

Tabaquismo en adolescentes, valores de cotinina en saliva y enfermedad respiratoria

R.G. Suárez López de Vergara^a, C. Galván Fernández^a, C. Oliva Fernández^b, E. Doménech Martínez^c y F. Barroso Guerrero^c

^aCentros de Salud Finca España y Laguna-Geneto. La Laguna. ^bHospital de Nuestra Señora de la Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. ^cFacultad de Medicina de La Laguna. Tenerife.

(An Esp Pediatr 2001; 54: 114-119)

Objetivo

Determinar la cotinina en saliva en adolescentes y su relación con el hábito de fumar y la enfermedad respiratoria.

Pacientes y métodos

Se estudiaron 420 adolescentes, de ambos sexos, con edades entre 14 y 21 años (media, $16,4 \pm 1,32$) de colegios públicos y privados de Tenerife. El 54,7% eran varones y el 45,3%, mujeres. Se trata de una encuesta individualizada, según modelo de la American Thoracic Society y determinación de cotinina en saliva (RIA). Según el hábito tabáquico los adolescentes estaban distribuidos de la siguiente forma: 26,5%, fumadores habituales; 11%, fumadores esporádicos; 3,6%, ex fumadores; 45,6%, fumadores pasivos, y 13,4%, no expuestos al humo del tabaco.

Resultados

La media de cotinina en saliva en los fumadores habituales fue $225,4 \pm 167,4$ ng/ml; en los fumadores esporádicos, $19,5 \pm 44,9$ ng/ml; en ex fumadores, $17,4 \pm 51,1$ ng/ml; en fumadores pasivos, $4,2 \pm 15,0$ ng/ml, y en los no expuestos, $2,2 \pm 5,8$ ng/ml. Se encontró relación entre los valores de cotinina en saliva y el hábito tabáquico ($p = 0,0001$).

La media de cotinina en los fumadores de menos de 10 cigarrillos al día fue de $142,7 \pm 131,5$ ng/ml y en los de más de 10 cigarrillos al día de $340,1 \pm 144,9$ ng/ml, ($p = 0,0001$). Asimismo, se encontró significación entre los valores de cotinina y el número de cigarrillos fumados habitualmente y en las últimas 24 horas antes de la obtención de la muestra ($p = 0,0001$).

Se observó mayor número de infecciones de vías bajas de repetición ($p = 0,0001$), tos crónica ($p = 0,0001$) y broncospasma al ejercicio ($p = 0,0001$), en los adolescentes con mayores valores de cotinina.

Conclusiones

La cotinina en saliva se eleva con el mayor grado de consumo y de exposición al tabaco. Los adolescentes con infecciones de vías respiratoria bajas de repetición, tos crónica y broncospasma al ejercicio, presentan concentraciones superiores de cotinina en saliva.

Palabras clave:

Adolescencia. Hábito tabáquico. Cotinina en saliva. Enfermedad respiratoria.

SMOKING IN ADOLESCENTS, SALIVA COTININE CONCENTRATIONS AND RESPIRATORY DISEASE

Objective

To assess cotinine levels in the saliva of adolescents and the relationship between these levels, smoking habits and respiratory disease.

Patients and method

We studied 420 adolescents (54.7% boys and 45.3% girls) aged between 14 and 21 years (mean age, 16.4 ± 1.32), from state and private schools in Tenerife. An individualized survey, based on the American Thoracic Society's model, was carried out and saliva cotinine concentrations were determined by radioimmunoassay.

Results

Distribution according to smoking habits was as follows: 26.5% were regular smokers, 11% were sporadic smokers, 3.6% were former smokers, 45.6% were passive smokers, and 13.4% were not exposed to smoking. Mean cotinine levels were 225.4 ng/ml in regular smokers, 19.5 ng/ml in sporadic smokers, 17.4 ng/ml in former smokers, 4.2 ng/ml in passive smokers and 2.2 ng/ml in individuals not exposed to tobacco smoke, which de-

Correspondencia: Dra. R.G. Suárez López de Vergara. Urbanización Guajara Delta, 55. 38205 La Laguna. Santa Cruz de Tenerife. Correo electrónico: jmdorta@arquired.es

Remitido en enero de 2000.

