

Monossido di Carbonio e fumo di tabacco

Carbon Monoxide and tobacco smoke

Vincenzo Zagà, Marco Mura, Giovanni Invernizzi

Riassunto

Il Monossido di Carbonio (CO) è un gas incolore e inodore che si sviluppa per la combustione incompleta di composti contenente carbonio. Il fumo di tabacco rappresenta una delle principali fonti di esposizione a CO per l'uomo, sicuramente la principale fra quelle facilmente prevenibili. La sua concentrazione è più elevata nel fumo laterale (sidestream) di sigaretta che in quello principale (mainstream). La tossicità del CO inalato è legata alla sua forte affinità per l'emoglobina, molto superiore a quella dell'ossigeno, che porta alla formazione di carbossiemoglobina con una drammatica riduzione dello scambio gassoso. Le conseguenze cliniche sono rappresentate dalla intossicazioni acute e croniche che possono essere letali o lasciare danni permanenti a livello cardiaco o neurologico. Il CO è molto diffusibile, non viene trattenuto dal filtro di sigaretta, e si diffonde rapidamente dal sangue nei tessuti. Non viene trattenuto dal filtro placentare, per cui rappresenta un grave pericolo per il feto. Il CO presente nel fumo di tabacco è particolarmente pericoloso per i bambini e per gli adulti fumatori con problemi respiratori o con storia di anemia o patologie cardiovascolari. Nei soggetti fumatori sani, in generale, sul breve-medio periodo, il CO può contribuire a ridurre la capacità lavorativa e negli atleti la performance sportiva, mentre basse ma protratte esposizioni di CO sul lungo termine possono contribuire, assieme ad altre sostanze presenti nel fumo di tabacco, all'insorgenza di ipertrofia miocardica. La misurazione del CO espirato può essere utile come metodo non invasivo nel follow-up dei programmi di cessazione del fumo.

Parole chiave: monossido di carbonio, fumo di tabacco, carbossiemoglobina.

INTRODUZIONE

Il monossido di carbonio (CO) è un gas prodotto dalla combustione incompleta di combustibili carboniosi solidi, liquidi o gassosi. È un gas inodore, incolore e insapore, non irritante ma altamente tossico. Queste sue caratteristiche organolettiche lo rendono una delle principali cause di avvelenamento accidentale e, come vedremo, "voluttuario".

Il CO brucia con una fiamma violetta, è scarsamente solubile in acqua, solubile invece in alcol e benzene; è infiammabile ed esplosivo quando presente in una percentuale nell'aria compresa tra il 12% e il 74%.¹ Mentre nella combustione ottimale il carbonio viene completamente trasformato in anidride carbonica (CO₂), in condizioni di insufficiente quantità di ossigeno o di insufficiente tempo per far avvenire la reazione, si ha la formazione

di una certa quantità di CO. Il CO rappresenta, quindi, un primo stadio di ossidazione (incompleta) del carbonio.

FONTI DI CO

Il peso specifico del CO è leggermente superiore a quello dell'aria. Questo gas viene formato durante la combustione oltre che del carbone, anche della legna e dei carburanti. Infatti, negli ambienti urbani con alte concentrazioni di CO, in

Summary

Carbon monoxide (CO) is a colorless and odorless gas produced by the incomplete combustion of carbon-related components. Tobacco smoke is one of the main sources of exposure to CO and is considered to be the main preventable source.

The CO-related toxicity is due to its high affinity for haemoglobin, leading to the formation of carboxy-haemoglobin and drastic reduction of the gas exchange. The clinical consequences consist on acute and chronic CO intoxications.

CO is not retained by cigarette filters and is able to cross easily the placental filter.

Consequently, the exposition to CO is particularly detrimental for the fetus, for children and for adult smokers with respiratory or cardiovascular diseases or anemia. In addition, in CO may contribute to decrease the working efficiency in the health smokers' population and the athletes' performance.

Low but chronically-administered concentrations of CO such those relate to passive smoking may contribute, together with other substances contained in tobacco smoke, to the development of myocardial hypertrophy.

The measurement of exhaled CO is a potentially useful instrument in the follow-up of smoking-cessation programs.

Keywords: carbon monoxide, tobacco smoke, carboxy-haemoglobin.

Vincenzo Zagà

(vincenzo.zaga@ausl.bo.it)

U.O. di Pneumotisiologia Territoriale- AUSL di Bologna, Società Italiana di Tabaccologia-SITAB

Marco Mura

(marcomura@hotmail.com)

Malattie Respiratorie, Policlinico Tor Vergata, Roma

Giovanni Invernizzi

(giovanni.invernizzi@istitutotumori.mi.it)

Tobacco Control Unit-Istituto Nazionale dei Tumori-Milano/SIMG (Società Italiana di Medicina Generale)

alcune categorie di persone come commercianti, vigili urbani e operatori ecologici, la concentrazione di emoglobina bloccata (carbossi-emoglobina: HbCO) può arrivare fino al 5%. Nel caso dei soggetti fumatori, questo livello può giungere fino al 20%. Anche gli strumenti domestici alimentati a gas, petrolio, kerosene, carbone o legna possono produrre CO quando non sono debitamente installati e mantenuti o non sono utilizzati correttamente. Le fonti principali di tale inquinante si possono in definitiva classificare in due gruppi:

- **Fonti derivate dall'uomo:** processi industriali, trasporti, riscaldamenti domestici, combustione incompleta dei rifiuti e di residui agricoli, deforestazione, combustione incompleta di combustibili fossili, fumo di tabacco.
- **Fonti naturali:** attività vulcanica, decomposizione della vegetazione, incendi boschivi.

