

Relación entre la exposición al humo del tabaco y las concentraciones de carboxihemoglobina y hemoglobina

L. Puente-Maestu, N. Bazonza, M.C. Pérez, J.M. Ruiz de Oña, J.L. Rodríguez Hermosa y E. Tatay

Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

Para determinar los intervalos de predicción del porcentaje de hemoglobina ligada a monóxido de carbono (CO-Hb) en los no fumadores y los fumadores pasivos y obtener una ecuación de la CO-Hb en función del número de cigarrillos fumados, estudiamos a 233 pacientes ambulatorios enviados para gasometría arterial a un hospital universitario de un área urbana. No se incluyó a aquellos sujetos que estuviesen recibiendo cualquier modalidad de oxigenoterapia o hubiesen estado ingresados en los 2 meses previos. Se les clasificó en: *a)* no fumadores (57); *b)* fumadores pasivos (54); *c)* fumadores de < 11 cigarrillos (22); *d)* fumadores de 11-20 cigarrillos (41); *e)* fumadores de 21-40 cigarrillos (44), y *f)* fumadores de > 40 cigarrillos (15). A todos se les realizó un cuestionario sobre la exposición al humo del tabaco y a otras fuentes de CO, gasometría y cooximetría. La media de la CO-Hb en los no fumadores y los intervalos de predicción del 95% fueron del 1,53% (0,78-1,85%) y en los fumadores pasivos del 2,59% (1,89-3,29%). La relación lineal que mejor ajustaba, era: $CO-Hb = 0,153 \times \text{número de cigarrillos} + 1,1$ exposición a otras fuentes (1 o 0) + 1,39 (0,84 DE)%. La Hb sanguínea fue significativamente mayor en los dos grupos de fumadores de > 21 cigarrillos que en los otros grupos. Concluimos que en los sujetos no fumadores, no expuestos a otras fuentes de CO, el límite superior del intervalo de predicción es del 1,9%. Los fumadores pasivos tienen concentraciones significativamente más altas de CO-Hb que los no fumadores, y los fumadores más intensos tienen policitemia.

Palabras clave: Carboxihemoglobina. Tabaquismo. Monóxido de carbono.

(Arch Bronconeumol 1998; 34: 339-443)

Introducción

El monóxido de carbono (CO) es un producto de la combustión incompleta de materia orgánica. Compite con el oxígeno (O₂) por los mismos puntos de unión a las moléculas de hemoglobina (Hb), formando carboxihemoglobina. Sin embargo, debido a que la afinidad

Relation between tobacco smoke exposure and carboxyhemoglobin and hemoglobin levels

To determine the carboxyhemoglobin (CO-Hb) predictive intervals in active and passive smokers and to obtain an equation expressing the relation of CO-Hb to number of cigarettes smoked, we studied 233 outpatients referred to an urban university hospital for arterial gas measurement. Patients were excluded if they were receiving oxygen therapy or had been hospitalized in the two months before the study. The patients were classified as non smokers (57), passive smokers (54), smokers of less than 11 cigarettes (22), smokers of 11 to 20 (41) smokers of 21 to 40 (44) and smokers of over 40 (15). All patients answered a questionnaire on exposure to tobacco smoke or other sources of CO. Blood gases and co-oximetry were measured in all patients. Mean CO-Hb and 95% confidence intervals were 1.53% (0.78-1.85%) in smokers and 2.59% (1.89-3.29%) in passive smokers. The linear equation that best expressed the relationship was $CO-Hb = 0.153 \times \text{number of cigarettes} + 1.1$ exposure to other sources (1 or 0) + 1.39 (SD 0.84)%. Hemoglobin level was significantly higher in the two groups smoking more than 21 cigarettes. We conclude that the predictive intervals is 1.9% in non smokers who are not exposed to other sources of CO. Passive smokers have significantly higher levels of CO-Hb than non smokers. Heavy smokers have polycythemia.

Key words: Carboxyhemoglobin. Tobacco. Carbon monoxide.

del CO por la Hb es 210 veces mayor que la del O₂, concentraciones bajas de CO pueden bloquear numerosos puntos de unión del O₂ con la Hb¹. Una vez formada, la vida media de la carboxihemoglobina respirando aire es de aproximadamente 6 h².

