecho	11,6 (13)	22,5 (16)	0,049
Sensación de falta de aire	4,5 (5)	26,8 (19)	0,001
Tos por las mañanas o por las noches	68,7 (77)	67,6 (48)	0,871
Tos durante el resto del día	39,3 (44)	42,2 (30)	0,690
Flemas	52,7 (59)	49,3 (35)	0,655

Finalmente se generó un indicador en que se sumó la presencia de tres eventos, silbidos en el pecho, sensación de falta de aire y tos durante el resto del día y se agrupó en dos categorías según si los niños presentaron 0 a 1 evento (categoría 1) o 2 a 3 eventos (categoría 2). Se determinó la asociación entre el indicador y la concentración de nicotina en pelo, obteniéndose una Razón de Prevalencia (RP) = 3,50 (IC 95% 1,69 – 7,28). Ninguna de las variables confusoras cumplió el criterio identificado a priori (variación > al 10% entre la medida de asociación cruda y la ajustada), sin embargo se ajustó según lo descrito en la literatura por edad, sexo, años de educación materna y tipo de colegio como variable proxy de nivel socioeconómico obteniéndose una razón de prevalencias ajustada (Tabla 9).

Tabla 9: Asociación entre la concentración de nicotina en pelo y el indicador de sintomatología respiratoria aguda. Santiago, año 2013.

	n	RP	IC (95%)
Razón de prevalencia cruda (RP _c)	183	3,50	1,69 – 7,28
Razón de prevalencia ajustada (RP _a) [§]	182	3,55	1,74 – 7,26

§Ajustado por edad, sexo, años de educación materna y tipo de colegio

7. DISCUSIÓN

Se determinó que los signos y síntomas respiratorios de mayor prevalencia fueron tos por las mañanas o las noches (67,9%), irritación faríngea (62,5%), irritación nasal (51,1%), flemas (51,1%), tos durante el resto del día (40,2%) e irritación ocular (32,6%), y las de menor prevalencia fueron silbidos en el pecho (15,8%) y sensación de falta de aire (13,0%). Al comparar con otros estudios de tipo transversal realizados en el país, se han obtenido prevalencias de síntomas y signos respiratorios que difieren con algunos de nuestros resultados. En uno de estos estudios, realizado por Caussade *et al.* (2006) en la ciudad de Santiago, en escolares de 6 a 7 años, se encontró una prevalencia de síntomas de rinitis alérgica en ausencia de resfrío de 37,1% (estornudos, romadizos o se le tapa la nariz) en los últimos 12 meses [41]. Esta prevalencia es menor a la obtenida para irritación nasal (51,1%), una posible explicación es que en el estudio Caussade *et al.* la presencia de rinitis alérgica se consideró en ausencia de resfrío, a diferencia de nuestro estudio. En otro estudio, realizado por Mallol *et al.* (2007), en niños de 6 a 7 años, en Santiago, se encontró una prevalencia de 16,9% (año 1994) y 14,7% (año 2002) de sibilancias en los últimos 12 meses, este resultado es similar a la prevalencia encontrada de silbidos en el pecho (15,8%) [42]. Valdivia *et al.* (2009) determinó una prevalencia de presentación de sibilancias en los últimos 12 meses de 21,9%, en niños de 6 a 7 años y de establecimientos del sector centro de Santiago [43]. Una prevalencia mayor, fue reportada en el estudio de Burgos *et al.* (2015), siendo alrededor de un 40% de presentación de sibilancias en los últimos 12 meses, en niños de 2 a 8 años [44].

