

EXPOSICIÓ INDUSTRIAL AL MONÒXID DE CARBONI I HABITUD DE FUMAR: DETERMINACIÓ DE CARBOXIHEMOGLOBINA I TIOCIANATS

FRANCESC SEGARRA I OBIOL*, JOSEP I. HORNOS I VILA**,
JOAQUIM PÉREZ I NICOLÁS*

* Institut Nacional de Seguretat i Higiene en el Treball. Centre d'Investigació i Assistència
Tècnica. Barcelona.

** Laboratoris Echevarne. Barcelona.

I. Introducció

El monòxid de carboni (CO), el nostre tòxic més antic, és encara un tòxic molt important en molts dels nostres ambients habituals.

El CO és un gas incolor, inodor i insípid i que, no essent irritant, entra en les vies respiratòries sense produir reacció de defensa per part de la persona exposada, sense cap mecanisme d'avis.

Com que és menys dens que l'aire (0,967) s'acumula, encara que sigui molt difusible, en els estrats alts d'una atmosfera tranquil·la i sense corrents d'aire. Es considera que les fonts antropogèniques que forneixen el CO contribueixen sols en un 10 % sobre la quantitat total de CO en la Terra, però dins l'Hemisferi Nord la quantitat de CO produït per les activitats del l'home, quasi és igual al CO natural format espontàniament (1).

Són les fonts antropogèniques de CO més importants: fum de tabac, tràfic motoritzat (enginyers d'explosió de benzina i en menys grau enginyers diesel); diverses indústries, refineries de petroli, mines subterrànies i, en general, sempre que tingui lloc un procés de combustió. Dins l'ambient de la llar: sistemes de calefacció, calentadors, cuines, etc. Pel que fa referència a l'ús del gas domèstic, val la pena tenir en compte que només el «gas ciutat» conté CO (fins el 15 %); el gas natural i els gasos líquids del petroli (butà i propà) si bé no en contenen poden originar-lo per combustió incompleta.

Per altra banda, existeixen moltes situacions en què el perill potencial a la presència de CO pot passar inadvertit. Així, per exemple, durant la preparació de superfícies per a pistes de gel, s'utilitzen màquines propulsades per propà, amb l'agreujant que aquests locals, en general, no disposen de ventilació adient (2). També, la inhalació de clorur de metilè, un dissolvent orgànic, emprat, per exemple, per a eliminar

residus de pintura, acostuma a ésser perillós, puix que el compost és metabolitzat ràpidament a CO. Als EE.UU. hi ha al voltant de 70.000 treballadors exposats al clorur de metilè (3).

Però, encara l'aire més pur, el de mar, conté una petita quantitat de CO que, com a màxim, arriba a 0,5 ppm. Rylander (4) dona les concentracions següents en diferents situacions (fig. 1).

No hem de menysprear, per altra banda, l'existència d'una producció interna de CO pel nostre propi organisme, encara que, en quantitats mínimes, degudes al metabolisme de l'hemoglobina (quan passa la porfirina a bilirrubina) i d'altres grups hemo, amb producció aproximada de 0,4 ml per hora, fornint concentracions de COHb de 0,5-0,7 % (5).

A títol informatiu, indiquem que la producció interna de CO varia entre l'home i la dona. Dins la fase estrogènica del cicle menstrual el CO és el mateix que en l'home, però en la fase de secreció a progestàtica la producció de CO quasi es dobla i en l'embarç encara és més elevada. No hi ha fins avui cap raó que expliqui aquest fet. En l'embarçada (COHb = 0,5-1 %) s'explicaria, en part per la presència del CO fetal (COHb = 0,7-2,5 %) i l'increment de la massa d'eritròcits (6). També l'hipermetabolisme, certes drogues com el fenobarbitol i la difenilhidantoina i, especialment les anèmies hemolítiques, poden incrementar substancialment la concentració de COHb, trobant-se en certs casos dins d'aquestes últimes, concentracions de COHb fins i tot de 4-6 % (5).

