

Efectos de la Exposición Prenatal a Tabaco

Effects of Prenatal Exposure to Tobacco.

Dr. Andrei N. Tchernitchin*

Resumen

La exposición crónica a humo de tabaco durante la edad adulta es causa importante del desarrollo de enfermedades graves de resolución fatal en un alto porcentaje de los pacientes afectados; estas enfermedades son causadas tanto por tabaquismo activo como por la exposición pasiva a humo secundario, y ocasionan un grave daño social y económico para el país. En el presente trabajo se analizan secuelas menos conocidas, los efectos diferidos de la exposición prenatal a tabaquismo materno (activo o fumadores pasivos). Además del bajo peso al nacer, mortinatos y aumento de mortalidad infantil, se describen efectos diferidos que persisten de por vida. Entre ellos: secuelas respiratorias, depresión inmune, aumento de frecuencia y gravedad de enfermedades infecciosas, asma bronquial, tendencia a la obesidad, precocidad de la menarquia, hipertensión arterial, alteraciones neuroconductuales (síndrome de déficit atencional con hiperactividad, retardo en el aprendizaje, carácter impulsivo y tendencia a conductas delictivas, abuso del alcohol y drogadicción), mayor facilidad para desarrollar dependencia a nicotina, reducción del tamaño testicular y calidad del semen y mayor frecuencia de algunos cánceres en hijos de madres fumadoras. Resultados experimentales en animales de laboratorios sugieren para seres humanos el desarrollo de impotencia sexual masculina, alteraciones neuroendocrinas y cambios bioquímicos irreversibles que se producen en el sistema nervioso central, músculo cardíaco y riñón. Se concluye que es necesario realizar esfuerzos legislativos y educativos para disminuir el riesgo sobre la salud del tabaquismo, y en especial prevenir la exposición fetal o infantil por las secuelas irreversibles que se producen en su salud.

Palabras clave: Humo de tabaco, tabaquismo, exposición materna, efectos diferidos por exposición prenatal, imprinting, efectos irreversibles en salud.

Abstract

Chronic exposure to tobacco smoke during adulthood is an important cause of the development of serious diseases of fatal resolution in a high percentage of affected patients; these diseases are caused both by active tobacco smoking and by passive exposure to secondary tobacco smoke, and cause serious social and economic damage to the country. The present report analyzes less known sequelae, the delayed effects of prenatal exposure to maternal tobacco smoking (active smoking or passive smokers).

* *Profesor Titular, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Director Científico, Consejo de Desarrollo Sustentable de Chile y Presidente, Departamento de Salud y Medio Ambiente del Consejo Regional Santiago, Colegio Médico de Chile. Dirección postal: Casilla 21104, Correo 21, Santiago, Chile; direcciones electrónicas: atcherni@med.uchile.cl, atcherni@gmail.com, atchernitchin@medicosdesantiago.cl*

Besides adverse fetal outcomes, such as low birth weight, stillbirths and increase in infant mortality, delayed effects persisting for life are described. Among them: offspring respiratory sequelae, immune depression, increase in infectious diseases frequency and severity, bronchial asthma, obesity, menarche precocity, arterial hypertension, neurobehavioral alterations (syndrome of attentional deficit with hyperactivity, impulsiveness, tendency to criminality in adulthood, alcohol abuse and addiction to substances of abuse), predisposition to develop nicotine dependency, reduced semen quality and testis size and increased morbidity for various cancers. Experimental studies in laboratory animals suggest for humans the development of male sexual impotence, neuroendocrine alterations and irreversible biochemical changes in central nervous system, myocardium and kidney. It is concluded that legislative and educational efforts are needed to decrease tobacco smoke health risks, and specially, prevent fetal or infant exposure due to its irreversible health sequelae it causes.

Key words: Tobacco smoke, tobacco smoking, maternal exposure, prenatal exposure delayed effects, imprinting, irreversible health effects.

INTRODUCCIÓN

Es ampliamente conocido que la exposición crónica a humo de tabaco durante la edad adulta es causa importante del desarrollo de enfermedades graves de resolución fatal en un alto porcentaje de los pacientes afectados; estas enfermedades son causadas tanto por tabaquismo activo como por la exposición pasiva a humo secundario (1). De acuerdo a información del Centers for Disease Control and Prevention de Estados Unidos (CDC), el tabaquismo y la exposición pasiva a humo de tabaco han causado anualmente, en Estados Unidos durante 1997-2001, aproximadamente 438 mil muertes prematuras, la pérdida de 5,5 millones de años de vida potencial, y 92 billones de dólares de pérdidas de productividad anual (2). El alto costo de las enfermedades causadas por tabaquismo en Chile fue también corroborado en Chile (3), en donde se enfrentan los intereses de la salud pública con los intereses económicos de la poderosa Industria Tabacalera (4), y en donde (5), al igual que en otros países (6), ha generado una red de profesionales de la salud y de científicos destinada a generar argumentos científicos que minimicen el papel del humo secundario de cigarro ("fumadores pasivos") como un riesgo para la salud, mostrar bajos índices de exposición y realizar un lobby contra de la implementación de lugares libres de tabaco en sitios públicos y en ambiente laboral. La función de estos profesionales sería la realización de investigación científica "amigable" para las tabacaleras (6).