En cuanto a la concentración de nicotina en pelo y su relación con las categorías de ingreso familiar, se determinó que en las familias con menor ingreso (menor a \$600.000 pesos) la proporción de niños con concentraciones de nicotina sobre el LD fue mayor (56,3%). Resultados similares se encontraron en un estudio realizado por Delpisheh *et al.* (2006) en Liverpool, en donde se midió cotinina en saliva en 245 escolares de 5 a 11 años de edad, y se determinó que quienes provienen de hogares de menor nivel socioeconómico presentaron un promedio de cotinina mayor al

presentado por niños que provienen de hogares con mayor nivel socioeconómico [45]. En un estudio realizado también por Delpisheh *et al.* (2008) en niños de 5 a 11 años de edad (425 niños), se obtuvo que niños de hogares de menor nivel socioeconómico (score Townsend > + 4) tuvieron un promedio de cotinina en saliva de 0,39 ng/ml (IC 95%: 0,34 - 0,44) y los de mayor nivel socioeconómico 0,19 ng/ml (IC 95%: 0,17 - 0,32) (valor p = 0,01) [28]. En el trabajo de Groner *et al.* (2005), realizado en 291 niños menores de 3 años, se determinaron concentraciones de nicotina en pelo según variables sociodemográficas, y al ver los resultados con respecto al ingreso familiar, se encontró que en la categoría < US \$10.000 un 48,4% de los niños presentaba una concentración de nicotina > 0,7 ng/mg (considerado este punto de corte como grupo de alta exposición), mientras que en la categoría > US\$ 40.000 la proporción de niños corresponde a 0,1% [46].

Otro de los resultados encontrados en relación a la concentración de nicotina en pelo y su relación con la educación de los padres, es que en el caso de madres y padres que tienen educación \leq 12 años un 47,9% y un 43,9% de las muestras de pelo presentaron concentraciones de nicotina sobre el LD. Resultados similares en cuanto a la relación inversa entre los niveles de exposición a HTA en niños y nivel educacional de los padres han sido descritos por otros autores. En el estudio de Willers *et al.* (2000), en niños de 8 a 13 años de edad, se describe que el nivel educacional de las madres (valor p = 0,006) y los padres (valor p < 0,03) presentan una correlación inversa y significativa con el nivel de cotinina urinaria [47]. En el estudio de Kim *et al.* (2009) realizado en niños menores de 11 años de edad, se determinó que la mediana de concentración de nicotina en pelo fue mayor (0,81 ng/mg) en niños cuyas madres tenían educación básica comparado con madres con educación media o universitaria (0,74 ng/mg), sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa (valor p = 0,37) [48]. En el trabajo de Groner *et al.* (2005) se describen las concentraciones de nicotina en pelo según la educación de la madre. En el grupo de alta exposición (concentración de nicotina en pelo > 0,7 ng/mg) un 41,9% de las madres tiene educación básica en comparación con un 23,4% que tiene educación universitaria (valor p = 0,006) [46]. El nivel educacional de los padres es un factor que influye en los

hábitos tabáquicos familiares, describiéndose que familias con mayor nivel educacional fumarían menos o no fumarían en presencia de los niños, y esto dado por el hecho de tener conocimientos sobre el tabaquismo y sus peligros, tanto para ellos como para sus hijos [47].

A nivel nacional, existen pocos estudios en que se haya determinado la exposición involuntaria a HTA utilizando biomarcadores. Uno de ellos evaluó la exposición a HTA en los lugares de trabajo en empleados de restaurantes y pubs, mediante la determinación de nicotina en pelo. De 76 empleados, se obtuvo una mediana de 1,5 ng/mg (RIC: 0,7 – 5,2 ng/mg) casi 50 veces superior a la concentración mediana determinada en los niños del presente estudio [49]. En otra investigación realizada por Pino *et al.* (2004), se determinaron concentraciones de cotinina sérica en niños de 12 meses de edad, en la ciudad de Santiago. De 422 niños, 88 que presentaron niveles sanguíneos de plomo $\geq 10 \mu\text{g/dl}$ tuvieron un promedio de cotinina sérica de 2,58 $\mu\text{g/ml}$ (IC 95%: 1,91 – 3,25 $\mu\text{g/ml}$), y los restantes 316 niños, con niveles de plomo sanguíneo $\leq 10 \mu\text{g/dl}$, un promedio de cotinina sérica de 1,73 $\mu\text{g/ml}$ (IC 95%: 1,46 – 2,00 $\mu\text{g/ml}$) [50].