Fermo restando che il principale inquinante da CO, peraltro evitabile, proviene dal fumo di tabacco, diretto e indiretto, per alcune categorie di persone che svolgono particolari attività lavorative o che vivono in particolari zone urbane ad alto inquinamento il rischio da esposizione a CO risulta più elevato. Più del 70% del CO presente nella bassa atmosfera è prodotto da autoveicoli alimentati a benzina e a gasolio. Come accennato, il CO si sprigiona però anche dalla combustione incompleta di gas metano CH₄, benzina, kerosene, gasolio, olio combustibile e da apparecchi di combustione quali motori, centrali termiche, forni, stufe, scaldabagni, bracieri e fornelli installati o regolati in maniera errata, oppure in cattivo stato di manutenzione. Elevate concentrazioni di CO sono pure raggiungibili nei garage sotterranei o isolati dall'ambiente esterno in cui gli automezzi sostano con il motore acceso, o in ambienti dove avvengono processi biologici che producono tale gas (cantine di vinificazione, vasche di depurazione). La concentrazione di CO nei gas di scarico e la quantità assoluta

emessa nell'atmosfera sono strettamente connesse alle condizioni di funzionamento dei motori. Le concentrazioni del CO, in linea di massima, sono più eleva-



te durante il funzionamento al minimo e durante le decelerazioni, diminuiscono invece nelle accelerazioni e quando la vettura mantiene una velocità costante. La quantità totale di CO emessa da un autoveicolo in un percorso urbano è quindi influenzata dalle modalità di condotta e di avanzamento del veicolo. Va sottolineato che la marmitta catalitica provvede a convertire il CO presente in anidride carbonica e, peraltro, l'utilizzo sempre più diffuso di questo dispositivo ha già comportato un miglioramento della qualità dell'aria. Va ricordato l'effetto di diffusione di tale inquinante atmosferico che può determinare zone di pericolosa concentrazione anche a forte distanza dai luoghi di emissione: tale effetto di diffusione è generato da movimenti atmosferici, correnti d'aria, ostacoli naturali ecc. Gli standard dell' U.S. National Ambient Air Quality Standards per l'aria degli ambienti esterni (outdoor) per il CO sono di 9 ppm (40,000 microgrammi per metro cubo) per 8 ore, e 35 ppm per 1 ora.²

I livelli medi indicati per le case senza stufe a gas variano da 0,5 a 5 ppm che sono aggiustati, in presenza di stufe a gas, tra 5 e 15 ppm fino anche a 30 ppm o più in presenza di vecchie stufe.²

Il CO è più conosciuto per le morti cosiddette "bianche", da intossicazioni acute in ambienti confinati, che per la sua attività subdola legata al fumo di ta-

bacco. Quest'ultimo oltre a contenere le ben note sostanze nocive come nicotina, radicali liberi e catrame, rappresenta anche una fonte importante di CO, che viene prodotto soprattutto durante la combustione imperfetta (ad una temperatura tra i 400 e i 500 C°) che si ha tra una boccata e l'altra di una sigaretta accesa e durante la sua combustione, ancora più bassa, che avviene nel portacenere o per terra quando la cicca non viene spenta in maniera completa.

Più complesso è il discorso CO e narghilé a causa delle varie componenti utilizzate nella sua fumata.³ Questo, che assume vari nomi (hookah, gûza, shisha) a seconda dei Paesi, è in uso soprattutto in popolazioni

nordafricane e asiatiche. Diverse sono le fonti di monossido di carbonio che si libera durante la fumata di narghilé: la pastiglia di carbone e la sua qualità (naturale oppure chimica ad accensione rapida), il tipo di tabacco, la dimensione del narghilé, senza dimenticare gli zuccheri presenti nella melassa o nel tabamel. In Arabia, in uno studio su fumatori di solo narghilé, Zahran⁴ segnala tassi di carbossiemia più elevati nei fumatori di sigarette e di narghilé (tabacco tipo jurak) rispetto ai non fumatori. Tre anni più tardi, lo stesso Zahran⁵, ha analizzato 1.832 volontari uomini, descrivendo la pratica, tutta particolare del suo paese, di riscaldare il jurak, un composto di tabacco e melassa, con una resistenza elettrica senza purtroppo segnalarci dati più precisi in merito. La carbossiemia media dei fumatori di shisha è così risultata superiore rispetto ai fumatori di sigarette e ai non fumatori. Zahran segnala inoltre che la consuetudine di fumare prevalentemente la sera aumenta l'emivita della carbossi-emoglobina di circa quattro ore, considerando che i prelievi di sangue venivano effettuati tra le 7,30 e le 10,30. Dato che la dimensione del narghilé più usato varia da sessanta centimetri a un metro e cinquanta, vale la pena sottolineare anche i risultati ottenuti da Sajid in Pakistan⁶. La quantità di monossido di carbonio cresce inversamente alle