Menos conocido que los efectos del tabaquismo de adultos o de su exposición pasiva a humo de tabaco, son los efectos de éstos sobre el feto por

vía transplacentaria por tabaquismo materno o su exposición a humo secundario. Hoy en día ya existen evidencias suficientes que corroboran las secuelas irreversibles que persisten de por vida causadas por exposición fetal a tabaco por el mecanismo del imprinting o reprogramación celular (7, 8), además de ser causa importante de muertes durante el primer año de vida (9), y que se estima para Chile en alrededor del 11% (4).

Evidencias publicadas recientemente muestran claramente que el tabaquismo materno durante el embarazo puede traer como consecuencia una amplia variedad de efectos adversos en los hijos, que van desde los partos prematuros y bajo peso al nacer hasta el síndrome de muerte súbita infantil. Además, la exposición a humo de tabaco *in utero* está asociada a retraso en desarrollo neurológico. Aún cuando todavía no se conocen bien los mecanismos que llevan a estas alteraciones, existen estudios que han sugerido a la nicotina como un agente etiológico importante.

EFFECTOS DIFERIDOS CAUSADOS POR EXPOSICIÓN MATERNA A HUMO DE TABACO, INDEPENDIENTE DE SUS COMPONENTES.

Entre los principales efectos diferidos causados por exposición materna a humo de tabaco, es necesario mencionar: bajo peso al nacer, mortinatos y aumento de la mortalidad infantil, efectos respiratorios, depresión inmune y aumento de enfermedades infecciosas, enfermedades respiratorias en niños y adultos expuestos prenatalmente a humo de tabaco,

asma bronquial, alteraciones en la expresión de receptores opioides cerebrales, tendencia a la obesidad, precocidad en la menarquia. Se ha detectado una mayor frecuencia de desarrollo de cáncer testicular en hijos de madres fumadoras durante su embarazo, y una disminución en ellos de la calidad de sus espermios. El tabaquismo materno también causa alteraciones neuroconductuales en los hijos expuestos *in utero*, hipertensión arterial y cambios en el sistema cardiovascular. En animales de experimentación se ha demostrado aumento de niveles de testosterona en las hembras y alteraciones en la fisiología de la copulación en machos que son similares a los de la impotencia sexual masculina humana y que se producen también en crías de hembras expuestas en forma pasiva a humo de tabaco durante su embarazo.

Disminución del peso al nacer. El tabaquismo materno durante el embarazo aumenta el riesgo relativo de bajo peso al nacer (10, 11). Considerando la asociación existente entre bajo peso al nacer y la función pulmonar durante la edad adulta, se refuerza la hipótesis del efecto negativo de la disminución del crecimiento fetal en la función pulmonar durante la edad adulta (12).

Mortinatos y mortalidad infantil. Se ha descrito una asociación entre la exposición materna a humo de tabaco durante el embarazo y el aumento de los mortinatos y de la mortalidad infantil de hijos expuestos prenatalmente (9). También se ha descrito una relación directa entre tabaquismo materno y abortos espontáneos (13).

Síndrome de muerte súbita infantil. El tabaquismo materno es un factor de riesgo importante para el síndrome de muerte súbita infantil (14). Esta asociación puede ser explicada por el deterioro del proceso de despertar desde el sueño que es causado por el tabaquismo materno durante el embarazo, que ocurre junto con alteraciones en el control autonómico de la función cardíaca (15). Otro factor que aumenta la vulnerabilidad para el síndrome de muerte súbita infantil es la alteración de la respiración infantil causada por exposición prenatal a tabaco que se observa en niños prematuros prenatalmente expuestos, y el aumento del umbral para despertar de estos niños durante eventos apnéicos (16). Otros autores involucraron adicionalmente alteraciones en la regulación endocrina a nivel de la médula suprarrenal (17), lo cual reduce la capacidad de los neonatos de sobrevivir una hipoxia severa.

Depresión inmune y aumento de enfermedades infecciosas. Se ha asociado al tabaquismo materno

durante el embarazo con un mayor riesgo de hospitalización por enfermedades infecciosas durante la edad infantil (18). Entre otras enfermedades, el tabaquismo materno está claramente asociado a un aumento de riesgo de enfermedad meningocócica (19).