El principal problema del CO és la seva capacitat de combinació amb l'hemoglobina dels eritròcits per a produir COHb i, ja que l'afinitat de la Hb pel CO és de 210-250 vegades superior a la de l'O₂, la conseqüència immediata n'és el deteriorament de la funció d'oxigenació dels teixits per la sang. I això per dos mecanismes: 1) Falta de Hb lliure per a combinar-se amb O₂; i 2) perquè la COHb desplaça cap a l'esquerra la corba de dissociació de l'oxihemoglobina, i açò significa que l'O₂ s'allibera més dificultosament de la Hb al nivell tissular. (Certes hemoglobines anòmales tenen afinitats pel CO encara molt més altes, per exemple 65 vegades més que la Hb normal en el cas de la «Hemoglobina Zurich» (7), agreujant més encara aquell problema.)

De totes les variables que fixen el % de saturació de COHb, les dues més importants són la concentració de CO en l'aire que es respira i el temps d'exposició. Altres factors, alguns també importants, són la ventilació alveolar, la producció endògena de CO, grandària corporal, PO₂ en els capil·lars pulmonars, afinitat de la Hb amb l'O₂, pressió baromètrica, etc.

Peterson i Stewart (8) basant-se en la equació proposada per Coburn-Foster-Kane del càlcul teòric dels valors de COHb, donen les següents dades de COHb en

Fonts	CO (ppm)
Aire de mar	0,06-0,5
Aire urbà	1-30
Creuament de carrers	50-50
Àrees de trànsit dens	50-100
Tub de fuites de cotxes	30.000-80.000
Fum de cigarretes	20.000-60.000
Habitació plena de fum de cigarreta	2-16

Figura 1. Concentracions de CO en diferents ambients.

funció de la concentració del CO en ppm, duració de l'exposició i situació de repòs, activitat lleugera o de gran esforç (fig. 2).

Menys de l'1 % del CO del nostre organisme s'oxigena i s'elimina com a CO₂; però quasi tot el CO s'elimina com a tal a través dels pulmons.

La vida mitjana del CO en un individu sedentari és de 4-5 hores, respirant aire al nivell del mar. Si es respira 100 % d'O₂ la vida mitjana biològica es redueix a 80 minuts i si s'administra el 100 d'O₂ a 3 atmosferes, aquella es redueix a 23,5 minuts.

Cada vegada és més lenta l'eliminació, de manera que la velocitat d'aquesta és més petita com menor és la concentració inicial de COHb.

Ja que, com s'ha dit abans, l'acció patològica principal del CO és l'impediment de la funció d'oxigenació de la sang, és lògic que les parts més afectades de l'organisme siguin el sistema nerviós, l'aparell cardíoc-vascular i el fetus en les dones embarçades. Efectivament, un bon nombre d'estudis experimentals, la major part d'ells en conills, han demostrat la inducció d'arteriosclerosi per exposició al CO, sense poder-se aclarir de manera definitiva si l'acció és deguda al propi CO o simplement a la condició tissular d'hipòxia.

Per altra banda, mitjançant epidemiologia clínica s'ha pogut demostrar una associació entre els nivells de COHb en fumadors i la presència d'arteriosclerosi, arribant-se a calcular que, fumadors amb COHb de 5 % o més, presenten una incidència d'arteriosclerosi 21 vegades més alta que l'observada en fumadors amb COHb de 3 % o menys (9). En qualsevol cas, ja que la producció d'arteriosclerosi i dany miocàrdic per exposició a CO en l'experimentació animal es provoca a concentracions de COHb comparables amb les observades en consumidors importants de tabac, es