dimensioni dei quattro elementi principali costituenti il narghilé: il fornello, la colonna, il recipiente dell'acqua e il tubo di aspirazione. Ciò detto, il tasso di monossido di carbonio varia anche in relazione alla varietà di tabacco: nel caso dello studio di Sajid si trattava di Dera Wala ($P < 0,05$), un tabacco miscelato alla melassa. Infine, sempre secondo lo stesso ricercatore, il tasso di monossido di carbonio varia anche in base al tipo di carbone, aumentando in modo massimo con il carbone di tipo commerciale rispetto a quello domestico. In Pakistan il carbone di tipo commerciale si ottiene dalla combustione di legno duro (tronco e rami di acacia bruciati in forni a carenza di ossigeno). Con questo tipo di carbone, la varietà di tabacco utilizzato e l'effetto filtrante dell'acqua diventano influenti. Nelle migliori condizioni, il narghilé potrebbe sviluppare tanto CO quanto una comune sigaretta, come dimostra Sajid con alcune misure ottenute da alcuni modelli⁶. Accelerando considerevolmente la frequenza delle aspirazioni (171 aspirate di 0,53l e 2,6 sec ogni 17 secondi) si possono ottenere fino a 143 mg di CO⁷. Ma queste condizioni, per fortuna, non corrispondono alla realtà del normale modo di fumare il narghilé. Sta di fatto che il narghilé, pur con tutte le variabili possibili, è un forte produttore di CO, talora anche maggiore di quello prodotto dalla sigaretta.

Il CO è quindi uno dei costituenti del fumo di tabacco. Il CO prodotto in parte penetra nel sangue dei fumatori (*mainstream*) e in parte resta nel fumo dell'ambiente (*sidestream*), cosicché anche i non fumatori ne vengono esposti. A margine di tutto ciò vanno ricordate alcune situazioni di produzione endogena di CO. Una minima produzione di CO endogeno si ha come prodotto finale del metabolismo dei globuli rossi ed è perciò aumentato in pazienti con emolisi acute e conseguenti a emotrasfusioni;⁴⁴ ciò è dovuta alla scissione del ponte α -metilico nel catabolismo dell'eme, che determina una concentrazione ematica normale di carbossiemoglobina dello 0,5-0,8%.⁸ È stato recentemente

riportato che il livello di CO nell'espririum può aumentare, con valori medi intorno a 7 ppm, a causa di numerose patologie flogistiche polmonari come bronchiectasie,⁴⁵ asma,⁴⁶ discinesia ciliare primaria,⁴⁷ e BPCO.⁴⁸

A proposito di produzione endogena di CO, va segnalata infine una curiosa scoperta effettuata da parte di un team di ricercatori della Mayo Clinic e pubbli-



cata in *Proceedings of the National Academy of Sciences*⁹: anche nell'apparato digerente si verificherebbe, in condizioni standard, una modesta ma continua produzione di CO, da parte di una particolare tipologia di cellule site nelle pareti dell'intestino, che fungerebbe da indispensabile regolatore dei muscoli lisci del tratto gastrointestinale.

TOSSICOLOGIA

A ogni atto respiratorio normale l'aria viene inspirata attraverso i bronchi e giunge negli alveoli polmonari, da cui l'ossigeno passa nel sangue, combinandosi con l'emoglobina dei globuli rossi nella ossiemoglobina (HbO_2), che trasporta poi l'ossigeno a tutti i tessuti. Se però l'aria è contaminata da CO, questo viene ad occupare il posto dell'ossigeno legandosi all'emoglobina ($HbCO$).

L'affinità del CO per l'emoglobina è di circa 240 volte maggiore rispetto a quella dell'ossigeno.¹⁰ L'emivita del CO è di 240-360 min. (4-6 h) quando si respira aria ambiente non inquinata, a livello del mare; è invece pari a 60 min. quando si respira O_2 al 100% ed è infine pari a 23 minuti a 23 atmosfere assolute di O_2 .¹¹ La quota di CO inalato che passa attraverso la barriera alveolo-capillare oscil-

la fra il 58 e il 60%. Gli effetti dannosi del CO sono una conseguenza della sua capacità di combinarsi in forma quasi irreversibile con l'emoglobina, producendo carbossiemoglobina ($HbCO$), composto molto stabile, che si forma quando un atomo di ferro viene rimpiazzato dal CO. La concentrazione fisiologica di carbossiemoglobina nei non fumatori è compresa tra lo 0,3 e lo 0,7 %. Nei fumatori la concentrazione di carbossiemoglobina è mediamente del 4%. Nei forti fumatori essa può raggiungere anche il 15-20%. La trasformazione del 50% di emoglobina in carbossiemoglobina può condurre alla morte.

La presenza di carbossiemoglobina nel sangue riduce la quantità di HbO_2 circolante, spostandone la curva di dissociazione verso sinistra, riducendo così la disponibilità di O_2 . Il trasporto di ossigeno da parte del sangue, assicurato dall'ossiemoglobina, ne risulta quindi compromesso. La carbossiemoglobina è pertanto un agente asfissiante, che provoca ipossia e anossia tessutale.