Enfermedades respiratorias en niños y adultos expuestos prenatalmente a tabaquismo materno. Diversas enfermedades respiratorias, incluyendo la bronquiolitis, son más frecuentes en hijos de madres fumadoras durante su embarazo que en hijos de madres no fumadoras (20, 21).

Asma bronquial. El tabaquismo materno durante el embarazo está asociado con el asma bronquial de los hijos prenatalmente expuestos (22), tendencia que se ha detectado al menos hasta el séptimo año de vida (23). También se ha demostrado una mayor hiperreactividad bronquial en hijos de madres fumadoras durante su embarazo (24). En animales de experimentación también se ha demostrado que la exposición de hembras preñadas a humo de tabaco determina una mayor hiperreactividad bronquial en las crías (25).

Receptores opiáceos. Se ha demostrado que en hijos de madres grandes fumadoras un síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos de mayor intensidad que en hijos de madres menos fumadoras (26), lo que puede deberse a cambios en las neuronas que contienen receptores opiáceos por efecto de exposición prenatal a tabaquismo materno.

Obesidad. Se ha descrito una asociación entre el tabaquismo materno y obesidad de los hijos (27), obesidad que es independiente del peso corporal al nacer (28).

Edad de la menarquia. La edad a la cual se produce la menarquia es menor en hijas de madres fumadoras durante el embarazo, al compararla con hijas no expuestas a tabaquismo materno (29). Hijas de madres que han sido fumadoras durante el embarazo y que han continuado siendo fumadoras pasivas durante el período postnatal presentan una menarquia aún más precoz, la que se adelanta en un promedio de 4 meses en comparación de hijas de madres no fumadoras (29).

Hormonas sexuales y cambios endocrinos en hembras. En animales de experimentación (ratas) se ha visto que la exposición prenatal a nicotina aumenta en forma persistente, en crías de sexo femenino, pero no en las de sexo masculino, los niveles de testosterona plasmática durante la adolescencia, a los 30 días de edad (30).

Hormonas sexuales, cambios endocrinos y alteraciones en la fisiología reproductiva en machos. En ratas se ha demostrado que la exposición materna a nicotina durante la preñez, a concentraciones similares a las que se producen en el ser humano al fumar, disminuye la eficiencia de la copulación (31), sugiriendo alteraciones similares en la especie humana, impotencia sexual masculina en hijos de madres fumadoras durante el embarazo (8). Estas alteraciones se deben al parecer a la disminución de la biosíntesis de testosterona en testículo en animales prenatalmente expuestos a nicotina (31). Aún cuando esta posibilidad no ha sido investigada aún en seres humanos, se ha demostrado recientemente que el tabaquismo en adultos es un factor de riesgo para el desarrollo de la impotencia sexual masculina en los fumadores (32-34). Más aún, se ha demostrado en el conejo que el humo secundario de tabaco ("fumadores pasivos") afecta negativamente los mecanismos neurogénicos y la relajación dependiente de endotelio del músculo liso del cuerpo cavernoso (35).

En la especie humana se han descrito en forma adicional otros efectos del tabaquismo materno sobre el aparato genital masculino. Se ha descrito una asociación entre tabaquismo materno, y cáncer testicular (36) y una reducción del tamaño testicular y calidad del semen que persiste durante la edad adulta (37) en hijos expuestos *in utero*.

Alteraciones neuroconductuales. La exposición prenatal a tabaquismo materno causa efectos neuroconductuales diferidos. Se la ha asociado en retardos en el aprendizaje (especialmente verbal) y en la memoria (38). Además, en estos niños se ha reducido su capacidad para resolver problemas flexibles, y han demostrado ser más impulsivos, mostrando ser más perseverantes en las respuestas en algunas pruebas psicológicas. La exposición materna a tabaco durante el embarazo presenta una asociación con el síndrome de déficit atencional con hiperactividad de los hijos expuestos *in utero* (39). En este contexto, se ha asociado la conducta hiperactiva, impulsiva y oposicional al polimorfismo del genotipo DAT, pero esto ocurre solamente cuando el niño ha sido expuesto prenatalmente a tabaquismo materno (40). Otros autores han demostrado una relación entre exposición prenatal a tabaquismo materno con un aumento de signos de déficit atencional y con una conducta perturbadora y extrovertida que en niños no expuestos (41). Otro estudio demuestra en niños de 13 a 16 años de edad, que la exposición prenatal a tabaquismo materno está asociada con déficit a

la inteligencia y con aspectos de la función auditiva (42). También se ha visto que la exposición prenatal a tabaquismo está asociada más tarde en la vida con abuso del alcohol, mayor predisposición para iniciar hábito tabáquico (43), adicciones a drogas de abuso (44), y con conductas delictivas o criminales (45), durante la edad adulta.

