

This report contains the collective views of an international group of experts and does not necessarily represent the decisions or the stated policy of the United Nations Environment Programme, the International Labour Organisation or the World Health Organization.

## **Environmental Health Criteria 213**

# **CARBON MONOXIDE** **(SECOND EDITION)**

First draft prepared by Mr J. Raub, US Environmental Protection Agency, Research Triangle Park, North Carolina, USA

Published under the joint sponsorship of the United Nations Environment Programme, the International Labour Organisation and the World Health Organization, and produced within the framework of the Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals.

**The pagination and layout of this pdf file and of the printed EHC are not identical**  
**Corrigenda published by 30<sup>th</sup> November 2004 have been incorporated in this file-**



World Health Organization  
Geneva, 1999

The **International Programme on Chemical Safety (IPCS)**, established in 1980, is a joint venture of the United Nations Environment Programme (UNEP), the International Labour Organisation (ILO) and the World Health Organization (WHO). The overall objectives of the IPCS are to establish the scientific basis for assessment of the risk to human health and the environment from exposure to chemicals, through international peer review processes, as a prerequisite for the promotion of chemical safety, and to provide technical assistance in strengthening national capacities for the sound management of chemicals.

The **Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals (IOMC)** was established in 1995 by UNEP, ILO, the Food and Agriculture Organization of the United Nations, WHO, the United Nations Industrial Development Organization and the Organisation for Economic Co-operation and Development (Participating Organizations), following recommendations made by the 1992 UN Conference on Environment and Development to strengthen cooperation and increase coordination in the field of chemical safety. The purpose of the IOMC is to promote coordination of the policies and activities pursued by the Participating Organizations, jointly or separately, to achieve the sound management of chemicals in relation to human health and the environment.

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data

Carbon monoxide.

(Environmental health criteria ; 213)

1. Carbon monoxide - adverse effects 2. Carbon monoxide - pharmacology  
3. Environmental monitoring - methods 4. Environmental exposure 5. Risk factors  
I. International Programme on Chemical Safety II. Series

ISBN 92 4 157213 2 (NLM classification: QV 662)  
ISSN 0250-863X

The World Health Organization welcomes requests for permission to reproduce or translate its publications, in part or in full. Applications and enquiries should be addressed to the Office of Publications, World Health Organization, Geneva, Switzerland, which will be glad to provide the latest information on any changes made to the text, plans for new editions, and reprints and translations already available.

©World Health Organization 1999

Publications of the World Health Organization enjoy copyright protection in accordance with the provisions of Protocol 2 of the Universal Copyright Convention. All rights reserved.

The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the Secretariat of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries.

The mention of specific companies or of certain manufacturers' products does not imply that they are endorsed or recommended by the World Health Organization in preference to others of a similar nature that are not mentioned. Errors and omissions excepted, the names of proprietary products are distinguished by initial capital letters.

## CONTENTS

### ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA FOR CARBON MONOXIDE

PREAMBLE

ABBREVIATIONS

1. SUMMARY AND CONCLUSIONS	1
1.1 Chemistry and analytical methods	1
1.2 Sources and environmental levels of carbon monoxide in the environment	1
1.3 Environmental distribution and transformation	2
1.4 Population exposure to carbon monoxide	3
1.5 Toxicokinetics and mechanisms of action of carbon monoxide	5
1.6 Health effects of exposure to carbon monoxide	7
1.6.1 Cardiovascular effects	8
1.6.2 Acute pulmonary effects	11
1.6.3 Cerebrovascular and behavioural effects	11
1.6.4 Developmental toxicity	12
1.6.5 Other systemic effects	13
1.6.6 Adaptation	14
1.7 Combined exposure of carbon monoxide with altitude, drugs and other air pollutants and environmental factors	15
1.7.1 High-altitude effects	15
1.7.2 Carbon monoxide interaction with drugs	15
1.7.3 Combined exposure of carbon monoxide with other air pollutants and environmental factors	16
1.7.4 Tobacco smoke	17
1.8 Evaluation of subpopulations potentially at risk from carbon monoxide exposure	17
1.9 Carbon monoxide poisoning	18
1.10 Recommended WHO guidelines	19

## **EHC 213: Carbon Monoxide**

---

2.	CHEMISTRY AND ANALYTICAL METHODS	20
2.1	Physical and chemical properties	20
2.2	Methods for measuring carbon monoxide in ambient air	20
2.2.1	Introduction	20
2.2.2	Methods	22
2.2.2.1	Non-dispersive infrared photometry method	22
2.2.2.2	Gas chromatography method	23
2.2.2.3	Other analysers	23
2.2.3	Measurement using personal monitors	25
2.2.4	Carbon monoxide detectors/alarms	25
2.3	Biological monitoring	27
2.3.1	Blood carboxyhaemoglobin measurement	27
2.3.1.1	Sample handling	30
2.3.1.2	Potential reference methods	30
2.3.1.3	Other methods of measurement	33
2.3.2	Carbon monoxide in expired breath	34
2.3.2.1	Measurement methods	36
2.3.2.2	Potential limitations	37
3.	SOURCES OF CARBON MONOXIDE IN THE ENVIRONMENT	38
3.1	Introduction	38
3.2	Principles of formation by source category	39
3.2.1	General combustion processes	49
3.2.2	Combustion engines	50
3.2.2.1	Mobile combustion engines	50
3.2.2.2	Stationary combustion sources (steam boilers)	51
3.2.3	Other sources	52
3.3	Indoor carbon monoxide	53
3.3.1	Introduction	53
3.3.2	Emissions from indoor sources	54
3.3.2.1	Gas cooking ranges, gas ovens and gas appliances	55
3.3.2.2	Unvented space heaters	56
3.3.2.3	Coal or wood stoves	57
3.3.2.4	Tobacco combustion	57

---

4.	ENVIRONMENTAL DISTRIBUTION AND TRANSFORMATION	59
4.1	Introduction	59
4.2	Global sources, sinks and lifetime	60
4.2.1	Sinks	60
4.2.2	Atmospheric lifetime	61
4.2.3	Latitudinal distribution of sources	62
4.2.4	Uncertainties and consistencies	63
4.3	Global distributions	65
4.3.1	Seasonal variations	66
4.3.2	Latitudinal variation	66
4.3.3	Variations with altitude	67
4.3.4	Other variations	67
4.4	Global trends	68
5.	ENVIRONMENTAL LEVELS AND PERSONAL EXPOSURES	70
5.1	Introduction	70
5.2	Population exposure to carbon monoxide	71
5.2.1	Ambient air monitoring	71
5.2.2	Approaches for estimating population exposure	73
5.2.3	Personal monitoring field studies	74
5.2.4	Carbon monoxide exposures indoors	77
5.2.5	Carbon monoxide exposures inside vehicles	80
5.2.6	Carbon monoxide exposures outdoors	83
5.3	Estimating population exposure to carbon monoxide	85
5.3.1	Components of exposure	87
5.3.2	Approaches to exposure modelling	89
5.4	Exposure measurements in populations and subpopulations	90
5.4.1	Carboxyhaemoglobin measurements in populations	90
5.4.2	Breath measurements in populations	93
5.4.3	Subject age	99
5.4.4	Pulmonary disease	99
5.4.5	Effects of smoking	100

## **EHC 213: Carbon Monoxide**

---

5.5	Megacities and other major urban areas	101
5.6	Indoor concentrations and exposures	103
5.6.1	Indoor concentrations recorded in personal exposure studies	108
5.6.2	Targeted microenvironmental studies	111
5.6.2.1	Indoor microenvironmental concentrations	113
5.6.2.2	Concentrations associated with indoor sources	114
5.7	Occupational exposure	119
5.7.1	Occupational exposure limits	120
5.7.2	Exposure sources	124
5.7.3	Combined exposure to xenobiotics metabolized to carbon monoxide	125
5.7.4	Typical studies at the workplace	125
6.	TOXICOKINETICS AND METABOLISM	134
6.1	Introduction	134
6.2	Endogenous carbon monoxide production	134
6.3	Uptake of carbon monoxide and formation of carboxyhaemoglobin	136
6.4	Distribution of carbon monoxide	150
6.4.1	Intracellular effects of carbon monoxide	150
6.4.2	Carbon monoxide binding to myoglobin	153
6.4.3	Carbon monoxide uptake by cytochrome P-450	155
6.4.4	Carbon monoxide and cytochrome <i>c</i> oxidase	156
6.5	Elimination	160
7.	EFFECTS ON LABORATORY ANIMALS	162
7.1	Introduction	162
7.2	Cardiovascular system and blood	162
7.2.1	Disturbances in cardiac rhythm	163
7.2.2	Haemodynamic studies	166
7.2.3	Cardiomegaly	171
7.2.4	Haematology studies	177
7.2.5	Atherosclerosis and thrombosis	179
7.3	Respiratory system	186

---

7.3.1	Pulmonary morphology	186
7.3.2	Lung function	188
7.4	Central nervous system and behavioural effects	190
7.4.1	Effects on cerebral blood flow and brain metabolism	190
7.4.1.1	Effects on cerebral blood flow	190
7.4.1.2	Effects on brain metabolism	196
7.4.1.3	Evidence for a reoxygenation injury in carbon monoxide poisoning	198
7.4.2	Effects on schedule-controlled behaviour	198
7.5	Adaptation	200
7.6	Developmental toxicity	211
7.6.1	Introduction	211
7.6.2	Evidence for elevated fetal carboxyhaemoglobin relative to maternal haemoglobin	213
7.6.3	Effect of maternal carboxyhemoglobin on placental oxygen transport	220
7.6.3.1	Measurement of carboxyhaemoglobin content in fetal blood	222
7.6.4	Consequences of carbon monoxide in development	223
7.6.4.1	Fetotoxic and teratogenic consequences of prenatal carbon monoxide exposure	223
7.6.4.2	Alteration in cardiovascular development following early carbon monoxide exposure	227
7.6.4.3	Neurobehavioural consequences of perinatal carbon monoxide exposure	230
7.6.4.4	Neurochemical effects of prenatal and perinatal carbon monoxide exposure	232
7.6.4.5	Morphological consequences of acute prenatal carbon monoxide exposure	234
7.6.4.6	Neuromuscular effects of prenatal carbon monoxide exposure	234

## **EHC 213: Carbon Monoxide**

---

7.6.4.7	Summary	235
7.7	Other systemic effects	235
7.8	Interactions	237
7.8.1	Combinations with psychoactive drugs	237
7.8.1.1	Alcohol	237
7.8.1.2	Barbiturates	239
7.8.1.3	Other psychoactive drugs	240
7.8.2	Combinations with other air pollutants and environmental factors	240
7.8.2.1	Other air pollutants	240
7.8.2.2	Combustion products	241
7.8.2.3	Environmental factors	245
7.8.2.4	Summary	248
8.	EFFECTS ON HUMANS	250
8.1	Healthy subjects	250
8.1.1	Introduction	250
8.1.2	Acute pulmonary effects of carbon monoxide	250
8.1.2.1	Effects on lung morphology	250
8.1.2.2	Effects on lung function	251
8.1.3	Cardiovascular and respiratory response to exercise	256
8.1.4	Behavioural changes and work performance	259
8.1.4.1	Introduction	259
8.1.4.2	Sensory effects	259
8.1.4.3	Motor and sensorimotor performance	263
8.1.4.4	Vigilance	266
8.1.4.5	Miscellaneous measures of performance	267
8.1.4.6	Automobile driving	270
8.1.4.7	Brain electrical activity	270
8.1.5	Adaptation	272
8.1.5.1	Short-term habituation	273
8.1.5.2	Long-term adaptation	273
8.1.6	Carbon monoxide interactions with drugs	274

---

8.1.7	Combined exposure to carbon monoxide and other air pollutants and environmental factors	275
8.1.7.1	Exposure to other pollutants in ambient air	276
8.1.7.2	Exposure to other environmental factors	277
8.1.8	Exposure to tobacco smoke	278
8.1.8.1	Environmental tobacco smoke	278
8.1.8.2	Mainstream tobacco smoke	279
8.2	High-risk groups	280
8.2.1	Effects in individuals with heart disease	280
8.2.2	Effects in individuals with chronic obstructive lung disease	293
8.2.3	Effects in individuals with chronic anaemia	294
8.2.4	Arrhythmogenic effects	295
8.2.5	Effects on coronary blood flow	298
8.2.6	Relationship between carbon monoxide exposure and risk of cardiovascular disease in humans	299
8.2.6.1	Introduction	299
8.2.6.2	Daily mortality	299
8.2.6.3	Hospital admissions	302
8.2.6.4	Occupational exposures	305
8.2.6.5	Carbon monoxide poisoning	307
8.2.6.6	Tobacco smoke	308
8.2.7	Effects of exposure during pregnancy and early childhood	310
8.2.7.1	Pregnancy	310
8.2.7.2	Reduced birth weight	315
8.2.7.3	Sudden infant death syndrome	316
8.2.7.4	Neurobehavioural effects	317
8.2.8	High-altitude effects	319
8.2.8.1	Introduction	319
8.2.8.2	Carboxyhaemoglobin formation	321
8.2.8.3	Cardiovascular effects	321
8.2.8.4	Neurobehavioural effects	325
8.2.8.5	Compartmental shifts	327
8.3	Carbon monoxide poisoning	327

9.	EVALUATION OF HEALTH RISKS	335
9.1	Introduction	335
9.2	Age, gender and pregnancy as risk factors	336
9.3	Risk of carbon monoxide exposure in individuals with pre-existing disease	337
9.3.1	Subjects with coronary artery disease	337
9.3.2	Subjects with congestive heart failure	339
9.3.3	Subjects with other vascular diseases	340
9.3.4	Subjects with anaemia and other haematological disorders	340
9.3.5	Subjects with obstructive lung disease	341
9.4	Subpopulations at risk from combined exposure to carbon monoxide and other chemical substances	341
9.4.1	Interactions with drugs	341
9.4.2	Interactions with other chemical substances in the environment	342
9.5	Subpopulations exposed to carbon monoxide at high altitudes	342
9.6	Carbon monoxide poisoning	343
9.7	Recommended guideline values	344
9.7.1	Environmental sources	344
9.7.2	Environmental concentrations	344
9.7.3	Carboxyhaemoglobin concentrations in the population	345
9.7.4	General population exposure	346
9.7.5	Working population exposure	347
9.7.6	Derived guideline values for carbon monoxide concentrations in ambient air	347
9.8	Recommendations	348
9.8.1	Further research	348
9.8.2	Protection of human health	349
	REFERENCES	350
	RÉSUMÉ ET CONCLUSIONS	411
	RESUMEN Y CONCLUSIONES	434
	INDEX	457

## **NOTE TO READERS OF THE CRITERIA MONOGRAPHS**

Every effort has been made to present information in the criteria monographs as accurately as possible without unduly delaying their publication. In the interest of all users of the Environmental Health Criteria monographs, readers are requested to communicate any errors that may have occurred to the Director of the International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland, in order that they may be included in corrigenda.

\* \* \*

A detailed data profile and a legal file can be obtained from the International Register of Potentially Toxic Chemicals, Case postale 356, 1219 Châtelaine, Geneva, Switzerland (telephone no. + 41 22 - 9799111, fax no. + 41 22 - 7973460, E-mail [irptc@unep.ch](mailto:irptc@unep.ch)).

## Environmental Health Criteria

### P R E A M B L E

#### Objectives

In 1973, the WHO Environmental Health Criteria Programme was initiated with the following objectives:

- (i) to assess information on the relationship between exposure to environmental pollutants and human health, and to provide guidelines for setting exposure limits;
- (ii) to identify new or potential pollutants;
- (iii) to identify gaps in knowledge concerning the health effects of pollutants;
- (iv) to promote the harmonization of toxicological and epidemiological methods in order to have internationally comparable results.

The first Environmental Health Criteria (EHC) monograph, on mercury, was published in 1976, and since that time an ever-increasing number of assessments of chemicals and of physical effects have been produced. In addition, many EHC monographs have been devoted to evaluating toxicological methodology, e.g., for genetic, neurotoxic, teratogenic and nephrotoxic effects. Other publications have been concerned with epidemiological guidelines, evaluation of short-term tests for carcinogens, biomarkers, effects on the elderly and so forth.

Since its inauguration, the EHC Programme has widened its scope, and the importance of environmental effects, in addition to health effects, has been increasingly emphasized in the total evaluation of chemicals.

The original impetus for the Programme came from World Health Assembly resolutions and the recommendations of the 1972 UN Conference on the Human Environment. Subsequently, the work became an integral part of the International Programme on Chemical

---

Safety (IPCS), a cooperative programme of UNEP, ILO and WHO. In this manner, with the strong support of the new partners, the importance of occupational health and environmental effects was fully recognized. The EHC monographs have become widely established, used and recognized throughout the world.

The recommendations of the 1992 UN Conference on Environment and Development and the subsequent establishment of the Intergovernmental Forum on Chemical Safety with the priorities for action in the six programme areas of Chapter 19, Agenda 21, all lend further weight to the need for EHC assessments of the risks of chemicals.

## Scope

The criteria monographs are intended to provide critical reviews on the effects on human health and the environment of chemicals and of combinations of chemicals and physical and biological agents. As such, they include and review studies that are of direct relevance for the evaluation. However, they do not describe *every* study carried out. Worldwide data are used and are quoted from original studies, not from abstracts or reviews. Both published and unpublished reports are considered, and it is incumbent on the authors to assess all the articles cited in the references. Preference is always given to published data. Unpublished data are used only when relevant published data are absent or when they are pivotal to the risk assessment. A detailed policy statement is available that describes the procedures used for unpublished proprietary data so that this information can be used in the evaluation without compromising its confidential nature (WHO (1990) Revised Guidelines for the Preparation of Environmental Health Criteria Monographs. PCS/90.69, Geneva, World Health Organization).

In the evaluation of human health risks, sound human data, whenever available, are preferred to animal data. Animal and *in vitro* studies provide support and are used mainly to supply evidence missing from human studies. It is mandatory that research on human subjects is conducted in full accord with ethical principles, including the provisions of the Helsinki Declaration.

The EHC monographs are intended to assist national and international authorities in making risk assessments and subsequent risk management decisions. They represent a thorough evaluation of risks and are not, in any sense, recommendations for regulation or standard setting. These latter are the exclusive purview of national and regional governments.

## **Content**

The layout of EHC monographs for chemicals is outlined below.

- Summary — a review of the salient facts and the risk evaluation of the chemical
- Identity — physical and chemical properties, analytical methods
- Sources of exposure
- Environmental transport, distribution, and transformation
- Environmental levels and human exposure
- Kinetics and metabolism in laboratory animals and humans
- Effects on laboratory mammals and *in vitro* test systems
- Effects on humans
- Effects on other organisms in the laboratory and field
- Evaluation of human health risks and effects on the environment
- Conclusions and recommendations for protection of human health and the environment
- Further research
- Previous evaluations by international bodies, e.g., IARC, JECFA, JMPR

## **Selection of chemicals**

Since the inception of the EHC Programme, the IPCS has organized meetings of scientists to establish lists of priority chemicals for subsequent evaluation. Such meetings have been held in: Ispra, Italy, 1980; Oxford, United Kingdom, 1984; Berlin, Germany, 1987; and North Carolina, USA, 1995. The selection of chemicals has been based on the following criteria: the existence of scientific evidence that the substance presents a hazard to human health and/or the environment; the possible use, persistence, accumulation or degrada-

---

tion of the substance shows that there may be significant human or environmental exposure; the size and nature of populations at risk (both human and other species) and risks for the environment; international concern, i.e., the substance is of major interest to several countries; adequate data on the hazards are available.

If an EHC monograph is proposed for a chemical not on the priority list, the IPCS Secretariat consults with the cooperating organizations and all the Participating Institutions before embarking on the preparation of the monograph.

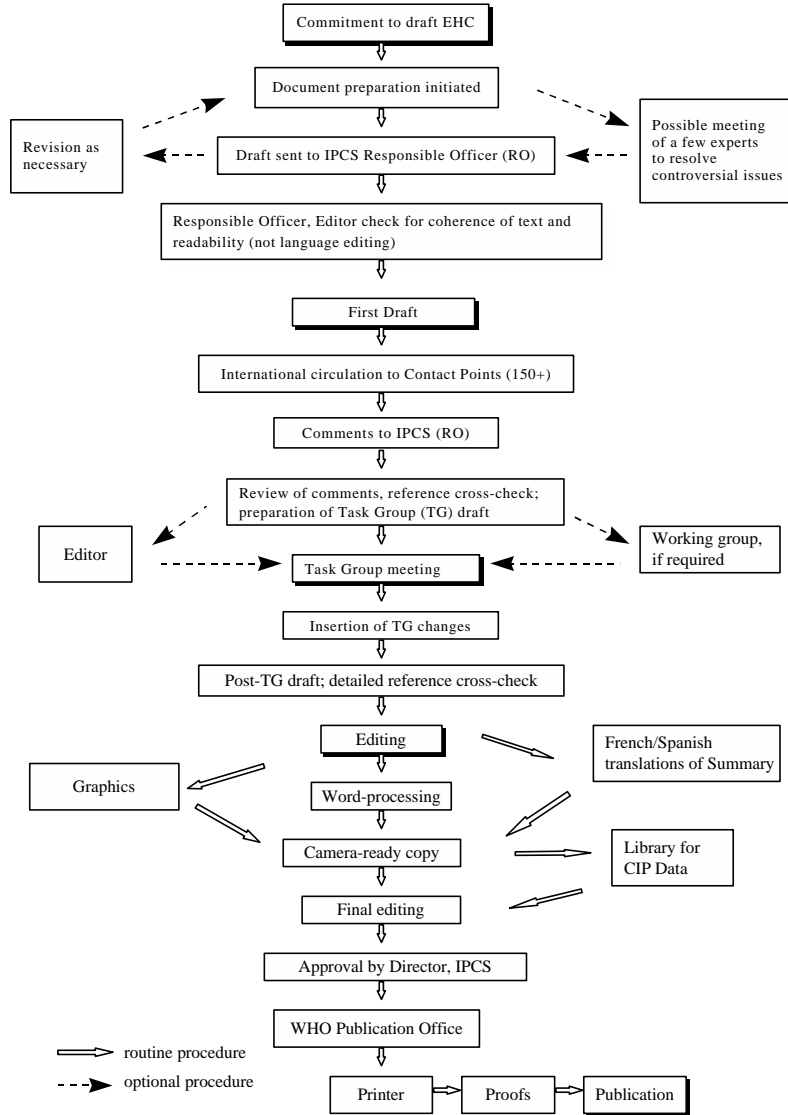
## **Procedures**

The order of procedures that result in the publication of an EHC monograph is shown in the flow chart. A designated staff member of IPCS, responsible for the scientific quality of the document, serves as Responsible Officer (RO). The IPCS Editor is responsible for layout and language. The first draft, prepared by consultants or, more usually, staff from an IPCS Participating Institution, is based initially on data provided from the International Register of Potentially Toxic Chemicals and from reference databases such as Medline and Toxline.

The draft document, when received by the RO, may require an initial review by a small panel of experts to determine its scientific quality and objectivity. Once the RO finds the document acceptable as a first draft, it is distributed, in its unedited form, to well over 150 EHC contact points throughout the world who are asked to comment on its completeness and accuracy and, where necessary, provide additional material. The contact points, usually designated by governments, may be Participating Institutions, IPCS Focal Points or individual scientists known for their particular expertise. Generally, some four months are allowed before the comments are considered by the RO and author(s). A second draft incorporating comments received and approved by the Director, IPCS, is then distributed to Task Group members, who carry out the peer review, at least six weeks before their meeting.

The Task Group members serve as individual scientists, not as representatives of any organization, government or industry. Their function is to evaluate the accuracy, significance and relevance of the

## EHC PREPARATION FLOW CHART



---

information in the document and to assess the health and environmental risks from exposure to the chemical. A summary and recommendations for further research and improved safety aspects are also required. The composition of the Task Group is dictated by the range of expertise required for the subject of the meeting and by the need for a balanced geographical distribution.

The three cooperating organizations of the IPCS recognize the important role played by nongovernmental organizations. Representatives from relevant national and international associations may be invited to join the Task Group as observers. While observers may provide a valuable contribution to the process, they can speak only at the invitation of the Chairperson. Observers do not participate in the final evaluation of the chemical; this is the sole responsibility of the Task Group members. When the Task Group considers it to be appropriate, it may meet *in camera*.

All individuals who as authors, consultants or advisers participate in the preparation of the EHC monograph must, in addition to serving in their personal capacity as scientists, inform the RO if at any time a conflict of interest, whether actual or potential, could be perceived in their work. They are required to sign a conflict of interest statement. Such a procedure ensures the transparency and probity of the process.

When the Task Group has completed its review and the RO is satisfied as to the scientific correctness and completeness of the document, the document then goes for language editing, reference checking and preparation of camera-ready copy. After approval by the Director, IPCS, the monograph is submitted to the WHO Office of Publications for printing. At this time, a copy of the final draft is sent to the Chairperson and Rapporteur of the Task Group to check for any errors.

It is accepted that the following criteria should initiate the updating of an EHC monograph: new data are available that would substantially change the evaluation; there is public concern for health or environmental effects of the agent because of greater exposure; an appreciable time period has elapsed since the last evaluation.