Altri meccanismi secondari tuttavia contribuiscono alla patogenesi della intossicazione. Infatti il CO si combina non solo con l'emoglobina, ma anche con la mioglobina e la citocromossidasi, alterando così anche la capacità di captazione di ossigeno a livello dei mitocondri con un meccanismo di competizione sul citocromo A3;^{12,13} tale fenomeno può aiutare a spiegare la scarsa correlazione osservata fra la concentrazione di carbossiemoglobina ematica e la reale gravità dell'intossicazione.¹⁴ L'ossido di carbonio inoltre determina l'inibizione dei citocromi, come dimostrato da studi *in vitro*. L'effetto è dose-dipendente, diretto e selettivo. L'ossido di carbonio non sembra invece inattivare i citocromi 1A2 e 2E1.¹⁵ Il livello di carbossiemoglobina è comunque un indicatore utile per valutare i livelli di CO all'interno all'organismo. La quantità di carbossiemoglobina formata dipende dalla concentrazione e durata dell'esposizione al CO, dall'esercizio fisico, dalla temperatura dell'ambiente, dallo stato di salute e dal metabolismo dell'individuo.

EFFETTI SULLA SALUTE

Differenti livelli di carbossiemoglobina possono provocare diversi tipi di effetti negli individui colpiti, dalle difficoltà respiratorie fino all'asfissia. Livelli di carbossiemoglobina inferiori al 10% provocano scarsi sintomi clinici come la riduzione della vigilanza¹⁶ e della massima capacità lavorativa.¹⁷ A livelli del 10-30% si manifestano invece rinite, cefalea, nausea e vertigini fino a riduzione del visus e delle funzioni cognitive. Livelli di HbCO del 30-40% sono associati a cefalea grave, dispnea da sforzo, nausea, vertigini, offuscamento del visus, atassia, confusione mentale, obnubilamento del sensorio e svenimento. Livelli superiori al 50% provocano tachipnea, convulsioni, coma e morte per grave shock ed insufficienza cardiorespiratoria.⁸ Il segno più tipico di una grave intossicazione ambientale da CO è una colorazione caratteristica rosso ciliegia della cute e delle mucose, dovuta al colore rosso brillante della carbossiemoglobina. Per persone sane la morte si verifica a concentrazioni dell'ordine del 50%, ma livelli più bassi possono già risultare mortali in soggetti con cardiopatie, con insufficienza respiratoria o quando la domanda di ossigeno aumenta, come nel corso di una attività fisica.¹⁰

Danni generali: sui danni da intossicazione da CO in Italia non sono disponibili statistiche attendibili. Negli USA il CO è responsabile di circa 3.500 morti/anno per cause accidentali o suicidio. Qualunque persona o animale che viene a trovarsi in uno spazio in cui è presente un dispositivo capace di generare CO si può considerare a rischio di avvelenamento da CO. Il CO non viene trattenuto dal filtro di sigaretta né da quello placentare. Pertanto l'esposizione al CO è particolarmente dannosa per il feto, per i bambini e gli adulti con problemi respiratori, anemici o con una storia di disturbi cardiaci. L'inalazione di piccole quantità di questo composto chimico può determinare affaticamento e insorgenza di angina nelle persone con malattie cardiovascolari croniche. In genere non si osservano sintomi di intossicazione di CO ad una concentrazione dello 0,01% nell'aria inspirata poiché in tal

caso la saturazione di emoglobina non supera il 10%. Valori di carbossiemoglobina superiori al 10% possono determinare lieve sudorazione, tachicardia, riduzione dell'attenzione. Tali valori si possono riscontrare nei fumatori molto forti (2-3 pacchetti al giorno), specie se i soggetti fumano in spazi molto ristretti come gli abitacoli delle auto o degli autotreni. Una concentrazione ambientale di CO pari allo 0,05% in corso di attività fisica moderata produce invece una concentrazione ematica di carbossiemoglobina del 20%, con segni di cefalea leggera e pulsante. Un grado di esposizione più prolungata o attività fisiche più impegnative causano saturazioni fra il 30 ed il 50% e si potranno manifestare cefalea, irritabilità, stato confusionale, disturbi visivi, stordimento, nausea e vomito. Nella intossicazione cronica di CO da fumo di tabacco gli effetti più pronunciati e intensi si verificano nei fumatori broncopatici e nei cardiopatici. I sintomi tipici comprendono vertigini, cefalea acuta, nausea, ronzii auricolari e cardiopalmo. Un'ora di esposizione a concentrazioni dello 0,1% nell'aria inspirata causa una concentrazione di carbossiemoglobina pari al 50-80%, che produrrà coma, convulsioni, insufficienza respiratoria e morte. L'inalazione di concentrazioni maggiori di CO satura l'emoglobina così rapidamente che la perdita della coscienza può avvenire improvvisamente e senza segni premonitori. Quando invece l'intossicazione è più graduale, il soggetto può accusare una diminuita resistenza alla fatica, dispnea da sforzo o addirittura a riposo.