En relación al hogar como fuente de exposición a HTA, en este estudio al analizar la información de los familiares fumadores, pocos familiares consumen cigarrillos dentro del hogar (19,0%), la mayoría consume cigarrillos en el exterior (54,9%). Resultados similares en cuanto a que los padres consumen tabaco principalmente en el exterior fueron descritos por Johansson *et al.* (2003) en niños de 12 a 24 meses, determinándose una prevalencia de 7% de padres que fuman al interior del hogar y un 13% de padres que fuman en el exterior. En tal estudio el autor señala que los padres están conscientes de los riesgos de la exposición a humo de tabaco ambiental en sus hijos y toman ciertas precauciones para evitarla [19].

Respecto a la relación entre la prevalencia de signos y síntomas respiratorios entre el grupo con concentración de nicotina en pelo sobre y bajo el LD, se determinó que silbidos en el pecho (valor $p = 0,049$) y sensación de falta de aire (valor $p = 0,001$)

presentaron una diferencia significativa, así como el indicador generado con la suma de los 8 eventos. Mannino *et al.* (2001) en un estudio de tipo transversal con información obtenida del Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), obtuvo que un 8,3% de los niños (edad 4 a 11 años) presentaron tres o más episodios de sibilancias en el último año según concentración de cotinina sérica (tercil más alto, 3,24 – 113,6 nmol/L) [5].

Existen pocos estudios a nivel mundial en donde se evalúa la presentación de sintomatología respiratoria aguda en niños según la concentración de nicotina en pelo. Estudios en donde se utiliza este biomarcador, tienen por objetivo determinar exposición crónica a HTA, determinar factores sociodemográficos que influyen en menor o mayor medida en la exposición a HTA en niños y comparar resultados obtenidos a través de encuestas con lo obtenido con el biomarcador. En otros estudios se utilizó biomarcadores como concentración de cotinina, como el estudio de Delpisheh *et al.* (2008) en 425 niños de 5 a 11 años. En tal estudio la concentración promedio de cotinina en saliva fue de 0,43 ng/ml (IC 95%: 0,32 – 0,54 ng/ml) cuando los niños presentaron síntomas de tos, respirar con dificultad y jadeo en los últimos 12 meses, en comparación con los niños que no presentaron tales síntomas, en quienes se determinó una concentración promedio de cotinina en saliva de 0,37 ng/ml (IC 95%: 0,32 – 0,42 ng/ml) (valor $p = 0,06$) [28]. En otro estudio, Boyaci *et al.* (2006), a través de una encuesta y de la medición de cotinina en orina en niños de 5 a 11 años, se encontró para tos una prevalencia de 24,3% (tercer cuartil 21,0 -33,7 ng/ml) y para sibilancias un 23,5% (tercer cuartil 21,0 – 33,7 ng/ml), no encontrándose diferencias significativas (valor $p > 0,05$) [2].

En algunos de los estudios revisados se encontró relación entre la exposición a HTA y sintomatología respiratoria en niños, pero en otros no. Esta diferencia se puede deber en parte a la utilización de encuestas para determinar los niveles de exposición a HTA y su relación con la presentación de sintomatología respiratoria aguda en niños, encontrándose resultados disimiles. Frente a lo anterior, se prefirió incluir en esta discusión estudios en que se utilizaron biomarcadores, para comparar de mejor manera

con los resultados obtenidos en esta tesis. Con el uso de biomarcadores como variable de exposición también se encontraron diferencias en los resultados, debido a las características particulares de los biomarcadores de exposición a HTA utilizados actualmente, por ejemplo diferencias en cuanto a la vida media de cotinina y nicotina. En sí, las diferencias encontradas se deben al diseño de cada estudio, tamaño de muestra, población estudiada, análisis de la información, etc.