All Participating Institutions are informed, through the EHC progress report, of the authors and institutions proposed for the drafting of the documents. A comprehensive file of all comments received on

***EHC 213: Carbon Monoxide***

---

drafts of each EHC monograph is maintained and is available on request. The Chairpersons of Task Groups are briefed before each meeting on their role and responsibility in ensuring that these rules are followed.

## **WHO TASK GROUP ON ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA FOR CARBON MONOXIDE**

### *Members*

Dr M.R. Carratu, Institute of Pharmacology, Medical School,  
University of Bari, Policlinico, Piazza G. Cesare, I-70124 Bari,  
Italy

Dr Qing Chen, Beijing Medical University, School of Public Health,  
Beijing, People's Republic of China

Dr G. Cotti, Agenzia Regionale per la Prevenzione e l'Ambiente  
dell'Emilia-Romagna (ARPA), Sezione Provinciale di Bologna,  
via Triachini 17, I-40138 Bologna, Italy

Dr M.J. Hazucha, UNC Center for Environmental Medicine and  
Lung Biology, School of Medicine, The University of North  
Carolina, Chapel Hill, North Carolina 27599-7310, USA

Dr M. Jantunen, KTL Environmental Health, EXPOLIS,  
Mannerheimintie 166, FIN-00300 Helsinki, Finland

Professor E. Lahmann, Schützallee 136, D-14169 Berlin 37  
(Dahlem), Germany

Dr P. Lauriola, Direzione Tecnica, ARPA Emilia Romagna, Via Po  
5, I-40139 Bologna, Italy

Dr M. Mathieu-Nolf, Centre Anti-Poisons, 5 avenue Oscar Lambret,  
F-59037 Lille Cédex, France

Dr D. Pankow, Institute of Environmental Toxicology, Martin  
Luther University, Franzosenweg 1a, D-06097 Halle (Saale),  
Germany

Professor D.G. Penney, Department of Physiology, Wayne State  
University, School of Medicine, Detroit, Michigan 48201, USA

### ***EHC 213: Carbon Monoxide***

---

Dr J.A. Raub, National Center for Environmental Assessment, US Environmental Protection Agency (MD-52), Research Triangle Park, North Carolina 27711, USA (*Rapporteur*)

Professor J.A. Sokal, Institute of Occupational Medicine, Koscielna 13 str., PL-41-200 Sosnowiec, Poland

Dr F.M. Sullivan, Harrington House, 8 Harrington Road, Brighton, E. Sussex, BN1 6RE, United Kingdom (*Chairman*)

#### *Observers*

Dr J.H. Duffus, International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC), The Edinburgh Centre for Toxicology, Heriot-Watt University, Riccarton, Edinburgh, EH14 4AS, United Kingdom

Professor A. Mutti, International Commission on Occupational Health (ICOH), Laboratory of Industrial Toxicology, University of Parma Medical School, Via A. Gramsci 14, I-43100 Parma, Italy

#### *Secretariat*

Dr B.H. Chen, Medical Officer, Assessment of Risk and Methodologies, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland (*Secretary*)

Dr M. Mercier, Director, International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland

## **IPCS TASK GROUP ON ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA FOR CARBON MONOXIDE (SECOND EDITION)**

The Environmental Health Criteria for Carbon Monoxide (First edition) was published in 1979. Since then, a lot of new health data on carbon monoxide have emerged, and the global exposure scenario has also changed. The information presented in this edition focuses primarily on the data that have become available since the publication of the first edition.

A WHO Task Group on Environmental Health Criteria for Carbon Monoxide met in Bologna, Italy, from 26 to 30 May 1997. The meeting was organized and supported financially by the Agenzia Regionale per la Prevenzione e l'Ambiente dell'Emilia-Romagna (ARPA), Sezione Provinciale di Bologna, Italy. Dr M. Mercier, Director of the International Programme on Chemical Safety (IPCS), opened the meeting and welcomed the participants on behalf of the three IPCS cooperating organizations (UNEP/ILO/WHO). From the Secretariat, Dr B.H. Chen, IPCS, served as Secretary of the meeting. The Task Group reviewed and revised the draft criteria monograph and made an evaluation of the risks for human health from exposure to carbon monoxide, and made a recommendation on the air quality guidelines for carbon monoxide.

The first draft of this monograph was prepared by Mr J. Raub of the US Environmental Protection Agency (US EPA) in Research Triangle Park. The second draft was also prepared by Mr J. Raub, incorporating comments received following the circulation of the first draft to the IPCS Contact Points for Environmental Health Criteria monographs. Dr P. Pankow contributed to the final text of the metabolism chapter, Drs Carratù, Hazucha, and Penney contributed to the final text of the animal study chapter, and Mr Raub contributed significantly to the final text of the document.

Dr B.H. Chen, member of the IPCS Central Unit, and Ms M. Sheffer, Scientific Editor, Ottawa, Canada, were responsible for the overall scientific content and linguistic editing, respectively.

The efforts of all who helped in the preparation and finalization of the document are gratefully acknowledged.

### ***EHC 213: Carbon Monoxide***

---

Financial support for this Task Group meeting was provided by the Agenzia Regionale per la Prevenzione e l'Ambiente dell'Emilia Romagna (Regional Agency for Prevention and Environment of Emilia-Romagna Region, Italy).

## ABBREVIATIONS

ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
A/F	air to fuel
BAT	biological tolerance limit
BEI	biological exposure index
CFK	Coburn-Forster-Kane
CI	confidence interval
CO	carbon monoxide
COHb	carboxyhaemoglobin
DNA	deoxyribonucleic acid
EPA	Environmental Protection Agency (USA)
FEV <sub>1</sub>	forced expiratory volume in 1 s
FVC	forced vital capacity
IQ	intelligence quotient
LC <sub>50</sub>	median lethal concentration
LD <sub>50</sub>	median lethal dose
LOEL	lowest-observed-effect level
NAAQS	National Ambient Air Quality Standard
NADPH	reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NDIR	non-dispersive infrared
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health (USA)
NOEL	no-observed-effect level
O <sub>2</sub> Hb	oxyhaemoglobin
P <sub>CO</sub>	partial pressure of carbon monoxide
P <sub>O<sub>2</sub></sub>	partial pressure of oxygen
P <sub>EM</sub>	personal exposure monitor
PGI <sub>2</sub>	prostacyclin
PM <sub>2,5</sub>	particulate matter with mass median aerodynamic diameter less than 2.5 : m
PM <sub>10</sub>	particulate matter with mass median aerodynamic diameter less than 10 : m
ppb	part per billion
ppbv	part per billion by volume
ppm	part per million
REL	recommended exposure limit
RNA	ribonucleic acid

**EHC 213: Carbon Monoxide**

---

RR	relative risk
SD	standard deviation
SMR	standardized mortality ratio
STEL	short-term exposure limit
TLV	threshold limit value
TWA	time-weighted average
UV	ultraviolet
$\dot{V}_E$	minute ventilation
$\dot{V}O_2 \text{ max}$	maximal oxygen uptake
WHO	World Health Organization

## **1. SUMMARY AND CONCLUSIONS**

Carbon monoxide (CO) is a colourless, odourless gas that can be poisonous to humans. It is a product of the incomplete combustion of carbon-containing fuels and is also produced by natural processes or by biotransformation of halomethanes within the human body. With external exposure to additional carbon monoxide, subtle effects can begin to occur, and exposure to higher levels can result in death. The health effects of carbon monoxide are largely the result of the formation of carboxyhaemoglobin (COHb), which impairs the oxygen carrying capacity of the blood.

### **1.1 Chemistry and analytical methods**

Methods available for the measurement of carbon monoxide in ambient air range from fully automated methods using the non-dispersive infrared (NDIR) technique and gas chromatography to simple semiquantitative manual methods using detector tubes. Because the formation of carboxyhaemoglobin in humans is dependent on many factors, including the variability of ambient air concentrations of carbon monoxide, carboxyhaemoglobin concentration should be measured rather than calculated. Several relatively simple methods are available for determining carbon monoxide by analysis either of the blood or of alveolar air that is in equilibrium with the blood. Some of these methods have been validated by careful comparative studies.

### **1.2 Sources and environmental levels of carbon monoxide in the environment**

Carbon monoxide is a trace constituent of the troposphere, produced by both natural processes and human activities. Because plants can both metabolize and produce carbon monoxide, trace levels are considered a normal constituent of the natural environment. Although ambient concentrations of carbon monoxide in the vicinity of urban and industrial areas can substantially exceed global background levels, there are no reports of these currently measured levels of carbon monoxide producing any adverse effects on plants or microorganisms. Ambient concentrations of carbon monoxide, however, can be detrimental to human health and welfare, depending on

the levels that occur in areas where humans live and work and on the susceptibility of exposed individuals to potentially adverse effects.

Trends in air quality data from fixed-site monitoring stations show a general decline in carbon monoxide concentrations, which reflects the efficacy of emission control systems on newer vehicles. Highway vehicle emissions in the USA account for about 50% of total emissions; non-highway transportation sources contribute 13%. The other categories of carbon monoxide emissions are other fuel combustion sources, such as steam boilers (12%); industrial processes (8%); solid waste disposal (3%); and miscellaneous other sources (14%).

Indoor concentrations of carbon monoxide are a function of outdoor concentrations, indoor sources, infiltration, ventilation and air mixing between and within rooms. In residences without sources, average carbon monoxide concentrations are approximately equal to average outdoor levels. The highest indoor carbon monoxide concentrations are associated with combustion sources and are found in enclosed parking garages, service stations and restaurants, for example. The lowest indoor carbon monoxide concentrations are found in homes, churches and health care facilities. Exposure studies show that passive cigarette smoke is associated with increasing a non-smoker's exposure by an average of about 1.7 mg/m<sup>3</sup> (1.5 ppm) and that use of a gas cooking range at home is associated with an increase of about 2.9 mg/m<sup>3</sup> (2.5 ppm). Other sources that may contribute to carbon monoxide in the home include combustion space and water heaters and coal- or wood-burning stoves.

### **1.3 Environmental distribution and transformation**

Recent data on global trends in tropospheric carbon monoxide concentrations indicate a decrease over the last decade. Global background concentrations fall in the range of 60–140 : g/m<sup>3</sup> (50–120 ppb). Levels are higher in the northern hemisphere than in the southern hemisphere. Average background concentrations also fluctuate seasonally. Higher levels occur in the winter months, and lower levels occur in the summer months. About 60% of the carbon monoxide found in the non-urban troposphere is attributed to human activities, both directly from combustion processes and indirectly through the oxidation of hydrocarbons and methane that, in turn, arise from agricultural activities, landfills and other similar sources. Atmospheric reactions involving carbon monoxide can produce ozone

in the troposphere. Other reactions may deplete concentrations of the hydroxyl radical, a key participant in the global removal cycles of many other natural and anthropogenic trace gases, thus possibly contributing to changes in atmospheric chemistry and, ultimately, to global climate change.

#### **1.4 Population exposure to carbon monoxide**

During typical daily activities, people encounter carbon monoxide in a variety of microenvironments — while travelling in motor vehicles, working at their jobs, visiting urban locations associated with combustion sources, or cooking and heating with domestic gas, charcoal or wood fires — as well as in tobacco smoke. Overall, the most important carbon monoxide exposures for a majority of individuals occur in the vehicle and indoor microenvironments.

The development of small, portable electrochemical personal exposure monitors (PEMs) has made possible the measurement of carbon monoxide concentrations encountered by individuals as they move through numerous diverse indoor and outdoor microenvironments that cannot be monitored by fixed-site ambient stations. Results of both exposure monitoring in the field and modelling studies indicate that individual personal exposure determined by PEMs does not directly correlate with carbon monoxide concentrations determined by using fixed-site monitors alone. This observation is due to the mobility of people and to the spatial and temporal variability of carbon monoxide concentrations. Although they fail to show a correlation between individual personal monitor exposures and simultaneous nearest fixed-site monitor concentrations, large-scale carbon monoxide human exposure field studies do suggest that aggregate personal exposures are lower on days of lower ambient carbon monoxide levels as determined by the fixed-site monitors and higher on days of higher ambient levels. These studies point out the necessity of having personal carbon monoxide measurements to augment fixed-site ambient monitoring data when total human exposure is to be evaluated. Data from these field studies can be used to construct and test models of human exposure that account for time and activity patterns known to affect exposure to carbon monoxide.

### ***EHC 213: Carbon Monoxide***

---

Evaluation of human carbon monoxide exposure situations indicates that occupational exposures in some workplaces or exposures in homes with faulty or unvented combustion appliances can exceed 110 mg carbon monoxide/m<sup>3</sup> (100 ppm), often leading to carboxyhaemoglobin levels of 10% or more with continued exposure. In contrast, such high exposure levels are encountered much less commonly by the general public exposed under ambient conditions. More frequently, exposures to less than 29–57 mg carbon monoxide/m<sup>3</sup> (25–50 ppm) for any extended period of time occur among the general population; at the low exercise levels usually engaged in under such circumstances, the resulting carboxyhaemoglobin levels most typically remain 1–2% among non-smokers. These levels can be compared with the physiological norm for non-smokers, which is estimated to be in the range of 0.3–0.7% carboxyhaemoglobin. In smokers, however, baseline carboxyhaemoglobin concentrations average 4%, with a usual range of 3–8%, reflecting absorption of carbon monoxide from inhaled smoke.

Studies of human exposure have shown that motor vehicle exhaust is the most important source for regularly encountered elevated carbon monoxide levels. Studies indicate that the motor vehicle interior has the highest average carbon monoxide concentration (averaging 10–29 mg/m<sup>3</sup> [9–25 ppm]) of all microenvironments. Furthermore, commuting exposures have been shown to be highly variable, with some commuters breathing carbon monoxide in excess of 40 mg/m<sup>3</sup> (35 ppm).

The workplace is another important setting for carbon monoxide exposures. In general, apart from commuting to and from work, exposures at work exceed carbon monoxide exposures during non-work periods. Occupational and non-occupational exposures may overlay one another and result in a higher concentration of carbon monoxide in the blood. Most importantly, the nature of certain occupations carries an increased risk of high carbon monoxide exposure (e.g., those occupations involved directly with vehicle driving, maintenance and parking). Occupational groups exposed to carbon monoxide from vehicle exhaust include auto mechanics; parking garage and gas station attendants; bus, truck or taxi drivers; police; and warehouse workers. Certain industrial processes can expose workers to carbon monoxide produced directly or as a by-product; they include steel production, coke ovens, carbon black

production and petroleum refining. Firefighters, cooks and construction workers may also be exposed at work to high carbon monoxide levels. Occupational exposures in industries or settings with carbon monoxide production represent some of the highest individual exposures observed in field monitoring studies.

### **1.5 Toxicokinetics and mechanisms of action of carbon monoxide**

Carbon monoxide is absorbed through the lungs, and the concentration of carboxyhaemoglobin in the blood at any time will depend on several factors. When in equilibrium with ambient air, the carboxyhaemoglobin content of the blood will depend mainly on the concentrations of inspired carbon monoxide and oxygen. However, if equilibrium has not been achieved, the carboxyhaemoglobin concentration will also depend on the duration of exposure, pulmonary ventilation and the carboxyhaemoglobin originally present before inhalation of the contaminated air. In addition to its reaction with haemoglobin, carbon monoxide combines with myoglobin, cytochromes and metalloenzymes such as cytochrome *c* oxidase and cytochrome P-450. The health significance of these reactions is not clearly understood but is likely to be of less importance at ambient exposure levels than that of the reaction of the gas with haemoglobin.

The exchange of carbon monoxide between the air we breathe and the human body is controlled by both physical (e.g., mass transport and diffusion) and physiological (e.g., alveolar ventilation and cardiac output) processes. Carbon monoxide is readily absorbed from the lungs into the bloodstream. The final step in this process involves competitive binding between carbon monoxide and oxygen to haemoglobin in the red blood cell, forming carboxyhaemoglobin and oxyhaemoglobin (O<sub>2</sub>Hb), respectively. The binding of carbon monoxide to haemoglobin, producing carboxyhaemoglobin and decreasing the oxygen carrying capacity of blood, appears to be the principal mechanism of action underlying the induction of toxic effects of low-level carbon monoxide exposures. The precise mechanisms by which toxic effects are induced via carboxyhaemoglobin formation are not understood fully but likely include the induction of a hypoxic state in many tissues of diverse organ systems. Alternative or secondary mechanisms of carbon monoxide-induced toxicity (besides carboxyhaemoglobin) have been hypothesized, but none has

been demonstrated to operate at relatively low (near-ambient) carbon monoxide exposure levels. Blood carboxyhaemoglobin levels, then, are currently accepted as representing a useful physiological marker by which to estimate internal carbon monoxide burdens due to the combined contribution of (1) endogenously derived carbon monoxide and (2) exogenously derived carbon monoxide resulting from exposure to external sources of carbon monoxide. Carboxyhaemoglobin levels likely to result from particular patterns (concentrations, durations, etc.) of external carbon monoxide exposure can be estimated reasonably well from the Coburn-Forster-Kane (CFK) equation.

A unique feature of carbon monoxide exposure, therefore, is that the blood carboxyhaemoglobin level represents a useful biological marker of the dose that the individual has received. The amount of carboxyhaemoglobin formed is dependent on the concentration and duration of carbon monoxide exposure, exercise (which increases the amount of air inhaled per unit time), ambient temperature, health status and the characteristic metabolism of the individual exposed. The formation of carboxyhaemoglobin is a reversible process; however, because of the tight binding of carbon monoxide to haemoglobin, the elimination half-time is quite long, ranging from 2 to 6.5 h, depending on the initial levels of carboxyhaemoglobin and the ventilation rate of the individuals. This might lead to accumulation of carboxyhaemoglobin, and even relatively low concentrations of carbon monoxide might produce substantial blood levels of carboxyhaemoglobin.

The level of carboxyhaemoglobin in the blood may be determined directly by blood analysis or indirectly by measuring carbon monoxide in exhaled breath. The measurement of exhaled breath has the advantages of ease, speed, precision and greater subject acceptance than measurement of blood carboxyhaemoglobin. However, the accuracy of the breath measurement procedure and the validity of the Haldane relationship between breath and blood remain in question for exposures at low environmental carbon monoxide concentrations.

Because carboxyhaemoglobin measurements are not readily available in the exposed population, mathematical models have been developed to predict carboxyhaemoglobin levels from known carbon monoxide exposures under a variety of circumstances. The best all-around model for carboxyhaemoglobin prediction is still the equation developed by Coburn, Forster and Kane. The linear solution is useful

for examining air pollution data leading to relatively low carboxyhaemoglobin levels, whereas the non-linear solution shows good predictive power even for high carbon monoxide exposures. The two regression models might be useful only when the conditions of application closely approximate those under which the parameters were estimated.

Although the principal cause of carbon monoxide toxicity at low exposure levels is thought to be tissue hypoxia due to carbon monoxide binding to haemoglobin, certain physiological aspects of carbon monoxide exposure are not explained well by decreases in the intracellular oxygen partial pressure related to the presence of carboxyhaemoglobin. Consequently, secondary mechanisms of carbon monoxide toxicity related to intracellular uptake of carbon monoxide have been the focus of a great deal of research interest. Carbon monoxide binding to many intracellular compounds has been well documented both *in vitro* and *in vivo*; however, it is still uncertain whether or not intracellular uptake of carbon monoxide in the presence of haemoglobin is sufficient to cause either acute organ system dysfunction or long-term health effects. The virtual absence of sensitive techniques capable of assessing intracellular carbon monoxide binding under physiological conditions has resulted in a variety of indirect approaches to the problem, as well as many negative studies.

Current knowledge pertaining to intracellular carbon monoxide binding suggests that the proteins most likely to be inhibited functionally at relevant levels of carboxyhaemoglobin are myoglobin, found predominantly in heart and skeletal muscle, and cytochrome oxidase. The physiological significance of carbon monoxide uptake by myoglobin is uncertain at this time, but sufficient concentrations of carboxymyoglobin could potentially limit the maximal oxygen uptake of exercising muscle. Although there is suggestive evidence for significant binding of carbon monoxide to cytochrome oxidase in heart and brain tissue, it is unlikely that significant carbon monoxide binding would occur at low carboxyhaemoglobin levels.

## **1.6 Health effects of exposure to carbon monoxide**

The health significance of carbon monoxide in ambient air is largely due to the fact that it forms a strong bond with the haemoglobin molecule, forming carboxyhaemoglobin, which impairs

the oxygen carrying capacity of the blood. The dissociation of oxyhaemoglobin in the tissues is also altered by the presence of carboxyhaemoglobin, so that delivery of oxygen to tissues is reduced further. The affinity of human haemoglobin for carbon monoxide is roughly 240 times that for oxygen, and the proportions of carboxyhaemoglobin and oxyhaemoglobin formed in blood are dependent largely on the partial pressures of carbon monoxide and oxygen.

Concerns about the potential health effects of exposure to carbon monoxide have been addressed in extensive studies with both humans and various animal species. Under varied experimental protocols, considerable information has been obtained on the toxicity of carbon monoxide, its direct effects on the blood and other tissues, and the manifestations of these effects in the form of changes in organ function. Many of the animal studies, however, have been conducted at extremely high levels of carbon monoxide (i.e., levels not found in ambient air). Although severe effects from exposure to these high levels of carbon monoxide are not directly germane to the problems resulting from exposure to current ambient levels of carbon monoxide, they can provide valuable information about potential effects of accidental exposure to carbon monoxide, particularly those exposures occurring indoors.

#### **1.6.1 Cardiovascular effects**

Decreased oxygen uptake and the resultant decreased work capacity under maximal exercise conditions have clearly been shown to occur in healthy young adults starting at 5.0% carboxyhaemoglobin, and several studies have observed small decreases in work capacity at carboxyhaemoglobin levels as low as 2.3–4.3%. These effects may have health implications for the general population in terms of potential curtailment of certain physically demanding occupational or recreational activities under circumstances of sufficiently high carbon monoxide exposure.

However, of greater concern at more typical ambient carbon monoxide exposure levels are certain cardiovascular effects (i.e., aggravation of angina symptoms during exercise) likely to occur in a smaller, but sizeable, segment of the general population. This group, chronic angina patients, is currently viewed as the most sensitive risk group for carbon monoxide exposure effects, based on evidence for aggravation of angina occurring in patients at carboxyhaemoglobin

## ***Summary and Conclusions***

---

levels of 2.9–4.5%. Dose–response relationships for cardiovascular effects in coronary artery disease patients remain to be defined more conclusively, and the possibility cannot be ruled out at this time that such effects may occur at levels below 2.9% carboxyhaemoglobin. Therefore, new published studies are evaluated in this document to determine the effects of carbon monoxide on aggravation of angina at levels in the range of 2–6% carboxyhaemoglobin.

Five key studies have investigated the potential for carbon monoxide exposure to enhance the development of myocardial ischaemia during exercise in patients with coronary artery disease. An early study found that exercise duration was significantly decreased by the onset of chest pain (angina) in patients with angina pectoris at post-exposure carboxyhaemoglobin levels as low as 2.9%, representing an increase of 1.6% carboxyhaemoglobin over the baseline. Results of a large multicentre study demonstrated effects in patients with reproducible exercise-induced angina at post-exposure carboxyhaemoglobin levels of 3.2%, corresponding to an increase of 2.0% carboxyhaemoglobin from the baseline. Others also found similar effects in patients with obstructive coronary artery disease and evidence of exercise-induced ischaemia at post-exposure carboxyhaemoglobin levels of 4.1% and 5.9%, respectively, representing increases of 2.2% and 4.2% carboxyhaemoglobin over the baseline. One study of subjects with angina found an effect at 3% carboxyhaemoglobin, representing an increase of 1.5% carboxyhaemoglobin from the baseline. Thus, the lowest-observed-adverse-effect level in patients with exercise-induced ischaemia is somewhere between 3% and 4% carboxyhaemoglobin, representing an increase of 1.5–2.2% carboxyhaemoglobin from the baseline. Effects on silent ischaemia episodes, which represent the majority of episodes in these patients, have not been studied.

The adverse health consequences of low-level carbon monoxide exposure in patients with ischaemic heart disease are very difficult to predict in the at-risk population of individuals with heart disease. Exposure to carbon monoxide that is sufficient to achieve 6% carboxyhaemoglobin, but not lower levels of carboxyhaemoglobin, has been shown to significantly increase the number and complexity of exercise-induced arrhythmias in patients with coronary artery disease and baseline ectopy. This finding, combined with the time-series studies of carbon monoxide-related morbidity and mortality and the epidemiological work of tunnel workers who are routinely exposed to

automobile exhaust, is suggestive but not conclusive evidence that carbon monoxide exposure may provide an increased risk of sudden death from arrhythmia in patients with coronary artery disease.

Previous assessments of the cardiovascular effects of carbon monoxide have identified what appears to be a linear relationship between the level of carboxyhaemoglobin in the blood and decrements in human maximal exercise performance, measured as maximal oxygen uptake. Exercise performance consistently decreases at a blood level of about 5% carboxyhaemoglobin in young, healthy, non-smoking individuals. Some studies have even observed a decrease in short-term maximal exercise duration at levels as low as 2.3–4.3% carboxyhaemoglobin; however, this decrease is so small as to be of concern mainly for competing athletes rather than for ordinary people conducting the activities of daily life.