	200 ppm			100 ppm			75 ppm			50 ppm		
Duració	r	tl	tp	r	tl	tp	r	tl	tp	r	tl	tp
15 min.	1,7	3,2	4,7	1,1	1,8	2,6	0,9	1,5	2,0	0,8	1,2	1,5
30 min.	2,8	5,7	8,3	1,7	3,1	4,4	1,4	2,4	3,4	1,1	1,7	2,7
45 min.	3,9	7,9	11,2	2,2	4,2	5,9	1,8	3,2	4,5	1,3	2,3	3,1
60 min.	5,0	9,8	13,6	2,7	5,2	7,1	2,2	4,0	5,4	1,6	2,8	3,7
90 min.	6,9	13,1	17,2	3,7	6,8	9,1	2,9	5,2	6,9	2,1	3,6	4,7
2 h.	8,7	15,6	19,5	4,6	8,2	10,4	3,6	6,3	8,0	2,5	4,3	5,5
4 h.	14,3	21,0	23,0	7,5	11,4	12,8	5,7	8,8	9,9	4,0	6,0	6,8
6 h.	17,8	22,9	23,7	9,5	12,7	13,4	7,3	9,8	10,4	5,0	6,7	7,2
8 h.	20,0	23,5	23,8	10,8	13,2	13,5	8,3	10,2	10,5	5,7	7,1	7,3
24 h.	23,8	23,9	23,9	13,6	13,6	13,6	10,6	10,6	10,6	7,3	7,3	7,3

r. = repòs

tl. = treball lleuger.

tp. = treball pesant.

Figura 2. Valors de COHb segons la concentració de CO i la duració de l'exposició (calculats mitjançant l'equació de Coburn, Forster, Kane) (8).

pot concloure com diu Astrup, que el CO del fum del tabac és, sens dubte, un tòxic de la major importància (11, 12, 13).

En la intoxicació aguda per CO, la simptomatologia de cefalea, náusees, astènia, etc., coneguda per tots, no acostuma a presentar-se fins que les concentracions de COHb sobrepassen el 15 % (13).

La intoxicació aguda per CO ha estat estudiada exhaustivament. En canvi la intoxicació crònica és poc coneguda i constitueix una àrea molt controvertida dins el camp mèdic.

La qüestió és ¿són nocives, o potencialment nocives, les exposicions reiterades a concentracions baixes de CO? El criteri més generalitzat és afirmatiu, és a dir que concentracions baixes de CO continuades o reiterades poden ésser nocives, però no per l'acció del mateix CO sinó per la hipoxèmia tissular que la seva presència comporta.

O sigui que exposicions agudes repetides i suficientment severes com per a produir alteració tissular per hipòxia, comporten una acció nociva additiva; ara bé, si aquestes exposicions agudes reiterades no produeixen lesió tissular per hipòxia no es pot esperar la producció de cap malaltia crònica.

L'alteració més precoç enfront l'increment de la COHb es produeix en la capacitat de discerniment d'interval·ls de temps breus i en la variació del llindar de llum visual, la qual es podria presentar a nivells de COHb del 5 % (15, 16). Sembla que l'habilitat per portar a terme apreciacions intel·lectuals i de coordinació motora més complexes no queden alterades sinó a nivells de COHb que sobrepassen el 10 % (5, 13, 16).

Els tiocianats són els metabòlits resultants de la destoxicació dels cianurs, els quals es troben presents a concentracions altes en el fum del tabac (17, 18). Des dels anys 50 és coneguda l'associació entre el consum de tabac i altes concentracions de tiocianats (T) en sang i orina. A la vegada sembla que existeix una correlació, encara no ben entesa, entre cianurs, tiocianats i vitamina B₁₂. Respecte a aquest fet és interessant que els afectats d'ambliopia tabàquica presenten sovint nivells baixos de tiocianats (quan, al contrari, haurien de tenir-los alts per tractar-se quasi sempre de grans fumadors). Gràcies a l'administració de vitamina B₁₂ millora la acuitat visual i paral·lelament s'observa un increment en els nivells de tiocianats. Sembla que hi hauria una dificultat en el metabolisme dels cianurs, en la qual participaria la deficiència en vitamina B₁₂.

Quan s'administra vitamina B₁₂, millora el metabolisme dels cianurs i augmenta el seu metabòlit final, els tiocianats.