Se encontró una razón de prevalencias de 3,55 (IC 95% 1,74 – 7,26), es decir, en los niños expuestos a HTA es 3,55 veces más probable que presenten dos o tres de los síntomas respiratorios (silbidos en el pecho, sensación de falta de aire y tos durante el día) respecto a los niños no expuestos a HTA. Se utilizó la razón de prevalencias y no odds ratio, debido a que la prevalencia del indicador de 3 síntomas respiratorios fue de 15,8%, considerándose más apropiado el uso de razón de prevalencias obtenida con Regresión de Poisson con varianza robusta para determinar la asociación [40].

Limitaciones y fortalezas del estudio

Se presentó una baja proporción de participación en el estudio (32,7%), sin embargo, la diferencia entre la proporción de fumadores y no fumadores que aceptó participar no fue significativa lo que sugiere que los resultados obtenidos no estarían sesgados.

Dentro de las limitaciones de este estudio, se encuentran las limitaciones propias de un estudio transversal en que se utilizan datos de tipo secundario. Es importante considerar que el objetivo del estudio base estuvo relacionado con la evaluación de la exposición involuntaria a humo de tabaco ambiental en niños de Santiago e identificación de los principales determinantes. La identificación de una relación entre síntomas respiratorios agudos y la exposición a humo de tabaco ambiental no fue considerada como parte de los objetivos y la información respecto sintomatología respiratoria aguda en los últimos 12 meses se recolectó como información de contexto. Considerando lo anterior, en la recolección de datos podría haber un sesgo de

memoria, que podría estar influyendo, debido a que se consultó por la presentación de cada uno de los ocho signos o síntomas respiratorios en los últimos 12 meses, pudiendo estar alguno de éstos sobre reportado. En este caso no fue posible hacer un análisis para identificar si hubo sobre reporte.

Con respecto al sesgo de información, se evaluó si podría estar presente en las preguntas relacionadas con la presentación de síntomas y signos respiratorios en los últimos 12 meses, sobre todo si esa pregunta fue respondida por familiares o por personas que no están a cargo del cuidado del niño. En este estudio, se vio que un 90,7% de las encuestas, fueron respondidas por la madre, y al evaluar la relación entre síntomas respiratorios agudos y exposición a HTA considerando sólo al grupo en que la encuesta fue respondida por la madre del niño/a participante, se mantienen los mismos resultados en cuanto a que sólo se encontró una relación entre HTA y silbidos en el pecho (valor $p = 0,049$) y HTA y sensación de falta de aire (valor $p = 0,001$), por lo que de estar presente el sesgo de información, estaría influenciando menormente el estudio.

Otra limitación a considerar es que los datos utilizados se obtuvieron de niños pertenecientes a la ciudad de Santiago, en donde los niveles de contaminación atmosférica en algunos meses del año son elevados, esto debe ser considerado como otro factor que puede estar influyendo en la aparición de sintomatología respiratoria aguda en los niños. Este estudio se realizó entre Julio 2013 y Enero 2014, abarcando preferentemente la temporada de Primavera en Santiago, lo que podría determinar la mayor presentación de los síntomas respiratorios de irritación ocular, nasal y faríngea, debido a que en esta época del año es esperable que sean más frecuentes. Sin embargo se hizo un análisis de la relación entre síntomas respiratorios agudos según el mes en que se realizó la encuesta y no se encontró una relación significativa, por lo que es poco probable que el mes de aplicación del instrumento haya influido en los resultados.

Otra posible limitación, es que se debió dicotomizar la variable concentración de nicotina en pelo, debido a que un 61,2% de las muestras ($n = 112$) presentaron valores

bajo el LD (0,058 ng/mg). Al dicotomizar una variable continua, se sabe que se pierde variabilidad de los datos, sin embargo se repitieron los análisis considerando la variable en escala continua y se mantienen los resultados, salvo para la relación entre sibilancia y concentración de nicotina en pelo en que la relación ya no es significativa (valor $p = 0,161$).