There is also evidence from both theoretical considerations and experimental studies in laboratory animals that carbon monoxide can adversely affect the cardiovascular system, depending on the exposure conditions utilized in these studies. Although disturbances in cardiac rhythm and conduction have been noted in healthy and cardiac-impaired animals, results from these studies are not conclusive. The lowest level at which effects have been observed varies, depending upon the exposure regime used and species tested. Results from animal studies also indicate that inhaled carbon monoxide can increase haemoglobin concentration and haematocrit ratio, which probably represents a compensation for the reduction in oxygen transport caused by carbon monoxide. At high carbon monoxide concentrations, excessive increases in haemoglobin and haematocrit may impose an additional workload on the heart and compromise blood flow to the tissues.

There is conflicting evidence that carbon monoxide exposure will enhance development of atherosclerosis in laboratory animals, and most studies show no measurable effect. Similarly, the possibility that carbon monoxide will promote significant changes in lipid metabolism that might accelerate atherosclerosis is suggested in only a few studies. Any such effect must be subtle, at most. Finally, carbon monoxide probably inhibits rather than promotes platelet aggregation. In general, there are few data to indicate that an atherogenic effect of

exposure would be likely to occur in human populations at commonly encountered levels of ambient carbon monoxide.

**1.6.2 Acute pulmonary effects**

It is unlikely that carbon monoxide has any direct effects on lung tissue except for extremely high concentrations associated with carbon monoxide poisoning. Human studies on the effects of carbon monoxide on pulmonary function are complicated by the lack of adequate exposure information, the small number of subjects studied and the short exposures explored. Occupational or accidental exposure to the products of combustion and pyrolysis, particularly indoors, may lead to acute decrements in lung function if the carboxyhaemoglobin levels are high. It is difficult, however, to separate the potential effects of carbon monoxide from those due to other respiratory irritants in the smoke and exhaust. Community population studies on carbon monoxide in ambient air have not found any significant relationship with pulmonary function, symptomatology and disease.

**1.6.3 Cerebrovascular and behavioural effects**

No reliable evidence demonstrating decrements in neurobehavioural function in healthy, young adults has been reported at carboxyhaemoglobin levels below 5%. Results of studies conducted at or above 5% carboxyhaemoglobin are equivocal. Much of the research at 5% carboxyhaemoglobin did not show any effect even when behaviours similar to those affected in other studies at higher carboxyhaemoglobin levels were involved. However, investigators failing to find carbon monoxide-related neurobehavioural decrements at 5% or higher carboxyhaemoglobin levels may have utilized tests not sufficiently sensitive to reliably detect small effects of carbon monoxide. From the empirical evidence, then, it can be said that carboxyhaemoglobin levels greater than or equal to 5% may produce decrements in neurobehavioural function. It cannot be said confidently, however, that carboxyhaemoglobin levels lower than 5% would be without effect. However, only young, healthy adults have been studied using demonstrably sensitive tests and carboxyhaemoglobin levels of 5% or greater. The question of groups at special risk for neurobehavioural effects of carbon monoxide, therefore, has not been explored.

Of special note are those individuals who are taking drugs with primary or secondary depressant effects that would be expected to

exacerbate carbon monoxide-related neurobehavioural decrements. Other groups at possibly increased risk for carbon monoxide-induced neurobehavioural effects are the aged and ill, but these groups have not been evaluated for such risk.

Under normal circumstances, the brain can increase blood flow or tissue oxygen extraction to compensate for the hypoxia caused by exposure to carbon monoxide. The overall responses of the cerebrovasculature are similar in the fetus, newborn and adult animal; however, the mechanism of the increase in cerebral blood flow is still unclear. In fact, several mechanisms working simultaneously to increase blood flow appear likely, and these may involve metabolic and neural aspects as well as the oxyhaemoglobin dissociation curve, tissue oxygen levels and even a histotoxic effect of carbon monoxide. Whether these compensatory mechanisms will continue to operate successfully in a variety of conditions where the brain or its vasculature are compromised (i.e., stroke, head injury, atherosclerosis, hypertension) is also unknown. Aging increases the probability of such injury and disease. It is also possible that there exist individual differences with regard to carboxyhaemoglobin sensitivity and compensatory mechanisms.

Behaviours that require sustained attention or sustained performance are most sensitive to disruption by carboxyhaemoglobin. The group of human studies on hand–eye coordination (compensatory tracking), detection of infrequent events (vigilance) and continuous performance offers the most consistent and defensible evidence of carboxyhaemoglobin effects on behaviour at levels as low as 5%. These effects at low carbon monoxide exposure concentrations, however, have been very small and somewhat controversial. Nevertheless, the potential consequences of a lapse of coordination and vigilance on the continuous performance of critical tasks by operators of machinery such as public transportation vehicles could be serious.

#### **1.6.4 Developmental toxicity**

Studies in several laboratory animal species provide strong evidence that maternal carbon monoxide exposures of 170–230 mg/m<sup>3</sup> (150–200 ppm), leading to approximately 15–25% carboxyhaemoglobin, produce reductions in birth weight, cardiomegaly, delays in behavioural development and disruption in cognitive function. Isolated experiments suggest that some of these effects may be present

at concentrations as low as 69–74 mg/m<sup>3</sup> (60–65 ppm; approximately 6–11% carboxyhaemoglobin) maintained throughout gestation. Studies relating human carbon monoxide exposure from ambient sources or cigarette smoking to reduced birth weight are of concern because of the risk for developmental disorders; however, many of these studies have not considered all sources of carbon monoxide. The current data from children suggesting a link between environmental carbon monoxide exposures and sudden infant death syndrome are weak.

#### **1.6.5 Other systemic effects**

Laboratory animal studies suggest that enzyme metabolism of xenobiotic compounds may be affected by carbon monoxide exposure. Most of the authors of these studies have concluded, however, that effects on metabolism at low carboxyhaemoglobin levels (#15%) are attributable entirely to tissue hypoxia produced by increased levels of carboxyhaemoglobin, because they are no greater than the effects produced by comparable levels of hypoxic hypoxia. At higher levels of exposure, where carboxyhaemoglobin concentrations exceed 15–20%, carbon monoxide may directly inhibit the activity of mixed-function oxidases. The decreases in xenobiotic metabolism shown with carbon monoxide exposure might be important to individuals receiving treatment with drugs.

Inhalation of high levels of carbon monoxide, leading to carboxyhaemoglobin concentrations greater than 10–15%, has been reported to cause a number of other systemic effects in laboratory animals, as well as effects in humans suffering from acute carbon monoxide poisoning. Tissues of highly active oxygen metabolism, such as heart, brain, liver, kidney and muscle, may be particularly sensitive to carbon monoxide poisoning. The effects of high levels of carbon monoxide on other tissues are not as well known and are, therefore, less certain. There are reports in the literature of effects on liver, kidney, bone and the immune capacity of the lung and spleen. It is generally agreed that the severe tissue damage occurring during acute carbon monoxide poisoning is due to one or more of the following: (1) ischaemia resulting from the formation of carboxyhaemoglobin, (2) inhibition of oxygen release from oxyhaemoglobin, (3) inhibition of cellular cytochrome function (e.g., cytochrome oxidases) and (4) metabolic acidosis.

Only relatively weak evidence points towards possible carbon monoxide effects on fibrinolytic activity, and then only at rather high

carbon monoxide exposure levels. Similarly, whereas certain data also suggest that perinatal effects (e.g., reduced birth weight, slowed post-natal development, sudden infant death syndrome) are associated with carbon monoxide exposure, insufficient evidence exists by which to either qualitatively confirm such an association in humans or establish any pertinent exposure–effect relationships.

#### **1.6.6 Adaptation**

The only evidence for short- or long-term compensation for or adaptation to increased carboxyhaemoglobin levels in the blood is indirect. Experimental animal data indicate that increased carboxyhaemoglobin levels produce physiological responses that tend to offset other deleterious effects of carbon monoxide exposure. Such responses are (1) increased coronary blood flow, (2) increased cerebral blood flow, (3) increased haemoglobin through increased haematopoiesis and (4) increased oxygen consumption in muscle.

Short-term compensatory responses in blood flow or oxygen consumption may not be complete or might even be lacking in certain persons. For example, it is known from laboratory animal studies that coronary blood flow increases with increasing carboxyhaemoglobin, and it is known from human clinical studies that subjects with ischaemic heart disease respond to the lowest levels of carboxyhaemoglobin (6% or less). The implication is that in some cases of cardiac impairment, the short-term compensatory mechanism is impaired.

From neurobehavioural studies, it is apparent that decrements due to carbon monoxide have not occurred consistently in all subjects, or even in the same studies, and have not demonstrated a dose–response relationship with increasing carboxyhaemoglobin levels. The implication from these data is that there might be some threshold or time lag in a compensatory mechanism such as increased blood flow. Without direct physiological evidence in either laboratory animals or, preferably, humans, this concept can only be hypothesized.

The mechanism by which long-term adaptation would occur, if it could be demonstrated in humans, is assumed to be an increased haemoglobin concentration via an increase in haematopoiesis. This alteration in haemoglobin production has been demonstrated repeatedly in laboratory animal studies, but no recent studies have been conducted indicating or suggesting that some adaptational benefit has

occurred or would occur. Furthermore, even if the haemoglobin increase is a signature of adaptation, it has not been demonstrated to occur at low ambient concentrations of carbon monoxide.

## **1.7 Combined exposure of carbon monoxide with altitude, drugs and other air pollutants and environmental factors**

### **1.7.1 High-altitude effects**

Although there are many studies comparing and contrasting the effects of inhaling carbon monoxide with those produced by exposure to altitude, there are relatively few reports on the combined effects of inhaling carbon monoxide at altitude. There are data to support the possibility that the effects of these two hypoxia episodes are at least additive. These data were obtained at carbon monoxide concentrations that are too high to have much significance for regulatory concerns.

There are even fewer studies of the long-term effects of carbon monoxide at high altitude. These studies indicate few changes at carbon monoxide concentrations below 110 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) and altitudes below 4570 m. The fetus, however, may be particularly sensitive to the effects of carbon monoxide at altitude; this is especially true with the high levels of carbon monoxide associated with maternal smoking.

### **1.7.2 Carbon monoxide interaction with drugs**

There remains little direct information on the possible enhancement of carbon monoxide toxicity by concomitant drug use or abuse; however, there are some data suggesting cause for concern. There is some evidence that interactions between drug effects and carbon monoxide exposure can occur in both directions; that is, carbon monoxide toxicity may be enhanced by drug use, and the toxic or other effects of drugs may be altered by carbon monoxide exposure. Nearly all the published data that are available on carbon monoxide combinations with drugs concern the use of alcohol.

The use and abuse of psychoactive drugs and alcohol are ubiquitous in society. Because of the effect of carbon monoxide on brain function, interactions between carbon monoxide and psychoactive

drugs could be anticipated. Unfortunately, little systematic research has addressed this question. In addition, little of the research that has been done has utilized models for expected effects from treatment combinations. Thus, it is often not possible to assess whether the combined effects of drugs and carbon monoxide exposure are additive or differ from additivity. It is important to recognize that even additive effects of combinations can be of clinical significance, especially when the individual is unaware of the combined hazard. The greatest evidence for a potentially important interaction of carbon monoxide comes from studies with alcohol in both laboratory animals and humans, where at least additive effects have been obtained. The significance of this is augmented by the high probable incidence of combined alcohol use and carbon monoxide exposure.

**1.7.3 Combined exposure of carbon monoxide with other air pollutants and environmental factors**

Many of the data concerning the combined effects of carbon monoxide and other pollutants found in the ambient air are based on laboratory animal experiments. Only a few human studies are available. Early studies in healthy human subjects on common air pollutants such as carbon monoxide, nitrogen dioxide, ozone or peroxyacetyl nitrate failed to show any interaction from combined exposure. In laboratory studies, no interaction was observed following combined exposure to carbon monoxide and common ambient air pollutants such as nitrogen dioxide or sulfur dioxide. However, an additive effect was observed following combined exposure to high levels of carbon monoxide and nitric oxide, and a synergistic effect was observed after combined exposure to carbon monoxide and ozone.

Toxicological interactions of combustion products, primarily carbon monoxide, carbon dioxide and hydrogen cyanide, at levels typically produced by indoor and outdoor fires have shown a synergistic effect following carbon monoxide plus carbon dioxide exposure and an additive effect with hydrogen cyanide. Additive effects were also observed when carbon monoxide, hydrogen cyanide and low oxygen were combined; adding carbon dioxide to this combination was synergistic.

Finally, studies suggest that environmental factors such as heat stress and noise may be important determinants of health effects when combined with exposure to carbon monoxide. Of the effects described,

the one potentially most relevant to typical human exposures is a greater decrement in the exercise performance seen when heat stress is combined with 57 mg carbon monoxide/m<sup>3</sup> (50 ppm).

#### **1.7.4 Tobacco smoke**

Besides being a source of carbon monoxide for smokers as well as non-smokers, tobacco smoke is also a source of other chemicals with which environmental carbon monoxide could interact. Available data strongly suggest that acute and chronic carbon monoxide exposure attributed to tobacco smoke can affect the cardiopulmonary system, but the potential interaction of carbon monoxide with other products of tobacco smoke confounds the results. In addition, it is not clear if incremental increases in carboxyhaemoglobin caused by environmental exposure would actually be additive to chronically elevated carboxyhaemoglobin levels due to tobacco smoke, because some physiological adaptation may take place.

### **1.8 Evaluation of subpopulations potentially at risk from carbon monoxide exposure**

Most information on the health effects of carbon monoxide involves two carefully defined population groups — young, healthy adults and patients with diagnosed coronary artery disease. On the basis of the known effects described, patients with reproducible exercise-induced ischaemia appear to be best established as a sensitive group within the general population that is at increased risk for experiencing health effects of concern (i.e., decreased exercise duration due to exacerbation of cardiovascular symptoms) at ambient or near-ambient carbon monoxide exposure concentrations that result in carboxyhaemoglobin levels down to 3%. A smaller sensitive group of healthy individuals experiences decreased exercise duration at similar levels of carbon monoxide exposure, but only during short-term maximal exercise. Decrements in exercise duration in the healthy population would therefore be of concern mainly to competing athletes, rather than to ordinary people carrying out the common activities of daily life.

It can be hypothesized, however, from both clinical and theoretical work and from experimental research on laboratory animals, that certain other groups in the population may be at probable risk from

exposure to carbon monoxide. Identifiable probable risk groups can be categorized by gender differences; by age (e.g., fetuses, young infants and the elderly); by genetic variations (i.e., haemoglobin abnormalities); by pre-existing diseases, either known or unknown, that already decrease the availability of oxygen to critical tissues; or by the use of medications, recreational drugs or alterations in environment (e.g., exposure to other air pollutants or to high altitude). Unfortunately, little empirical evidence is currently available by which to specify health effects associated with ambient or near-ambient carbon monoxide exposures for most of these probable risk groups.

## **1.9 Carbon monoxide poisoning**

Most of this document is concerned with the relatively low concentrations of carbon monoxide that induce effects in humans at, or near, the lower margin of carboxyhaemoglobin detection by current medical technology. Yet health effects associated with exposure to this pollutant range from the more subtle cardiovascular and neuro-behavioural effects at low ambient concentrations to unconsciousness and death after acute exposure to high concentrations of carbon monoxide. The morbidity and mortality resulting from the latter exposures can be a significant public health concern.

Carbon monoxide is responsible for a large percentage of the accidental poisonings and deaths reported throughout the world each year. Certain conditions exist in both the indoor and outdoor environments that cause a small percentage of the population to become exposed to dangerous levels of carbon monoxide. Outdoors, concentrations of carbon monoxide are highest near street intersections, in congested traffic, near exhaust gases from internal combustion engines and from industrial sources, and in poorly ventilated areas such as parking garages and tunnels. Indoors, carbon monoxide concentrations are highest in workplaces or in homes that have faulty or poorly vented combustion appliances or downdrafts or backdrafts.

The symptoms and signs of acute carbon monoxide poisoning correlate poorly with the level of carboxyhaemoglobin measured at the time of arrival at the hospital. Carboxyhaemoglobin levels below 10% are usually not associated with symptoms. At higher carboxyhaemoglobin saturations of 10–30%, neurological symptoms of carbon monoxide poisoning can occur, such as headache, dizziness,

weakness, nausea, confusion, disorientation and visual disturbances. Exertional dyspnoea, increases in pulse and respiratory rates and syncope are observed with continuous exposure, producing carboxyhaemoglobin levels from 30% to 50%. When carboxyhaemoglobin levels are higher than 50%, coma, convulsions and cardiopulmonary arrest may occur.

Complications occur frequently in carbon monoxide poisoning (immediate death, myocardial impairment, hypotension, arrhythmias, pulmonary oedema). Perhaps the most insidious effect of carbon monoxide poisoning is the delayed development of neuropsychiatric impairment within 1–3 weeks and the neurobehavioural consequences, especially in children. Carbon monoxide poisoning during pregnancy results in high risk for the mother, by increasing the short-term complications rate, and for the fetus, by causing fetal death, developmental disorders and cerebral anoxic lesions. Furthermore, the severity of fatal intoxication cannot be assessed by the maternal rate.

Carbon monoxide poisoning occurs frequently, has severe consequences, including immediate death, involves complications and late sequelae and is often overlooked. Efforts in prevention and in public and medical education should be encouraged.

### **1.10 Recommended WHO guidelines**

The following guideline values (ppm values rounded) and periods of time-weighted average exposures have been determined in such a way that the carboxyhaemoglobin level of 2.5% is not exceeded, even when a normal subject engages in light or moderate exercise:

100 mg/m<sup>3</sup> (87 ppm) for 15 min  
60 mg/m<sup>3</sup> (52 ppm) for 30 min  
30 mg/m<sup>3</sup> (26 ppm) for 1 h  
10 mg/m<sup>3</sup> (9 ppm) for 8 h

## RESUME ET CONCLUSIONS

Le monoxyde de carbone appelé aussi oxyde de carbone (CO) est un gaz incolore et inodore qui peut être toxique pour l'Homme. Il résulte de la combustion incomplète de substances contenant du carbone et se forme également dans l'organisme humain à la faveur de processus naturels ou encore par suite de la biotransformation des halométhane. Lors d'une exposition externe à des teneurs en monoxyde de carbone supérieures à la normale, des effets subtils peuvent commencer à se manifester et en cas d'exposition à des concentrations encore plus élevées, la mort peut survenir. Les effets toxiques du monoxyde de carbone sont dus pour une grande part à la formation de carboxyhémoglobine (COHb), qui empêche le transport de l'oxygène par le sang.

### 1. Chimie et méthodes d'analyse

Il existe, pour doser le monoxyde de carbone dans l'air ambiant, toute une série de possibilités qui vont des méthodes totalement automatisées basées sur l'absorption infrarouge non dispersive ou la chromatographie en phase gazeuse à des techniques manuelles semiquantitatives utilisant des tubes détecteurs. Comme la formation de carboxyhémoglobine dans l'organisme humain dépend d'un grand nombre de facteurs, et notamment du caractère variable de la teneur de l'air en monoxyde de carbone, il est préférable de mesurer la concentration de carboxyhémoglobine que de chercher à la calculer. Il existe un certain nombre de méthodes relativement simples pour doser le monoxyde de carbone en analysant le sang ou l'air alvéolaire en équilibre avec le sang. Certaines de ces méthodes ont pu être validées grâce à une études comparatives minutieuses.

### 2. Sources et concentrations de monoxyde de carbone dans l'environnement

Le monoxyde de carbone est présent dans la troposphère à l'état de traces qui trouvent leur origine dans des processus naturels et dans certaines activités humaines. Etant donné que les végétaux sont capables de métaboliser le monoxyde de carbone et d'en produire, on considère qu'à l'état de traces, ce gaz est un constituant normal de l'environnement naturel. La concentration de monoxyde de carbone

dans l'air aux abords des agglomérations et des zones industrielles peut être sensiblement supérieure à la teneur naturelle normale, mais on n'a encore jamais fait état d'effets nocifs sur les plantes ou les microorganismes qui seraient imputables aux teneurs que l'on mesure actuellement dans ces conditions. Il n'en reste pas moins que la présence de monoxyde de carbone à ces concentrations peut être dommageable à la santé humaine, selon les valeurs qu'elles atteignent sur les lieux de travail ou les zones de résidence et en fonction également de la réceptivité des sujets exposés aux effets nocifs potentiels.

En examinant les données de qualité de l'air fournies par les stations de contrôle fixes, on constate une tendance au déclin de la teneur en monoxyde de carbone qui traduit l'efficacité des systèmes antipollution dont sont munis les véhicules récents. Aux Etats-Unis, les émissions dues aux véhicules à moteur qui circulent sur les autoroutes représentent environ 50 % du total, les moyens de transports circulant hors des autoroutes en représentant 13 %. Parmi les autres sources émettant du monoxyde de carbone on peut citer l'utilisation d'autres combustibles que les carburants automobiles, par exemple dans les chaudières (12 %), divers processus industriels (8 %), l'élimination des déchets solides (3 %) et diverses autres sources (14 %).

A l'intérieur des bâtiments, la concentration en monoxyde de carbone dépend de la concentration dans l'air extérieur, de la présence de sources internes, de la ventilation et du brassage de l'air dans chaque pièce et d'une pièce à l'autre. Dans les habitations où il n'existe pas d'autres sources, la concentration de monoxyde de carbone dans l'air est à peu près la même que la concentration extérieure moyenne. Les concentrations les plus élevées se rencontrent en présence de sources intérieures de combustion, notamment dans les garages fermés, les stations service et les restaurants, par exemple. C'est dans l'air des maisons d'habitation, des églises et des établissements de soins que la concentration en monoxyde de carbone est la plus faible. On a montré que le tabagisme passif résultant de l'exposition à la fumée de cigarette accroît l'exposition des non fumeurs d'environ 1,7 mg/m<sup>3</sup> en moyenne (1,5 ppm) et que l'utilisation d'une cuisinière à gaz augmente la teneur de l'air en CO d'environ 2,9 mg/m<sup>3</sup> (2,5 ppm). Parmi les autres sources de monoxyde de carbone

dans l'air intérieur des habitations on peut citer les cheminées, les chauffe-eau ainsi que les poêles à bois ou à charbon.

### **3. Distribution et transformation dans l'environnement**

Il ressort des données récentes sur l'évolution des concentrations en monoxyde de carbone à l'échelle de la planète que celles-ci sont en diminution depuis une dizaine d'années. Le niveau de fond est de l'ordre de 60 à 140 : g/m<sup>3</sup> (50 à 120 parties par milliard). Les valeurs sont plus fortes dans l'hémisphère nord que dans l'hémisphère sud. Le niveau de fond moyen fluctue également selon la saison. Les valeurs sont plus fortes durant les mois d'hiver et plus faibles en été. Environ 60 % du monoxyde de carbone présent dans la troposphère hors des agglomérations urbaines trouvent leur origine dans des activités humaines, soit de façon directe par suite de processus de combustion, soit de façon indirecte par suite de l'oxydation d'hydrocarbures et notamment du méthane lors d'activités agricoles, de l'enfouissement de déchets etc. Dans l'atmosphère, le monoxyde de carbone peut intervenir dans des réactions susceptibles d'aboutir à la formation d'ozone au niveau de la troposphère. D'autres réactions peuvent conduire à réduire fortement la concentration en radicaux hydroxyles, qui jouent un rôle clé dans les cycles planétaires d'élimination de nombreux autres gaz résultant de l'activité humaine et qui sont également présents dans l'atmosphère à l'état de traces. Il pourrait s'ensuivre une modification de la chimie atmosphérique et en fin de compte, un changement du climat général de la planète.

### **4. Exposition de la population au monoxyde de carbone**

Au cours de ses activités quotidiennes habituelles, tout un chacun se trouve en présence de monoxyde de carbone dans divers microenvironnements - en se déplaçant à bord d'un véhicule à moteur, en exerçant son activité professionnelle, en se rendant sur des sites urbains où diverses substances sont brûlées, en faisant la cuisine ou en se chauffant au gaz, au charbon ou au bois ou encore en fumant ou en étant exposé à la fumée des autres. En règle générale, c'est à proximité d'un véhicule en marche ou dans certains microenvironnements domestiques que l'exposition au monoxyde de carbone est la plus importante pour la majorité des gens.

Grâce à des moniteurs électrochimiques personnels (MEP) que leur miniaturisation permet de porter sur soi, il est possible de mesurer les concentrations de monoxyde de carbone qu'un individu est susceptible de rencontrer lorsqu'il se déplace à travers un grand nombre de microenvironnements extérieurs et intérieurs que l'on ne peut surveiller à l'aide de station de mesure fixes. Les résultats des mesures sur le terrain ainsi que les études de modélisation indiquent qu'il n'y a pas de corrélation directe entre l'exposition individuelle déterminée par les MEP et la concentration de monoxyde de carbone mesurée en utilisant uniquement des stations fixes. Cette observation s'explique par la mobilité des personnes et également par les variations spatio-temporelles de la teneur en CO. Les études de grande envergure portant sur l'exposition humaine au monoxyde de carbone ne mettent pas en évidence de corrélation entre les chiffres des moniteurs personnels et ceux des stations de mesure fixes les plus proches, mais elles révèlent que l'exposition individuelle cumulée est plus faible les jours où la concentration ambiante de CO mesurée par les stations fixes est basse et qu'elle est plus élevée lorsque cette concentration est en augmentation. Ces études soulignent la nécessité de compléter les mesures des stations fixes par celles des moniteurs personnels si l'on veut évaluer l'exposition humaine totale. Les données fournies par ces études sur le terrain peuvent être utilisées pour établir et expérimenter des modèles d'exposition humaine rendant compte de l'évolution de l'exposition au CO en fonction du temps et de l'activité.