Aceptado para su publicación en octubre de 2000.

monstrated the correlation between saliva cotinine concentrations and smoking habits ($p = 0.0001$). The cotinine level in smokers of < 10 cigarettes/day was 142,7 ng/ml and in smokers of > 10 cigarettes/day it was 341,1 ng/ml ($p = 0.0001$). A significant correlation was also found between cotinine concentrations and the number of cigarettes smoked regularly and in the last 24 hours before sample collection ($p = 0.0001$). Lower respiratory tract infection ($p = 0.0001$), chronic cough ($p = 0.0001$) and bronchospasm on physical exercise ($p = 0.0001$) were more frequent in adolescents with higher cotinine concentrations.

Conclusion

Higher saliva cotinine concentrations were correlated with greater tobacco consumption and exposure to tobacco smoke. Adolescents with lower respiratory tract infections, chronic cough and bronchospasm on physical exercise had higher saliva cotinine concentrations.

Key words:

Adolescence. Smoking habits. Saliva cotinine concentrations. Respiratory disease.

INTRODUCCIÓN

El período de la adolescencia está marcado por la necesidad de cambios en los hábitos y en el comportamiento del joven, para posteriormente consolidar su identidad. Ello motiva que se trate de una etapa de transición, en la que influidos por factores medioambientales, personales y del entorno del adolescente, e inducidos por una publicidad engañosa, se introducen hábitos tóxicos como el consumo de tabaco.

El hábito de fumar se consolida en esta época, donde la edad de inicio del hábito varía según las encuestas, aunque la edad media es de 14,5¹⁻³. Después se produce la consolidación del hábito y la instauración de la adicción. Además, la tendencia a la imitación del adolescente trae consigo que las expectativas de fumar de estos jóvenes estén relacionadas con el número de fumadores que hay en su entorno (sobre todo si son los padres quienes fuman). Igualmente, los padres fumadores provocan un ambiente con elevada concentración de humo de tabaco en el domicilio, al cual están expuestos los niños que respiran elevadas concentraciones de nicotina y de otros compuestos químicos nocivos y esto se traduce en una mayor incidencia de enfermedad respiratoria y elevación de las concentraciones de cotinina⁴.

Así mismo, son bien conocidos los efectos perjudiciales del consumo del tabaco a largo plazo: cáncer de pulmón, laringe, labio, esófago, vejiga, etc., enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedades cardiovasculares, gástricas, etc.⁵. El tabaquismo es el principal factor responsable conocido de EPOC, que es en la actualidad una de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad e incapacidad laboral en adultos en la mayoría de los países industrializados. Puesto que los estudios sobre

enfermedad respiratoria en la infancia son escasos en nuestro país y más aún en la adolescencia, se decidió estudiar en un grupo de adolescentes los valores de cotinina en saliva y su posible relación con el grado de tabaquismo y la enfermedad respiratoria.

PACIENTES Y MÉTODOS

Este trabajo forma parte de un estudio más amplio sobre el hábito tabáquico en la adolescencia y la enfermedad respiratoria, parte de cuyos resultados se han publicado previamente⁶. El estudio incluyó 420 adolescentes entre los 14 y 21 años (edad media, 16,37 ± 1,32 años) (54,7% varones y 43,5% mujeres) elegidos al azar, pertenecientes a colegios públicos y privados de Tenerife. Según el hábito tabáquico los adolescentes estaban distribuidos de la siguiente forma: 26,5%, fumadores habituales; 11%, fumadores esporádicos; 3,6%, ex fumadores; 45,6%, fumadores pasivos, y 13,4%, no expuestos al humo del tabaco⁶. Los grupos escolares estudiados abarcaban desde el primero de BUP hasta COU, y se realizó durante el período de tiempo de 1 año. El estudio se realizó previo consentimiento del centro escolar, de los padres y del alumno, y consistió en una encuesta epidemiológica individualizada y personalizada, basada en las recomendaciones de la American Thoracic Society (ATS)⁷ (tabla 1) y posterior recogida de muestra de saliva para la determinación de cotinina.