S'estudia una empresa dedicada a la venda i reparació de cotxes, que es distribueix en 19 agències a Barcelona i rodalies. En moltes ocasions s'han fet determinacions de CO a les diferents dependències de totes les agències de l'empresa. Si bé els valors més alts de CO solen trobar-se en els soterranis, el cert és que no sobrepassen el TLV acceptable de 50 ppm, excepte per a breus períodes, de pocs minuts, especialment quan coincideixen 3 o més vehicles en marxa. Ja que el valor Stel pel CO és de 400 ppm (15 minuts, 4 vegades en 8 hores), considerem les condicions d'exposició al CO en l'empresa com acceptables.

No obstant això, per a precisar exactament les possibles, encara que baixes, exposicions al CO, es portà a terme un control biològic d'aquesta exposició, mitjançant la determinació de carboxihemoglobina en el personal de l'empresa. Per altra banda, donada la freqüència de l'habitud de fumar i el conegut increment additiu de la concentració de carboxihemoglobina per l'acció del fum de tabac, es té en compte en l'estudi el consum de cigarretes i la concentració de tiocianats a la sang.

	Total					Fumadors					No fumadors				
	N	Mitjana	S.D.	Rang	t	N	Mitjana	S.D.	Rang	t	N	Mitjana	S.D.	Rang	t
Empresa (63 % fumadors)	419	3,81 %	2,22	0,5-14	6,49	264	4,25 %	2,27	0,5-14	3,73	155	3,30 %	1,88	0,5-11,5	4,69
Control (50 % fumadors)	200	2,70 %	1,41	0,5-11		100	3,30 %	1,85	1,5-11		100	2,10 %	0,75	0,5-4,5	

Figura 3. Valors de COHb. Fumadors, no fumadors.

Els tiocianats (metabòlit final dels cianurs) s'incrementen proporcionalment amb l'habitud de fumar. Amb això es pretén discernir, dins el possible, la part de COHb corresponent al tabac i la que pot ésser originada per la possible exposició laboral al CO.

II. Materials i mètodes

A l'inici de la jornada de treball es fan determinacions de COHb i de tiocianats a 419 treballadors, 33 dones i la resta homes. D'aquests 419, 264 són fumadors i 155 no ho són, és a dir el 63 % són fumadors. Els resultats obtinguts es comparen amb els corresponents a un grup de control de 200 mostres de sang, de donants suposadament normals i sense exposició industrial al CO, dels quals el 50 % són fumadors.

En un grup pilot format per 96 treballadors es fan aquestes determinacions a l'inici i a la fi de la jornada laboral.

Les determinacions de COHb i tiocianats es porten a terme mitjançant espectrofotometria (Espectrofotòmetre Beckman 25).

Considerant distintes exposicions al CO segons l'activitat desenvolupada, es procedeix a la classificació de les diferents activitats dins l'empresa en dos grans grups: grup 1, en el qual se suposen exposicions més baixes i comprèn el personal administratiu i de vendes; i el grup 2 la resta d'activitats: mecànics, planxistes, recepcionistes, personal de magatzem, etc.

III. Resultats

El valor mitjà de COHb en els 419 treballadors estudiats és de 3,81 % (fig. 3). Dins les 19 agències de l'empresa, els valors mitjans han oscil·lat des d'un mínim de 2,5 % a un màxim de 5,98 %.

Pel que fa referència a l'habitud de fumar s'observa un increment de la COHb proporcional al nombre de cigarretes diàries consumides. Així, els que fumen menys de 10 cigarretes presenten un valor mitjà de COHb de 3,02 %; els que en consumeixen de 10 a 20, 4,28 %; quan el consum és de 21 a 29 cigarretes, 4,96 %; i de 30 o més, 5,44 % (fig. 4).