L'étude des diverses situations conduisant à une exposition humaine au monoxyde de carbone indique que sur certains lieux de travail ou dans certaines habitations où les appareils à combustion sont défectueux ou dont la ventilation n'est pas suffisante, montre que l'exposition peut dépasser 110 mg de monoxyde de carbone par m<sup>3</sup> (100 ppm), ce qui conduit souvent à des taux de carboxyhémoglobine de 10 % ou davantage en cas d'exposition continue. En revanche, la population générale est beaucoup moins souvent exposée à de telles concentrations dans les conditions ambiantes habituelles. Les concentrations auxquelles la population générale est exposée pendant des périodes plus ou moins longues se situent plus fréquemment dans la fourchette de 29 à 57 mg de monoxyde de carbone par m<sup>3</sup> (25-50 ppm); dans ces circonstances, l'activité physique est généralement réduite et le taux résultant de carboxyhémoglobine ne dépasse pas 1-2 % chez les non fumeurs. Ces valeurs sont comparables à la norme

physiologique pour des non fumeurs, qui est de 0,3 à 0,7 %. Chez les fumeurs en revanche, le taux de base de carboxyhémoglobine est de 4 % en moyenne, avec un intervalle de variation qui est habituellement de 3-8 %, et il traduit l'absorption du CO présent dans la fumée inhalée.

Les études consacrées à l'exposition humaine ont montré que les gaz d'échappement des véhicules à moteur sont la source la plus fréquente des concentrations élevées de CO. Elles montrent en particulier qu'à l'intérieur d'un véhicule à moteur, la concentration moyenne maximale en monoxyde de carbone (en moyenne 10-29 mg/m<sup>3</sup>, soit 9-25 ppm) est la plus forte de tous les microenvironnements. En outre, pour les habitants des banlieues, la concentration varie dans des proportions extrêmes, et l'exposition peut atteindre dans certains cas plus de 40 mg/m<sup>3</sup> (35 ppm).

Les lieux de travail constituent également un environnement important en ce qui concerne l'exposition au monoxyde de carbone. En général, si l'on excepte les trajets pour se rendre au travail et en revenir, l'exposition pendant l'activité professionnelle est supérieure à ce qu'elle peut être pendant les période de loisirs. Il arrive qu'exposition professionnelle et non professionnelle se juxtaposent, ce qui peut conduire à une concentration encore plus élevée de monoxyde de carbone dans le sang. Mais plus encore, certaines activités professionnelles, de par leur nature même, peuvent comporter un risque accru de forte exposition au CO (par exemple, la conduite et l'entretien de véhicules ou le gardiennage de parkings). Parmi les professions exposées au monoxyde de carbone présent dans les gaz d'échappement de véhicules à moteur, on peut citer les mécaniciens automobiles, les gardiens de parkings et les employés de stations service, les chauffeurs de bus, de camions ou de taxis et enfin les employés des entrepôts. Certains processus industriels peuvent également exposer les ouvriers à du monoxyde de carbone produit directement ou en tant que sous-produit d'autres activités : production d'acier, fours à coke, production de noir de carbone et raffinage du pétrole, par exemple. Les pompiers, les cuisiniers et les ouvriers du bâtiment peuvent également être exposés à de fortes concentrations de monoxyde de carbone. L'exposition au monoxyde de carbone dans l'industrie est la plus forte qui ait été observée au niveau individuel lors des enquêtes sur le terrain.

## **5. Toxicocinétique et modes d'action du monoxyde de carbone**

Le monoxyde de carbone est absorbé au niveau des poumons et la concentration de carboxyhémoglobine à un instant quelconque dépend de plusieurs facteurs. Lorsqu'il y a équilibre avec l'air ambiant, la teneur du sang en carboxyhémoglobine dépend essentiellement de la concentration respective du monoxyde de carbone et de l'oxygène inspirés. En revanche, s'il n'y a pas équilibre, la concentration de la carboxyhémoglobine va également dépendre de la durée de l'exposition, de la ventilation pulmonaire et de la quantité de carboxyhémoglobine initialement présente avant l'inhalation d'air contaminé. En plus de sa réaction sur l'hémoglobine, le monoxyde de carbone se combine à la myoglobine, aux cytochromes et aux métalloenzymes telles que la cytochrome-c-oxydase et le cytochrome P-450. On ignore quelle peut être l'incidence de ces réactions sur la santé humaine mais il est probable qu'aux concentrations ambiantes, elles sont moins importantes que la fixation du gaz sur l'hémoglobine.

Les échanges de monoxyde de carbone entre l'air que nous respirons et notre organisme sont sous la dépendance de processus physiques (transferts de masse et diffusion) et physiologiques (par ex. la ventilation alvéolaire et le débit cardiaque). Le monoxyde de carbone passe facilement des poumons au courant sanguin. L'étape finale de ce processus comporte une compétition entre le monoxyde de carbone et l'oxygène pour la fixation sur l'hémoglobine à l'intérieur des hématies, qui conduit respectivement à la formation de carboxyhémoglobine et d'oxyhémoglobine (O<sub>2</sub>Hb). La fixation du monoxyde de carbone sur l'hémoglobine pour donner de la carboxyhémoglobine et réduire ainsi la capacité du sang à transporter l'oxygène, se révèle être le principal mécanisme à la base des effets toxiques d'une exposition à de faibles concentrations de ce gaz. On ne connaît pas totalement le détail des mécanismes par lesquels la formation de carboxyhémoglobine exerce ses effets toxiques, mais il est probable qu'ils comportent l'apparition d'un état d'hypoxie dans nombre des tissus qui composent les divers organes. On a invoqué d'autres modes d'action ainsi que des mécanismes secondaires pour expliquer la toxicité du monoxyde de carbone (à côté de la formation de carboxyhémoglobine), mais il n'a pu être prouvé que ces mécanismes étaient capables d'intervenir à des niveaux d'exposition relativement faibles (concentrations proches des valeurs ambiantes).

On admet donc, à l'heure actuelle, que le taux sanguin de carboxyhémoglobine constitue un marqueur utile pour l'estimation de la charge interne en monoxyde de carbone due 1) à la formation endogène de cette molécule et 2) à l'exposition au monoxyde de carbone d'origine exogène produit par des sources externes. Le taux de carboxyhémoglobine susceptible de résulter de diverses modalités d'exposition (concernant par exemple la concentration, la durée etc...) à des sources externes peut être calculé assez bien au moyen de l'équation de Coburn-Forster-Kane, appelée aussi équation CFK.

L'exposition au monoxyde de carbone a donc cette caractéristique unique d'être évaluable au moyen du taux de carboxyhémoglobine, qui se révèle donc être un marqueur biologique intéressant de la dose reçue par le sujet exposé. La quantité de carboxyhémoglobine formée dépend de la concentration du gaz et de la durée d'exposition, de l'activité physique exercée lors de l'exposition (qui accroît le volume d'air inhalé par unité de temps), de la température ambiante, de l'état de santé du sujet et de son métabolisme propre. La formation de carboxyhémoglobine est un processus réversible; cependant, en raison de la force de la liaison du monoxyde de carbone à la molécule d'hémoglobine, la demi-vie d'élimination est assez longue et va de 2 à 6,5 h selon la concentration initiale de carboxyhémoglobine et de la fréquence respiratoire du sujet. Il s'ensuit que la carboxyhémoglobine peut s'accumuler et que des concentrations même relativement faibles de monoxyde de carbone sont susceptibles d'en produire de fortes concentrations dans le sang.

On peut déterminer le taux sanguin de carboxyhémoglobine soit directement par analyse du sang, soit indirectement en dosant le monoxyde de carbone dans l'air expiré. Cette dernière méthode a l'avantage de la facilité, de la rapidité, de la précision et d'une meilleure coopération du sujet que dans le cas d'une analyse sanguine. Toutefois, dans le cas d'une exposition à une faible concentration de monoxyde de carbone présente dans l'environnement, l'exactitude de la méthode et la validité de la relation de Haldane entre la concentration dans l'air expiré et la concentration sanguine restent incertaines.

Etant donné la difficulté à obtenir des mesures de carboxyhémoglobine dans la population exposée, on a mis au point des modèles mathématiques qui permettent de déterminer le taux de

carboxyhémoglobine résultant d'une exposition à du monoxyde de carbone dans diverses circonstances. Le modèle le mieux adapté aux diverses conditions est l'équation de Coburn-Forster-Kane. La solution linéaire est utile pour l'étude des données de pollution de l'air conduisant à des taux relativement faibles de carboxyhémoglobine, les solutions non linéaires ayant une bonne valeur prédictive même pour les situations où l'exposition au monoxyde de carbone est intense. Les deux modèles de régression peuvent également avoir leur utilité, mais seulement si les conditions d'applications sont très proches de celles dans lesquelles les paramètres ont été établis.

Même si la toxicité du monoxyde de carbone s'explique principalement, en cas d'exposition peu intense, par une hypoxie tissulaire due à la fixation de ce gaz sur l'hémoglobine, il est difficile de bien expliquer certains aspects physiologiques de l'exposition au monoxyde de carbone par une diminution de la pression partielle d'oxygène intracellulaire due à la présence de carboxyhémoglobine. C'est pourquoi de nombreux travaux de recherche sont consacrés à des mécanismes secondaires susceptibles de rendre compte de la toxicité du monoxyde de carbone qui résulte de sa fixation intracellulaire. Il est abondamment attesté que le monoxyde de carbone se combine à divers composés intracellulaires tant *in vivo* qu'*in vitro*. On ignore encore si la fixation intracellulaire du monoxyde de carbone en présence d'hémoglobine est suffisante pour provoquer des troubles organiques aigus ou des effets à long terme. Comme on ne dispose pratiquement pas de techniques sensibles qui puissent nous permettre d'étudier la fixation du monoxyde de carbone dans les conditions physiologiques, diverses méthodes ont été proposées qui abordent le problème de manière indirecte et nombre d'études ont abouti à des résultats négatifs.

A l'heure actuelle, on pense que les protéines intracellulaires qui ont le plus de chances d'être fonctionnellement inhibées par la fixation de monoxyde de carbone lorsque la carboxyhémoglobine atteint un taux significatif sont la myoglobine, qui est principalement présente dans le myocarde et les muscles squelettiques, ainsi que la cytochrome-oxydase. On ignore encore quelle peut être la portée physiologique de la fixation de monoxyde de carbone par la myoglobine, mais il est vrai que si la concentration de carboxymyoglobine atteint une valeur suffisante, elle peut limiter la fixation de l'oxygène par le muscle pendant l'exercice physique. On dispose de données qui suggèrent que

le monoxyde de carbone se combine effectivement à la cytochrome-oxydase dans le tissu cardiaque et cérébral, mais cette combinaison n'est sans doute pas très importante lorsque le taux de carboxyhémoglobine est faible.

## **6. Effets toxiques de l'exposition au monoxyde de carbone**

Du point de vue sanitaire, l'importance de la pollution de l'air par le monoxyde de carbone tient en grande partie au fait que ce gaz se combine énergiquement avec la molécule d'hémoglobine pour former de la carboxyhémoglobine qui réduit la capacité du sang à transporter l'oxygène. La carboxyhémoglobine perturbe également la dissociation intratissulaire de l'oxyhémoglobine, de sorte que cela réduit encore l'apport d'oxygène aux tissus. L'hémoglobine humaine a environ 240 fois plus d'affinité pour le monoxyde de carbone que pour l'oxygène et la proportion relative de carboxyhémoglobine et d'oxyhémoglobine qui se forment dans le sang dépend en grande partie de la pression partielle respective du monoxyde de carbone et de l'oxygène.

Les effets potentiels d'une exposition au monoxyde de carbone ont suscité de nombreuses études tant chez l'Homme que chez l'animal. Divers protocoles expérimentaux ont permis d'obtenir une somme de données sur la toxicité du monoxyde de carbone, sur ses effets directs au niveau du sang et des autres tissus, ainsi que sur la manifestation de ces effets sous forme de perturbations fonctionnelles au niveau des divers organes. Cependant, nombreuses sont les études sur l'animal qui ont été effectuées avec des concentrations extrêmement élevées de monoxyde de carbone (c'est-à-dire ne correspondant nullement à celles qui sont présentes dans l'air ambiant). Il est vrai malgré tout que, même si les graves effets résultant d'une exposition à des concentrations aussi fortes ne sont guère en rapport avec ceux que peut produire l'exposition aux concentrations rencontrées dans l'air ambiant, ces études fournissent néanmoins des renseignements intéressants sur les effets potentiels d'une exposition accidentelle au monoxyde de carbone, en particulier d'une exposition à l'intérieur d'un local.

**6.1 Effets cardiovasculaires**

On a montré sans ambiguïté qu'à partir d'un taux de carboxyhémoglobine de 5,0 %, il y avait réduction de la fixation d'oxygène et diminution consécutive de la capacité physique dans des conditions d'effort maximal chez de jeunes adultes en bonne santé. En outre, il ressort de plusieurs études que la capacité physique commence déjà à diminuer un peu pour des taux de carboxyhémoglobine n'excédant pas 2,3 à 4,3 %. Ces effets peuvent avoir des conséquences pour la santé de la population, en ce sens qu'ils impliquent un risque de diminution de l'aptitude à exercer certaines activités professionnelles ou récréatives tant soit peu exigeantes sur le plan physique, lorsque l'exposition au monoxyde de carbone est d'une intensité suffisante.

Ce sont cependant certains effets cardiovasculaires qui peuvent être plus à craindre en cas d'exposition à des concentrations ambiantes de monoxyde de carbone plus caractéristiques (notamment l'aggravation d'un angor au cours d'une activité physique) chez une proportion plus faible mais néanmoins non négligeable de la population. Les sujets souffrant d'angine de poitrine chronique sont considérés actuellement comme le groupe le plus réceptif aux effets d'une exposition au monoxyde de carbone, d'après les signes d'aggravation de l'angor constatés chez des patients présentant un taux de carboxyhémoglobine de 2,9 à 4,5 %. Il faudra encore établir de manière plus concluante les relations dose-réponse chez les malades souffrant de cardiopathies coronariennes, mais on ne peut cependant exclure la possibilité que ces effets cardiovasculaires se produisent à des taux de carboxyhémoglobine inférieurs à 2,9 %. C'est pourquoi le présent document comporte une évaluation des études nouvellement publiées sur la question afin de déterminer si le monoxyde de carbone est susceptible d'aggraver un angor à des taux de carboxyhémoglobine situés entre 2 et 6 %.

Cinq études essentielles ont été consacrées à la possibilité d'aggravation d'une ischémie myocardique par une exposition au monoxyde de carbone pendant l'exercice physique chez des malades coronariens. Une première étude avait montré que la durée de l'exercice physique était sensiblement réduite par l'apparition d'une douleur thoracique (angor) chez les sujets souffrant d'angine de poitrine pour des taux post-exposition de carboxyhémoglobine n'excédant pas 2,9 %, c'est-à-dire supérieurs de 1,6 % au taux de base.

Une étude multicentrique de grande envergure a mis en évidence des effets cardiovasculaires chez des malades présentant un angor d'effort reproductible pour des taux post-exposition de carboxyhémoglobine de 3,2 %, c'est-à-dire supérieurs de 2,0 % à la valeur de base. D'autres auteurs ont également observé des effets analogues chez des patients souffrant d'une cardiopathie coronarienne obstructive et mis en évidence une ischémie d'effort à des taux post-exposition de carboxyhémoglobine respectivement égaux à 4,1 et 5,9 %, c'est-à-dire respectivement supérieurs de 2,2 et de 4,2 % au taux de base. Une autre étude, portant sur des sujets souffrant d'angine de poitrine, a mis en évidence des effets cardiovasculaires à un taux de carboxyhémoglobine de 3 %, c'est-à-dire supérieur de 1,5 % à la valeur de base. La valeur la plus faible sans effet nocif observable (LOAEL) chez des malades présentant une ischémie d'effort se situe donc quelque part entre 3 et 4 % de carboxyhémoglobine, c'est-à-dire un taux supérieur de 1,5 à 2,2 % à la valeur de base. On n'a pas étudié les effets du monoxyde de carbone sur les épisodes d'ischémie asymptomatiques, qui représentent en fait la majorité des cas chez ces malades.

Les effets nocifs d'une exposition à de faibles concentrations de monoxyde de carbone chez des malades souffrant de cardiopathie ischémique sont difficiles à prévoir au sein d'une population de cardiaques. On a montré qu'une exposition suffisante pour produire un taux de carboxyhémoglobine de 6 % au moins, augmentait sensiblement le nombre et la complexité des arythmies d'effort en cas de coronaropathie et d'ectopie. Cette observation, si on la rapproche des résultats d'études de morbidité et de mortalité ou d'études épidémiologiques relatives aux ouvriers travaillant dans des tunnels qui sont systématiquement exposés au monoxyde de carbone émis par les véhicules automobiles, incite à penser, sans certitude absolue toutefois, que l'exposition au monoxyde de carbone peut comporter un risque accru de mort subite chez les malades souffrant de coronaropathie.

Des travaux antérieurs consacrés aux effets cardiovasculaires du monoxyde de carbone ont mis en évidence ce qui semble être une relation linéaire entre le taux sanguin de carboxyhémoglobine et une diminution des performances physiques chez les sujets humains mesurées par la consommation maximale d'oxygène. Cette diminution est systématiquement observée pour des taux sanguins de carboxyhémoglobine d'environ 5 %, chez de jeunes sujets non fumeurs en

bonne santé. Certaines études ont même mis en évidence une réduction de la durée maximale des exercices physiques courts pour des taux de carboxyhémoglobine n'excédant pas 2,3 à 4,3 %; toutefois cette réduction est si faible qu'elle intéresse davantage les athlètes que les gens ordinaires vaquant à leurs activités quotidiennes.

D'après des considérations théoriques et des études expérimentales sur l'animal, le monoxyde de carbone est susceptible d'exercer des effets nocifs sur le système cardiovasculaire en fonction des conditions d'exposition. Toutefois, les résultats de ces travaux ne sont pas concluants, même s'il révèlent des troubles du rythme et de la conduction chez les animaux en bonne santé comme chez ceux qui présentent des problèmes cardiaques. La concentration la plus faible à laquelle ces troubles ont été observés varie selon les modalités d'exposition et l'espèce étudiée. L'expérimentation animale indique également que l'inhalation de monoxyde de carbone peut accroître la concentration d'hémoglobine et l'hématocrite, ce qui traduit probablement une compensation de la réduction du transport d'oxygène provoquée par ce gaz. A forte concentration de monoxyde de carbone, une augmentation excessive du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite peut imposer au cœur une charge supplémentaire et gêner l'apport de sang aux tissus.

Un certain nombre de données contradictoires indiquent qu'une exposition au monoxyde de carbone peut favoriser l'apparition d'athérosclérose chez les animaux de laboratoire, mais la plupart des études ne mettent en évidence aucun effet mesurable. De même, seules quelques études évoquent la possibilité d'une modification du métabolisme des lipides susceptible d'accélérer l'athérosclérose. Cet effet doit être subtil, à tout le moins. Enfin, le monoxyde de carbone agit probablement sur les plaquettes, mais davantage en inhibant l'agrégation qu'en la favorisant. D'une façon générale, il n'existe guère de données indiquant qu'il puisse se produire dans la population des effets athérogènes consécutifs à une exposition au monoxyde de carbone aux concentrations couramment rencontrées dans l'air ambiant.

## **6.2 Effets pulmonaires aigus**

Il n'est guère probable que le monoxyde de carbone exerce des effets directs sur le tissu pulmonaire sauf en cas d'exposition à des concentrations extrêmement élevées entraînant une intoxication.

L'étude des effets du monoxyde de carbone sur la fonction pulmonaire humaine se heurte à un certain nombre de difficultés, à savoir l'absence d'informations suffisantes sur l'exposition, le petit nombre de sujets étudiés et la durée limitée de l'exposition. Une exposition professionnelle ou accidentelle à des produits de combustion ou de pyrolyse, notamment à l'intérieur d'un local, peut conduire à une chute brutale de la capacité fonctionnelle pulmonaire si le taux de carboxyhémoglobine est élevé. Toutefois, il est difficile de distinguer les effets potentiels du monoxyde de carbone de ceux qui peuvent être dus à des irritants des voies respiratoires présents dans la fumée et les gaz d'échappement. Les études communautaires sur les effets du monoxyde de carbone présent dans l'air ambiant n'ont pas permis de mettre en évidence de relation significative entre ce gaz et certains symptômes ou maladies affectant la fonction pulmonaire.

### **6.3 Effets sur le système vasculaire cérébral et le comportement**

Il n'existe pas de données fiables qui mettent en évidence une altération des fonctions neurocomportementales chez des jeunes adultes en bonne santé, à des taux de carboxyhémoglobine inférieurs à 5 %. Les résultats des études effectuées en présence de taux égaux ou supérieurs à 5 % sont ambigus. Une grande partie des recherches effectuées sur des sujets dont le taux sanguin de carboxyhémoglobine était de 5 %, n'ont révélé aucun effet, même en considérant des problèmes comportementaux analogues à ceux qui avaient été mis en évidence dans les études portant sur des taux plus élevés de carboxyhémoglobine. Toutefois, il est possible que les chercheurs qui n'avaient pu mettre en évidence d'altérations neurocomportementales à des taux de carboxyhémoglobine égaux ou supérieurs à 5 %, aient utilisé des tests dont la sensibilité était insuffisante pour permettre de déceler les effets subtils du monoxyde de carbone. On peut donc dire, en se fondant sur les données expérimentales, qu'un taux de carboxyhémoglobine supérieur ou égal à 5 % est susceptible d'altérer les fonctions neurocomportementales. Cependant, on ne peut affirmer qu'un taux inférieur à 5 % serait sans effet. Il est vrai, toutefois, que l'on n'a étudié que de jeunes adultes en bonne santé en les soumettant à des tests de sensibilité démontrable et dans des conditions où le taux de carboxyhémoglobine était supérieur ou égal à 5 %. Le problème des groupes de population exposés à un risque particulier d'effets neurocomportementaux par suite d'une exposition au monoxyde de carbone reste donc entier.

A noter tout spécialement le cas des personnes qui prennent des médicaments ayant un effet dépresseur primaire ou secondaire et qui risquerait de potentialiser l'altération des fonctions neurocomportementales due à une exposition au monoxyde de carbone. Les autres groupes de population qui peuvent courir un risque accru d'altération neurocomportementale sont les personnes âgées et les malades, mais ce risque n'a pas été évalué.

Dans les conditions normales, le cerveau est capable d'accroître son irrigation ou de capter davantage d'oxygène pour compenser une hypoxie oxycarbonée. La réaction globale du système vasculaire cérébral est analogue chez le fœtus, le nouveau-né et l'animal adulte. Toutefois, il semble que plusieurs mécanismes concourent à augmenter le débit sanguin et il est possible qu'interviennent certains facteurs neurologiques et métaboliques, ainsi que la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine, le taux d'oxygène tissulaire et même un effet histotoxique du monoxyde de carbone. La question se pose de savoir si ces mécanismes compensatoires vont continuer à fonctionner dans diverses situations où l'intégrité du système vasculaire cérébral est compromise (par ex. en cas d'accident vasculaire cérébral, de lésion intracrânienne, d'athérosclérose, d'hypertension etc.). La probabilité de lésions ou d'affections de ce genre augmente en tout cas avec l'âge. Il se peut aussi que la sensibilité à la carboxyhémoglobine et les mécanismes compensatoires varient selon les individus.

Ce sont les comportements exigeant une attention ou un effort soutenus qui sont les plus sensibles à une perturbation par la carboxyhémoglobine. Il existe un ensemble d'études sur des sujets humains qui ont été consacrées à la coordination oeil-main (suivi compensatoire), au repérage d'événements rares (vigilance) et à la réalisation de tâches en continu ; ce sont ces études qui rendent compte des effets de la carboxyhémoglobine aux taux n'excédant pas 5 % de la manière la plus cohérente et la plus justifiable. Il est vrai cependant que ces effets du monoxyde de carbone sous faible concentration sont vraiment minimes et quelque peu discutables. Il n'empêche qu'un défaut de coordination et de vigilance pendant l'accomplissement en continu de tâches difficiles, comme lorsqu'on travaille sur des machines ou que l'on conduit des véhicules de transport public, pourrait avoir de sérieuses conséquences.