TABLA 1. Encuesta de hábito tabáquico en adolescentes

Edad: _____ Fecha nacimiento: _____
Sexo: _____ Curso: _____
Hábito tabáquico
No fumador (nunca ha fumado): _____
Fumador pasivo: amigos _____ padres _____
Fumador esporádico (no fuma a diario): _____ n.º cig./sem _____ n.º cig./últimas 24 h _____
Fumador habitual: (1 o más cig./día): _____ n.º cig./sem _____ n.º cig./últimas 24 h _____
Ex fumador (ha dejado de fumar desde hace un año): _____
¿Fuma algún miembro de tu familia? _____
¿Quién? _____
¿Fuma dentro del domicilio? _____
Número de cigarrillos fumados _____
Enfermedad respiratoria
CVA (+ 5/año)* _____ Continúan _____
IVB: n.º/año** _____ Continúan _____
Alergias _____ Continúan _____
Asma _____ Continúan _____
Disnea/pitos con el ejercicio _____ Continúan _____
Tos habitual _____ Continúan _____
Cotinina en saliva _____

*Catarro de vías respiratorias altas; **infecciones de vías respiratorias bajas.

Los adolescentes se agruparon según su hábito de fumar⁷ en:

1. No fumador: *a)* no expuesto al humo del tabaco, y *b)* fumador pasivo, expuesto al humo de sus amigos y/o sus padres.
2. Fumador esporádico: el que no fuma a diario.
3. Fumador habitual: el que fuma al menos 1 o más de 1 cigarrillo al día en el momento del estudio.
4. Ex fumador: el que no fuma en el momento del estudio, y coincidiendo con Kokkevi et al⁸ que el adolescente lleve un año sin fumar para considerarlo ex fumador, dadas las frecuentes recaídas de este grupo.

Se investigó el entorno de tabaquismo familiar y domiciliario, y así mismo se interrogó acerca de la enfermedad respiratoria, tanto la padecida en la infancia como en la adolescencia: catarros de vías altas de repetición (más de 5 episodios al año), infecciones de vías bajas (bronquitis, neumonía, etc.) (al menos 1 episodio al año); enfermedad alérgica (diagnosticada por su médico) y broncospasma con el ejercicio (tos, sibilancias y dificultad respi-

ratoria referidos por el joven) en el momento del estudio, y tos crónica (la que se presenta 4 días o más a la semana, al menos durante 3 meses).

Tras la realización de la encuesta se procedía a la recogida de una muestra de 3 ml de saliva en un frasco de poliestireno roscado, para posterior congelación a temperatura de -40°C (dentro de las 4 h tras su recogida) y se analizaba después por radioinmunoanálisis (RIA) en contador gamma (4.000 Beckman) utilizando *kits* de metabolito nicotina de doble anticuerpo. Todas las muestras se analizaron dos veces utilizando 5 μl de saliva para cada una de ellas y el cálculo de los resultados se obtuvo a partir de una curva de calibración. Se realizaron determinaciones en cada ensayo y sus valores se encontraban dentro de los límites. El punto de corte para la cotinina es inferior a 1 ng/ml para los no expuestos al humo del tabaco, por encima de este valor las concentraciones se incrementan dependiendo del grado de exposición.

Estudio estadístico

Para el estudio comparativo entre los grupos se utilizó el test de la t de Student. Cuando se comparó más de dos grupos se utilizó el análisis de variancia de una sola vía, y si existían diferencias se aplicó el test de Duncan para valorar dichas diferencias. Así mismo se efectuaron estudios de correlación de Spearman. El paquete estadístico utilizado fue SPSS/PC.

RESULTADOS

Los adolescentes se encuestaron individualmente y según el sexo su distribución fue 54,7% varones y 45,3% mujeres.

En relación con el hábito de fumar de la familia se observó que en el 69,5% de los casos fumaba algún familiar en el domicilio, y se encontró una mayor incidencia de adolescentes fumadores pertenecientes a familias en las que existen convivientes fumadores ($p = 0,0001$).

La media de cotinina en los grupos de jóvenes variaba de modo muy significativo según el hábito tabáquico; así, el fumador habitual tenía una media de cotinina de $225,4 \pm 167,4$ ng/ml; el esporádico, $19,5 \pm 44,9$ ng/ml; el ex fumador, $17,4 \pm 51,1$ ng/ml; el fumador pasivo, $4,2 \pm 15,0$ ng/ml, y el no expuesto, $2,2 \pm 5,8$ ng/ml ($p = 0,0001$) (fig. 1).