Es dissenya un histograma segons la freqüència de les concentracions de COHb i tenint en compte el consum de cigarretes (fig. 5). S'observa que, aproximadament, el 80 % del personal presenta valors de la COHb inferiors al 5 %; el 17,5 % té uns valors de COHb del 5 al 10 %; i només un 2 %, valors de la COHb entre 10 i 14 %. De totes maneres, els valors de la COHb en relació al consum de cigarretes són molt

	Nombre de casos	Mitjana	S.D.	Rang
No fumadors	100	2,10 %	0,75	0,5-45
No fumadors (Empresa)	155	3,03 %	1,88	0,5-11,5
Fumadors < 10 cigarretes	38	3,02 %	1,51	0,5-7
10 a 20 cigarretes	178	4,23 %	2,24	0,5-13,5
21 a 29 cigarretes	13	4,96 %	2,63	1,5-12,5
30 o + cigarretes	35	5,44 %	2,28	2-14

Figura 4. COHb i consum de cigarretes.

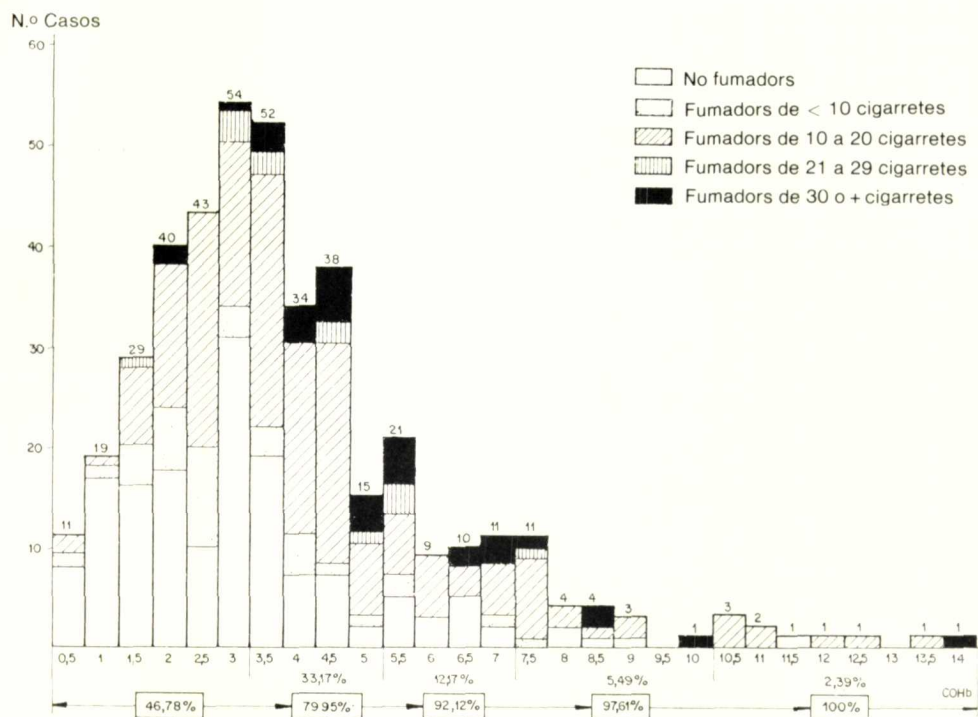


Figura 5.

variables, de forma que la recta de regressió que correlaciona tabac i COHb presenta un coeficient de solament 0,35.

$$Y = \frac{(301,88 + 7,24 X)}{100} \quad \begin{array}{l} X = \text{Nombre de cigarretes} \\ Y = \text{COHb} \end{array}$$

Segons l'activitat laboral de l'empresa es comparen els dos grups de treballadors: grup 1 (administratius i venedors), i grup 2 (resta del personal: mecànics, planxistes, recepcionistes, personal de magatzem, etc.) (fig. 6). No es troben diferències estadísticament significatives en els valors de la COHb entre els dos grups, encara que si que, un cop més, s'observen diferències entre fumadors i no fumadors d'ambdós grups.