Enfermedad cardiovascular. Existe evidencia epidemiológica que la exposición prenatal a tabaquismo materno está asociada a elevada presión arterial durante la edad adulta. Se han realizado trabajos experimentales que han confirmado que la exposición a nicotina durante la vida intrauterina determina un incremento en la presión arterial y en los niveles de colesterol sanguíneos más tarde en la vida, sólo en animales genéticamente susceptibles (46), demostrando la interacción entre características genéticas y el ambiente intrauterino en el desarrollo de al menos algunas patologías cardiovasculares.

Estenosis espinal. Se ha relacionado al tabaquismo materno con una reducción del tamaño del canal vertebral lumbar en los hijos expuestos *in utero*, lo cual es un factor de riesgo para el desarrollo de la estenosis espinal durante la edad adulta (47).

Efectos diferidos del tabaquismo materno durante la vida intrauterina que no son mediados por el mecanismo del imprinting. Se ha demostrado una mayor incidencia de labio leporino o de paladar hendido en hijos de mujeres que han fumado durante el primer trimestre del embarazo (48), esto sería una malformación congénita causada por un incremento de niveles de corticoides maternos durante ese período, pues no se produce si las madres han estado bajo tratamiento con medicamentos inhibidores de las prostaglandinas (48).

EFFECTOS DIFERIDOS CAUSADOS POR EXPOSICIÓN PRENATAL A COMPONENTES ESPECÍFICOS DEL HUMO DE TABACO.

Nicotina. Es el agente responsable de la adicción, que atraviesa la placenta de madres fumadoras durante el embarazo y es responsable de efectos diferidos en tejidos fetales.

Efectos neuroconductuales. En la rata, la exposición prenatal a nicotina incrementa la actividad motriz de los animales durante la vida postnatal (49). Esta puede deberse a cambios en los receptores de dopamina en el striatum (50) y a alteraciones del estado funcional de las neuronas adrenérgicas (51).

Otros estudios demostraron que la exposición prenatal a nicotina determina, durante la vida postnatal, un aumento de la actividad acetilcolinesterásica en el tronco cerebral acompañada de muerte neuronal y cambios histológicos en el cerebelo y otros cambios histológicos en el hipocampo (52), y una persistente disminución de la actividad colinérgica (reducción de la unión de hemicolina-3 al transportador presináptico de acetilcolina, la que es regulada por la actividad de dichas terminaciones nerviosas), sin que se haya detectado cambios significativos en la concentración de receptores colinérgicos nicotínicos (53). En ratas no expuestas prenatalmente, su exposición durante su adolescencia causa un aumento importante de receptores nicotínicos de acetilcolina; dicho aumento es menor en ratas expuestas prenatalmente a nicotina (53). Después de la exposición a nicotina de ratas adolescentes no expuestas prenatalmente se produce una hipoactividad colinérgica característica del "síndrome de privación"; esta hipoactividad es mucho más importante en ratas expuestas prenatalmente (53). Estos resultados demuestran en la rata el mecanismo por el cual en seres humanos la exposición prenatal a nicotina facilita la adicción a nicotina en períodos más tardíos de la vida (53), en concordancia con estudios epidemiológicos que señalan para el ser humano que los hijos de madres que han fumado durante su embarazo tienen un riesgo más elevado para desarrollar dependencia a la nicotina (54). También se ha demostrado que la exposición prenatal a nicotina sensibilizan el sistema nervioso central incrementando la neurotoxicidad de la nicotina en períodos posteriores de la vida (55).

Efectos neuroendocrinos. La exposición prenatal a nicotina altera, en ratas adultas, la respuesta neuroendocrina a nicotina (ACTH y prolactina) (56) y aumenta la sensibilidad al efecto analgésico de la nicotina (57).

Efectos reproductivos masculinos. La exposición prenatal a nicotina causa en ratas de sexo masculino alteraciones que son similares a los de la impotencia sexual masculina humana (*vide supra*).

Efectos respiratorios. En bovinos, la exposición prenatal a nicotina determina en forma diferida una alteración en la función pulmonar, un aumento de la resistencia de las vías aéreas y una disminución de la capacidad pulmonar (58).

Adenilciclase cardiaca y renal. La exposición prenatal a nicotina en la rata determina un aumento de la actividad de adenilciclase en preparaciones de membranas obtenidas de riñón o de músculo cardiaco, sin que se hayan producido cambios en

niveles de receptores beta-adrenérgicos en dichas preparaciones (59).