El grupo de fumadores habituales se subdividió según la intensidad de su hábito en 2 subgrupos: en los que fumaban menos de 10 cigarrillos al día, la media de cotinina fue de $142,7 \pm 131,5$ ng/ml, y en los que fumaban 10 o más cigarrillos al día, ésta fue de $340,1 \pm 144,9$ ng/ml (diferencia estadísticamente significativa, $p = 0,0001$) (fig. 2). Igualmente se encontró significación entre los valores de cotinina y el número de cigarrillos fumados en las últimas 24 horas previas a la obtención de la muestra ($r > 0,81$; $p = 0,0001$), lo cual indica que a mayor consumo se elevan significativamente los valores de cotinina.

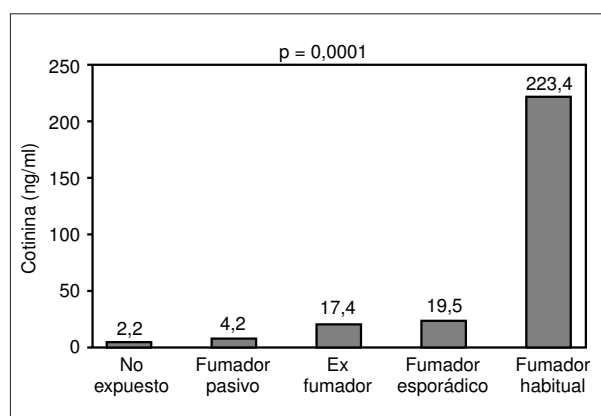


Figura 1. Valores de cotinina en saliva y hábito tabáquico en los adolescentes.

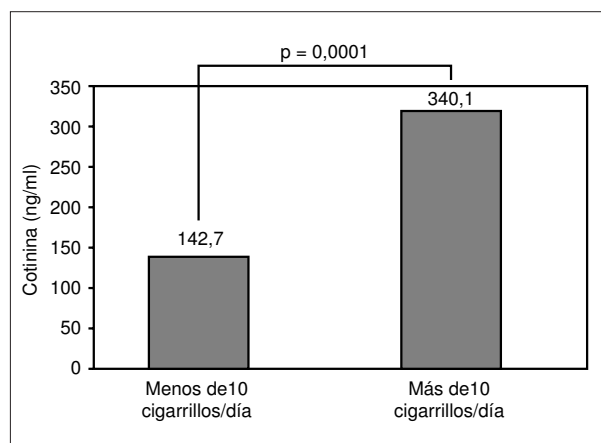


Figura 2. Valores de cotinina en adolescentes fumadores y número de cigarrillos al día.

Así mismo, se obtuvo significación estadística entre los valores de cotinina y la enfermedad respiratoria que referían los adolescentes. La mayor concentración de cotinina correspondía a los que presentaban mayor número de infecciones de vías respiratorias bajas de repetición ($p = 0,0001$) (fig. 3), tos crónica ($p = 0,0001$) (fig. 4) y broncospasma al ejercicio ($p = 0,0001$) (fig. 5). No se ha encontrado relación significativa entre las concentraciones de cotinina y catarros de vías altas, procesos alérgicos y asma.

DISCUSIÓN

La adolescencia es uno de los períodos más importantes y a la vez más vulnerables de la vida, pues en ella se adquieren hábitos que se mantienen en la edad adulta, como ocurre con el hábito de fumar. Así, el 90% de los fumadores iniciaron su hábito en la adolescencia⁸. Los estudios a través de encuesta para valorar el hábito tabáquico de la población juvenil constituyen un método sencillo y de fácil obtención, y se observa una predisposición del adolescente a colaborar en ellos.

En nuestro estudio el porcentaje de jóvenes que fumaban diariamente fue del 26,5% y el de los que lo hacían de forma ocasional o esporádica fue del 11%. En conjunto, el porcentaje de fumadores fue del 37,5%. Esta prevalencia es ligeramente superior a la encontrada por otros autores^{9,10}, y marcadamente superiores a la referida por otros autores para jóvenes de edades similares, que oscila entre el 14 y el 27%^{1,2,11}.

El estudio de marcadores específicos de consumo de tabaco sirve para objetivar el hábito y corroborar los resultados obtenidos en la encuesta epidemiológica. Existen diversos marcadores del humo del tabaco; de ellos, la cotinina es el principal metabolito de la nicotina, y es el marcador más fiable de la exposición crónica al tabaco¹²⁻¹⁴, ya que su vida media es más larga que la de la nicotina (aproximadamente de 15 a 40 h en el adulto y de 37 a 160 h en el niño)^{15,16} y se han determinado muy bajas concentraciones. La investigación de la cotinina se realizó por RIA, que junto con la cromatografía de gases son las dos técnicas más empleadas, con resultados equiparables^{17,18}. Además, este metabolito puede determinarse en diversos líquidos corporales como la sangre, la orina, la saliva, y se ha demostrado la correlación existente de los valores obtenidos entre ellos¹⁹.