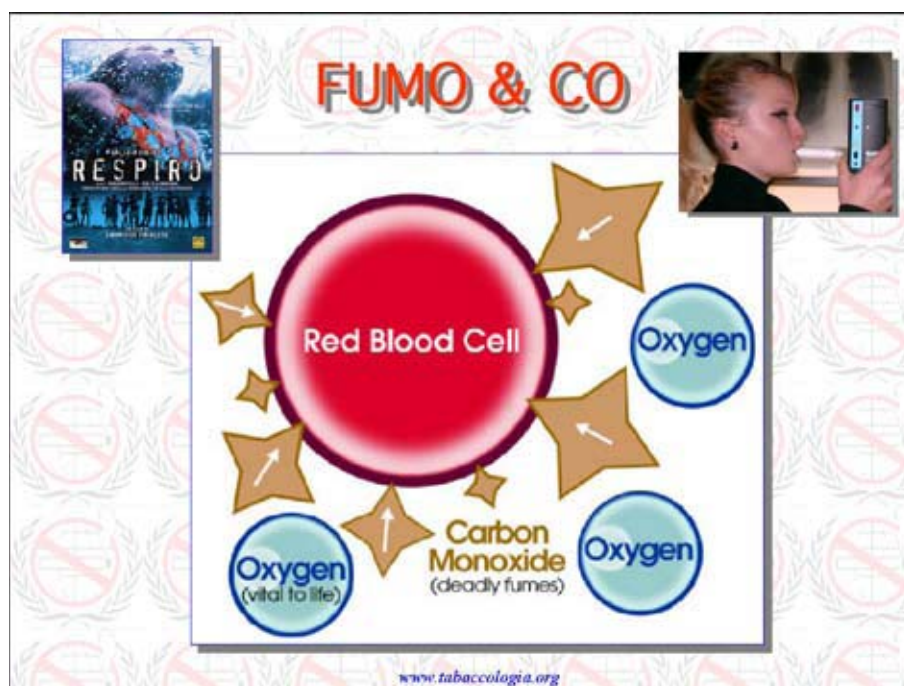
Danni cardiovascolari: La maggiore evidenza di effetti nocivi da basse concentrazioni di HbCO è collegata agli effetti sul sistema cardiovascolare. È stato dimostrato in modo significativo che incrementi di HbCO di solo il 2% accelerano, in pazienti con angina, la comparsa del dolore anginoso durante esercizio submassimale.¹⁸ I tessuti più sensibili agli effetti tossici del CO sono quelli con le più alte richieste energetiche, cioè il tessuto nervoso e il miocardio, e questo spiega come i problemi cardiaci, neurologici e psichiatrici siano manifestazioni cliniche comuni dell'intossicazione, sia



acuta che cronica, da CO.^{19,20,21} L'ipossiemia, che la presenza di carbossiemoglobina determina, è particolarmente dannosa a livello del miocardio, dove in condizioni normali il 60-70% dell'O₂ viene estratto dal sangue nel circolo coronarico, contro una media del 25% nella maggioranza degli altri tessuti.²² Un basso livello di carbossiemoglobina, fra il 2,4 e 4,3%, è già in grado di produrre una riduzione della capacità lavorativa. I soggetti maggiormente a rischio durante esposizione al CO sono quindi i pazienti con insufficienza coronarica e patologie cerebrovascolari, poiché la malattia si aggrava in presenza di livelli di carbossiemoglobina fra il 3,6 e il 4,5%.¹⁹

Nei fumatori la funzionalità delle arterie coronarie è compromessa non solo per l'azione della nicotina, che causa vasocostrizione coronarica e lesioni aterosclerotiche dell'endotelio, ma anche a causa del CO e della formazione di carbossiemoglobina, che determinano una riduzione dell'apporto di ossigeno al miocardio. In questi pazienti livelli di carbossiemoglobina fra il 10 e il 30% possono causare oltre al mal di testa, vertigini, debolezza, nausea, confusione, disorientamento e disturbi della vista, anche aggravamento della cardiopatia di base. Livelli superiori al 50% producono, come già ricordato, convulsioni, coma e arresto cardiorespiratorio.⁸

Gli effetti a lungo termine del CO a basse dosi sul sistema cardiovascolare e respiratorio, come avviene nel fumatore di tabacco, non sono ancora ben conosciuti. Un recente studio norvegese di Sorhaug S. e Collaboratori²³ ha dimostrato che croniche inalazioni di CO su ratti esposti inducono un aumento di peso del ventricolo destro del 20% (p=0.001) ed un aumento del ventricolo



sinistro e del setto interventricolare del 14% ($p < 0.001$). L'esame istologico del miocardio non ha rivelato segni di lesioni cicatriziali. Inoltre nei ratti esposti non sono state evidenziate lesioni aterosclerotiche a carico dell'aorta e delle femorali né lesioni carcinogene. Tumori spontanei non CO-correlati sono stati evidenziati nel 29% degli animali esposti e nel 28% dei controlli. Da questo studio si evince che, verosimilmente, prolungate basse dosi di CO non intervengono nella genesi diretta delle malattie respiratorie associate al fumo di tabacco, mentre a livello cardiaco intervengono come causa di ipertrofia miocardica ma non di aterosclerosi. Già uno studio del 2001 di Zevin S. e Collaboratori²⁴ dello Shaare Zedek Medical Center di Gerusalemme, avevano dimostrato, su pazienti fumatori e non, che il CO somministrato a basse dosi e per lungo tempo come avviene nel fumatore di tabacco, non determina effetti sulla pressione arteriosa sistemica, sulle catecolamine plasmatiche, sull'aggregazione piastrinica né sulla Proteina C-Reattiva (PCR). È evidente che l'effetto cronotropo a breve termine, l'attivazione adrenergica, l'aumentata aggregazione piastrinica e della PCR nei fumatori sani sono dovuti ad altri componenti della miscela del fumo di tabacco, diversi dal CO.