#### **6.4 Effets nocifs sur le développement**

Des études sur plusieurs espèces d'animaux de laboratoire tendent fortement à montrer que l'exposition de femelles gravides à du monoxyde de carbone à la concentration de 170-230 mg/m<sup>3</sup> (150-200 ppm), ce qui donne lieu à un taux de carboxyhémoglobine de 15-25 %, entraîne une diminution du poids de naissance, une cardiomégalie, un retard sur le plan comportemental et l'abolition des fonctions cognitives. Des travaux isolés donnent à penser que certains de ces effets pourraient se manifester à des concentrations ne dépassant pas 69-74 mg/m<sup>3</sup> (60-65 ppm; taux de carboxyhémoglobine approximativement égal à 6-11 %) maintenues pendant toute la durée de la gestation. On peut s'inquiéter du fait que des études aient mis en évidence une relation entre l'exposition humaine à du monoxyde de carbone provenant de sources environnementales ou de la fumée de cigarettes et le faible poids de naissance de certains nouveau-nés et cela, du fait de la possibilité de troubles du développement ; il faut dire toutefois que nombre de ces travaux ne prennent pas en compte toutes les sources de monoxyde de carbone. Les données selon lesquelles il existerait un lien entre l'exposition au monoxyde de carbone présent dans l'environnement et la mort subite du nouveau-né ne sont pas convaincantes.

#### **6.5 Autres effets généraux**

Les études effectuées sur des animaux de laboratoire incitent à penser que la métabolisation enzymatique de composés xénobiotiques pourrait être affectée par une exposition au monoxyde de carbone. La plupart des auteurs de ces études ont toutefois conclu qu'à de faibles taux de carboxyhémoglobine (inférieurs ou égaux à 15 %) les effets étaient attribuables en totalité à l'hypoxie tissulaire due à l'accroissement du taux de carboxyhémoglobine, car ils n'étaient pas plus marqués que ceux qui résultent d'une hypoxie proprement dite. Lorsque l'exposition est plus intense, c'est-à-dire pour un taux de carboxyhémoglobine compris entre 15 et 20 %, le monoxyde de carbone peut inhiber directement l'activité des oxydases à fonction mixte. L'altération du métabolisme des composés xénobiotiques constatée dans les cas d'exposition au monoxyde de carbone pourrait avoir des conséquences importantes pour les sujets qui suivent un traitement médicamenteux.

L'inhalation de monoxyde de carbone sous forte concentration, conduisant à l'apparition dans le sang d'un taux de carboxyhémoglobine supérieur à 10-15 %, produit un certain nombre d'autres effets généraux chez l'animal de laboratoire, ainsi que chez les sujets humains souffrant d'une intoxication oxycarbonée aiguë. Les tissus qui sont le siège d'un intense métabolisme de l'oxygène, comme ceux du coeur, du cerveau, du foie, du rein et des muscles pourraient être particulièrement sensibles à l'intoxication oxycarbonée. On ne connaît pas très bien les effets de fortes concentrations de monoxyde de carbone sur les autres tissus, aussi sont-ils plus incertains. Il est rendu compte, dans la littérature, d'effets sur le foie, le rein, les os et l'immunocompétence du poumon et de la rate. On s'accorde généralement à penser que les lésions tissulaires graves qui se produisent lors d'une intoxication oxycarbonée aiguë ont une ou plusieurs des causes suivantes : 1) ischémie résultant de la formation de carboxyhémoglobine, 2) inhibition de la libération d'oxygène par l'oxyhémoglobine, 3) inhibition de la fonction du cytochrome cellulaire (par ex. des cytochrome-oxydases) et 4) acidose métabolique.

On possède quelques éléments de preuve relativement ténus d'un effet éventuel du monoxyde de carbone sur l'activité fibrinolytique et encore, uniquement en cas d'exposition à de fortes concentrations. De même, certaines données incitent à penser que des effets périnataux sont également possibles (par ex. réduction du poids de naissance, ralentissement du développement postnatal, mort subite du nouveau-né) en cas d'exposition au monoxyde de carbone, mais on manque d'éléments d'appréciation pour pouvoir confirmer qualitativement l'existence d'une telle corrélation chez l'Homme ou établir une relation dose-effet appropriée.

## **6.6 Adaptation**

Les seules preuves que l'on possède de la compensation à court ou à long terme d'un taux élevé de carboxyhémoglobine, ou d'une adaptation à cet état de choses, sont des preuves indirectes. Les données obtenues sur des animaux de laboratoire indiquent qu'un accroissement du taux de carboxyhémoglobine produit des réactions physiologiques qui tendent à contrebalancer les autres effets nocifs de l'exposition au monoxyde de carbone. Ces réactions sont les suivantes : 1) augmentation du débit sanguin au niveau des coronaires, 2) augmentation du débit sanguin cérébral, 3) augmentation du taux

d'hémoglobine par activation de l'hématopoïèse et 4) augmentation de la consommation d'oxygène par les muscles.

S'agissant du débit sanguin et de la consommation d'oxygène, les réactions compensatoires à court terme peuvent n'être que partielles ou même totalement absentes chez certains sujets. par exemple, on sait, d'après les études sur les animaux de laboratoire, que le débit sanguin au niveau des coronaires s'accroît à mesure qu'augmente le taux de carboxyhémoglobine et les études cliniques sur des sujets humains montrent que chez un patient souffrant de cardiopathie ischémique, une réaction se produit aux taux les plus faibles (6 % ou moins). On peut en déduire que chez certains cardiaques, les mécanismes de compensation à court terme ne jouent plus pleinement leur rôle.

Il apparaît, à la lumière des études neurocomportementales, que l'effet du monoxyde de carbone ne se produit pas systématiquement chez tous les sujets, ni même au cours d'une même étude et on n'a pas mis en évidence de relation dose-effet, c'est-à-dire une intensification avec l'augmentation du taux de carboxyhémoglobine. On peut conclure de ces données que des mécanismes de compensation tels que l'augmentation du débit sanguin, pourraient ne se déclencher qu'à partir d'un certain seuil ou comporter une sorte d'hystérésis. Faute de preuve physiologique directe chez l'animal, ou de préférence, chez l'Homme, cette notion reste ne peut que rester à l'état d'hypothèse.

Le mécanisme d'adaptation à long terme, à supposer qu'on puisse le mettre en évidence chez l'Homme, consisterait semble-t-il en une augmentation du taux d'hémoglobine consécutive à une activation de l'hématopoïèse. Cette modification de la production d'hémoglobine a été observée à plusieurs reprises chez les animaux de laboratoire, mais aucun travail récent n'indique ou ne suggère qu'il en résulte ou résulterait un avantage adaptatif quelconque. De plus, même si l'accroissement du taux d'hémoglobine signe un mécanisme adaptatif, on ne l'a pas mis en évidence pour de faibles taux de carboxyhémoglobine.

**7. Exposition au monoxyde de carbone associée à l'altitude, à la prise de médicaments ou de diverses substances chimiques ou encore à une exposition à d'autres polluants atmosphériques ou facteurs environnementaux**

**7.1 Effets d'une altitude élevée**

Il existe de nombreuses études dans lesquelles sont comparés les effets de l'inhalation de monoxyde de carbone et ceux que produit le fait de se trouver à une altitude élevée, mais relativement peu s'intéressent aux effets combinés de ce gaz et de l'altitude. Un certain nombre de données incitent à penser que les deux types d'hypoxie seraient, pour le moins, additifs. Toutefois ces données ont été obtenues dans des conditions où la concentration de monoxyde de carbone était trop élevée pour pouvoir être prise en considération d'un point de vue réglementaire.

S'agissant des effets à long terme du monoxyde de carbone inhalé à haute altitude, les études sont encore moins nombreuses. Les études disponibles indiquent qu'il ne se produit pas grand chose au dessous de  $110 \text{ mg/m}^3$  (100 ppm) et pour des altitudes inférieures à 4570 m. Il est cependant possible que le fœtus soit particulièrement sensible aux effets du monoxyde de carbone en altitude; c'est particulièrement vrai lorsque la mère est fumeuse et expose l'enfant qu'elle porte à de fortes concentrations de CO.

**7.2 Interaction entre le monoxyde de carbone et les substances ou médicaments divers**

On ne possède guère d'informations directes sur une potentialisation éventuelle de la toxicité du CO en cas de prise de médicaments ou de toxicomanie ; certaines données montrent toutefois que ce peut être un sujet de préoccupation. On possède certains indices d'une action pouvant aller dans le même sens ou en sens inverse ; autrement dit que la toxicité du monoxyde du carbone peut être potentialisée par la prise de certains produits ou que les effets, toxiques ou autres, d'un produit peuvent être atténués par une exposition au CO. Presque toutes les données publiées sur cette question concernent la consommation d'alcool.

La consommation et l'abus de substances psychoactives et d'alcool sont un aspect universel de la vie sociale. En raison de l'effet du monoxyde de carbone sur les fonctions cérébrales, on peut s'attendre à ce qu'il y ait des interactions entre ce gaz et les substances psychoactives. Malheureusement, peu de travaux de recherche systématiques ont été consacrés à cette question. En outre, parmi les quelques travaux effectués, seule une faible proportion se base sur une modélisation des effets probables de ces associations de substances. Dans ces conditions, il est bien souvent impossible de déterminer si les effets combinés de la prise de diverses substances et d'une exposition au CO sont additifs ou non. Il importe de se rendre compte que l'additivité des effets de plusieurs substances peut avoir de l'importance sur le plan clinique, même si le sujet n'a pas conscience de ce genre de risque. Les principales données relatives à des interactions potentiellement importantes avec le monoxyde de carbone proviennent d'études pratiquées sur l'Homme et l'animal, en présence d'une imbibition alcoolique, études qui montrent que les effets sont au moins additifs. Comme les cas d'exposition au CO en présence d'une imbibition alcoolique sont probablement fréquents, ces résultats prennent un relief accru.

### **7.3 Exposition combinée au monoxyde de carbone et à d'autres polluants atmosphériques et facteurs environnementaux**

Une grande partie des données relatives aux effets combinés du monoxyde de carbone et d'autres polluants présents dans l'air ambiant provient de l'expérimentation animale. Seules quelques études ont porté sur des sujets humains. Les premiers travaux sur des sujets humains en bonne santé, qui concernaient des polluants atmosphériques courants comme le monoxyde de carbone, le dioxyde d'azote, l'ozone ou le nitrate de peroxyacétyle, n'ont pas mis en évidence d'interactions entre ces composés en cas d'exposition combinée. Lors d'études en laboratoire, aucune interaction n'a été observée après exposition à du monoxyde de carbone et à des polluants atmosphériques courants comme le dioxyde d'azote et le dioxyde de soufre. Cependant, on a tout de même constaté un effet additif après exposition combinée à de fortes concentrations de monoxyde de carbone et à du dioxyde d'azote, un effet synergistique étant observé après exposition combinée au monoxyde de carbone et à l'ozone.

Des interactions toxicologiques entre des produits de combustion, principalement du monoxyde et du dioxyde de carbone ainsi que du cyanure d'hydrogène, présents à des concentrations caractéristiques de celles qui sont produites par des incendies en plein air ou dans un local, ont provoqué des effets synergistiques après exposition au monoxyde et au dioxyde de carbone, et des effets additifs en présence de cyanure d'hydrogène. On a également observé des effets additifs lorsque du monoxyde de carbone, du cyanure d'hydrogène et de l'oxygène à faible concentration étaient simultanément présents ; l'adjonction de dioxyde de carbone à cette association a produit un effet synergistique.

Enfin, d'autres études incitent à penser que certains facteurs environnementaux comme un stress thermique ou le bruit peuvent jouer un rôle important dans les effets toxiques lorsqu'ils s'ajoutent à une exposition à du monoxyde de carbone. Parmi les effets qui ont été ainsi décrits, celui qui pourrait être le plus important dans les cas courants d'exposition humaine consiste dans une diminution des performances physique lorsqu'un stress thermique s'ajoute à une exposition au monoxyde de carbone à la concentration de 57 mg/m<sup>3</sup> (50 ppm).

#### **7.4 Fumée de tabac**

Tout en étant une source de monoxyde de carbone pour les fumeurs et les non fumeurs, la fumée de tabac contient également diverses substances chimiques avec lesquelles ce gaz pourrait interagir. Les données dont on dispose incitent fortement à penser qu'une exposition momentanée ou chronique au CO contenu dans la fumée de tabac est de nature à affecter le système cardiopulmonaire, mais il est vrai que les interactions potentielles entre le monoxyde de carbone et d'autres composés présents dans la fumée sont autant de facteurs de confusion. En outre, on ne peut affirmer que les effets d'une augmentation du taux de carboxyhémoglobine par suite d'une exposition au CO présent dans l'environnement s'ajoutent à ceux d'une élévation chronique de ce taux, car il peut se produire une certaine adaptation physiologique.

## **8. Sous-groupes de population courant un risque d'exposition au monoxyde de carbone**

La plupart des données dont on dispose au sujet des effets toxiques du monoxyde de carbone portent sur deux groupes de population bien définis : les adultes jeunes en bonne santé et les malades souffrant d'une cardiopathie coronarienne. D'après les effets qui ont été observés, les malades présentant une ischémie d'effort reproductible sont le groupe de population pour lequel on a le mieux établi qu'ils couraient un risque accru de ressentir des effets inquiétants (réduction de la durée de l'exercice physique par suite de l'exacerbation des symptômes cardiovasculaires) en cas d'exposition à des concentrations de CO correspondant aux valeurs ambiantes ou quasi-ambiantes et produisant des taux minimaux de carboxy-hémoglobine de l'ordre de 3 %. Il existe un autre groupe - plus restreint et constitué de sujets en bonne santé - qui est également réceptif aux effets du CO sous la forme d'une diminution de la durée de l'exercice physique, mais cet effet ne s'observe que pendant un exercice physique de courte durée dans des conditions d'effort maximal. Cette réduction de l'aptitude à soutenir un effort prolongé pour des personnes en bonne santé devrait donc concerner davantage les athlètes engagés dans des compétitions que des gens ordinaires vaquant à leurs occupations quotidiennes.

On peut toutefois supposer, en se basant sur les résultats cliniques, des considérations théoriques et les données fournies par l'expérimentation animale, que d'autres segments de la population pourraient courir un risque en cas d'exposition au monoxyde de carbone. On peut les regrouper par sexe, par âge (par ex. fœtus, nourrissons, personnes âgées), par types génétiques (par ex. porteurs d'hémoglobine anormale), par maladies préexistantes - connues ou non - qui réduisent l'apport d'oxygène aux organes vitaux, ou encore par type de médicaments consommés, de toxicomanie ou en fonction de la qualité de l'environnement (par ex. présence d'autres polluants atmosphériques ou vie à haute altitude). Malheureusement, pour la plupart d'entre eux, on ne possède guère de données expérimentales qui permettraient de définir les risques encourus en cas d'exposition à des concentrations de monoxyde de carbone correspondant aux valeurs ambiantes ou quasi-ambiantes.

## **9. Intoxication oxycarbonée**

La majeure partie de ce document porte sur les effets que des concentrations relativement faibles de monoxyde de carbone peuvent produire chez des sujets humains à des taux de carboxyhémoglobine égaux ou sensiblement égaux aux valeurs les plus faibles qui soient décelables par les techniques biomédicales actuelles. Pourtant, les effets toxiques de ce polluant vont d'anomalies cardiovasculaires ou neurocomportementales subtiles pour de faibles concentrations dans l'air ambiant, à la perte de conscience et à la mort en cas d'exposition instantanée à une forte concentration de monoxyde de carbone. Dans ce dernier cas, la morbidité et la mortalité résultantes peuvent constituer un problème de santé publique non négligeable.

Le monoxyde de carbone est responsable d'une forte proportion des intoxications accidentelles et parfois mortelles qui surviennent chaque année dans le monde. Il peut exister, à l'intérieur de locaux comme en plein air, des conditions qui font qu'une petite fraction de la population se trouve exposée à des concentrations dangereuses de ce gaz. A l'extérieur, c'est aux carrefours où la circulation est intense, à proximité des tuyaux d'échappement des moteurs à combustion interne ou de certaines sources industrielles ou encore dans des parkings et des tunnels mal ventilés que la concentration de monoxyde de carbone est la plus élevée. A l'intérieur, les valeurs les plus fortes s'observent dans les habitations dont les poêles ou autres appareils à combustion fonctionnent mal ou ont une évacuation insuffisante ou dont le système d'aération comporte des refoulements.

Les symptômes d'une intoxication oxycarbonée aiguë ne sont pas en très bonne corrélation avec le taux de carboxyhémoglobine mesuré à l'arrivée à l'hôpital. Un taux de carboxyhémoglobine inférieur à 10 % est généralement asymptomatique. Lorsque la saturation en carboxyhémoglobine atteint une valeur de 10 à 30 %, les symptômes de l'intoxication oxycarbonée peuvent apparaître; ils consistent en céphalées, faiblesse, nausées, confusion, désorientation et troubles visuels. Dans les cas d'exposition chronique aboutissant à des taux de carboxyhémoglobine compris entre 30 et 50 %, on constate les symptômes suivants : dyspnée d'effort, accroissement de la fréquence respiratoire et cardiaque et syncope. Lorsque le taux de carboxyhémoglobine dépasse 50 %, il peut y avoir coma, convulsions et finalement arrêt cardiaque et respiratoire.

L'intoxication oxycarbonée s'accompagne fréquemment de complications (mort immédiate, atteinte du myocarde, hypotension, arythmie, oedème pulmonaire). L'effet le plus insidieux est peut-être l'apparition tardive (dans les 1 à 3 semaines) de séquelles neuropsychiatriques, avec leurs conséquences sur le plan neurocomportemental, notamment chez les enfants. Une intoxication oxycarbonée pendant la grossesse comporte un risque élevé pour la mère, par le fait qu'elle accroît le risque de complications à court terme, de même que pour le fœtus par suite du risque de mort foetale, de troubles du développement et de lésions dues à l'anoxie cérébrale. Par ailleurs, ce n'est pas la gravité des troubles présentés par la mère qui permet de juger de celle de l'intoxication foetale.

Les intoxications oxycarbonées sont fréquentes, leurs conséquences sont graves et elles peuvent notamment entraîner une mort immédiate, mais aussi des complications et des séquelles souvent négligées. Il convient donc d'encourager les efforts en vue de les éviter, notamment par l'éducation du public et du corps médical.

#### **10. Valeurs-guides recommandées par l'OMS**

Les valeurs-guides suivantes (les chiffres en ppm sont arrondis) et durées d'exposition en moyenne pondérée par rapport au temps ont été établies de manière à ce que le taux de 2,5 % de carboxyhémoglobine ne soit pas dépassé, même si le sujet se livre à une activité physique légère ou modérée.

100 mg/m<sup>3</sup> (87 ppm) pendant 15 min  
60 mg/m<sup>3</sup> (52 ppm) pendant 30 min  
30 mg/m<sup>3</sup> (26 ppm) pendant 1h  
10 mg/m<sup>3</sup> (9 ppm) pendant 8 h

## RESUMEN Y CONCLUSIONES

El monóxido de carbono (CO) es un gas incoloro e inodoro que puede ser tóxico para el ser humano. Se produce cuando se queman combustibles con carbono de forma incompleta y también mediante procesos naturales o por la biotransformación de halometanos en el organismo humano. Con la exposición externa a monóxido de carbono adicional pueden comenzar a aparecer efectos ligeros y las concentraciones más elevadas pueden provocar la muerte. Los efectos del monóxido de carbono para la salud se deben fundamentalmente a la formación de carboxihemoglobina (COHb), que reduce la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre.

### 1. Química y métodos analíticos

Los métodos disponibles para la medición del monóxido de carbono en el aire ambiente van desde los sistemas totalmente automatizados, con la técnica de infrarrojos no dispersiva y la cromatografía de gases, hasta los manuales sencillos de tipo semicuantitativo con tubos detectores. Debido a que la formación de carboxihemoglobina en el ser humano depende de numerosos factores, entre ellos la variabilidad de las concentraciones de monóxido de carbono en el aire ambiente, la concentración de carboxihemoglobina se debería medir en lugar de calcularla. Existen varios métodos relativamente sencillos para determinar el monóxido de carbono mediante análisis de la sangre o del aire alveolar, que está en equilibrio con la sangre. Algunos de estos métodos se han validado mediante cuidadosos estudios comparativos.

### 2. Fuentes y niveles de monóxido de carbono en el medio ambiente

El monóxido de carbono es un constituyente traza de la troposfera que se forma en procesos naturales y en actividades humanas. Teniendo en cuenta que las plantas pueden metabolizar y producir monóxido de carbono, los niveles traza se consideran un constituyente normal del medio ambiente natural. Si bien las concentraciones de monóxido de carbono en el ambiente en las cercanías de las zonas urbanas e industriales puede superar con creces los niveles básicos mundiales, no hay informes de efectos adversos en las plantas o los microorganismos producidos por estos niveles de monóxido de carbono medidos actualmente. Sin embargo, las concentraciones de monóxido de carbono en el medio ambiente pueden ser perjudiciales para la salud y el bienestar humanos, en función de los niveles que

alcancen en las zonas de trabajo y de residencia y de la susceptibilidad de las personas expuestas a los efectos potencialmente adversos.

Las tendencias en los datos sobre la calidad del aire obtenidos en estaciones de vigilancia en lugares fijos ponen de manifiesto una disminución general de las concentraciones de monóxido de carbono, gracias a los eficaces sistemas de control de las emisiones de los vehículos más modernos. En los Estados Unidos, las emisiones de los vehículos en las autopistas representan alrededor del 50% del total; las fuentes del transporte fuera de las autopistas contribuyen con un 13%. Los demás tipos de emisiones de monóxido de carbono son otras fuentes de combustión, como las calderas de vapor (12%); los procesos industriales (8%); la eliminación de residuos sólidos (3%); y otras fuentes diversas (14%).

La concentración de monóxido de carbono en los espacios cerrados depende de la presente en el exterior, las fuentes interiores, la infiltración, la ventilación y la mezcla de aire entre las habitaciones y dentro de ellas. En residencias que carecen de fuentes, el promedio de la concentración de monóxido de carbono es prácticamente igual al del exterior. Las concentraciones más altas de monóxido de carbono en los espacios cerrados están relacionadas con fuentes de combustión y se encuentran, por ejemplo, en aparcamientos cerrados, estaciones de servicio y restaurantes. Las concentraciones más bajas de monóxido de carbono en espacios cerrados corresponden a viviendas, iglesias e instalaciones de atención sanitaria. En estudios de exposición se ha puesto de manifiesto que el tabaquismo pasivo está asociado con un aumento de la exposición de los no fumadores de  $1,7 \text{ mg/m}^3$  (1,5 ppm) como promedio y el uso de una cocina de gas en el hogar con un aumento de alrededor de  $2,9 \text{ mg/m}^3$  (2,5 ppm). Otras fuentes que pueden contribuir al monóxido de carbono en el hogar son el espacio de combustión y los calentadores de agua, así como las cocinas de carbón o de leña.

### **3. Distribución y transformación en el medio ambiente**

Hay datos recientes sobre las tendencias mundiales de la concentración de monóxido de carbono en la troposfera que indican una disminución a lo largo del último decenio. Las concentraciones básicas mundiales son del orden de 60-140 : g/m<sup>3</sup> (50-120 ppm). Los niveles son más altos en el hemisferio norte que en el hemisferio sur. Las concentraciones básicas medias también tienen una fluctuación estacional. Los niveles son más altos en los meses de invierno y más bajos en los de verano. Alrededor del 60% del monóxido de carbono que se encuentra en la troposfera de las zonas no urbanas es atribuible a actividades humanas, ya sea de forma directa a partir de procesos de combustión como indirecta a través de la oxidación de hidrocarburos y de metano que, a su vez, proceden de las actividades agrícolas, los vertederos y otras fuentes semejantes. Las reacciones atmosféricas en las que interviene el monóxido de carbono pueden producir ozono en la troposfera. En otras reacciones se puede reducir la concentración de radicales hidroxilo, factor fundamental en los ciclos de eliminación mundial de otros muchos gases traza naturales y antropogénicos, contribuyendo posiblemente de esta manera a modificar la química atmosférica y, en último término, al cambio del clima mundial.

### **4. Exposición de la población al monóxido de carbono**

Durante las actividades cotidianas normales, la población entra en contacto con el monóxido de carbono en diversos microambientes - al viajar en vehículos de motor, en el lugar de trabajo, al visitar zonas urbanas asociadas con fuentes de combustión o al cocinar y calentarse con fuego de gas, carbón o leña- así como con el humo del tabaco. En general, las exposiciones más importantes al monóxido de carbono para la mayoría de las personas se producen en el vehículo y en microambientes internos.

El perfeccionamiento de pequeños sensores electroquímicos portátiles de control de la exposición personal ha permitido medir las concentraciones de monóxido de carbono que encuentran las personas cuando se desplazan a través de numerosos microambientes internos y externos diversos que no se pueden vigilar con estaciones situadas en un lugar fijo. Los resultados tanto de la vigilancia de la exposición sobre el terreno como de los estudios de creación de modelos ponen de manifiesto que no hay una correlación directa entre la exposición

personal individual medida con los sensores de control y las concentraciones de monóxido de carbono determinadas solamente por las estaciones fijas. Esta observación se debe a la movilidad de las personas y a la variabilidad espacial y temporal de las concentraciones de monóxido de carbono. Aunque no permiten establecer una correlación entre la exposición obtenida con los sensores de control personales individuales y la concentración simultánea marcada por la estación fija más cercana, los estudios sobre el terreno en gran escala de la exposición humana al monóxido de carbono indican que la exposición total de las personas es más baja en los días en que las estaciones fijas miden concentraciones más bajas de monóxido de carbono en el ambiente y más altas los días en que la concentración en el ambiente es más alta. Estos estudios señalan que cuando se ha de evaluar la exposición humana total es necesario realizar mediciones personales del monóxido de carbono, a fin de acumular datos de la vigilancia del medio ambiente en lugares fijos. Los datos obtenidos en estos estudios sobre el terreno se pueden utilizar para crear y probar modelos de exposición humana que representen pautas de tiempo y de actividad que se sepa que influyen en la exposición al monóxido de carbono.