La media de cotinina en saliva encontrada en nuestro grupo de jóvenes no expuestos al humo del tabaco fue de 2,2 ng/ml y ascendió de forma progresiva hasta alcanzar una media de 225,4 ng/ml en el grupo de adolescentes fumadores. En relación a los datos de cotinina para el no expuesto, nuestros resultados son equiparables a los referidos por otros autores^{17,20-23}, aunque Strachan et al²⁴ encuentran que en el 10% de los pacientes no expuestos al humo del tabaco, la cotinina se eleva hasta 6,5 ng/ml.

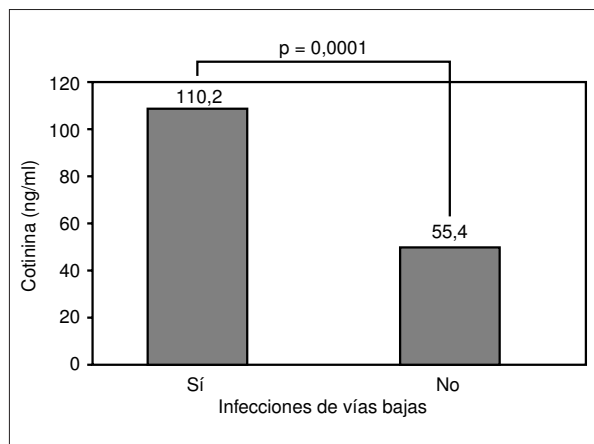


Figura 3. Infecciones de vías respiratorias bajas y valores de cotinina en saliva de los adolescentes.

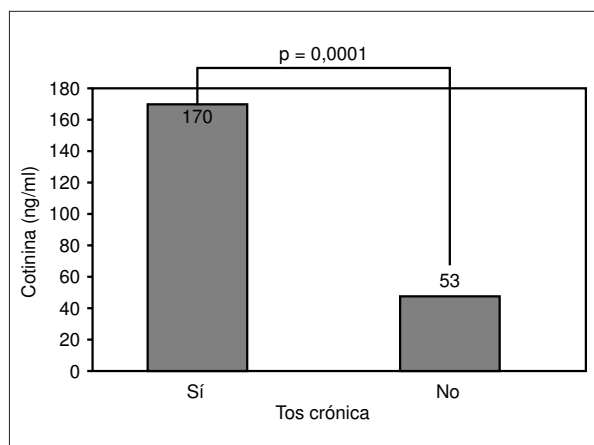


Figura 4. Tos crónica y valores de cotinina en saliva de los adolescentes.

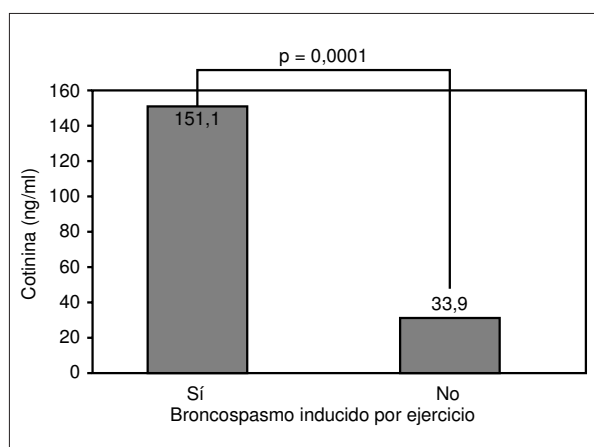


Figura 5. Broncospasma al ejercicio y valores de cotinina en saliva de los adolescentes.