Entre las fortalezas de este estudio, se destaca el uso de un biomarcador para determinar la concentración de nicotina en pelo. Este biomarcador – concentración de nicotina en pelo – tiene la ventaja de que representa una exposición crónica a HTA, siendo adecuado para este estudio, debido a que la pregunta de la encuesta relacionada era referida a la presentación de sintomatología respiratoria en los últimos 12 meses. También permite cuantificar los niveles de exposición a HTA, ya que a medida que aumenta la exposición a HTA, aumenta la concentración de nicotina en pelo. La obtención de la muestra de pelo no es invasiva, lo cual se considera una ventaja, otras muestras como de orina, saliva y sangre, son más difíciles de tomar y almacenar, y la vida media de cotinina es menor (alrededor de horas a algunos días), comparado con la vida media de nicotina en pelo (meses).

El rango de edad seleccionado para los niños participantes (6 a 10 años) fue el adecuado, debido a que es probable que los niños pertenecientes a este grupo etario no fumen, y la exposición a HTA medida, en realidad sea exposición y no consumo propio. Lo otro es que a esta edad, la mayoría de los niños pasa gran parte de su tiempo entre el colegio y su hogar, por lo tanto, otros lugares como fuentes de exposición a HTA podrían influir en menor proporción, y se podría presumir que la exposición proviene principalmente del hogar y es generada por los padres y familiares.

Implicancias en salud pública

Los resultados obtenidos contribuyen a la información existente con respecto a los efectos que produce el HTA, tanto a nivel nacional como internacional. Llama la atención, que los padres están conscientes del daño que genera el tabaquismo, y que

los niños son más vulnerables a él. Dentro de los padres fumadores, la mayoría lo hacen fuera del hogar, pensando que al realizar esa acción los niños no quedarían expuestos al humo de tabaco ambiental, por lo tanto, se puede ver que hay un desconocimiento al pensar que estas prácticas son efectivas y también un desconocimiento con respecto al humo de tercera mano por lo que sería necesario reforzar campañas educativas enfocándose en ese aspecto. Cabe destacar, que a pesar de que la mayoría de los padres toman medidas para no exponer al humo de tabaco ambiental a los niños, se determinó que un 38,8% de los niños presentaron concentraciones de nicotina en pelo por sobre el límite de detección, lo que nos indica que estos niños están siendo expuestos de manera constante al HTA, lo que con el tiempo y si persiste esa exposición, podría aumentar el riesgo de enfermedades relacionadas con la exposición a humo de tabaco ambiental cuando sean adultos.

Las enfermedades respiratorias agudas en los niños generan gastos tanto en atenciones médicas como hospitalizaciones, y también ausentismo escolar. Identificar factores de riesgo de este tipo de enfermedades, es importante, ya que se pueden establecer medidas preventivas y así disminuir la prevalencia de estas enfermedades. Adquieren mayor importancia en los niños, debido a que ellos todavía se encuentran en crecimiento, y que estén sometidos a una constante noxa, como lo es el HTA, produce daños en su sistema respiratorio, no sólo de tipo agudo, sino también daños de tipo crónico.

8. CONCLUSIÓN

Dentro de las variables sociodemográficas analizadas, las que presentaron una mayor influencia en la concentración de nicotina en pelo de los niños fueron el nivel socioeconómico y el nivel educacional de los padres, por lo tanto, se deben considerar como factores que influyen en los hábitos tabáquicos familiares y en que los niños estén expuestos a HTA. Según los hábitos de consumo de tabaco de los padres y familiares, se pudo ver que la mayoría de los padres fumadores lo hacen al exterior del hogar, lo cual indica cierto nivel de conocimiento acerca de los peligros que ocasiona el tabaco, sin embargo, a pesar de esta práctica, un 38,8% de los niños presentan niveles de nicotina detectables en pelo por lo que se debe reforzar las campañas educativas enfatizando este aspecto.