La determinación en la sangre arterial del porcentaje de Hb ligada a CO (CO-Hb) es de utilidad en varias situaciones de la práctica médica. La intoxicación por CO es una causa frecuente de envenenamiento asociada a una mortalidad no despreciable³. Concentraciones modestas de CO, como las que se encuentran en los fuma-

Correspondencia: Dr. L. Puente-Maestu. Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Doctor Ezquerdo, 47. 28007 Madrid.

Recibido: 20-10-97; aceptado para su publicación: 14-4-98.

TABLA I
Edad, sexo y tamaño de las diferentes categorías

	Número (%)	Edad (años)	Porcentaje de varones
No fumadores	57 (24,5)	65,5 (11,1)	67,4
Fumadores pasivos	54 (23)	63,1 (8,9)	84,2
< 11 cigarrillos	22 (9,5)	54,0 (17,1)	60,0
11-20 cigarrillos	41 (17)	54,1 (17,3)	45,5
21-40 cigarrillos	44 (19)	54,3 (11,7)	92,0
> 40 cigarrillos	15 (6,5)	56,8 (5,1)	87,5
Todos	233	60,4 (12,7)	167 (72)
		Intervalo (22-85)	

Esta tabla demuestra el número de sujetos en cada grupo (entre paréntesis la proporción sobre el total), así como la edad (media con desviación estándar entre paréntesis) y el porcentaje de varones.

dores o en exposiciones profesionales, se han relacionado con una disminución de la capacidad de esfuerzo⁴, arritmias cardíacas⁵ y angina de pecho⁶. En la interpretación de las gasometrías arteriales⁷ y el test de difusión de CO⁸, se debe tener en cuenta la posibilidad de concentraciones aumentadas de CO-Hb. Finalmente, como el CO se inhala en la fase gaseosa del humo del tabaco, la CO-Hb se puede usar como marcador de la exposición al tabaco.

A pesar del interés clínico en determinar la CO-Hb, el intervalo de predicción para los no fumadores y los fumadores varía ampliamente de institución a institución⁹.

Los objetivos de este estudio fueron definir intervalos de referencia de la CO-Hb en los no fumadores y los fumadores pasivos y definir una ecuación que permita calcular intervalos de predicción de la proporción de carboxihemoglobinemia en la sangre en función de la exposición al humo del tabaco, y que podría ser usada en situaciones clínicas en las que no se disponga de determinaciones de CO-Hb.

Sujetos y métodos

El presente estudio se diseñó como un estudio transversal. Se realizó en un hospital terciario universitario. Los sujetos fueron enrolados consecutivamente de entre los enviados a nuestro laboratorio por médicos no involucrados en el estudio para gasometría arterial en el período que va de enero a junio de 1996, hasta que se alcanzó el tamaño de muestra propuesto, calculado para encontrar diferencias medias del 1% entre los no fumadores y los fumadores pasivos con un poder estadístico de 0,1 y una variabilidad del 1,2%, que habíamos encontrado en un estudio piloto previo. No se incluyeron pacientes que estuviesen recibiendo terapia con O₂ de cualquier clase o que hubiesen estado ingresados en el hospital en los 2 meses previos.

Tras ser informados de los propósitos del estudio y firmar un consentimiento informado, los sujetos contestaron un breve cuestionario sobre lo siguiente: *a)* edad; *b)* sexo; *c)* ocupación; *d)* número de cigarrillos fumados por día en los últimos 15 días; *e)* número de horas pasadas en la misma habitación que otros fumadores en los últimos 15 días, y *f)* si tenían aparatos de combustión de carbón, gasóleo o gas en casa o en la oficina, incluyendo motores de explosión, que se recogió como una variable dicotómica: expuestos = 1 o no expuestos a otras fuentes de CO = 0.

A continuación del cuestionario, se extrajeron de forma anaerobia 4 ml de sangre de la arteria radial. La sangre se analizó inmediatamente por duplicado con un analizador de gases de electrodos IL 1306 (Instrumentation Laboratories, Lexington, MA, EE.UU.) y un coximetro IL 482 (Instrumentation Laboratories, Lexington, MA, EE.UU.), que mide mediante espectrometría la concentración de Hb en la sangre, la cantidad de Hb oxidada u oxihemoglobinemia (O₂Hb) y la CO-Hb. La presión barométrica media en nuestro laboratorio a lo largo del estudio fue de 703 mmHg. De la presión arterial de O₂, dióxido de carbono y pH, se calculó la saturación de O₂ (SatO₂), asumiendo una temperatura sanguínea de 37 °C¹⁰.