Los adolescentes fumadores pasivos tienen una media de cotinina de 4,2 ng/ml; valores similares encontraron Jarvis et al (3,38 ng/ml)²⁰, Langone et al (4,67 ng/ml)¹⁷,

Coultas et al (4,9 ng/ml)²³ y Duff et al (3,6 ng/ml)²⁵ (RIA). Por otra parte, Strachan et al²⁴ encontraron valores superiores de cotinina en los fumadores pasivos (14,5 ng/ml), así como Cook et al²⁶ (14,7 ng/ml) (cromatografía). No obstante, en el trabajo realizado por Etzel²⁷ de revisión bibliográfica, concluye que los fumadores pasivos presentan, por lo habitual, concentraciones de cotinina en saliva inferiores a 5 ng/ml, pero cuando tienen un alto grado de exposición pueden superar valores de 10 ng/ml.

El nivel medio de cotinina del fumador esporádico fue de 19,5 ng/ml y es variable según los autores en relación con el grado de exposición. Así, McNeill et al²⁸ (cromatografía) obtienen una media de 35,7 ng/ml y Townsend et al² valores que varían de 5,4 ng/ml en fumadores de menos de 1 cigarrillo/sem, de 17,0 ng/ml para los fumadores de 1-6 cigarrillos/sem, y de 155,2 ng/ml en los que fuman más de 6 cigarrillos/sem. Esto confirma el hecho del aumento de las cifras de cotinina en relación con el consumo. El nivel medio de cotinina para el fumador habitual fue de 225,4 ng/ml, datos coincidentes con los de Bauman et al²², McNeill et al²⁸ y Coultas et al²⁹ (RIA) para adolescentes fumadores habituales.

La media de cotinina en los ex fumadores fue de 17,9 ng/ml, cifra muy superior a la esperada, lo que lleva a pensar que algunos adolescentes continúan fumando de modo esporádico.

La incidencia de enfermedad respiratoria en relación con el hábito tabáquico del adolescente fue motivo de un trabajo ya publicado⁶. En este estudio se ha querido relacionar la enfermedad respiratoria y las concentraciones de cotinina en saliva, obteniendo que los adolescentes con mayor número de infecciones de vías respiratorias bajas de repetición, tos crónica y broncospasmo con el ejercicio, presentaban mayores valores de cotinina. No se ha encontrado relación entre niveles de cotinina y catarros de vías altas de repetición, presencia de asma diagnosticada por su médico, ni enfermedad alérgica. La mayoría de los trabajos publicados relacionan el hábito tabáquico con los procesos respiratorios, pero no con las concentraciones de cotinina, como se expone en nuestro trabajo, lo que puede ser una nueva línea de investigación.