Danni in gravidanza: Numerosi studi hanno inequivocabilmente dimostrato che il fumo in gravidanza può portare degli effetti dannosi, sia per la madre che per il feto. Il substrato fisiopatologico risiede nel fatto che attraverso il filtro placentare passano gran parte delle sostanze del fumo inalato dalla madre sia in maniera attiva che passiva. Particolarmente dannose si sono rivelate: la nicotina, il CO e le sostanze cancerogene. La nicotina, quando la madre fuma, determina una vasocostrizione placentare seguita da ipoossigenazione fetale, da tachicardia compensatoria e da un aumento dell'ematocrito fetale. I globuli rossi a loro volta sono scarsamente ossigenati per la presenza del CO, che non viene trattenuto dal filtro di sigaretta né dalla barriera placentare. Pertanto il CO, comporta rischi elevati oltre che per la madre anche per il feto, aumentando il rischio di complicanze, alterazioni dello sviluppo fetale, lesioni cerebrali da anossia e morte fetale.^{25,26}

RUOLO DEL CO COME MARCATORE DEL TABAGISMO

Il livello di carbossiemoglobina nel sangue può essere determinato direttamente tramite l'analisi del sangue, col rilevamento dell'HbCO, o misurando il CO espirato. Per quanto riguarda

quest'ultima metodica, gli strumenti attualmente in commercio forniscono il valore del CO in parti per milione (ppm) che può essere facilmente convertito in percentuale di carbossiemoglobina.²⁷ Ad esempio, se il valore di CO esalato è pari a 30 ppm, ciò significa che il 5% dei globuli rossi veicola CO.

Nelle persone che non fumano la concentrazione di carbossiemoglobina è compresa tra lo 0,3 e lo 0,7%. Nei fumatori la concentrazione media di HbCO è del 4%, riflettendo l'assorbimento del CO col fumo inalato.²⁸ Il valore ottenuto non indica esattamente il numero di sigarette fumate, ma fornisce una stima della quantità di fumo inalato. Questo tipo di misurazione si configura quindi come uno strumento utile nel follow-up dei programmi per la cessazione del fumo. In fisiopatologia respiratoria l'analizzatore di CO andrebbe regolarmente utilizzato nell'esecuzione del Test di diffusione alveolo-capillare del CO (DLCO) e dell'emogasanalisi arteriosa. Di grande utilità può essere inoltre la misurazione del CO anche nella gestione dei pazienti in ossigenoterapia domiciliare a lungo termine, sia per ragioni etiche che legali (rischio incendio in caso di utilizzo di ossigeno liquido). Nella forma di HbCO il CO ha una emivita di circa 5-6 ore^{29,30} e può rimanere nel sangue anche per più di 24 ore. Ciò può dipendere da numerosi fattori come il sesso, l'attività fisica e il tipo di ventilazione.^{31,32,33} Il valore ottenuto con gli analizzatori di CO varia tuttavia anche in base al tempo trascorso dall'ultima volta che si è fumato. Sebbene una certa esposizione sia presente nella normale vita di tutti i giorni, dovuta ad inquinamento ambientale esterno, a fumo passivo e a esposizione occupazionale, tuttavia la maggior causa degli alti livelli di CO è rappresentata dal fumo attivo di tabacco.³⁴ Strumenti più sofisticati consentono di effettuare misurazioni fino ad un massimo di 200 ppm per applicazioni quali la diagnosi di avvelenamento da CO ed il monitoraggio delle concentrazioni di CO nell'ambiente. Vari studi supportano la forte evidenza che la misurazione del monossido di carbonio nel respiro fornisce un immediato, non invasivo, semplice ed efficace metodo di conferma dello

status di paziente fumatore.^{35,36,37,38} Tale strumento si dimostra inoltre molto sensibile, come riportato da un recente studio effettuato dall'Università di Elazig, nell'est della Turchia, su una popolazione di 243 fumatori "sani", 55 non-fumatori sani e 24 fumatori passivi. Lo studio ha dimostrato una stretta correlazione tra i livelli di CO esalato (misurato con un apparecchio portatile), il numero di sigarette fumate al giorno e la durata in anni dell'abitudine tabagica. I livelli di CO esalato erano inoltre superiori nei fumatori passivi rispetto ai non fumatori, anche se la differenza non raggiungeva la significatività statistica. Secondo questo studio, un livello di CO esalato pari a 6,5 ppm si è dimostrato il migliore cut-off tra fumatori e non-fumatori sani, con una sensibilità del 90% ed una specificità dell'83%. Il valore medio misurato nei fumatori passivi si attestava a 5,20 ppm.³⁵ Un recente studio di Middleton (University of Sheffield-UK) e Morice (University of Hull-UK) ha confermato come il rilevamento del CO nell'esprium sia un ottimo strumento per determinare l'abitudine al fumo nei centri di cessazione del fumo. In questo studio, che si componeva di 41 pazienti fumatori e 24 controlli, sani non fumatori, il livello medio di CO espirato era di 17,4 ppm per i fumatori e dell'1,8 ppm per i non fumatori ($p < 0,001$). Un CO di 6 ppm è stato individuato come cut-off, con una selettività del 96% e una sensibilità del 94% per i fumatori. Pertanto letture > 6 ppm sono fortemente sugge-

stive che un paziente in disassuefazione sia ancora fumatore.³⁶

Per Jorenby³⁹ e Tonstad⁴⁰ invece il cut-off tra non fumatore e fumatore è stato individuato a 10 ppm. Questo valore è sicuramente discutibile soprattutto alla luce del recente lavoro di Pearce⁴¹ che concludeva un'analisi su 1.500 persone rilevando che "...un cut-off di 8 ppm identifica solo l'80% dei fumatori dichiarati, ...". Una recente indagine di Cropsey⁴² identifica in 3 ppm di CO il cut-off ottimale con il 98,1% di sensibilità ed il 95,8 di specificità. Pertanto risulta evidente che il cut-off di 10 ppm adottato da Jorenby rischia di includere tra i non fumatori un 20% di fumatori. Chatkin e collaboratori, infine, hanno dimostrato che nei pazienti fumatori già affetti da broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO) la soglia comunemente usata per il CO esalato potrebbe non essere appropriata nei soggetti con FEV1 $< 50\%$, nei quali il coefficiente di correlazione con i livelli urinari di cotinina passava da 0,50 a 0,22, rispetto ai soggetti con FEV1 $> 50\%$.^{43,30}