Se clasificó a los pacientes de acuerdo con su exposición al humo del tabaco en los siguientes grupos: *a)* no fumadores y no fumadores pasivos; *b)* fumadores pasivos; no fumadores que en los 15 días previos pasaron más de 2 h al día, al menos 5 días por semana, en la misma habitación donde había gente fumando; *c)* fumadores de menos de 11 cigarrillos al día; *d)* fumadores entre 11 y 20 cigarrillos al día; *e)* fumadores entre 21 y 40 cigarrillos al día, y *f)* fumadores de más de 40 cigarrillos al día. Todos referidos a los 15 días previos.

Los resultados se expresan como media y desviación estándar (DE), a menos que se especifique de otra manera. Los valores empleados son la media de un par de mediciones consecutivas, como se ha indicado. Las diferencias medias entre todas las categorías se compararon mediante ANOVA. Los contrastes de las medias entre pares de categorías se realizaron mediante el test t, considerando como significativa una probabilidad de menos de 0,05/6 categorías o 0,0083 (corrección de Bonferroni). La regresión lineal se analizó por el método de mínimos cuadrados y la correlación lineal se buscó con el coeficiente de correlación de Pearson (r). Las correlaciones se presentan con su error estándar (EE) para comparaciones con r = 0. Los intervalos de predicción para los no fumadores y los fumadores pasivos se calcularon como la media más 1,96 la DE. Los cálculos de medias ajustadas se hicieron mediante un modelo de regresión lineal múltiple. El análisis estadístico se realizó mediante un programa estadístico comercial¹¹.

Resultados

Sólo 7 sujetos que cumplían los criterios de inclusión se negaron a participar en el estudio, y cuatro de éstos eran fumadores. La edad, el sexo y las frecuencias absolutas y relativas por categorías se presentan en la tabla I. Se observan diferencias significativas en la edad entre los fumadores (54 [DE 15] años) y los no fumadores (63 [DE 9] años), p = 0,003.

Las medias de la CO-Hb fueron significativamente diferentes entre los distintos grupos (tabla II). Aunque las concentraciones medias de CO-Hb eran aproximadamente un 1% mayores en los pacientes con exposición a otras fuentes de CO, la significación de la diferencia entre las medias varió muy poco cuando se ajustó para esta variable. El intervalo de predicción con el 95% de confianza para la CO-Hb en los no fumadores osciló entre el 0,78 y el 1,85% y en los fumadores pasivos entre el 1,89 y el 3,29%. Usando una CO-Hb > 1,89% como criterio para separar a los fumadores de los fumadores pasivos entre los sujetos sin sistema de calefacción de combustión en casa, la sensibilidad y la especificidad fueron del 100%.

Se observó una fuerte relación lineal entre el número de cigarrillos declarados y la CO-Hb en los no fumadores (fig. 1, panel superior). En el conjunto de todos los sujetos (fig. 1, panel inferior), el análisis de regresión lineal múltiple demostró que, de entre las demás variables medidas, tan sólo la exposición a otras fuentes de CO añadía una correlación pequeña (r parcial de 0,15; $p = 0,06$) a la relación entre exposición declarada al humo del tabaco y la CO-Hb (fig. 1, panel superior). Ambas variables explicaban en conjunto el 98% de la variancia de la CO-Hb. La ecuación de predicción que mejor ajustó a los datos fue: $\text{CO-Hb} = 0,152 \times \text{número de cigarrillos declarado} + 1,1 \times \text{exposición a otras fuentes} + 1,36$ (0,84 DE)%.