Se concluye afirmando que la cotinina en saliva se eleva a mayor grado de consumo y de exposición al tabaco, y se ha encontrado que aquellos adolescentes con superiores concentraciones de cotinina presentan mayor incidencia de enfermedad respiratoria. Por todo ello, se insiste en la necesidad de concienciar a los médicos para que apliquen medidas de prevención, aconsejando a los preadolescentes que no se inicien en el hábito tabáquico. Para los que ya lo han adquirido, deben desarrollarse medidas de intervención, similares a las ya existentes en el adulto, que induzcan al abandono del hábito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pascual Lledó JF, Viejo Bañuelos JL, Gallo Marín F, De Abajo Cucurrull C, Pueyo Bastida A. Tabaquismo escolar. Estudio epidemiológico transversal en una población de 4.281 escolares. *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 69-75.
2. Twonsend M, Wilkes H, Haines A, Jarvis M. Adolescent smokers seen in general practice: health, lifestyle, physycal mesaurements, and response to antismoking advice. *Br Med J* 1991; 300: 947-950.
3. Suárez RG, Galván C, Doménech E. Prevalencia de tabaquismo en el adolescente y su relación con otros hábitos tóxicos. *An Esp Pediatr* 1998; 110: 41.
4. Suárez RG, Galván C, Doménech E, Barroso F. Exposición al tabaco y niveles de cotinina en el niño. *Rev Clin Esp* 1999; 199: 362-365.
5. Morton R. Playing with smoke, but not without fire. *Lancet* 1996; 347: 1782.
6. Galván Fernández C, Suárez López de Vergara RG, Oliva Hernández C, Doménech Martínez E. Patología respiratoria en los jóvenes y hábito tabáquico. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 186-190.
7. Ferris BJ Jr. Epidemiology Standarization project. *Am Rev Resp Dis* 1978; 111: 36-47.
8. Kokkevi A, Stefanis C. The epidemiology of licit and illicit substance use among high school students in Greece. *Am J Public Health* 1991; 81: 48-52.
9. Campins Martí M, Gasch Blasi J, Hereu Boher P, Rosselló Urgell J, Vaqué Rafart J. Consumo y actitudes de los adolescentes frente a sustancias adictivas: Encuesta de prevalencia. *An Esp Pediatr* 1996; 45: 475-478.
10. Bonnet de Luna C, López Giménez R. Consumo de alcohol y tabaco en estudiantes de 3.º de BUP del municipio de Madrid. *An Esp Pediatr* 1993; 38: 49-53.
11. Pérez Ollé R, Pérez Ollé J. Prevalencia del consumo de tabaco y alcohol, actitudes y creencias en estudiantes de bachillerato de la provincia de Tarragona (España). *An Esp Pediatr* 1996; 45: 583-590.
12. Greenberg RA, Halley NJ, Etzel RA, Loda FA. Measuring the exposure of infants to tobacco smoke. *N Engl J Med* 1984; 310: 1075-1078.
13. Murray RP, Connet JE, Lauger GG, Voelker HT. Error in smoking measures: effects of intervention on relations of cotinine and carbon monoxide to self-reported smoking. *Am J Public Health* 1993; 83: 1251-1257.
14. Kyerematen G, Morga M, Chattopadhyay B, De Bethizy D, Vesell E. Disposition of nicotine and eihth metabolites in smokers and nonsmokers: identification in smokers of two metabolites that are longer lived than cotinine. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48: 641-651.
15. Linch C. Half-lives of selected tobacco smoke exposure markers. *Eur J Respir Dis* 1984; 65: 63-67.
16. Pattishall EN, Strobe GL, Etzel RA. Serum cotinine as a measure of tobacco smoke exposure in children. *Am J Dis Child* 1985; 139: 1101-1104.
17. Langone JJ, Gjika HB, Van Vukanis H. Nicotine and its metabolites. Radioimmunoassays for nicotine and cotinine. *Biochem* 1971; 12: 5025-5030.
18. Perkins SL, Livesey JF, Escares EA et al. High-performance Liquid-cromatographic-method compared with modified radioimmunoassay of cotinine in plasma. *Clin Chem* 1991; 37: 1989-1993.

19. McAdams SA, Codeiro ML. Simple selected ion monitoring capillary gas chromatographic-mass spectrometric method for the determination of cotinine in serum, urine and oral samples. *J Chromatogr* 1993; 615: 148-153.
20. Jarvis MJ, Russel MA, Fayerabend C, Eiser JR, Morgan M, Gammage P et al. Passive exposure to tobacco smoke: saliva cotinine concentrations in a representative population sample non smoking schoolchildren. *Br Med J* 1985; 291: 927-929.
21. Jarvis MJ, McNeill AD, Bryant A, Russell AH. Factors determining exposure to passive smoking in young adults living at home: quantitative analysis using saliva cotinine concentrations. *Intern J Epidemiol* 1991; 20: 126-131.
22. Bauman KE, Koch GG, Bryan ES, Haley NJ, Downtown MI, Orlandi MA. On the measurement of tobacco use by adolescents. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 327-337.
23. Coultas DB, Howard CD, Peake GT, Skipper BJ, Samet JM. Salivary cotinine levels and involuntary tobacco smoke exposure in children and adults New Mexico. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 305-309.
24. Strachan DP, Jarvis MJ, Feyerabend C. The relationship of salivary cotinine to respiratory symptoms, spirometry and exercise-induced bronchospasm in seven-year-old children. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 147-151.
25. Duff A, Pomeranz ES, Gelber LE, Price W, Farris H, Hayden F et al. Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoker and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics* 1993; 92: 535-540.
26. Cook DG, Whincup PH, Papacosta O, Strachan DP, Jarvis MJ, Bryant A. Relation of passive smoking as assessed by salivary cotinine concentration and questionnaire to spirometric indices in children. *Thorax* 1993; 48: 14-20.
27. Etzel R. A review of the use of saliva cotinine as a marker of tobacco smoke exposure. *Prev Medicine* 1990; 19: 190-197.
28. McNeill AD, Jarvis MJ, Stapleton JA, West JM, Bryant A. Nicotine intake in young smokers: Longitudinal study of saliva cotinine concentrations. *Am J Public Health* 1989; 79: 172-175.
29. Coultas DB, Stidley CA, Samet JM. Cigarette yields of tar and nicotine and markers of exposure to tobacco smoke. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 435-440.