Efectos diferidos de la exposición prenatal a nicotina que no son mediados por el mecanismo del imprinting. El tabaquismo materno afecta al feto a través de la estimulación de receptores colinérgicos nicotínicos fetales en los vasos sanguíneos pulmonares. Esta estimulación va causando en forma crónica un aumento del espesor de la pared vascular y de su túnica adventicia. Estas alteraciones histológicas a los vasos sanguíneos pulmonares, constituyen el factor etiopatogénico de la hipertensión pulmonar persistente de los hijos de madres fumadoras durante la vida postnatal (60).

Hipoxia. Se produce por efecto del tabaquismo por diversos mecanismos (monóxido de carbono, daño pulmonar, obstrucción bronquial). Se ha demostrado en animales de experimentación que la exposición prenatal a hipoxia determina un menor peso al nacer, aumenta el peso de los ventrículos derecho e izquierdo, afecta la circulación de la arteria pulmonar y reduce la vasoconstricción pulmonar máxima a KCl y prostaglandina es: PGF2alfa (61). Lo anterior afecta la circulación pulmonar del adulto y predispone el desarrollo de enfermedades cardiopulmonares más tarde en la vida.

Monóxido de carbono. Es uno de los componentes del humo inhalado por los fumadores. Se ha descrito en la rata que la exposición prenatal a monóxido de carbono afecta la maduración electrofisiológica postnatal de las células del miocardio, lo cual para el ser humano puede constituir un riesgo para la arritmogénesis infantil (62). Los autores propusieron que una prolongada repolarización de los miocitos inducida por exposición prenatal a monóxido de carbono puede establecer un período de vulnerabilidad por arritmias de la infancia – condición que constituye riesgo para la vida durante los primeros estadios de la vida postnatal.

Hidrocarburos policíclicos aromáticos. Estos compuestos constituyen una fracción altamente peligrosa del humo de tabaco. Entre ellos, se han investigado con mayor detalle los benzopirenos. Son los carcinógenos responsables de la alta mortalidad por cáncer broncopulmonar que ocurre en los fumadores (63, 64). La exposición prenatal a benzopireno favorece el desarrollo de diversos cánceres y leucemia en niños prenatalmente expuestos (65). Se ha demostrado, en animales de experimentación, que la exposición prenatal a benzopireno causa, por el mecanismo del imprinting, una disminución

persistente de los receptores de glucocorticoides en el timo (66). La exposición a benzopireno durante la edad adulta también causa una disminución persistente de receptores de glucocorticoides en el timo (67), siendo éste el único caso de imprinting descrito hasta ahora que pueda ser inducido durante la edad adulta. Estas alteraciones significan una alteración en la regulación endocrina – por glucocorticoides – de la respuesta inmune en órganos linfoides, y puede explicar una disminución de los mecanismos de defensa inmunológicos contra infecciones bacterianas y virales y su mayor severidad en seres humanos expuestos a contaminación por material particulado que contenga benzopirenos (68).

CONCLUSIONES.

De lo expuesto más arriba, es necesario concluir la necesidad de realizar efectos legislativos y educativos destinados a disminuir el riesgo sobre la salud del tabaquismo, tanto activo como la exposición pasiva a humo de tabaco. En especial, es necesario extremar las medidas de protección contra la exposición fetal o infantil, debido a las secuelas irreversibles que produce la exposición prenatal o postnatal precoz a tabaco, y que es causa del desarrollo de diversas enfermedades o de cambios neuroconductuales que afectan nuestra sociedad.