Al describir la prevalencia de sintomatología respiratoria según si la concentración de nicotina en pelo está sobre el límite de detección, los silbidos en el pecho y la sensación de falta de aire son los que presentaron diferencia significativa respecto de los que tuvieron valores de nicotina bajo el LD. En el caso de la variable que resumía la presencia de al menos uno de los ocho signos o síntomas, en el grupo de 7 a 8 eventos la prevalencia en quienes presentaban concentraciones de nicotina en pelo sobre el LD fue 7 veces mayor al compararla con el grupo que presentaba concentraciones de nicotina en pelo menor al LD. Estos resultados sugieren que podría haber una relación entre exposición a HTA y la presentación de signos y síntomas respiratorios.

Los resultados encontrados permiten entregar información con respecto a la prevalencia de sintomatología respiratoria aguda en niños según el nivel de exposición a HTA, a través de una herramienta confiable, que es el biomarcador nicotina en pelo. Futuros estudios debieran considerar el uso de biomarcadores de exposición a HTA para identificar si con las campañas educativas se produce un cambio en el nivel de exposición en niños.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Aceituno, P., et al., *El ambiente laboral como fuente de exposición a humo de tabaco ambiental: Estudio en trabajadores de bares y restaurantes de Santiago, Chile*. Revista médica de Chile, 2010. **138**: p. 1517-1523.
2. Boyaci, H., et al., *Environmental tobacco smoke exposure in school children: parent report and urine cotinine measures*. Pediatrics International, 2006. **48**(4): p. 382-389.
3. Matt, G.E., et al., *Households contaminated by environmental tobacco smoke: sources of infant exposures*. Tobacco Control, 2004. **13**(1): p. 29-37.
4. Bello S., S., et al., *Efectos de la exposición al humo de tabaco ambiental en no fumadores*. Revista chilena de enfermedades respiratorias, 2005. **21**: p. 179-192.
5. Mannino, D.M., et al., *Health effects related to environmental tobacco smoke exposure in children in the united states: Data from the third national health and nutrition examination survey*. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine, 2001. **155**(1): p. 36-41.
6. Fríguls, B., et al., *Exposición prenatal y posnatal al tabaco y síntomas respiratorios y alérgicos en los primeros años de vida*. Archivos de Bronconeumología, 2009. **45**(12): p. 585-590.
7. Benowitz, N.L., *Biomarkers of environmental tobacco smoke exposure*. Environmental Health Perspectives, 1999. **107**(Suppl 2): p. 349.
8. Labbé, A. and J.-P. Labbé, *Tabaquismo pasivo en el niño*. EMC-Pediatría, 2014. **49**(2): p. 1-9.

9. Flores, A., V. Iglesias, and M. Oyarzún, *Exposición a humo de tabaco ambiental: efectos sobre la salud respiratoria infantil* Revista Neumología Pediátrica, 2011. **6** (1): p. 16-21.
10. OMS. *Informe OMS sobre la epidemia mundial de tabaquismo*. 2013 [13 Agosto 2014]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/es/>.
11. Öberg, M., et al., *Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries*. The Lancet. **377**(9760): p. 139-146.
12. MINSAL. *Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2009-2010*. 2010 [14 de Agosto 2014]; Available from: <http://epi.minsal.cl/estudios-y-encuestas-poblacionales/encuestas-poblacionales/encuesta-nacional-de-salud/resultados-ens/>.
13. MINSAL. *II Encuesta de Calidad de Vida y Salud Chile 2006*. 2006 [cited 2014 05 de Octubre]; Available from: <http://epi.minsal.cl/estudios-y-encuestas-poblacionales/encuestas-poblacionales/encuesta-nacional-de-calidad-de-vida-y-salud-encavi/>.
14. SENDA. *Las principales estadísticas sobre consumo de drogas y alcohol de la serie de Estudios de Población General de SENDA, 1994 a 2012*. 2012 [cited 14 de Agosto 2014]; Available from: <http://www.senda.gob.cl/observatorio/estadisticas/poblacion-general/>.
15. OMS. *Chile-Adoptada una completa ley de control del tabaco*. 2013 [17 Agosto 2014]; Available from: http://www.who.int/fctc/implementation/news/news_chile/es/.