Els valors del tiocianats en sang dels 419 treballadors es detallen dins la figura 7, on hi ha una gamma que va de valors mitjans de 37,08 µmol/litre pels no fumadors a 106,45 µmol/litre pels fumadors de 30 o més cigarretes. Es considera el valor de 50 com a punt d'inflexió o «punt crucial» entre fumadors i no fumadors d'ambdós grups, ja que tots els fumadors presenten valors superiors a 50 µmol/litre a excepció del 7 % dels fumadors, amb valors inferiors, que són «falsos negatius»; mentre que tots els no fumadors presenten valors de tiocianats per sota de 50, amb excepció en el 3 % dels casos, amb valors superiors que són «falsos positius» (fig. 8).

El coeficient de correlació tabac-tiocianats és molt alt, de 0,84, amb la següent recta de regressió (fig. 9):

$$Y = 40,55 + 2,4 X$$

X = Nombre de cigarretes
Y = Tiocianats (en $\mu\text{mol/litre}$)

En canvi la correlació entre tiocianats i COHb presenta un coeficient de només el 0,31 amb la següent recta de regressió:

$$Y = \frac{229,52 + 2,26 X}{100}$$

X = Tiocianats
Y = COHb

A partir del que s'acaba d'exposar es pot deduir amb prou exactitud la concentració de tiocianats coneixent el nombre de cigarretes consumit i després calcular la concentració aproximada de COHb.

IV. Discussió

Stewart i col. (19), dins un estudi d'àmbit nacional als EE.UU., portat a terme amb 29.000 mostres de sang, arriben a la conclusió que el factor tabac és el més important en el nivell de la COHb, però que així mateix hi ha concentracions de COHb més altes entre els habitants de les ciutats que en el medi rural, i que la inhalació del fum de tabac és additiva, això és, se suma a la concentració originada per la contaminació del CO del aire deguda al trànsit rodant, a l'exposició industrial o a altres causes.

Stewart (5) dona concentracions de COHb de 5-6 % pels fumadors d'un paquet de cigarretes, i de 7 a 9 % pels consumidors d'1 a 3 paquets; els grans fumadors de cigarretes arriben a valors de COHb de fins al 20 %.

Kahn i col. (20) dins 16.649 mostres de donadors de sang a St. Louis (EE.UU.) troben valors mitjans de COHb de 2,3 % (en no fumadors 0,85 % i en fumadors 4,58 %).

A Barcelona, Roca i col. (21) dins un grup de 41 voluntaris sans, esportistes d'activitats subaquàtiques, troben valors de COHb de 2,6 % en no fumadors i de 3,7 % en fumadors.

Jones i col. (22), estudiant 50 taxistes de Londres, troben una mitjana de COHb del 3,83 % amb un rang de 0,4 a 9,7 %; els fumadors presentaven COHb de 5,31 % i els no fumadors d'1,55 %.

Observaren una diferència molt significativa entre els taxistes de torn diürn, COHb = 4,82 %, i els de torn nocturn, COHb = 2,57 %; a la vegada, els de torn diürn fumadors presentaven COHb = 5,78 % (els més alts) i els no fumadors COHb = 2,31 %; mentre que pels de torn nocturn, els fumadors presentaven COHb = 4,41 % i els no fumadors COHb = 1,04 % (els més baixos).

Els nostres resultats són bastant coincidents amb els indicats, en especial amb el grup exposat de taxistes londinencs: de 3,81 % el grup total; 4,25 % els fumadors i 3,30 % els no fumadors.

La no existència de diferències significatives en la COHb segons l'activitat es podria explicar per 3 raons: 1) Que les concentracions de CO en l'ambient són molt

minses, sovint menys de 50 ppm i que les concentracions puntuals, altes (de 200 a 250 ppm) són en realitat molt breus, de pocs minuts; 2) Que atesa la gran difusibilitat del CO i el freqüent moviment de cotxes dins les dependències, no resta aquest gas localitzat en l'àrea on s'origina sinó que es tendeix a difondre per tot l'àmbit, de forma que és inhalat també pel personal no directament exposat; 3) Que el fum dels fumadors, el 63 % del personal de l'empresa, afecta també en certa mesura els no fumadors.