CONCLUSIONI

Questa rassegna ha messo in evidenza i pericoli per la salute legati al CO contenuto nel fumo di sigaretta. Dato che anche i fumatori passivi sono esposti a concentrazioni potenzialmente pericolose di CO, è necessario che i sanitari, oltre a incoraggiare con fermezza la cessazione dal fumo, scorragino l'abitudine di fumare in casa. Sebbene l'azione

di basse dosi di CO per lungo tempo nei fumatori sani non influenzi la pressione arteriosa, l'aggregazione piastrinica, l'incremento di catecolamine, nè l'aumento della PCR, tuttavia essa assume, per la sua elevata affinità per l'emoglobina e per la capacità di determinare ipertrofia ventricolare destra e sinistra, un ruolo molto importante nei fumatori con patologie cardiovascolari e respiratorie conclamate. In ambito pneumologico la valutazione del monossido di Carbonio (CO) può risultare di estrema importanza soprattutto in alcune tecniche di fisiopatologia respiratoria con possibili risvolti terapeutici (ossigenoterapia domiciliare a lungo termine e test di diffusione alveolocapillare del CO) e, non ultimo, etico-legali (rischio incendi). Ma è in particolare in ambito terapeutico che la misurazione del CO nell'esprium può essere di grande importanza sia per il paziente, che può toccare con mano come l'astinenza faccia precipitare l'intossicazione da CO migliorando lo stato della sua ossigenazione (HbCO), con maggiore compliance al percorso terapeutico, sia per l'operatore sanitario che, verificando passo passo l'adesione del paziente al programma di trattamento, può modulare al meglio l'intervento terapeutico. Pertanto è essenziale, a nostro avviso, che ogni Centro per la Terapia del Tabagismo si doti di un analizzatore di CO. ■

Disclosure: gli Autori non dichiarano alcun conflitto di interessi.

Bibliografia

- Hawley GG. The Condensed Chemical Dictionary, 9th ed, Hawley, Van Nostrand Reinhold, New York, 1977.
- U.S. Environmental Protection Agency: www.epa.gov/iaq/schools/tfs/guidee.html
- Chaouachi K. Presentazione del narghilé e del suo uso. Tabaccologia 2005; 1: 39-47.
- Zahran F, Yousef AA, Baig MHA. A study of carboxyhaemoglobin levels of cigarette and sheesha smokers in Saudi Arabia. Am Journal of Public Health 1982; 72: 722-724.
- Zahran FM, Ardawi MSM, Al-Fayez SF. Carboxyhaemoglobin concentrations in smokers of sheesha and cigarettes in Saudi Arabia. BMJ 1985; 291: 1768-1770.
- Sajid KM, Akther M, Malik GQ. Carbon monoxide fractions in cigarette and hookah. J Pak Food and Chemical Toxicology 2005; 43: 655-661.
- Shihadeh A, Saleh R. Polycyclic aromatic hydrocarbons, carbonmonoxide, "tar", and nicotine in the mainstream smoke aerosol of the narghile water pipe. Food Chem Toxicol 2005; 43: 655-661.
- Crapo JD. Danno polmonare da sostanze fisiche, chimiche e da aspirazione. In: Cecil, Trattato di Medicina interna, Piccin Nuova Libreria, Padova 1991.
- Monossido di carbonio intestinale. http://mayoresearch.mayo.edu/mayo/research/gi_phys_lab/carbon_monoxide.cfm
- Crofton J, Douglas A. Malattie dell'apparato respiratorio. McGraw-Hill Libri Italia, IV ed., Milano, 1991.
- Piantadosi CA. Carbon monoxide, oxygen transport, and oxygen metabolism. Journal of Hyperbaric Medicine 1987; 2: 27-44.
- Goldbaum LR, Ramirez RG, Absalon KG. What is the mechanism of carbon monoxide toxicity? Aviat Space Environ Med 1975; 46: 1289-1291.
- Committee on Medical and Biologic Effects of Environmental Pollutants. Carbon Monoxide. National Academy of Sciences, Washington DC, 1977.
- Somogyi E, Balogh I, Rubanyi G, Sotonyi P, Szegedi L. New findings concerning the pathogenesis of acute carbon monoxide (CO) poisoning. Am J Forensic Med Pathol 1981; 2: 31-39.
- Jusko WJ. Role of tobacco smoking in pharmacokinetics. Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics 1978; 6: 7-39.