16. Kum-Nji, P., L. Meloy, and H.G. Herrod, *Environmental Tobacco Smoke Exposure: Prevalence and Mechanisms of Causation of Infections in Children*. Pediatrics, 2006. **117**(5): p. 1745-1754.
17. Aguilar M, P., *Efectos de la exposición a humo de tabaco sobre el asma bronquial en la infancia*. Revista chilena de enfermedades respiratorias, 2008. **24**: p. 121-126.
18. Polanska, K., et al., *Environmental tobacco smoke exposure and children's health*. Acta Pædiatrica, 2006. **95**: p. 86-92.
19. Johansson, A., A. Halling, and G. Hermansson, *Indoor and outdoor smoking: Impact on children's health*. The European Journal of Public Health, 2003. **13**(1): p. 61-66.
20. Burton, A., *¿ Realmente Desaparece el Humo del Tabaco?: El Humo de Tercera Mano y sus Posibles Riesgos*. Ciencia & Trabajo, 2011(40): p. 22-27.
21. Gilliland, F.D., Y.-F. Li, and J.M. Peters, *Effects of Maternal Smoking during Pregnancy and Environmental Tobacco Smoke on Asthma and Wheezing in Children*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2001. **163**(2): p. 429-436.
22. Oddoze, C., et al., *Urinary Cotinine and Exposure to Parental Smoking in a Population of Children with Asthma*. Clinical Chemistry, 1999. **45**(4): p. 505-509.
23. Gergen, P.J., et al., *The burden of environmental tobacco smoke exposure on the respiratory health of children 2 months through 5 years of age in the United States: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1994*. Pediatrics, 1998. **101**(2): p. e8-e8.

24. Samoliński, B., et al., *Council of the European Union conclusions on chronic respiratory diseases in children*. The Lancet, 2012. **379**(9822): p. e45-e46.
25. Gavidia, T., J. Pronczuk, and P.D. Sly, *Impactos ambientales sobre la salud respiratoria de los niños: Carga global de las enfermedades respiratorias pediátricas ligada al ambiente*. Revista chilena de enfermedades respiratorias, 2009. **25**: p. 99-108.
26. Dong, G.H., et al., *Effects of environmental tobacco smoke on respiratory health of boys and girls from kindergarten: results from 15 districts of northern China*. Indoor Air, 2007. **17**(6): p. 475-483.
27. Johansson, A., J. Ludvigsson, and G. Hermansson, *Adverse health effects related to tobacco smoke exposure in a cohort of three-year olds*. Acta Pædiatrica, 2008. **97**(3): p. 354-357.
28. Delpisheh, A., et al., *Salivary Cotinine, Doctor-diagnosed Asthma and Respiratory Symptoms in Primary Schoolchildren*. Maternal and Child Health Journal, 2008. **12**(2): p. 188-193.
29. Tung, K.-Y., et al., *Association of time–location patterns with urinary cotinine among asthmatic children under household environmental tobacco smoke exposure*. Environmental Research, 2013. **124**(0): p. 7-12.
30. Pernas Gómez, M. and L. Arencibia Flores, *Efectos sobre la salud de la exposición crónica al humo del tabaco en fumadores y no fumadores*. Revista Cubana de Medicina General Integral, 1998. **14**: p. 180-184.
31. Almqvist, C., G. Pershagen, and M. Wickman, *Low socioeconomic status as a risk factor for asthma, rhinitis and sensitization at 4 years in a birth cohort*. Clinical & Experimental Allergy, 2005. **35**(5): p. 612-618.