Així els no fumadors del grup control, sense exposició al CO presenten COHb = 2,1 %, mentre que en l'empresa és de 3,03 %; i els fumadors del grup control presenten COHb = 3,3 % i els de l'empresa 4,25 %. Dels no fumadors de tota l'empresa tan sols un ha tingut una COHb d'11,5 %, 19 del 5 al 9 % i la resta, 135, menys del 5 %.

Entre els fumadors els valors de COHb no acostumen a sobrepassar el 10 %, només en 9 casos els valors oscil·laren entre 10 i 14 %, mentre la majoria no passa del 5 %.

Dins el grup pilot (fig. 10), on es practicaren determinacions a l'inici i a la fi de la jornada laboral, la COHb es troba més alta a la fi d'aquesta jornada, 4,08 % i 5,83 %. S'observen diferències significatives de COHb en les determinacions de matí i tarda, tant en els no fumadors, 2,91 % i 4,35 %, com en els fumadors, 5,04 % i 7,88 %. Per altre banda els valors dels tiocianats són baixos entre els no fumadors i alts en els fumadors, però diferentment al que s'observa amb el monòxid de carboni, sense diferències significatives en comparar els valors de matí i tarda.

L'increment de COHb fóra degut fonamentalment a l'exposició laboral al CO. La correlació entre tiocianats i consum de cigarretes ha estat molt precisa, corroborant les troballes d'altres autors (18). A diferència del que té lloc amb el CO, les fonts del qual són múltiples: endògena, ambient natural, ambient contaminat pel trànsit, contaminació industrial i, sobretot, fum del tabac, en el cas del tiocianat els nivells encara que puguin ésser influïts per factors fisio-patològics, tipus d'alimentació, medicamentació, etc., són expressió, fonamentalment des de 50 µmol/litre de sang, del consum de tabac.

Per raons que no copsem, els valors de tiocianats donats per Junge i col. (18) són molt més alts que els trobats per nosaltres (de 141 µmol/litre i un valor crític entre fumadors i no fumadors de 100 amb el 5 % de falsos positius i el 3 % de falsos negatius).

V. Conclusions

1. Considerem que l'exposició al CO dins l'empresa estudiada resta ben controlada.

2. El tabac és el principal responsable de l'increment de la COHb dins aquests àmbits de treball.

3. En qualsevol cas, els valors de COHb per sobre del 5 % han d'evitar-se per sobre de tot.

4. Resulta imperatiu conscienciar la població general del problema del tabac, però especialment els responsables de les empreses, directius, higienistes, comitès d'empresa i, molt particularment, els metges d'empresa, i més quan el risc del tabac s'afegeix a un risc d'exposició laboral al CO.

		COHb			Tiocianats				
		n	mitjana	SD	t [†] Student	n	mitjana	SD	t [†] Student
Total	Mati	96	4,08 %	2,16	-4,87 ²	96	69,95 %	27,88	-0,53 ¹
	Tarda	96	5,83 %	2,77		96	72,21 %	29,85	
Fumadors	Mati	75	5,04 %	2,24	-6,81 ²	75	78,53 %	24,86	-0,71 ¹
	Tarda	75	7,88 %	2,80		75	81,52 %	26,10	
No fumadors	Mati	21	2,91 %	1,70	-2,40 ²	21	39,33 %	12,11	0,007 ¹
	Tarda	21	4,35 %	2,08		21	39,00 %	15,11	

¹ Estadísticament no significatiu.

² Estadísticament significatiu.

Figura 10. Grup pilot amb determinacions dobles. *Mati*, *tarda*.