Referencias

1. USEPA (1992) *Respiratory Health Effects of Passive Smoking (Also Known as Exposure to Secondhand Smoke or Environmental Tobacco Smoke - ETS)*. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development, Office of Health and Environmental Assessment, Washington, DC, EPA/600/6-90/006F
2. Centers for Disease Control and Prevention de Estados Unidos (CDC) (2005) *Annual smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses--United States, 1997-2001*. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 54:625-628
3. Amigo H, Erazo M (2005) *Problemas asociados al tabaquismo en Chile*. *Rev Chil Salud Publica* 9:46-50
4. Ipinza Riveros M (2005) *Análisis del proyecto de ley para la implementación del "Convenio Marco de la OMS para el control del tabaco"*. *Cuad Méd Soc (Chile)* 45:109-116
5. Barnoya J, Glantz S (2002) *Tobacco industry success in preventing regulation of secondhand smoke in Latin America: the "Latin Project"*. *Tobacco Control* 11:305-314
6. Tufos A (2005) *Public health scientists accused of soft peddling the dangers of passive smoking after taking grants from tobacco related organisations*. *Brit Med J* 331:70
7. Tchernitchin AN & Tchernitchin N (1992) *Imprinting of paths of heterodifferentiation by prenatal or neonatal exposure to hormones, pharmaceuticals, pollutants and other agents or conditions*. *Med Sci Res* 20: 391-397
8. Tchernitchin AN, Tchernitchin NN, Mena MA, Unda C & Soto J (1999) *Imprinting: Perinatal exposures cause the development of diseases during the adult age*. *Acta Biol Hung* 50: 425-440
9. Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen TB, Olsen SF, Secher NJ (2001) *Exposure to tobacco smoke in utero and the risk of stillbirth and death in the first year of life*. *Am J Epidemiol* 154: 322-327
10. Ohmi H, Hirooka K, Mochizuki Y (2002) *Fetal growth and the timing of exposure to maternal smoking*. *Pediatr Int* 44: 55-59
11. Magee BD, Hattis D, Kivel NM (2004) *Role of smoking in low birth weight*. *J Reprod Med* 49: 23-27
12. Edwards CA, Osman LM, Godden DJ, Campbell DM, Douglas JG (2003) *Relationship between birth weight and adult lung function: controlling for maternal factors*. *Thorax* 58: 1061-1065
13. Ernst M, Moolchan ET, Robinson ML (2001) *Behavioral and neural consequences of prenatal exposure to nicotine*. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40: 630-641
14. Dalteit AK, Irgens LM, Oyen N, Skjaerven R, Markestad T, Wennergren G (2003) *Circadian variations in sudden infant death syndrome: associations with maternal smoking, sleeping position and infections. The Nordic Epidemiological SIDS Study*. *Acta Paediatr* 92: 1007-1013
15. Horne RS, Franco P, Adamson TM, Groswasser J, Kahn A (2004) *Influences of maternal cigarette smoking on infant arousability*. *Early Hum Dev* 79: 49-58
16. Sawhani H, Jackson T, Murphy T, Beckerman R, Simakajornboon N (2004) *The effect of maternal smoking on respiratory and arousal patterns in preterm infants during sleep*. *Am J Respir Crit Care Med* 169: 733-738
17. Wong T, Wickstrom R, Holgert H (2003) *Chronic prenatal nicotine exposure alters enkephalin mRNA regulation in the perinatal rat adrenal medulla*. *Pediatr Res* 53: 814-816
18. Yuan W, Basso O, Sorensen HT, Olsen J (2001). *Maternal prenatal lifestyle factors and infectious disease in early childhood: a follow-up study of hospitalization within a Danish birth cohort*. *Pediatrics* 107: 357-362