32. Al-Delaimy, W.K., J. Crane, and A. Woodward, *Questionnaire and hair measurement of exposure to tobacco smoke*. 2000. **10**(4): p. 378-384.
33. Al-Delaimy, W.K., *Hair as a biomarker for exposure to tobacco smoke*. Tobacco Control, 2002. **11**(3): p. 176-182.
34. Nafstad, P., et al., *The Role of Passive Smoking in the Development of Bronchial Obstruction during the First 2 Years of Life*. Epidemiology, 1997. **8**(3): p. 293-297.
35. Benowitz, N.L., *Cotinine as a biomarker of environmental tobacco smoke exposure*. Epidemiologic reviews, 1996. **18**(2): p. 188-204.
36. Kim, S.R., et al., *Method validation for measurement of hair nicotine level in nonsmokers*. Biomedical Chromatography, 2009. **23**(3): p. 273-279.
37. Al-Delaimy, W.K., J. Crane, and A. Woodward, *Is the hair nicotine level a more accurate biomarker of environmental tobacco smoke exposure than urine cotinine?* Journal of Epidemiology and Community Health, 2002. **56**(1): p. 66-71.
38. Kintz, P., *Gas chromatographic analysis of nicotine and cotinine in hair*. Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications, 1992. **580**(1-2): p. 347-353.
39. Mata, F.C., et al., *Validation of the Spanish version of the Phase III ISAAC questionnaire on asthma*. Journal of investigational allergology & clinical immunology, 2004. **15**(3): p. 201-210.
40. Barros, A.J. and V.N. Hirakata, *Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio*. BMC Medical Research Methodology, 2003. **3**(1): p. 1-13.

41. Caussade, S., et al., *Prevalencia de síntomas de rinitis alérgica y su relación con factores de riesgo en escolares de Santiago, Chile*. Revista médica de Chile, 2006. **134**(4): p. 456-464.
42. Mallol, J., et al., *Cambios en la prevalencia de asma en escolares chilenos entre 1994 y 2002: International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Chile phases I and III*. Revista médica de Chile, 2007. **135**: p. 580-586.
43. Valdivia C, G., et al., *Influencia del nivel socioeconómico (NSE) en el asma bronquial y cambios en su prevalencia en población escolar en un periodo de 6 años*. Revista médica de Chile, 2009. **137**: p. 215-225.
44. Burgos, S., et al., *Salud ambiental infantil en el contexto de la reubicación de familias de campamentos a viviendas sociales*. Revista Chilena de Pediatría, 2015. **86**(3): p. 152-160.
45. Delpisheh, A., Y. Kelly, and B.J. Brabin, *Passive cigarette smoke exposure in primary school children in Liverpool*. Public Health, 2006. **120**(1): p. 65-69.
46. Groner, J.A., et al., *SCreening for children's exposure to environmental tobacco smoke in a pediatric primary care setting*. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine, 2005. **159**(5): p. 450-455.
47. Willers, S., et al., *Assessment of environmental tobacco smoke exposure in children with asthmatic symptoms by questionnaire and cotinine concentrations in plasma, saliva, and urine*. Journal of Clinical Epidemiology, 2000. **53**(7): p. 715-721.
48. Kim, S., et al., *Determinants of Hair Nicotine Concentrations in Nonsmoking Women and Children: A Multicountry Study of Secondhand Smoke Exposure in Homes*. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention, 2009. **18**(12): p. 3407-3414.

49. Iglesias, V., et al., *Occupational secondhand smoke is the main determinant of hair nicotine concentrations in bar and restaurant workers*. Environmental Research, 2014. **132**: p. 206-211.

50. Pino, P., et al., *Rapid Drop in Infant Blood Lead Levels during the Transition to Unleaded Gasoline Use in Santiago, Chile*. Archives of Environmental Health: An International Journal, 2004. **59**(4): p. 182-187.