16. Horvath SM, Dahms TE, O'Hanlon JF. Carbon monoxide and human vigilance. Arch Environ Health 1972; 23: 343-347.
17. Ekblom B, Huot B. Response of submaximal and maximal exercise at different levels of carboxyhemoglobin. Acta Physiol Scand, 1972; 86: 474-482.
18. Aronow WS, Isbell MW. Carbon monoxide effect on exercise induced angina pectoris. Ann Intern Med 1973; 79: 392-395.
19. Dwyer EM Jr, Turino MG. Carbon Monoxide and cardiovascular disease. N Engl J Med 1989; 321: 1474-1475.
20. Norkool DM, Kirkpatrick JN. Treatment of acute carbon monoxide poisoning with hyperbaric oxygen: a review of 115 cases. Ann Emerg Med 1985; 14: 1168-1171.
21. Smith JS, Brandon S. Morbidity from acute carbon monoxide poisoning at three-year follow-up. Br Med J 1973; 1: 318-321.
22. Comroe JH. The transport of oxygen by blood. In: Physiology of Respiration., 2nd ed, Year book medical publishers Inc, Chicago, 1974.
23. Sorhaug S, Steinsham S, Nilsen OG, Waldum HL. Chronic inhalation of carbon monoxide: Effects on the respiratory and cardiovascular system at doses corresponding to tobacco smoking. Toxicology 2006; 228: 280-290.
24. Zevin S, Saunders S, Gourlay SG, Jacob P, Benowitz NL. Cardiovascular effects of carbon monoxide and cigarette smoking. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 1633-1638.
25. Zagà V, Enea D: Il fumo in gravidanza può avere anche effetto teratogeno. Prevenzione Respiratoria 2001; 2: 24-28.
26. Roquer JM, Figueras J, Bonet F, Jimenez R. Influence on fetal growth of exposure to tobacco smoke during pregnancy. Acta Paediatr 1995; 84: 118-121.
27. Jones RH, Ellicott MF, Cadigan JB, Gaensler EA. The relationship between alveolar and blood carbon monoxide concentrations during breathholding. J Lab Clin Med 1958; 51: 553-564.
28. Monóxido de carbono: http://www.tabaquismo.freehosting.net/monoxido_de_carbono.htm
29. Peterson JE, Stewart RD. Absorption and elimination of carbon monoxide by inactive young men. Arch Environ Health 1970; 21: 165-171
30. Crowley TJ, Andrews AE, Cheney J, et al. Carbon monoxide assessment of smoking in chronic obstructive pulmonary disease. Addict Behav, 1989; 14: 493-502
31. Deller A, Stenz R, Forstner K, et al. The elimination of carboxyhaemoglobin: gender specific and circadian effects. Int J Tuberc Lung Dis 1992; 19: 121-126
32. Jourard R, Chiron M, Vidon R, et al. Mathematical models of the uptake of carbon monoxide on hemoglobin at low carbon monoxide levels. Environ Health Perspect 1981; 411: 277-289
33. Vesley A, Takeuchi A, Rucker J, et al. Effect of ventilation on carbon monoxide clearance in humans [abstract]. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: A767
34. Jarvis MJ, Tunstall-Pedoe H, Feyerabend C, et al. Biochemical markers of smoke absorption and self-reported exposure to passive smoking. J Epidemiol Community Health 1984; 38: 335-339
35. Devenci SE, Devenci F, Acik Y, Ozan T. The measurement of exhaled carbon monoxide in healthy smokers and non-smokers. Respir Med 2004; 98: 551-556
36. Middleton ET, Morice AH. Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit. Chest 2000; 117: 758-763
37. Jarvis MJ, Belcher M, Vesey C, et al. Low cost carbon monoxide monitors in smoking assessment. Thorax 1986; 41: 886-887
38. Wald NJ, Idle M, Boreham J, et al. Carbon monoxide in breath in relation to smoking and carboxyhaemoglobin levels. Thorax 1981; 36: 366-369
39. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. N Engl J Med 1999; 340: 685-691
40. Tonstad S, et al. Effect of Maintenance Therapy With Varenicline on Smoking Cessation. JAMA 2006; 296: 64-71
41. Pearce MS, Hayes L. Self-reported smoking status and exhaled carbon monoxide: results from two populations-based epidemiologic studies in the North England. Chest 2005; 128: 1233-1238.
42. Cropsey KL, Eldridge GD, Weaver MF, et al. Exhaled carbon monoxide levels in self-reported smokers and non smokers in prison. Nicotine Tob Res 2006; 8: 653-659
43. Chatkin JM, Abreu CM, Blanco DC, et al. Exhaled carbon monoxide as a marker of tobacco exposure: is it possible to use the same parameters in COPD patients? Proceedings of the 16th Congress of the European Respiratory Society: P2305.
44. Ronald F, Coburn MD. Endogenous carbon monoxide production. N Engl J Med 1970; 282: 207-209.
45. Hovarth, I, Loukides, S, Wodehouse, T, et al. Increased levels of exhaled carbon monoxide in bronchiectasis: a new marker of oxidative stress. Thorax 1998; 53:867-870.
46. Zayasu, K, Sekizawa, K, Okinaga, S, et al Increased carbon monoxide in the exhaled air of asthmatic patients. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156,1140-1143.
47. Hovarth, I, Loukides, S, Wodehouse, T, et al. Nitric oxide and carbon monoxide in the exhaled air of patients with primary ciliary dyskinesia. Eur Respir J 1998; 12 (suppl 28): 347.
48. Crowley, TJ, Andrews, AE, Cheney, J, et al. Carbon monoxide assessment of smoking in chronic obstructive pulmonary disease. Addict Behav 1989; 14: 493-502.

Baudelaire, lo struzzo metafisico