19. Sorensen HT, Labouriau R, Jensen ES, Mortensen PB, Schonheyder HC (2004) Fetal growth, maternal prenatal smoking, and risk of invasive meningococcal disease: a nationwide case-control study. *Int J Epidemiol* 33: 816-820
20. Cano Fernandez J, Zabaleta Camino C, de la Torre Montes de Neira E, Yep Chullen GA, Melendi Crespo JM, Sanchez Bayle M (2003) Exposición pre y postnatal a tabaco y bronquiolitis. *An Pediatr (Barc)* 58: 115-120
21. Cano Garcinuno A, Perez Garcia I, Garcia Puertas J, Casas Rodriguez P (2003) Tabaco, alimentación infantil y sibilancias durante los primeros tres años de vida. *An Pediatr (Barc)* 59: 541-547
22. Yuan W, Fonager K, Olsen J, Sorensen HT (2003) Prenatal factors and use of anti-asthma medications in early childhood: a population-based Danish birth cohort study. *Eur J Epidemiol* 18: 739-741
23. Jaakkola JJ, Gissler M (2004) Maternal smoking in pregnancy, fetal development, and childhood asthma. *Am J Public Health* 94: 136-140
24. Nuesslein TG, Fischer H, Welsing E, Riedel F, Rieger CH (2002) Early rather than recent exposure to tobacco increases bronchial reactivity. *Klin Padiatr* 2002;214:365-370
25. Singh SP, Barrett EG, Kalra R, Razani-Boroujerdi S, Langley RJ, Kurup V, Tesfaigzi Y, Sopori ML (2003) Prenatal cigarette smoke decreases lung cAMP and increases airway hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 168: 342-347
26. Choo RE, Huestis MA, Schroeder JR, Shin AS, Jones HE (2004) Neonatal abstinence syndrome in methadone-exposed infants is altered by level of prenatal tobacco exposure. *Drug Alcohol Depend* 75: 253-260
27. Toschke AM, Montgomery SM, Pfeiffer U, von Kries R (2003) Early intrauterine exposure to tobacco-inhaled products and obesity. *Am J Epidemiol* 158: 1068-1074
28. Wideroe M, Vik T, Jacobsen G, Bakkeiteig LS (2003) Does maternal smoking during pregnancy cause childhood overweight?. *Paediatr Perinat Epidemiol* 17: 171-179
29. Windham GC, Bottomley C, Birner C, Fenster L (2004) Age at menarche in relation to maternal use of tobacco, alcohol, coffee, and tea during pregnancy. *Am J Epidemiol* 159: 862-871
30. Smith LM, Cloak CC, Poland RE, Torday J, Ross MG (2003) Prenatal nicotine increases testosterone levels in the fetus and female offspring. *Nicotine Tob Res* 5: 369-374
31. Segarra AC, Strand FL (1989) Perinatal administration of nicotine alters subsequent sexual behavior and testosterone levels of male rats. *Brain Res* 480: 151-159
32. Sanchez de la Vega J, Amaya Gutierrez J, Alonso Flores JJ, Garcia Perez M (2003) Disfunción eréctil bajo los 40. Factores etiológicos y contribuyentes. *Arch Esp Urol* 56: 161-164
33. Lyngdorf P, Hemmingsen L (2004) Epidemiology of erectile dysfunction and its risk factors: a practice-based study in Denmark. *Int J Impot Res* 16: 105-111
34. Rowland DL, Thornton JA, Burnett AL (2005) Recognizing the risk of erectile dysfunction in a urology clinic practice. *BJU Int* 95: 1034-1038
35. Gocmez SS, Utkan T, Duman C, Yildiz F, Ulak G, Gacar MN, Erden F (2005) Secondhand tobacco smoke impairs neurogenic and endothelium-dependent relaxation of rabbit corpus cavernosum smooth muscle: improvement with chronic oral administration of L-arginine. *Int J Impot Res* 2005 (in press).
36. Pettersson A, Kaijser M, Richiardi L, Askling J, Ekblom A, Akre O (2004) Women smoking and testicular cancer: one epidemic causing another?. *Int J Cancer* 109: 941-944
37. Jensen TK, Jorgensen N, Punab M, Haugen TB, Suominen J, Zilaitiene B, Horte A, Andersen AG, Carlsen E, Magnus O, Matulevicius V, Neramoen I, Vierula M, Keiding N, Toppari J, Skakkebaek NE (2004) Association of in utero exposure to maternal smoking with reduced semen quality and testis size in adulthood: a cross-sectional study of 1,770 young men from the general population in five European countries. *Am J Epidemiol* 159: 49-58
38. Cornelius MD, Ryan CM, Day NL, Goldschmidt L, Willford JA (2001) Prenatal tobacco effects on neuropsychological outcomes among preadolescents. *J Dev Behav Pediatr* 22: 217-225
39. Thapar A, Fowler T, Rice F, Scourfield J, van den Bree M, Thomas H, Harold G, Hay D (2003) Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring. *Am J Psychiatry* 160: 1985-1989
40. Kahn RS, Khoury J, Nichols WC, Lanphear BP (2003) Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. *J Pediatr* 143: 104-110
41. Batstra L, Hadders-Algra M, Neeleman J (2003) Effect of antenatal exposure to maternal smoking on behavioural problems and academic achievement in childhood: prospective evidence from a Dutch birth cohort. *Early Hum Dev* 75: 21-33
42. Fried PA, Watkinson B, Gray R (2003) Differential effects on cognitive functioning in 13- to 16-year-olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol* 25: 427-436
43. Hellstrom-Lindahl E, Nordberg A (2002) Smoking during pregnancy: a way to transfer the addiction to the next generation?. *Respiration* 69: 289-293