La evaluación de las situaciones de exposición humana al monóxido de carbono indica que la exposición ocupacional en algunos puestos de trabajo o en el hogar con aparatos de combustión defectuosos o poco ventilados puede ser superior a 110 mg de monóxido de carbono/m<sup>3</sup> (100 ppm), produciendo con frecuencia, si la exposición es continuada, concentraciones de carboxihemoglobina del 10% o más. En cambio, es mucho menos frecuente que el público general expuesto a los niveles del medio ambiente se encuentre con niveles de exposición tan altos. En la población general es más frecuente la exposición a menos de 29-57 mg de monóxido de carbono/m<sup>3</sup> (25-50 ppm) durante períodos prolongados; en los niveles de ejercicio bajos que son normales en tales circunstancias, la concentración de carboxihemoglobina resultante entre los no fumadores suele ser del 1%-2%. Estos niveles se pueden comparar con los fisiológicos normales de los no fumadores, estimados en el 0,3%-0,7% de carboxihemoglobina. Sin embargo, el promedio de las concentraciones básicas de carboxihemoglobina en los fumadores es del 4%, con una gama normal del 3%-8%, que pone de manifiesto la absorción de monóxido de carbono del humo inhalado.

En los estudios de exposición humana se ha comprobado que los gases de escape de los vehículos de motor son la fuente principal de las elevadas concentraciones de monóxido de carbono que se dan normalmente. Estos estudios indican que el interior de los vehículos de motor tiene como promedio la concentración de monóxido de carbono más alta de todos los microambientes (un promedio de 10-29 mg/m<sup>3</sup> [9-25 ppm]). Además, se ha puesto de manifiesto que la exposición durante el desplazamiento diario al trabajo es enormemente variable, respirando algunos viajeros concentraciones de monóxido de carbono superiores a 40 mg/m<sup>3</sup> (35 ppm).

El puesto de trabajo es otro entorno importante de exposición al monóxido de carbono. En general, si se exceptúa la exposición durante el viaje diario de ida y vuelta al trabajo, la exposición en el entorno laboral es superior a la de los períodos en que no se trabaja. Las exposiciones ocupacional y no ocupacional pueden superponerse y dar lugar a una concentración más alta de monóxido de carbono en la sangre. Un aspecto todavía más importante es que el carácter de determinadas ocupaciones lleva consigo un riesgo mayor de exposición a concentraciones elevadas de monóxido de carbono (por ejemplo, las ocupaciones directamente relacionadas con la conducción, el mantenimiento o el aparcamiento de vehículos). Entre los grupos profesionales expuestos al monóxido de carbono procedente de los gases de escape figuran los mecánicos de automóviles; los empleados de aparcamientos y de gasolineras; los conductores de autobuses, camiones o taxis; los policías; y los trabajadores de almacenes. Determinados procesos industriales pueden provocar la exposición de los trabajadores al monóxido de carbono producido directamente o como subproducto; entre ellos cabe mencionar la producción de acero, los hornos de coque, la producción de negro de humo y el refinado del petróleo. Los bomberos, los cocineros y los trabajadores de la construcción pueden verse también expuestos en el trabajo a concentraciones altas de monóxido de carbono. La exposición ocupacional en industrias o en lugares de producción de monóxido de carbono es de las exposiciones individuales más altas observadas en los estudios de vigilancia sobre el terreno.

## **5. Toxicocinética y mecanismo de acción del monóxido de carbono**

El monóxido de carbono se absorbe a través de los pulmones y la concentración de carboxihemoglobina en la sangre dependerá en todo momento de varios factores. Cuando exista un equilibrio con el aire ambiente, el contenido de carboxihemoglobina de la sangre dependerá fundamentalmente de las concentraciones de monóxido de carbono y de oxígeno inspirados. Sin embargo, si no se ha alcanzado el equilibrio, la concentración de carboxihemoglobina dependerá también de la duración de la exposición, de la ventilación pulmonar y de la concentración de carboxihemoglobina originalmente presente antes de la inhalación del aire contaminado. Además de su reacción con la hemoglobina, el monóxido de carbono se combina con la mioglobina, los citocromos y las enzimas metálicas, como la citocromo *c* oxidasa y el citocromo P-450. No se conoce completamente la influencia de estas reacciones en la salud, aunque probablemente sea menos importante con los niveles de exposición del medio ambiente que la que tiene la reacción del gas con la hemoglobina.

El intercambio de monóxido de carbono entre el aire que respiramos y el organismo humano está controlado por procesos tanto físicos (por ejemplo, transporte y difusión masivos) como fisiológicos (por ejemplo, ventilación alveolar y rendimiento cardíaco). El monóxido de carbono pasa fácilmente de los pulmones a la corriente sanguínea. La fase final en este proceso consiste en la unión competitiva del monóxido de carbono y el oxígeno a la hemoglobina en los glóbulos rojos, formando carboxihemoglobina y oxihemoglobina (O<sub>2</sub>Hb), respectivamente. La unión del monóxido de carbono a la hemoglobina, que produce carboxihemoglobina y reduce la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre, parece ser el principal mecanismo de acción que desencadena la inducción de los efectos tóxicos de la exposición a concentraciones bajas de monóxido de carbono. No se conocen totalmente los mecanismos precisos de inducción de los efectos tóxicos mediante la formación de carboxihemoglobina, pero probablemente se deban a la inducción de un estado hipóxico en muchos tejidos de distintos órganos. Se han propuesto como hipótesis mecanismos alternativos o secundarios de toxicidad inducida por el monóxido de carbono (además de la carboxihemoglobina), pero no se ha demostrado en ninguno de ellos

que funcione con niveles de exposición al monóxido de carbono relativamente bajos (casi ambientales). Así pues, actualmente se acepta que la concentración de carboxihemoglobina en la sangre representa un marcador fisiológico útil para estimar la carga interna de monóxido de carbono debida a la contribución combinada de: 1) el monóxido de carbono de origen endógeno y 2) el monóxido de carbono de origen exógeno procedente de la exposición a fuentes externas de monóxido de carbono. La concentración de carboxihemoglobina que probablemente se derivará de modalidades concretas (concentraciones, duración, etc.) de exposición externa al monóxido de carbono se puede calcular razonablemente bien utilizando la ecuación de Coburn-Foster-Kane (CFK).

Por consiguiente, una característica única de la exposición al monóxido de carbono es que el nivel de carboxihemoglobina en la sangre representa un marcador biológico útil de la dosis que ha recibido la persona. La cantidad de carboxihemoglobina que se forma depende de la concentración y duración de la exposición al monóxido de carbono, del ejercicio (que aumenta la cantidad de aire inhalado por unidad de tiempo), de la temperatura ambiente, del estado de salud y del metabolismo específico de la persona expuesta. La formación de carboxihemoglobina es un proceso reversible; sin embargo, debido a la fuerte unión del monóxido de carbono a la hemoglobina, el periodo de semieliminación es bastante largo, oscilando entre 2 y 6,5 horas, en función de la concentración inicial de carboxihemoglobina y de la tasa de ventilación de las personas. Esto podría llevar a la acumulación de carboxihemoglobina, y bastarían concentraciones relativamente bajas de monóxido de carbono para producir niveles considerables de carboxihemoglobina en la sangre.

La concentración de carboxihemoglobina en la sangre se puede determinar de manera directa mediante el análisis de la sangre o de modo indirecto midiendo la concentración de monóxido de carbono en el aire expirado. La medición del aire expirado tiene las ventajas de la facilidad, la rapidez, la precisión y una mayor aceptación que la medición de la carboxihemoglobina en la sangre. Sin embargo, la precisión del procedimiento de medición de la respiración y la validez de la relación de Haldane entre la respiración y la sangre siguen sin estar claras para la exposición a concentraciones bajas de monóxido de carbono en el medio ambiente.

Teniendo en cuenta que no se puede disponer fácilmente de mediciones de la carboxihemoglobina en la población expuesta, se han elaborado modelos matemáticos para pronosticar las concentraciones de carboxihemoglobina a partir de exposiciones conocidas al monóxido de carbono en diversas circunstancias. El modelo mejor conocido para el pronóstico de la carboxihemoglobina sigue siendo la ecuación de Coburn, Forster y Kane. La solución lineal es útil para examinar los datos de contaminación del aire que producen niveles relativamente bajos de carboxihemoglobina, mientras que la solución no lineal ofrece una buena capacidad de pronóstico incluso para la exposición a concentraciones elevadas de monóxido de carbono. Los modelos de regresión podría ser útiles sólo cuando las condiciones de aplicación son muy próximas a las reinantes al calcular los parámetros.

Aunque se considera que la causa principal de la toxicidad del monóxido de carbono a niveles de exposición bajos es la hipoxia de los tejidos debida a la unión del monóxido de carbono a la hemoglobina, ciertos aspectos fisiológicos de la exposición al monóxido de carbono no se pueden explicar bien por la disminución de la presión parcial de oxígeno intracelular a causa de la presencia de carboxihemoglobina. Por consiguiente, numerosas investigaciones se han concentrado en los mecanismos secundarios de la toxicidad del monóxido de carbono relacionada con su absorción intracelular. La unión del monóxido de carbono a muchos compuestos intracelulares está bien documentada tanto *in vitro* como *in vivo*; sin embargo, no se sabe todavía si la absorción intracelular de monóxido de carbono en presencia de hemoglobina es suficiente o no para provocar una disfunción aguda del órgano o efectos en la salud a largo plazo. La práctica inexistencia de técnicas sensibles capaces de evaluar la fijación del monóxido de carbono intracelular en condiciones fisiológicas ha dado lugar a una serie de enfoques indirectos del problema, así como a numerosos estudios negativos.

Los conocimientos actuales relativos a la fijación del monóxido de carbono intracelular apuntan a que con toda probabilidad son la mioglobina, que se encuentra fundamentalmente en el corazón y en el músculo esquelético, y la citocromo oxidasa las proteínas cuya función queda inhibida por la presencia de concentraciones elevadas de carboxihemoglobina. No se conoce en este momento la importancia fisiológica de la absorción de monóxido de carbono por la mioglobina,

pero una concentración suficiente de carboximioglobina podría limitar potencialmente la absorción máxima de oxígeno por el músculo en ejercicio. Aunque hay pruebas que parecen indicar la existencia de una unión considerable de monóxido de carbono a la citocromo oxidada en los tejidos del corazón y del cerebro, no es probable que se produzca la unión de una cantidad significativa de monóxido de carbono en presencia de concentraciones bajas de carboxihemoglobina.

## **6. Efectos en la salud de la exposición al monóxido de carbono**

La importancia para la salud del monóxido de carbono presente en el aire ambiente se debe fundamentalmente al hecho de que se une mediante un enlace fuerte a la molécula de la hemoglobina para formar carboxihemoglobina, que limita la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre. La presencia de la carboxihemoglobina altera también la disociación de la oxihemoglobina, de manera que la distribución del oxígeno a los tejidos se reduce ulteriormente. La afinidad de la hemoglobina humana por el monóxido de carbono es alrededor de 240 veces superior a la del oxígeno, y las proporciones de carboxihemoglobina y oxihemoglobina que se forman en la sangre dependen en gran medida de la presión parcial del monóxido de carbono y del oxígeno.

La preocupación acerca de los posibles efectos de la exposición al monóxido de carbono para la salud se han expuesto en amplios estudios tanto con seres humanos como con diversas especies de animales. Mediante una serie de protocolos experimentales se ha obtenido abundante información sobre la toxicidad del monóxido de carbono, sus efectos directos en la sangre y en otros tejidos y las manifestaciones de estos efectos en forma de cambios en el funcionamiento de los órganos. Sin embargo, muchos de los estudios con animales se han realizado con concentraciones de monóxido de carbono extremadamente altas (es decir, niveles que no se encuentran en el aire ambiente). Aunque los efectos graves de la exposición a estas concentraciones elevadas de monóxido de carbono no están directamente relacionados con los problemas que se derivan de la exposición a los niveles normales de monóxido de carbono en el medio ambiente, han proporcionado una información valiosa acerca de los

posibles efectos de la exposición accidental al monóxido de carbono, en particular de las exposiciones que se producen en espacios cerrados.

### **6.1 Efectos cardiovasculares**

En adultos jóvenes sanos se ha observado claramente una menor absorción de oxígeno y la consiguiente disminución de la capacidad de trabajo en condiciones de ejercicio máximo a partir de una concentración de carboxihemoglobina del 5,0%, y en varios estudios se ha detectado una pequeña disminución en la capacidad de trabajo con concentraciones de carboxihemoglobina de sólo 2,3%-4,3%. Estos efectos pueden tener repercusiones en la salud de la población general, en cuanto a la limitación potencial de ciertas actividades profesionales o recreativas que requieren un esfuerzo físico grande en circunstancias de exposición a concentraciones de monóxido de carbono suficientemente altas.

Sin embargo, con los niveles de exposición al monóxido de carbono más comunes en el ambiente son motivo de mayor preocupación determinados efectos cardiovasculares (es decir, el agravamiento de los síntomas de angina durante el ejercicio) que tienen probabilidad de presentarse en un segmento de la población general más pequeño, pero representativo. Este grupo, formado por los enfermos con angina crónica, está considerado actualmente el de mayor riesgo sensible a los efectos de la exposición al monóxido de carbono, basándose en las pruebas de agravamiento de la angina que se produce en estos enfermos cuando se exponen a concentraciones de carboxihemoglobina del 2,9%-4,5%. La relación dosis-respuesta para los efectos cardiovasculares en pacientes con cardiopatía coronaria todavía no se ha definido de manera concluyente y no se puede descartar por el momento la posibilidad de que puedan producirse tales efectos con concentraciones de carboxihemoglobina inferiores al 2,9%. Por consiguiente, en el presente documento se examinan nuevos estudios publicados para determinar los efectos del monóxido de carbono en el agravamiento de la angina con niveles de carboxihemoglobina del 2%-6%.

En cinco estudios básicos se ha investigado la posibilidad de que la exposición al monóxido de carbono favorezca la aparición de isquemia miocárdica durante el ejercicio en pacientes con cardiopatía coronaria. En un estudio inicial se comprobó que la duración del ejercicio disminuía considerablemente por la aparición del dolor de

pecho (angina) en pacientes con angina de pecho después de la exposición a concentraciones de carboxihemoglobina de apenas un 2,9%, lo que representa un aumento de la concentración de carboxihemoglobina del 1,6% sobre el valor de referencia. Los resultados de un amplio estudio multicéntrico demostraron la aparición de efectos en pacientes con angina inducida por el ejercicio reproducible después de la exposición a concentraciones de carboxihemoglobina del 3,2%, correspondiente a un aumento de la concentración de carboxihemoglobina del 2,0% sobre el valor de referencia. En otros estudios se observaron efectos semejantes en pacientes con cardiopatía coronaria obstructiva y pruebas de isquemia inducida por el ejercicio después de la exposición a concentraciones de carboxihemoglobina del 4,1% y 5,9%, respectivamente, lo que representa un aumento del 2,2% y del 4,2% sobre el valor de referencia. En un estudio con enfermos de angina se observaron efectos con concentraciones del 3% de carboxihemoglobina, lo que representa un aumento del 1,5% con respecto al valor de referencia. Así pues, la concentración más baja con efectos adversos observados en pacientes con isquemia inducida por el ejercicio se sitúa entre el 3% y el 4% de carboxihemoglobina, equivalente a un aumento del 1,5% -2,2% con respecto al valor de referencia. No se han estudiado los efectos en los episodios de isquemia silenciosa, que son la mayoría de los que se dan en este tipo de pacientes.

Las consecuencias adversas para la salud de la exposición a concentraciones bajas de monóxido de carbono en pacientes con cardiopatía isquémica son muy difíciles de pronosticar en la población de personas con riesgo a causa de enfermedades cardíacas. Se ha observado que la exposición a concentraciones de monóxido de carbono suficientes para alcanzar un 6% de carboxihemoglobina, pero no para valores inferiores de ésta, aumenta considerablemente el número y la complejidad de las arritmias inducidas por el ejercicio en pacientes con cardiopatía coronaria y ectopia básica. Este resultado, junto con los estudios de series cronológicas de morbilidad y mortalidad relacionadas con el monóxido de carbono y los estudios epidemiológicos con trabajadores de túneles, que normalmente están expuestos a los gases de escape de los automóviles, parece indicar que la exposición al monóxido de carbono puede crear un mayor riesgo de muerte repentina por arritmia en pacientes con cardiopatía coronaria, pero no es una prueba concluyente.

En evaluaciones anteriores de los efectos cardiovasculares del monóxido de carbono se ha indicado que parece haber una relación lineal entre la concentración de carboxihemoglobina en la sangre y la disminución del rendimiento humano con el ejercicio máximo, medido como absorción máxima de oxígeno. El rendimiento durante el ejercicio de las personas jóvenes, sanas, no fumadoras disminuye sistemáticamente con una concentración de carboxihemoglobina en la sangre de alrededor del 5%. En algunos estudios se ha observado incluso una disminución a corto plazo de la duración del ejercicio máximo con niveles de sólo un 2,3%-4,3% de carboxihemoglobina; sin embargo, esa disminución es tan pequeña que sólo suscita preocupación en el caso de los atletas de competición, más que en las personas comunes que realizan las actividades cotidianas.

También hay pruebas basadas tanto en consideraciones teóricas como en estudios experimentales con animales de laboratorio de que el monóxido de carbono puede afectar negativamente al sistema cardiovascular, en función de las condiciones de exposición utilizadas en esos estudios. Aunque se han observado alteraciones en el ritmo y la conducción cardíaca en animales sanos y en otros con insuficiencia cardíaca, los resultados de esos estudios no son concluyentes. El nivel más bajo en el cual se han observado efectos varía en función del régimen de exposición utilizado y de las especies sometidas a prueba. Los resultados obtenidos en estudios realizados con animales indican asimismo que el monóxido de carbono inhalado puede aumentar la concentración de hemoglobina y la razón de hematocrito, probablemente como reacción para compensar el efecto de la reducción de la capacidad de transporte de oxígeno debida al monóxido de carbono. Con concentraciones altas de monóxido de carbono, el aumento excesivo de la hemoglobina y el valor hematocrito puede imponer una carga adicional al corazón y comprometer el flujo sanguíneo de los tejidos.

Hay pruebas contradictorias de que la exposición al monóxido de carbono favorece la aparición de aterosclerosis en animales de laboratorio, y en la mayoría de los estudios no aparecen efectos medibles. Igualmente, la posibilidad de que el monóxido de carbono fomente cambios significativos en el metabolismo de los lípidos que puedan acelerar la aterosclerosis solamente se indica en un pequeño número de estudios. Cualquier efecto de este tipo será como máximo poco perceptible. Por último, es probable que el monóxido de carbono

inhiba la agregación de las plaquetas más que fomentarla. En general se dispone de pocos datos que indiquen que probablemente se produciría un efecto aterogénico por la exposición en poblaciones humanas con las concentraciones de monóxido de carbono que normalmente se encuentra en el medio ambiente.

### **6.2 Efectos pulmonares agudos**

No es probable que el monóxido de carbono tenga ningún efecto directo en el tejido pulmonar, excepto en concentraciones extremadamente altas asociadas con la intoxicación por monóxido de carbono. Los estudios de los efectos del monóxido de carbono en la función pulmonar realizados con personas se complican por la falta de una información adecuada sobre la exposición, el pequeño número de personas estudiadas y la brevedad de las exposiciones investigadas. La exposición ocupacional o accidental a los productos de combustión y la pirólisis, particularmente en espacios cerrados, pueden producir una disminución aguda de la función pulmonar si las concentraciones de carboxihemoglobina son altas. Sin embargo, es difícil separar los efectos potenciales del monóxido de carbono de los correspondientes a otras sustancias del humo y los gases de escape irritantes del aparato respiratorio. En estudios de poblaciones comunitarias sobre el monóxido de carbono en el aire ambiente no se ha encontrado una relación significativa con la función, la sintomatología y las enfermedades pulmonares.

### **6.3 Efectos cerebrovasculares y en el neurocomportamiento**

No se han notificado pruebas fidedignas demostrativas de una reducción de la función del neurocomportamiento en adultos jóvenes sanos con concentraciones de carboxihemoglobina inferiores al 5%. Los resultados de los estudios realizados con una concentración de carboxihemoglobina del 5% o superior son equívocos. En gran parte de las investigaciones realizadas con un 5% de carboxihemoglobina no se observó ningún efecto, incluso cuando intervenían comportamientos semejantes a los afectados en estudios con concentraciones más altas de carboxihemoglobina. Sin embargo, los investigadores que no pudieron encontrar una disminución del neurocomportamiento relacionada con el monóxido de carbono con concentraciones de carboxihemoglobina del 5% o superiores tal vez utilizaran pruebas que no eran suficientemente sensibles para detectar de manera fidedigna pequeños efectos del monóxido de carbono. Así pues, teniendo en

cuenta las pruebas empíricas, se puede decir que las concentraciones de carboxihemoglobina superiores o iguales al 5% pueden producir una disminución de la función del neurocomportamiento. Sin embargo, no se puede afirmar con seguridad que los niveles de carboxihemoglobina inferiores al 5% no tengan ningún efecto. Sin embargo, solamente se han estudiado adultos jóvenes sanos utilizando pruebas cuya sensibilidad se puede demostrar y concentraciones de carboxihemoglobina del 5% o superiores. Por consiguiente, no se ha investigado el problema de los grupos con riesgo especial de efectos del monóxido de carbono en el neurocomportamiento.

Un caso especial es el de las personas que están tomando medicamentos con efectos depresores primarios o secundarios, en las que cabría esperar que se agravara la disminución del neurocomportamiento relacionada con el monóxido de carbono. Otros grupos posiblemente con más riesgo en cuanto a los efectos en el neurocomportamiento inducidos por el monóxido de carbono son los ancianos y los enfermos, pero en estos grupos no se ha evaluado tal riesgo.

En circunstancias normales, el cerebro puede aumentar el flujo sanguíneo o la extracción de oxígeno de los tejidos para compensar la hipoxia provocada por la exposición al monóxido de carbono. La respuesta general del sistema cerebrovascular es semejante en el feto, en el recién nacido y en el animal adulto; sin embargo, todavía se sabe poco acerca del mecanismo que determina el aumento del flujo sanguíneo en el cerebro. En realidad, parece probable que el aumento del flujo sanguíneo se deba a varios mecanismos que actúan simultáneamente, en ellos podrían intervenir aspectos metabólicos y neurales, así como la curva de disociación de la oxihemoglobina, los niveles de oxígeno en los tejidos e incluso un efecto histotóxico del monóxido de carbono. Tampoco se sabe si estos mecanismos compensatorios seguirían funcionando con éxito en una serie de condiciones en las que el cerebro y su sistema vascular se ven comprometidos (es decir, apoplejía, traumatismos craneoencefálicos, arteriosclerosis e hipertensión). El envejecimiento aumenta la probabilidad de estas lesiones y enfermedades. También es posible que existan diferencias individuales con respecto a la sensibilidad a la carboxihemoglobina y los mecanismos compensatorios.

Los comportamientos que requieren una atención constante o un rendimiento duradero son los más sensibles a las alteraciones provocadas por la carboxihemoglobina. El grupo de estudios humanos sobre la coordinación entre las manos y los ojos (seguimiento compensatorio), la detección de manifestaciones no frecuentes (vigilancia) y el rendimiento continuado ofrece las pruebas más convincentes y defendibles de los efectos de la carboxihemoglobina en el comportamiento a concentraciones de apenas un 5%. Sin embargo, estos efectos con concentraciones bajas de exposición al monóxido de carbono han sido muy pequeños y algo controvertidos. No obstante, las consecuencias potenciales de una deficiencia en la coordinación y la vigilancia del rendimiento continuado de tareas críticas en operadores de maquinaria como los vehículos de transporte público pueden ser graves.

#### **6.4 Toxicidad en el desarrollo**

Los estudios realizados en varias especies de animales de laboratorio aportan pruebas convincentes de que la exposición materna a 170-230 mg/m<sup>3</sup> (150-200 ppm) de monóxido de carbono, que da lugar a alrededor de un 15%-25% de carboxihemoglobina, produce una reducción del peso al nacer, cardiomegalia, retrasos en la evolución del comportamiento y alteración de la función cognoscitiva. De experimentos aislados parece deducirse que algunos de estos efectos pueden estar presentes con concentraciones de sólo 69-74 mg/m<sup>3</sup> (60-65 ppm; alrededor de un 6%-11% de carboxihemoglobina) mantenidas durante toda la gestación. Los estudios en los que se relaciona la exposición humana al monóxido de carbono de fuentes del medio ambiente o del humo de los cigarrillos con una reducción del peso al nacer son motivo de preocupación debido al riesgo de trastornos en el desarrollo; sin embargo, en muchos de estos estudios no se han tenido en cuenta todas las fuentes de monóxido de carbono. Los datos actuales relativos a niños que parecen indicar una vinculación entre la exposición al monóxido de carbono del medio ambiente y el síndrome de muerte súbita del lactante son poco convincentes.