Bibliografia

1. Carbon Monoxide, Committee on Medical and Biological Effects of Environmental Pollutants, National Academy of Sciences, Washington, DC, 1977.
2. JOHNSON, C.J., MORÁN, J.C., PAINE, S.C., et al. Abatement of toxic levels of carbon monoxide in Seattle ice-skating rinks. *A.J.P.H.* 1975; 65:1087-1090.
3. STEWART, R.D., HAKE, C.L. Paint-remover hazard. *JAMA* 1976; 235:398-401.
4. RYLANDER, R., VESTERLUND, J. Carbon monoxide criteria. *Scand J. Work, Environmental of Health*, Vol. 7, Suppl. 1, 1981.
5. STEWART, R.D. The effect of carbon monoxide on humans. *J. Occup. Med.*, 18, 5, 1976, 304-309.
6. LONGO, L. Carbon monoxide in the pregnant mother and fetus and its exchange across the placenta. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 1970; 174:313-341.
7. ZINKHAM, W.H., HOUTCHENS, R.A. Relación entre las variaciones de la expresión fenotípica de una afección con hemoglobina inestable (Hb Zurich) y los niveles de carboxihemoglobina. *Am. J. Med.* 1983; (ed. espanyola) 17:8-13.
8. PETERSON, J.E., STEWART, R.D. Predicting the COHb levels resulting from CO exposures. *J. Appl. Physiol.* 1975; 39:633-638.
9. WALD, N., HOWARD, S., SMITH P.G., KJELDSEN, K. Association between atherosclerotic diseases and carboxyhemoglobin levels in tobacco smokers. *Br. Med. J.* 1:761, 1973.
10. ASTRUP, P. Carbon monoxide, smoking and cardiovascular disease. Editorial, *Circulation*, XLVIII, 1973; 1167-1168.
11. AYERS, S.M., GIANNELLI, S. Jr., MUELLER, H. Myocardial and systemic responses to carboxyhemoglobin. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 174:268-293, 1970.
12. ARONOW, W.S., ISBELL, M.W. Carbon monoxide effect on exercise-induced angina pectoris. *Ann. Intern. Med.* 1973; 79:392-395.
13. STEWART, R.D., PETERSON, J.E., BARETTA, E.D., et al. Experimental human exposure to carbon monoxide. *Arch. Environ. Health.* 1970; 21:154-164.
14. MCFARLAND, R.A., ROUGHTON, F.J.W., HALPERIN, M.H., NIVEN, J.I. The effects of carbon monoxide and altitude on visual thresholds. *J. Aviation Med.* 1944; 15:381-394.
15. HALPERIN, M.H., MCFARLAND, R.A., NIVEN, J.I., ROUGHTON, F.J.W. The time course of the effects of carbon monoxide on visual thresholds. *J. Physiol.* 1959; 146:583-593.
16. HANKS, T.G. Human performance of a psychomotor test as a function of exposure to carbon monoxide. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1970; 174:421.
17. WILSON, J., MATTHEWS, D.M. Metabolic inter-relationships between cyanide, thiocyanate and vitamin B₁₂ in smokers and non-smokers. *Clin. Sci.* (1966) 31, 1-7.
18. JUNGE, VON B., BERGERS, D., BERKHOLZ, M.B., et al. Thiocyanat in serum als indikator für die schadstoffbelastung durch tabakranch. *Arbeitsmed Sozialmed. Präventimed.* 1978; 13, 1, 13-18.
19. STEWART, R.D., BARETTA, E.D., PLATTE, E.B., et al. COHb levels in American blood donors. *JAMA* 1974; 229:1187-1195.
20. KHAN, A., RUTLEDGE, R.B., DAVIS, G.L., et al. COHb sources in the metropolitan St. Louis population. *Arch. Environ. Health.* 1974; 29:127-135.
21. ROCA, A., DESOLA, J., BAGAN, L., PRIM, J., PRATS, J., BOHE, M. Intoxicación aguda por monóxido de carbono. Tratamiento con oxigenoterapia hiperbárica en cámara multiplaza. *Med. Intensiva*, Vol. 8, n.º 1, 1984, 10-16.
22. JONES, R.D., COMMINS, B.T., CERNIK, A.A. Blood lead and carboxyhemoglobin levels in London taxi drivers. *The Lancet* Aug. 12, 1972; 302-303.