44. Brennan PA, Grekin ER, Mortensen EL, Mednick SA (2002) Relationship of maternal smoking during pregnancy with criminal arrest and hospitalization for substance abuse in male and female adult offspring. *Am J Psychiatry* 159: 48-54
45. Piquero AR, Gibson CL, Tibbetts SG, Turner MG, Katz SH (2002) Maternal cigarette smoking during pregnancy and life-course-persistent offending. *Int J Offender Ther Comp Criminol* 46: 231-248
46. Pausova Z, Paus T, Sedova L, Berube J (2003) Prenatal exposure to nicotine modifies kidney weight and blood pressure in genetically susceptible rats: a case of gene-environment interaction. *Kidney Int* 64: 829-835
47. Jeffrey JE, Campbell DM, Golden MH, Smith FW, Porter RW (2003) Antenatal factors in the development of the lumbar vertebral canal: a magnetic resonance imaging study. *Spine* 28: 1418-1423
48. Little J, Cardy A, Arslan MT, Gilmour M, Mossey PA (2004) Smoking and orofacial clefts: a United Kingdom-based case-control study. *Cleft Palate Craniofac J* 41: 381-386
49. Fung YK (1988) Postnatal behavioural effects of maternal nicotine exposure in rats. *J Pharm Pharmacol* 40: 870-872
50. Fung YK, Lau YS (1989) Effects of prenatal nicotine exposure on rat striatal dopaminergic and nicotinic systems. *Pharmacol Biochem Behav* 33: 1-6
51. Ribary U, Lichtensteiger W (1989) Effects of acute and chronic prenatal nicotine treatment on central catecholamine systems of male and female rat fetuses and offspring. *J Pharmacol Exp Ther* 248: 786-792
52. Abdel-Rahman A, Dechkovskaia A, Mehta-Simmons H, Guan X, Khan W, Abou-Donia M (2003) Increased expression of glial fibrillary acidic protein in cerebellum and hippocampus: differential effects on neonatal brain regional acetylcholinesterase following maternal exposure to combined chlorpyrifos and nicotine. *J Toxicol Environ Health A* 66: 2047-2066
53. Abreu-Villaca Y, Seidler FJ, Tate CA, Cousins MM, Slotkin TA (2004) Prenatal nicotine exposure alters the response to nicotine administration in adolescence: effects on cholinergic systems during exposure and withdrawal. *Neuropsychopharmacology* 29: 879-890
54. Buka SL, Shenassa ED, Niaura R (2003) Elevated risk of tobacco dependence among offspring of mothers who smoked during pregnancy: a 30-year prospective study. *Am J Psychiatry* 160: 1978-1984
55. Abreu-Villaca Y, Seidler FJ, Slotkin TA (2004) Does prenatal nicotine exposure sensitize the brain to nicotine-induced neurotoxicity in adolescence?. *Neuropsychopharmacology* 29: 1440-1450
56. Poland RE, Lutchmansingh P, Au D, Hsieh C, Afrane S, Lydecker S, McCracken JT (1994) Exposure to threshold doses of nicotine in utero: II. Neuroendocrine response to nicotine in adult male offspring. *Brain Res Dev Brain Res* 83: 278-284
57. Zbuzek VK, Chin CW (1994) Prenatal nicotine exposure increased duration of nicotine-induced analgesia in adult rats. *Psychopharmacology Berl* 113: 534-538
58. Hafstrom O, Milerad J, Sundell HW (2002) Altered breathing pattern after prenatal nicotine exposure in the young lamb. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 92-97
59. Slotkin TA, Navarro HA, McCook EC, Seidler FJ (1990) Fetal nicotine exposure produces postnatal up-regulation of adenylate cyclase activity in peripheral tissues. *Life Sci* 47: 1561-1567
60. Sekhon HS, Proskocil BJ, Clark JA, Spindel ER (2004) Prenatal nicotine exposure increases connective tissue expression in foetal monkey pulmonary vessels. *Eur Respir J* 23: 906-915
61. Jones RD, Morice AH, Emery CJ (2004) Effects of perinatal exposure to hypoxia upon the pulmonary circulation of the adult rat. *Physiol Res* 53: 11-17
62. Sartiani L, Cerbai E, Lonardo G, DePaoli P, Tattoli M, Cagiano R, Carratu MR, Cuomo V, Mugelli A (2004) Prenatal exposure to carbon monoxide affects postnatal cellular electrophysiological maturation of the rat heart: a potential substrate for arrhythmogenesis in infancy. *Circulation* 109: 419-423
63. Denissenko MF, Pao A, Tang M, Pfeifer GP (1996) Preferential formation of benzo[a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in P53. *Science* 274: 430-432
64. Matter B, Wang G, Jones R, Tretyakova N (2004) Formation of diastereomeric benzo[a]pyrene diol epoxide-guanine adducts in p53 gene-derived DNA sequences. *Chem Res Toxicol* 17: 731-741
65. Knox EG (2005) Childhood cancers and atmospheric carcinogens. *J Epidemiol Community Health* 59: 101-105
66. Csaba G, Inczeffi-Gonda A (1984) Effect of benzo(a)pyrene treatment of neonatal and growing rats on steroid receptor binding capacity in adulthood. *Gen Pharmacol* 15: 557-558
67. Csaba, G., Inczeffi-Gonda, A (1996) Effect of neonatal allylestrenol treatment and adult benzpyrene treatment on rat thymus glucocorticoid receptors. *Gen Pharmacol* 27: 1387-1389
68. Schwartz J, Spix C, Touloumi G, Bacharova L, Barumamdzadeh T, le Tertre A, Piekarski T, Ponce de León A, Ponka A, Rossi G, Sáez M, Schouten JP (1996) Methodological issues in studies of air pollution and daily counts of deaths or hospital admissions. *J Epidemiol Commun Health* 50 Suppl 1: S3-S11