#### **6.5 Otros efectos sistémicos**

Diversos estudios con animales de laboratorio parecen indicar que el metabolismo enzimático de los compuestos xenobióticos puede verse afectado por la exposición al monóxido de carbono. Sin

embargo, la mayoría de los autores de estos estudios ha llegado a la conclusión de que los efectos en el metabolismo cuando las concentraciones de carboxihemoglobina son bajas (#15%) pueden atribuirse por entero a la hipoxia de los tejidos producida por el aumento del nivel de carboxihemoglobina, debido a que no son superiores a los efectos producidos por niveles comparables de hipoxia hipóxica. Con niveles mayores de exposición, cuando las concentraciones de carboxihemoglobina superan el 15%-20%, el monóxido de carbono puede inhibir directamente la actividad de las oxidasas de funciones múltiples. La disminución del metabolismo xenobiótico que se observa con la exposición al monóxido de carbono puede ser importante para las personas sometidas a tratamiento con medicamentos.

Se ha señalado que la inhalación de niveles altos de monóxido de carbono que dan lugar a concentraciones de carboxihemoglobina superiores al 10%-15% provocan varios otros efectos sistémicos en animales de laboratorio, así como efectos en las personas afectadas por una intoxicación aguda por monóxido de carbono. Los tejidos con un metabolismo de oxígeno muy activo, como el corazón, el cerebro, el hígado, el riñón y el músculo, pueden ser particularmente sensibles a la intoxicación por monóxido de carbono. Los efectos de las concentraciones elevadas de monóxido de carbono en otros tejidos no son tan bien conocidos, por lo que hay más dudas acerca de ellos. En la bibliografía hay informes de efectos en el hígado, el riñón, los huesos y la capacidad inmunitaria del pulmón y el bazo. Por lo general se está de acuerdo en que los daños graves de los tejidos que se producen durante una intoxicación aguda por monóxido de carbono se deben a uno o varios de los siguientes factores: 1) isquemia debida a la formación de carboxihemoglobina, 2) inhibición de la liberación de oxígeno a partir de la oxihemoglobina, 3) inhibición de la función de los citocromos celulares (por ejemplo las oxidasas citocrómicas) y 4) acidosis metabólica.

Sólo hay datos de un valor relativamente escaso que apuntan a posibles efectos del monóxido de carbono en la actividad fibrinolítica, y esto únicamente con niveles de exposición al monóxido de carbono bastante elevados. Asimismo, si bien hay ciertos datos que parecen indicar también que hay efectos perinatales (por ejemplo, peso reducido al nacer, disminución del ritmo de desarrollo postnatal, síndrome de muerte súbita del lactante) asociados con la exposición al

monóxido de carbono, las pruebas son insuficientes para confirmar cuantitativamente dicha asociación en el ser humano o establecer cualquier relación pertinente entre la exposición y el efecto.

## **6.6 Adaptación**

Las únicas pruebas de compensación a corto o largo plazo del aumento de la concentración de carboxihemoglobina en la sangre o de la adaptación a él son indirectas. Los datos de animales de experimentación indican que el aumento de la concentración de carboxihemoglobina produce respuestas fisiológicas que tienden a contrarrestar otros efectos nocivos de la exposición al monóxido de carbono. Dichas respuestas son: 1) aumento del flujo de sangre coronaria, 2) aumento del flujo de sangre cerebral, 3) aumento de la hemoglobina mediante una mayor hematopoyesis y 4) mayor consumo de oxígeno en los músculos.

Las respuestas compensatorias a corto plazo en el flujo sanguíneo o el consumo de oxígeno pueden no ser completas, o incluso pueden no existir en ciertas personas. Por ejemplo, se sabe por estudios con animales de laboratorio que el flujo sanguíneo coronario aumenta con la elevación de la carboxihemoglobina y en estudios clínicos humanos se ha demostrado que las personas con cardiopatía isquémica responden a los niveles más bajos de carboxihemoglobina (6% o menos). La consecuencia es que en algunos casos de trastornos cardíacos se altera el mecanismo compensatorio a corto plazo.

Los estudios realizados sobre neurocomportamiento ponen manifiesto que no se produce una disminución debida al monóxido de carbono de manera constante en todos los casos, o incluso en los mismos estudios, y no se ha demostrado una relación dosis-respuesta con el aumento de los niveles de carboxihemoglobina. De estos datos se deduce que podría haber algún umbral o desfase en el mecanismo compensatorio, por ejemplo un aumento del flujo sanguíneo. Sin pruebas fisiológicas directas en animales de laboratorio, o preferiblemente en el ser humano, este concepto no pasa de ser una hipótesis.

En el caso de que pudiera demostrarse en el ser humano, el mecanismo mediante el cual se produce la adaptación a largo plazo se supone que es un aumento de la concentración de hemoglobina debido a una elevación de la hematopoyesis. Esta alteración de la producción de hemoglobina se ha demostrado repetidas veces en estudios con

animales de laboratorio, pero no se han realizado recientemente estudios que indiquen o sugieran que se ha obtenido o puede obtenerse algún beneficio de adaptación. Además, aun en el caso de que el aumento de la hemoglobina sea una característica de la adaptación, no se ha demostrado que se produzca con concentraciones bajas de monóxido de carbono en el medio ambiente.

## **7. Exposición al monóxido de carbono combinada con la altitud, las drogas y otros contaminantes del aire y factores del medio ambiente**

### **7.1 Efectos de la altitud elevada**

Aunque hay muchos estudios en los que se comparan y contrastan los efectos de la inhalación de monóxido de carbono con los debidos a la exposición a la altitud, son relativamente pocos los informes sobre los efectos combinados de la inhalación de monóxido de carbono con la altitud. Hay datos que respaldan la posibilidad de que los efectos de estos dos factores de hipoxia sean como mínimo aditivos. Estos datos se obtuvieron con concentraciones de monóxido de carbono demasiado elevadas para ser muy significativas a efectos de reglamentación.

Son aún menos los estudios de los efectos a largo plazo del monóxido de carbono a una altitud elevada. Estos estudios indican que hay pocos cambios a concentraciones de monóxido de carbono por debajo de 110 mg/m<sup>3</sup> (100 ppm) y altitudes inferiores a 4570 m. Sin embargo, el feto puede ser particularmente sensible a los efectos del monóxido de carbono con la altitud; esto es particularmente aplicable con niveles elevados de monóxido de carbono asociados con el hábito de fumar de la madre.

### **7.2 Interacción del monóxido de carbono con las drogas**

Hay poca información directa disponible sobre el posible aumento de la toxicidad del monóxido de carbono debido al consumo o el abuso concomitante de drogas; sin embargo, algunos datos indican que es un problema preocupante. Hay algunas pruebas de que pueden producirse interacciones entre los efectos de las drogas y la exposición al monóxido de carbono en ambas direcciones, es decir, el consumo de drogas puede aumentar la toxicidad del monóxido de carbono y la

exposición al monóxido de carbono puede alterar los efectos tóxicos o de otro tipo de las drogas. Casi todos los datos publicados disponibles sobre la combinación del monóxido de carbono con drogas se refieren al consumo de alcohol.

El consumo y el abuso de drogas psicoactivas y de alcohol están generalizados en la sociedad. Debido al efecto del monóxido de carbono en la función cerebral, cabe prever interacciones entre el monóxido de carbono y las drogas psicoactivas. Por desgracia, apenas hay investigaciones sistemáticas que se hayan ocupado de esta cuestión. Por otra parte, se han realizado pocas investigaciones en las que se hayan utilizado modelos para los efectos previstos derivados de combinaciones de tratamientos. Así pues, con frecuencia es imposible determinar si los efectos combinados de la exposición a las drogas y al monóxido de carbono son aditivos o tienen características distintas. Es importante reconocer que incluso los efectos aditivos de las combinaciones pueden tener importancia clínica, especialmente cuando la persona no es consciente del peligro combinado. Las pruebas más concluyentes de una interacción potencialmente importante del monóxido de carbono proceden de estudios con alcohol tanto en animales de laboratorio como en el ser humano, en los que se han obtenido por lo menos efectos aditivos. La importancia de esto aumenta por la incidencia muy probable de la combinación del consumo de alcohol con la exposición al monóxido de carbono.

### **7.3 *Combinación de la exposición al monóxido de carbono con otros contaminantes del aire y factores del medio ambiente***

Muchos de los datos relativos a los efectos combinados del monóxido de carbono y de otros contaminantes presentes en el aire ambiente se basan en experimentos con animales de laboratorio. Sólo se conoce un pequeño número de estudios en el ser humano. En los primeros estudios realizados en personas sanas sobre contaminantes comunes del aire, como el monóxido de carbono, el dióxido de nitrógeno, el ozono o el nitrato de peroxiacetilo, no se consiguió demostrar ninguna interacción debida a la exposición combinada. En estudios de laboratorio no se observó ninguna interacción después de una exposición combinada a monóxido de carbono y contaminantes comunes del aire ambiente, como el dióxido de nitrógeno o el dióxido de azufre. Sin embargo, se observó un efecto aditivo tras la exposición combinada a concentraciones elevadas de monóxido de carbono y

óxido nítrico y un efecto sinérgico después de la exposición combinada a monóxido de carbono y ozono.

Las interacciones toxicológicas de los productos de la combustión, fundamentalmente el monóxido de carbono, el anhídrido carbónico y el ácido cianhídrico, en las concentraciones producidas normalmente por los fuegos interiores y exteriores, han puesto de manifiesto un efecto sinérgico tras la exposición al monóxido de carbono más el anhídrido carbónico y un efecto aditivo con el ácido cianhídrico. También se observaron efectos aditivos cuando se combinaban el monóxido de carbono, el ácido cianhídrico y una concentración baja de oxígeno; la adición de anhídrido carbónico a esta combinación fue sinérgica.

Por último, hay estudios que indican que diversos factores del medio ambiente, como la presión térmica y el ruido, puede ser factores determinantes importantes de efectos para la salud si se combinan con la exposición al monóxido de carbono. De los efectos descritos, el único posiblemente con mayor interés para la exposición humana normal es la mayor disminución del rendimiento del ejercicio que se observa cuando la presión térmica se combina con 57 mg de monóxido de carbono/m<sup>3</sup> (50 ppm).

#### **7.4 Humo del tabaco**

Además de ser una fuente de monóxido de carbono tanto para los fumadores como para los no fumadores, el humo del tabaco es también una fuente de otras sustancias químicas que pueden tener una interacción con el monóxido de carbono del medio ambiente. Los datos disponibles parecen demostrar de manera convincente que la exposición aguda y crónica al monóxido de carbono atribuida al humo del tabaco puede afectar al sistema cardiopulmonar, pero la posible interacción del monóxido de carbono con otros productos del humo del tabaco crea confusión en los resultados. Además, no está claro si el aumento adicional de la carboxihemoglobina debido a la exposición en el medio ambiente sería en realidad aditivo con las concentraciones de carboxihemoglobina elevadas crónicamente debido al humo del tabaco, puesto que puede haber cierta adaptación fisiológica.

## **8. Evaluación de subpoblaciones potencialmente con riesgo derivado de la exposición al monóxido de carbono**

La mayor parte de la información sobre los efectos del monóxido de carbono para la salud se refieren a dos grupos de población cuidadosamente definidos: adultos sanos jóvenes y pacientes con cardiopatía coronaria diagnosticada. De acuerdo con los efectos conocidos descritos, los pacientes con isquemia inducida por el ejercicio reproducible parecen ser los mejor definidos como grupo sensible dentro de la población general que corre un riesgo mayor de experimentar efectos preocupantes en la salud (es decir, menor duración del ejercicio debido al agravamiento de los síntomas cardiovasculares) con las concentraciones de exposición al monóxido de carbono del medio ambiente o las próximas a ellas que dan lugar a un descenso de los niveles de carboxihemoglobina al 3%. Un grupo sensible más pequeño de individuos sanos experimenta una duración menor del ejercicio con niveles análogos de exposición al monóxido de carbono, pero sólo durante un ejercicio máximo de corta duración. Por consiguiente, la disminución de la duración del ejercicio en la población sana debería preocupar sobre todo a los atletas de competición, más que a la población normal que lleva cabo las actividades habituales de la vida cotidiana.

Sin embargo, el trabajo tanto clínico como teórico y la investigación experimental en animales de laboratorio pueden llevar a la hipótesis de que algunos otros grupos de población tal vez corran un riesgo probable derivado de la exposición al monóxido de carbono. Los grupos de riesgo probable identificables se pueden clasificar en función de las diferencias por razón de sexo; la edad (por ejemplo, fetos, niños pequeños y ancianos); las variaciones genéticas (es decir, anomalías de la hemoglobina); enfermedades existentes anteriormente, conocidas o desconocidas, ya que reducen la disponibilidad de oxígeno para tejidos críticos; o el uso de medicamentos, drogas de esparcimiento o alteraciones del medio ambiente (por ejemplo, exposición a otros contaminantes del aire o a una altitud elevada). Por desgracia, actualmente se dispone de pocas pruebas empíricas que permitan especificar los efectos para la salud asociados con la exposición al monóxido de carbono del medio ambiente o a una concentración próxima para la mayoría de los grupos con riesgo probable.

## **9. Intoxicación por monóxido de carbono**

El presente documento se ocupa en su mayor parte de las concentraciones relativamente bajas de monóxido de carbono que inducen efectos en ser humano en el margen inferior de la detección de la carboxihemoglobina mediante la tecnología médica actual, o cerca de dicho margen. Ahora bien, los efectos asociados con la exposición a este contaminante van desde los cardiovasculares y de neurocomportamiento más leves a concentraciones bajas en el medio ambiente hasta la inconsciencia y la muerte tras una exposición aguda a concentraciones elevadas de monóxido de carbono. La morbilidad y la mortalidad debidas a estas últimas exposiciones pueden ser motivo de preocupación importante para la salud pública.

Al monóxido de carbono se debe un porcentaje elevado de las intoxicaciones y muertes accidentales notificadas en todo el mundo cada año. Se dan ciertas condiciones tanto del medio ambiente interior como del exterior que provocan la exposición de un pequeño porcentaje de la población a concentraciones peligrosas de monóxido de carbono. En el exterior, las mayores concentraciones de monóxido de carbono se registran cerca de los cruces de calles, con un tráfico intenso, cerca de los gases de escape de los motores de combustión interna y de fuentes industriales y en zonas poco ventiladas, como los aparcamientos cerrados y los túneles. En espacios interiores, las concentraciones de monóxido de carbono alcanzan un nivel máximo en los lugares de trabajo o los hogares que tienen aparatos de combustión defectuosos o mal ventilados o bien con corrientes descendentes o contracorrientes.

Es escasa la correlación entre los síntomas y los signos de la intoxicación aguda por monóxido de carbono y el nivel de carboxihemoglobina medido en el momento de la llegada al hospital. Los niveles de carboxihemoglobina inferiores al 10% no se suelen asociar con síntomas. A concentraciones mayores de carboxihemoglobina, del 10%-30%, pueden producirse síntomas neurológicos debidos a la intoxicación por monóxido de carbono, por ejemplo dolor de cabeza, mareos, debilidad, náuseas, confusión, desorientación y alteraciones visuales. Con una exposición continua, que produce niveles de carboxihemoglobina del 30% al 50%, se observa disnea por esfuerzo, aumento del ritmo del pulso y la respiración y síncope.

Cuando las concentraciones de carboxihemoglobina son superiores al 50%, puede producirse coma, convulsiones y paro cardiopulmonar.

En la intoxicación por monóxido de carbono se producen con frecuencia complicaciones (muerte inmediata, trastornos del miocardio, hipotensión, arritmias, edema pulmonar). Tal vez el efecto más insidioso de la intoxicación por monóxido de carbono sea la aparición retardada de trastornos neuropsiquiátricos en un plazo de una a tres semanas, junto con consecuencias para el neurocomportamiento, especialmente en los niños. La intoxicación por monóxido de carbono durante el embarazo representa un riesgo elevado para la madre, aumentando la tasa de complicaciones a corto plazo, y también para el feto, provocando la muerte fetal, trastornos del desarrollo y lesiones anóxicas cerebrales. Además, la gravedad de la intoxicación fatal no se puede evaluar por la tasa materna.

La intoxicación por monóxido de carbono se produce con frecuencia, tiene consecuencias graves, incluso la muerte inmediata, lleva consigo complicaciones y secuelas tardías y con frecuencia se la pasa por alto. Hay que fomentar los esfuerzos de prevención y de educación pública y médica.

## **10. Valores indicativos recomendados por la OMS**

Los siguientes valores indicativos (valores redondeados en ppm) y los períodos de exposición como promedio ponderado por el tiempo se han determinado de manera que no se supere la concentración del 2,5% de carboxihemoglobina, incluso cuando una persona normal realice un ejercicio ligero o moderado:

100 mg/m<sup>3</sup> (87 ppm) durante 15 min  
60 mg/m<sup>3</sup> (52 ppm) durante 30 min  
30 mg/m<sup>3</sup> (26 ppm) durante una hora  
10 mg/m<sup>3</sup> (9 ppm) durante ocho horas

## INDEX

- Absorption, 5, 124, 133
- Adaptation, 14, 15, 200, 210, 211, 272-274  
at high altitude, 336  
in smokers, 17, 278, 323, 346
- Age  
and carboxyhaemoglobin level, 99  
as risk factor, 12, 15, 18, 174, 336, 337
- Agricultural burning, 42, 43, 48
- Aircraft, 40, 124-126, 132, 133, 326
- Air pollutants, 16-18, 240, 241, 248, 249, 255, 275-277, 300-305, 316, 348  
— *see also* individual air pollutants
- Alcohol, 15, 16, 237-240, 274, 275
- Altitude, 18, 101, 123, 133, 172, 210, 316  
in combination with carbon monoxide exposure, 15, 200, 210, 246-248, 319-327, 335, 336, 342, 343, 348  
effect on carbon monoxide concentrations, 67  
effect on carbon monoxide emissions, 101, 320, 321  
effect on carboxyhaemoglobin formation, 321, 322  
effect on oxygen partial pressure, 124  
and haematocrit ratio, 177  
and pulmonary hypertension, 176
- Ambient air monitoring, 2, 3, 25, 71-77, 89, 93, 345
- Anaemia, 123, 135, 137, 141, 294, 295, 335, 340, 348
- Angina, 8, 9, 126, 280-293, 298, 338
- Arrhythmogenic effects, 9, 10, 19, 163-166, 201, 202, 295-298, 308, 339
- Atherosclerosis, 10, 12, 179-186, 205, 206
- Atmospheric lifetime, 60-62, 67, 69
- Auditory effects, 263, 277, 278
- Barbiturates, 239 — *see also* Drugs; Psychoactive drugs
- Behaviour, 11, 12, 190-200, 209, 217, 218, 235, 259-272, 274, 275, 336 —  
*see also* Neurobehavioural effects
- Binding  
to cytochrome oxidase, 5, 7, 154, 156-160  
to cytochrome P-450, 5, 155, 156  
to haemoglobin, 7, 8, 137, 140, 150  
to myoglobin, 5, 7, 150-155  
of oxygen to haemoglobin, 5, 35, 140, 150, 212, 213
- Biological exposure index, 122, 125
- Biological monitoring — *see* Measurement, in blood; Measurement, in exhaled breath
- Biological tolerance limit, 122

## **EHC 213: Carbon Monoxide**

---

- Birth weight, 12-14, 214, 215, 225-227, 235, 236, 312, 313, 315, 316, 325, 336, 342, 343
- Brain electrical activity, 270-272
- Brain metabolism, 196-198, 209
- Breath
  - determining levels in, 6, 34-37
  - measurements in populations, 93-99
- Carbon dioxide, 16, 125, 139, 221
  - as combustion product, 39, 40, 241, 242, 244, 249-251
  - interference with carbon monoxide, 23
  - as product of carbon monoxide metabolism, 49, 138, 150, 157
- Carboxyhaemoglobin
  - background levels of, 4, 124, 278, 346
  - and carbon monoxide concentration, 4, 6, 98, 99, 121, 144, 322, 330
  - dissociation curve, 147, 220
  - effects associated with — *see* individual effects
  - formation of, 1, 5, 136-149, 321, 345
  - guidelines for, 347
  - levels in fetus, 212, 213, 220, 310, 314, 336
  - levels in poisoning cases, 329, 330
  - levels in populations, 4, 90-101
  - levels in smokers, 4, 70, 91-94, 100, 122, 126, 127, 129-131, 133, 183, 213, 278, 312, 325, 342, 346
  - measurement of, 6, 27-34, 222, 223
- Carboxymyoglobin, 143, 153-155
- Cardiac arrhythmia, 9, 10, 19, 163-166, 210, 212, 295-298, 308, 339
- Cardiac hypertrophy, 172, 173, 176, 247
- Cardiomegaly, 12, 171-177, 203, 204, 210, 216, 227-230, 235, 248, 336
- Cardiovascular system
  - development of, 227-230
  - diseases of, 254, 280-283, 299-310
  - effects on, 8-10, 162-186, 212, 230, 256-258, 280-293, 321, 323-325
- Ceiling limit, 120-123
- Central nervous system, 190-200
- Cerebral blood flow, 12, 14, 170, 190-196, 209, 256, 257, 273
- Chronic obstructive pulmonary disease, 100, 293, 294, 335, 341, 348
- Cigarette smoke — *see* Environmental tobacco smoke; Smoking; Tobacco smoke
- Coal stoves, 2, 57, 71, 116
- Coburn-Forster-Kane (CFK) model, 6, 7, 143-149, 321, 324, 347
- Combustion, 2, 38-58
  - engines, 50-52
  - products of, 241-245, 249, 254
- Commuting, 4, 70, 77, 80-83, 106, 109, 111, 113 — *see also* Motor vehicles

- Concentrations, 86
  - in ambient air, 2, 18, 74-77, 83-85, 344, 345
  - background, 59, 344
  - global, 2, 59, 68, 69
  - in ice skating rinks, 80, 106, 114, 345
  - in indoor air, 2, 18, 77-80, 103-119, 345
  - in megacities, 101-105
  - in motor vehicles, 4, 70, 77, 80-83, 109, 113, 132, 345
- Congestive heart failure, 302-304, 335, 339
- CO-Oximeter, 29, 34, 222, 223, 225, 281-283, 325, 335, 337-339, 342
- Coronary artery disease, 9, 10, 17, 282, 284, 288, 289, 296, 298, 307, 325, 335, 337-339, 342
- Coronary blood flow, 14, 165, 167, 168, 298, 299
- Cyanide, 16, 240-244, 249, 276
- Cytochrome oxidase, 5, 7, 13, 150-152, 154-160, 237
- Cytochrome P-450, 5, 125, 150-152, 155, 156, 158, 159, 221, 239, 342
  
- Denver Personal Monitoring Study, 25, 71, 74-77, 89
- Detectors, 25-27, 349
- Developmental toxicity, 12, 13, 211-235, 336
- Dichloromethane, 122, 125, 158, 159, 276, 335, 342
- Diffusion, 35, 36, 136, 137, 139, 142, 143, 220, 221, 257, 310, 345
- Distribution, 59-69
  - altitudinal variation in, 67
  - global, 64-69
  - intracellular, 150-153
  - latitudinal variation in, 59, 61-63, 66-69
  - seasonal variation in, 60, 64, 66
- Drugs, 11, 13, 15, 16, 18, 135, 155, 221, 235, 237-240, 274, 275, 286, 288, 289, 335, 341, 348
  
- Electrocardiograms, 126, 163-165, 201, 243, 248, 280-293, 295-298, 308
- Elimination, 6, 136, 139, 148, 160, 161, 182, 212, 220, 327, 332, 336
- Emissions, 2, 38-58
  - global, 38, 39, 60, 62, 63, 68, 69
  - from indoor sources, 53-58
  - from industrial sources, 2, 40-43, 45-48, 52, 53
  - latitudinal distribution of, 59
  - from natural sources, 39, 42, 48, 53, 67
  - seasonal variation in, 60, 62, 64
  - from transportation sources, 2, 40, 41, 43-47, 50, 51, 69
- Endogenous production, 6, 134-136, 138, 143, 157, 161, 335, 340, 349
- Environmental tobacco smoke, 71, 118-119, 132-133, 159, 278, 308-309

Exercise

- carbon monoxide diffusion during, 139, 153, 257
- cardiorespiratory effects during, 8-10, 17, 256-258, 277, 279, 280, 293, 294, 323, 324
- cardiovascular effects during, 203, 256-258, 280-293, 296, 297
- effects on carbon monoxide concentrations in breath, 94, 95
- effects on carboxyhaemoglobin formation, 6, 147
- oxygen uptake during, 155, 256, 257, 277
- performance, 10, 17, 249, 269, 277, 287, 323, 324, 335, 339

Exposure, 70-133

- components of, 87-89
- definitions of, 88, 89
- estimating, 71-74, 85, 87-90
- indoors, 3, 77-80, 103-119
- measurement of, 90-101
- modelling of, 3, 89, 90
- from motor vehicles, 3, 4, 77, 80-85, 106, 113, 114, 128-133
- outdoors, 83-86
- sources of — *see* Sources
- in workplace, 4, 5, 71, 119-133, 305-307, 345, 347

Fetal carboxyhaemoglobin, 149, 212, 213, 220, 310, 311, 314, 336  
measurement of, 222, 223

Fetal haematocrit, 179

Fetotoxicity, 15, 19, 179, 223-225, 234, 310-315, 344, 348 — *see also*

Developmental toxicity; Prenatal exposure

Field studies — *see* Personal monitoring field studies

Fine motor skills, 263, 264

Fireplaces, 53, 106, 107, 114-116

Forest fires, 39, 42, 53, 59, 69

Fuel, 2, 40, 41, 50, 51

Gas appliances, 2, 55, 56, 78, 79, 95

ovens/stoves/ranges, 2, 55, 56, 71-75, 78, 106, 109, 111-115, 117, 345

space heaters, 56, 57, 106, 107, 114-117

Gas chromatography, 1, 23, 29, 223, 281

Geysers — *see* Water heaters

Guidelines

- for carboxyhaemoglobin, 347
- EPA outdoor standard, 96, 97
- NIOSH standard, 129
- occupational exposure limits, 120-124
- standard for carbon monoxide detectors, 26
- WHO air quality, 19, 70, 101-103, 347

- Haematological disorders, 135, 141, 142, 335, 340, 348  
 Haematology, 10, 141, 177-179, 204, 205  
 Haemodynamics, 166-171, 202, 203  
 Haemoglobin-carbon monoxide combining capacity, 32, 33, 35  
 Haldane coefficient/relationship, 6, 35, 37, 140, 144, 147, 151, 222  
 Halomethanes, 119, 124, 125, 136, 241, 276 — *see also* Dichloromethane  
 Heart disease, 280-293, 299-310 — *see also* Coronary artery disease;  
     Ischaemia  
 Heat stress, 16, 17, 245, 249, 277, 348  
 Hospital admissions, 254, 302-305, 308, 317, 318, 333, 341, 343  
 Hydrocarbons, 2, 23, 38, 39, 49, 51, 60, 62, 64, 67, 276, 316, 342  
 Hydrogen cyanide, 16, 240-242, 244, 249, 251, 276  
 Hydroxyl radicals, 3, 39, 49, 60-62, 64-66, 69, 134  
 Hyperbaric oxygen, 161, 198, 312-314, 332, 333  
 Hypoxia, 5, 7, 12, 13, 134, 158, 168, 169, 171, 189-196, 211, 212, 227,  
     236, 244  
  
 Ice skating rinks, 80, 106, 114, 345  
 Industrial sources, 2, 40-43, 45-48, 52, 53  
 Infrared absorption, 20, 22, 28, 59  
 Ischaemia, 9, 13, 14, 17, 163-166, 201, 237, 280-293, 296-299, 303, 338  
  
 Kerosene space heaters, 56, 57, 78, 106, 107, 111, 113-115, 117, 254  
  
 Lung disease — *see* Chronic obstructive pulmonary disease; Pulmonary  
     disease; Respiratory effects  
 Lung function, 11, 188, 189, 208, 251-256  
 Lung morphology, 186-188, 207, 250, 251  
  
 Mass balance, 60, 62, 63, 65  
 Measurement  
     in ambient air, 1, 20-27  
     in blood, 1, 6, 27-34, 222, 223  
     in exhaled breath, 6, 34-37  
     using personal monitors, 3, 25  
 Mechanism of action — *see* Carboxyhaemoglobin, formation of  
 Megacities, 101-105  
 Metalloproteins, 5, 150, 152 — *see also* Cytochrome *c* oxidase;  
     Cytochrome P-450; Myoglobin  
 Methane, 2, 23, 30, 31, 39, 59-62, 65, 69  
 Methyl chloroform, 60, 64, 65  
 Methylene chloride — *see* Dichloromethane  
 Mitochondria, 151, 153, 154, 156-159, 173, 186, 187, 207, 245  
 Mixed-function oxidases, 13, 119, 155, 156, 235, 239 — *see also*  
     Cytochrome P-450

## **EHC 213: Carbon Monoxide**

---

- Mortality, 18, 19, 54, 242, 250, 254, 299-302, 305-307, 311, 327, 328, 337-339, 343, 344
- Motor vehicles
  - concentrations in, 4, 70, 77, 80-83, 109, 113, 132, 345
  - emissions from, 2, 40, 41, 43-47, 50, 51, 69
- Myocardial ischaemia — *see* Ischaemia
- Myoglobin, 135, 138, 228
  - binding to, 5, 7, 143, 150-155
  - in oxygen transport, 7, 142, 143, 339
- Neurobehavioural effects, 11, 12, 14, 19, 230-232, 235, 317-319, 325, 326
- Neurochemical effects, 232-234
- Neuromuscular effects, 234, 235
- Nitric oxide, 196, 240, 242, 249, 276
- Nitrogen oxide, 16, 83, 241, 248, 256, 276, 300, 302, 304, 305, 316
- Noise, 16, 245, 249, 277, 278
- Non-dispersive infrared (NDIR) techniques, 1, 21-23, 25
- Occupational exposure, 4, 5, 71, 119-133
  - effects on health, 252-254, 305-307
  - levels of, 4, 77, 345
  - limits for, 120-124
  - types of, 4, 5, 71, 77, 124, 125, 347
- Oceans, 38, 39, 67
- Oxygen
  - binding to haemoglobin, 5, 35 — *see also* Oxyhaemoglobin
  - carrying capacity, 5, 8, 134, 143, 177, 194, 221, 241, 258, 335, 336, 338-340
  - hyperbaric, 161, 198, 312-314, 332, 333
  - partial pressure of, 7, 8, 35, 139-143, 151-154, 157, 158, 168, 221, 273, 298
  - role in combustion, 49
  - transport of, 220-222, 342
  - uptake during exercise, 155, 256, 257, 277
- Oxyhaemoglobin, 5, 8, 12, 13, 33, 137, 139-141, 145, 222, 237, 322, 339
  - dissociation curve, 141, 142, 171, 314, 326
- Ozone, 3, 16, 39, 60, 61, 66, 69, 83, 249, 256, 276, 301-304
- Partial pressure
  - of carbon monoxide, 8, 35, 36, 99, 137, 139, 140, 151, 153, 158
  - of oxygen, 7, 8, 35, 139-143, 151-154, 157, 158, 168, 221, 273, 298
- Particulate matter, 251, 255, 300-304
- Performance, 263-272
- Peroxyacyl nitrates, 16, 276, 277
- Personal exposure monitors (PEMs), 3, 25, 73-77, 83, 85, 89, 97, 106, 108, 349

- Personal monitoring field studies, 74-77, 96, 97, 106, 108-111
- Physical/chemical properties, 20, 21
- Placental oxygen transport, 212, 220-222
- Poisoning, 11, 13, 18, 19, 198, 236, 307, 308, 312-314, 327-337, 343, 344
- Pregnancy, 123, 135, 310-315, 344, 348, 349
- Prenatal exposure, 174, 175, 179, 203, 204, 212, 227-235
- Psychoactive drugs, 13, 15, 16, 237-240, 341
- Pulmonary disease, 99, 100, 255 — *see also* Chronic obstructive pulmonary disease; Lung function; Respiratory effects
- Pulmonary morphology, 186-188, 207, 250, 251
- Pulmonary ventilation, 5, 6, 36, 139, 145, 188, 189, 208, 254, 257, 258, 323, 324, 337
  
- Reaction time, 264
- Recommended exposure limit, 120
- Reference methods, 22, 28-33
- Reoxygenation, 198, 331, 332 — *see also* Hyperbaric oxygen
- Respiratory effects, 186-189, 256-258 — *see also* Chronic obstructive pulmonary disease; Lung function; Pulmonary disease
- Risk groups, 8, 9, 11, 12, 17, 18, 119, 140, 252, 280-327, 335-344
  
- Sample handling, 30
- Sampling, 24
- Short-term exposure limit, 120-122
- Sinks, 60-64
- Smoking, 2, 57, 58, 71, 112, 113, 119 — *see also* Environmental tobacco smoke; Tobacco smoke
  - and carbon monoxide levels in breath, 98, 100, 101
  - and carboxyhaemoglobin levels in blood, 4, 70, 91-94, 100, 122, 126, 127, 133, 183, 213, 278, 312, 325, 342, 346
  - and cardiorespiratory effects, 251, 279, 280, 323
  - and cardiovascular disease, 308-310
  - and effects on atherogenesis and thrombosis, 182-184
  - and effects on bleeding time, 185
  - and effects on fetus, 310-312, 315, 316, 325
  - emissions from, 57, 58, 71, 112, 114, 115, 118, 119, 278
  - and fetal carboxyhaemoglobin levels, 213, 310, 311
  - and reduced birth weight, 13, 226, 236, 315, 316, 342
- Solid waste disposal, 40, 42, 43, 48
- Sources, 38-58, 60, 344
  - anthropogenic, 1, 2, 4, 38-58
  - distribution of, 59-69
  - endogenous, 1, 119, 134-136
  - indoor, 53-58
  - natural, 38, 39
- Space heaters, 2, 56, 57, 78, 79, 106, 107, 111, 113-117, 126, 254

## **EHC 213: Carbon Monoxide**

---

- Spectrophotometry, 28-30, 33, 34, 222, 223
- Standards — *see* Guidelines
- Stationary combustion, 40, 41, 43, 51, 52
- Stoves — *see* Coal stoves; Gas appliances, ovens/stoves/ranges; Wood stoves
- Sudden infant death syndrome, 13, 114, 316, 317
- Sulfur dioxide, 16, 241, 248, 254, 300-302, 304, 316
  
- Targeted studies, 106, 108, 111, 113-119
- Teratogenicity, 224-227
- Threshold limit values, 120, 122
- Thrombosis, 179-186, 205, 206
- Time budgets, 3, 73, 77, 87, 88, 108, 110
- Time-weighted average, 120-123, 128, 129
- Tobacco smoke, 2, 17, 57, 58, 91, 106, 107, 112, 113, 115, 118, 119, 183-185, 251, 276, 278-280, 308-310, 346 — *see also* Environmental tobacco smoke; Smoking
- Tracking, 264-266, 268
- Transportation sources — *see also* Occupational exposure
  - emissions from, 2, 40, 41, 43-47, 50, 51, 69
  - exposure from, 3, 4, 77, 80-85, 106, 113, 114, 128-133
  
- Uptake, 136-149, 220
  - across alveoli–capillary barrier, 5, 136, 137, 257, 345
  - by cytochrome oxidase, 5, 7, 154, 156-160
  - by cytochrome P-450, 5, 155, 156
  - by fetus, 212, 220, 310, 314, 336
  - intracellular, 7, 138, 150-160
  - by myoglobin, 5, 7, 150-155
  - of oxygen, 8
  - by soil, 61
  
- Vascular disease, 340
- Ventilation — *see* Pulmonary ventilation
- Ventricular fibrillation, 164-166, 201, 202
- Vigilance, 12, 266, 267, 271,
- Vision, 259-262, 319, 325, 326, 330, 331
  
- Water heaters, 2, 79, 95, 117, 345
- Wood stoves, 2, 41, 43, 53, 55, 57, 71, 106, 107, 113-115, 117, 118
- Workplace — *see* Occupational exposure
  
- Xenobiotic metabolism, 13, 119, 125, 155, 156, 158, 235

## THE ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA SERIES

- Acetaldehyde (No. 167, 1995)  
 Acetone (No. 207, 1998)  
 Acetonitrile (No. 154, 1993)  
 Acrolein (No. 127, 1991)  
 Acrylamide (No. 49, 1985)  
 Acrylic acid (No. 191, 1997)  
 Acrylonitrile (No. 28, 1983)  
 Aged population, principles for evaluating the effects of chemicals (No. 144, 1992)  
 Aldicarb (No. 121, 1991)  
 Aldrin and dieldrin (No. 91, 1989)  
 Allergic hypersensitization associated with exposure to chemicals, principles and methods for assessing (No. 212, 1999)  
 Allethrin (No. 87, 1989)  
 Aluminium (No. 194, 1997)  
 Amitrole (No. 158, 1994)  
 Ammonia (No. 54, 1986)  
 Anticoagulant rodenticides (No. 175, 1995)  
 Arsenic (No. 18, 1981)  
 Asbestos and other natural mineral fibres (No. 53, 1986)  
 Assessment of risks to human health from exposure to chemicals, principles for the (No. 210, 1999)  
*Bacillus thuringiensis* (No. 217, 1999)  
 Barium (No. 107, 1990)  
 Benomyl (No. 148, 1993)  
 Benzene (No. 150, 1993)  
 Beryllium (No. 106, 1990)  
 Biomarkers and risk assessment: concepts and principles (No. 155, 1993)  
 Biotoxins, aquatic (marine and freshwater) (No. 37, 1984)  
 Boron (No. 204, 1998)  
 Brominated diphenylethers (No. 162, 1994)  
 Butanols – four isomers (No. 65, 1987)  
 Cadmium (No. 134, 1992)  
 Cadmium – environmental aspects (No. 135, 1992)  
 Camphechlor (No. 45, 1984)  
 Carbamate pesticides: a general introduction (No. 64, 1984)  
 Carbaryl (No. 153, 1994)  
 Carbendazim (No. 149, 1993)  
 Carbon disulfide (No. 10, 1979)  
 Carbon monoxide (No. 13, 1979, 1st edition)  
 (No. 213, 1999, 2nd edition)  
 Carbon tetrachloride (No. 208, 1999)  
 Carcinogens, summary report on the evaluation of short-term *in vitro* tests (No. 47, 1985)  
 Carcinogens, summary report on the evaluation of short-term *in vivo* tests (No. 109, 1990)  
 Chlordane (No. 34, 1984)  
 Chlordimeform (No. 199, 1997)  
 Chlordecone (No. 43, 1984)  
 Chlorendic acid and anhydride (No. 185, 1996)  
 Chlorinated paraffins (No. 181, 1996)  
 Chlorine and hydrogen chloride (No. 21, 1982)  
 Chloroalkyl ethers, selected (No. 201, 1998)  
 Chlorobenzenes other than hexachlorobenzene (No. 128, 1991)  
 Chlorofluorocarbons, fully halogenated (No. 113, 1990)  
 Chlorofluorocarbons, partially halogenated (ethane derivatives) (No. 139, 1992)  
 (methane derivatives) (No. 126, 1991)  
 Chloroform (No. 163, 1994)  
 Chlorophenols (No. 93, 1989)  
 Chlorothalonil (No. 183, 1996)  
 Chromium (No. 61, 1988)  
 Chrysotile asbestos (No. 203, 1998)  
 Copper (No. 200, 1998)  
 Cresols (No. 168, 1995)  
 Cyhalothrin (No. 99, 1990)  
 Cypermethrin (No. 82, 1989)  
 Cypermethrin, alpha- (No. 142, 1992)  
 DDT and its derivatives (No. 9, 1979)  
 DDT and its derivatives – environmental aspects (No. 83, 1989)  
 Deltamethrin (No. 97, 1990)  
 Demeton-S-methyl (No. 197, 1997)  
 Diaminotoluenes (No. 74, 1987)  
 Diazinon (No. 198, 1997)  
 1,2-Dibromoethane (No. 177, 1996)  
 Di-*n*-butyl phthalate (No. 189, 1997)  
 1,2-Dichloroethane (No. 62, 1987, 1st edition)  
 (No. 176, 1995, 2nd edition)  
 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) (No. 29, 1984)  
 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid – environmental aspects (No. 84, 1989)  
 1,3-Dichloropropene, 1,2-dichloropropane and mixtures (No. 146, 1993)  
 Dichlorvos (No. 79, 1988)  
 Diesel fuel and exhaust emissions (No. 171, 1996)  
 Diethylhexyl phthalate (No. 131, 1992)  
 Diflubenzuron (No. 184, 1996)  
 Dimethoate (No. 90, 1989)  
 Dimethylformamide (No. 114, 1991)  
 Dimethyl sulfate (No. 48, 1985)  
 Diseases of suspected chemical etiology and their prevention, principles of studies on (No. 72, 1987)  
 Disinfectants and disinfectant by-products (No. 216, 1999)  
 Dithiocarbamate pesticides, ethylenethiourea, and propylenethiourea: a general introduction (No. 78, 1988)  
 Electromagnetic fields (No. 137, 1992)  
 Endosulfan (No. 40, 1984)  
 Endrin (No. 130, 1992)  
 Environmental epidemiology, guidelines on studies in (No. 27, 1983)  
 Epichlorohydrin (No. 33, 1984)  
 Ethylbenzene (No. 186, 1996)  
 Ethylene oxide (No. 55, 1985)  
 Extremely low frequency (ELF) fields (No. 36, 1984)  
 Fenitrothion (No. 133, 1992)  
 Fenvalerate (No. 95, 1990)  
 Flame retardants: a general introduction (No. 192, 1997)  
 Flame retardants: tris(chloropropyl) phosphate and tris(2-chloroethyl) phosphate (No. 209, 1998)  
 Fluorine and fluorides (No. 36, 1984)

*continued at end of book*

## THE ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA SERIES (continued)

- Food additives and contaminants in food, principles for the safety assessment of (No. 70, 1987)  
Formaldehyde (No. 89, 1989)  
Genetic effects in human populations, guidelines for the study of (No. 46, 1985)  
Glyphosate (No. 159, 1994)  
Guidance values for human exposure limits (No. 170, 1994)  
Heptachlor (No. 38, 1984)  
Hexachlorobenzene (No. 195, 1997)  
Hexachlorobutadiene (No. 156, 1994)  
Alpha- and beta-hexachlorocyclohexanes (No. 123, 1992)  
Hexachlorocyclopentadiene (No. 120, 1991)  
*n*-Hexane (No. 122, 1991)  
Hydrazine (No. 68, 1987)  
Hydrogen sulfide (No. 19, 1981)  
Hydroquinone (No. 157, 1994)  
Immunotoxicity associated with exposure to chemicals, principles and methods for assessment (No. 180, 1996)  
Infancy and early childhood, principles for evaluating health risks from chemicals during (No. 59, 1986)  
Isobenzan (No. 129, 1991)  
Isophorone (No. 174, 1995)  
Kelevan (No. 66, 1986)  
Lasers and optical radiation (No. 23, 1982)  
Lead (No. 3, 1977)<sup>a</sup>  
Lead, inorganic (No. 165, 1995)  
Lead – environmental aspects (No. 85, 1989)  
Lindane (No. 124, 1991)  
Linear alkylbenzene sulfonates and related compounds (No. 169, 1996)  
Magnetic fields (No. 69, 1987)  
Man-made mineral fibres (No. 77, 1988)  
Manganese (No. 17, 1981)  
Mercury (No. 1, 1976)<sup>a</sup>  
Mercury – environmental aspects (No. 86, 1989)  
Mercury, inorganic (No. 118, 1991)  
Methanol (No. 196, 1997)  
Methomyl (No. 178, 1996)  
2-Methoxyethanol, 2-ethoxyethanol, and their acetates (No. 115, 1990)  
Methyl bromide (No. 166, 1995)  
Methylene chloride (No. 32, 1984, 1st edition)  
(No. 164, 1996, 2nd edition)  
Methyl ethyl ketone (No. 143, 1992)  
Methyl isobutyl ketone (No. 117, 1990)  
Methylmercury (No. 101, 1990)  
Methyl parathion (No. 145, 1992)  
Methyl *tertiary*-butyl ether (No. 206, 1998)  
Mirex (No. 44, 1984)  
Morpholine (No. 179, 1996)  
Mutagenic and carcinogenic chemicals, guide to short-term tests for detecting (No. 51, 1985)  
Mycotoxins (No. 11, 1979)  
Mycotoxins, selected: ochratoxins, trichothecenes, ergot (No. 105, 1990)  
Nephrotoxicity associated with exposure to chemicals, principles and methods for the assessment of (No. 119, 1991)  
Neurotoxicity associated with exposure to chemicals, principles and methods for the assessment of (No. 60, 1986)  
Nickel (No. 108, 1991)  
Nitrates, nitrites, and *N*-nitroso compounds (No. 5, 1978)<sup>a</sup>  
Nitrogen oxides (No. 4, 1977, 1st edition)<sup>a</sup>  
(No. 188, 1997, 2nd edition)  
2-Nitropropane (No. 138, 1992)  
Noise (No. 12, 1980)<sup>a</sup>  
Organophosphorus insecticides: a general introduction (No. 63, 1986)  
Paraquat and diquat (No. 39, 1984)  
Pentachlorophenol (No. 71, 1987)  
Permethrin (No. 94, 1990)  
Pesticide residues in food, principles for the toxicological assessment of (No. 104, 1990)  
Petroleum products, selected (No. 20, 1982)  
Phenol (No. 161, 1994)  
*d*-Phenothrin (No. 96, 1990)  
Phosgene (No. 193, 1997)  
Phosphine and selected metal phosphides (No. 73, 1988)  
Photochemical oxidants (No. 7, 1978)  
Platinum (No. 125, 1991)  
Polybrominated biphenyls (No. 152, 1994)  
Polybrominated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans (No. 205, 1998)  
Polychlorinated biphenyls and terphenyls (No. 2, 1976, 1st edition)<sup>a</sup>  
(No. 140, 1992, 2nd edition)  
Polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans (No. 88, 1989)  
Polycyclic aromatic hydrocarbons, selected non-heterocyclic (No. 202, 1998)  
Progeny, principles for evaluating health risks associated with exposure to chemicals during pregnancy (No. 30, 1984)  
1-Propanol (No. 102, 1990)  
2-Propanol (No. 103, 1990)  
Propachlor (No. 147, 1993)  
Propylene oxide (No. 56, 1985)  
Pyrrolizidine alkaloids (No. 80, 1988)  
Quintozene (No. 41, 1984)  
Quality management for chemical safety testing (No. 141, 1992)  
Radiofrequency and microwaves (No. 16, 1981)  
Radionuclides, selected (No. 25, 1983)  
Resmethrins (No. 92, 1989)  
Synthetic organic fibres, selected (No. 151, 1993)  
Selenium (No. 58, 1986)

<sup>a</sup> Out of print

### THE ENVIRONMENTAL HEALTH CRITERIA SERIES (continued)

Styrene (No. 26, 1983)  
Sulfur oxides and suspended particulate matter (No. 8, 1979)  
Tecnazene (No. 42, 1984)  
Tetrabromobisphenol A and derivatives (No. 172, 1995)  
Tetrachloroethylene (No. 31, 1984)  
Tetradifon (No. 67, 1986)  
Tetramethrin (No. 98, 1990)  
Thallium (No. 182, 1996)  
Thiocarbamate pesticides: a general introduction (No. 76, 1988)  
Tin and organotin compounds (No. 15, 1980)  
Titanium (No. 24, 1982)  
Tobacco use and exposure to other agents, health effects of interactions between (No. 211, 1999)  
Toluene (No. 52, 1986)  
Toluene diisocyanates (No. 75, 1987)  
Toxicity of chemicals (Part 1), principles and methods for evaluating the (No. 6, 1978)  
Toxicokinetic studies, principles of (No. 57, 1986)  
Tributyl phosphate (No. 112, 1991)  
Tributyltin compounds (No. 116, 1990)  
Trichlorfon (No. 132, 1992)  
1,1,1-Trichloroethane (No. 136, 1992)  
Trichloroethylene (No. 50, 1985)  
Tricresyl phosphate (No. 110, 1990)  
Triphenyl phosphate (No. 111, 1991)  
Tris- and bis(2,3-dibromopropyl) phosphate (No. 173, 1995)

Ultrasound (No. 22, 1982)  
Ultraviolet radiation (No. 14, 1979, 1st edition)  
(No. 160, 1994, 2nd edition)  
Vanadium (No. 81, 1988)  
Vinyl chloride (No. 215, 1999)  
Vinylidene chloride (No. 100, 1990)  
White spirit (No. 187, 1996)  
Xylenes (No. 190, 1997)

### THE CONCISE INTERNATIONAL CHEMICAL ASSESSMENT DOCUMENT SERIES

*CICADs are IPCS risk assessment documents that provide concise but critical summaries of the relevant scientific information concerning the potential effects of chemicals upon human health and/or the environment.*

Azodicarbonamide (No. 16, 1999)  
Benzyl butyl phthalate (No. 17, 1999)  
Biphenyl (No. 6, 1999)  
2-Butoxyethanol (No. 10, 1998)  
1,2-Diaminoethane (No. 15, 1999)  
3,3'-Dichlorobenzidine (No. 2, 1998)  
1,2-Dichloroethane (No. 1, 1998)  
Ethylenediamine (No. 15, 1999)  
Limonene (No. 5, 1998)  
Manganese and its compounds (No. 12, 1999)

Methyl methacrylate (No. 4, 1998)  
N-Phenyl-1-naphthylamine (No. 9, 1998)  
1,1,2,2-Tetrachloroethane (No. 3, 1998)  
1,1,2,2-Tetrafluoroethane (No. 11, 1999)  
o-Toluidine (No. 7, 1998)  
Tributyltin oxide (No. 14, 1999)  
Triglycidyl isocyanurate (No. 8, 1998)  
Triphenyltin compounds (No. 13, 1999)

*To obtain further copies of monographs in this series, please contact Marketing and Dissemination, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland (Fax: +41-22-7914857; E-mail: [bookorders@who.ch](mailto:bookorders@who.ch))*

Price: Sw.fr. 96.-

ISBN 92 4 157213 2

Price in developing countries: Sw.fr. 67.20