Encontramos un aumento significativo de la Hb en los dos grupos de fumadores más intensos (21-40 y > 40 cigarrillos) comparados con los demás; en la tabla III se indica con claridad este hallazgo. Se halló una correlación moderada entre las concentraciones sanguíneas de Hb y CO-Hb ($r = 0,52$ [0,07 EE]; $p < 0,001$). El análisis de regresión lineal múltiple demostró que de entre todas las variables estudiadas el sexo era el único factor que añadía correlación significativa (r parcial de 0,29; $p < 0,01$). La suma de ambos factores daba un coeficiente de correlación de 0,81, explicando el 66% de la variabilidad en la Hb. Por otra parte, ambos grupos de fumadores más intensos tenían unas concentraciones arteriales de O_2Hb inferiores al 89% y significativamente inferiores que los otros grupos ($p = 0,007$ y $p = 0,003$; comparando respectivamente los grupos de 21-40 cigarrillos y de > 40 cigarrillos con el grupo de 11-20 cigarrillos por día). Podemos observar en la tabla III que, sin embargo, el contenido arterial de O_2 no se ve afectado debido a la existencia de una policitemia compensadora.

La diferencia entre la SatO_2 y la O_2Hb demostró una fuerte relación lineal con el número de cigarrillos fumados ($r = 0,85$ [0,04 EE]; $p < 0,001$). En la figura 2, podemos observar la ecuación lineal que relaciona la diferencia entre la saturación calculada y la medida con la exposición al tabaco.

Discusión

En resumen, encontramos que el intervalo de predicción de la CO-Hb en los no fumadores es del 0,78-1,85%

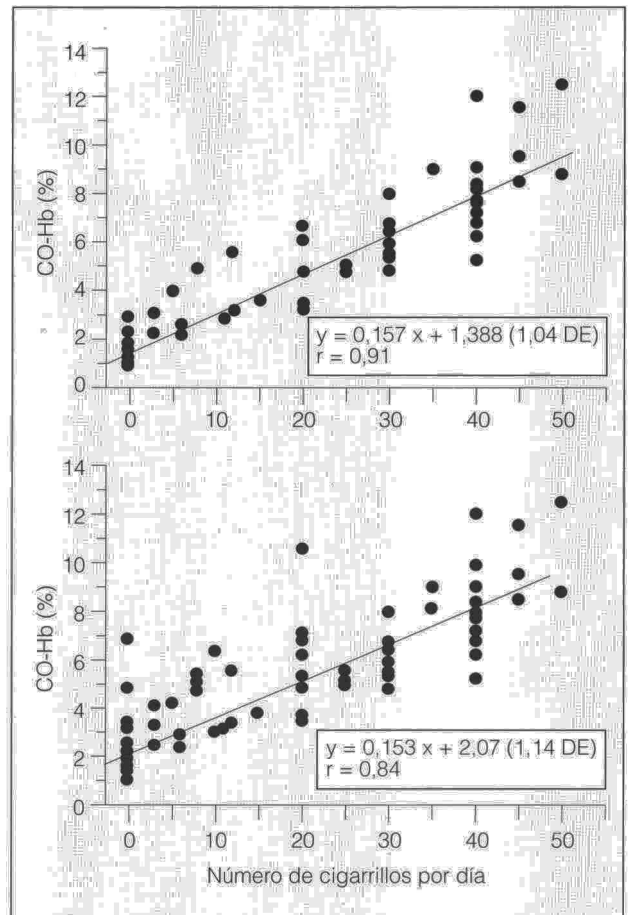


Fig. 1. Efecto que la exposición al tabaco, medida como número de cigarrillos por día declarados, tiene sobre la carboxihemoglobinemia (CO-Hb). La relación es ligeramente diferente cuando consideramos a los expuestos solamente al tabaco (panel superior) que cuando incluimos a todos los sujetos (panel inferior).

y en los fumadores pasivos del 1,89-3,29%, cuando no tenían otra fuente de exposición declarada en su domicilio.

La ecuación $\text{CO-Hb} = 0,152 \times \text{número de cigarrillos declarado} + 1,1 \times \text{exposición a otras fuentes} + 1,36$ (0,84 DE)% predice el porcentaje de carboxihemoglobinemia en función de los cigarrillos fumados por día los

TABLA II
Diferencias en carboxihemoglobina

	CO-Hb (%)					p
	Expuestos a otras fuentes de CO		No expuestos a otras fuentes de CO		Todos, media (DE)	
	n ₁	Media (DE)	n ₂	Media (DE)		
No fumadores	10	3,26 (1,89)	47	1,31 (0,28)	1,53 (0,47)	
Fumadores pasivos	11	3,35 (1,66)	43	2,59 (0,36)	2,77 (0,50)	< 0,0001
< 11 cigarrillos	9	4,65 (1,19)	13	3,01 (0,99)	3,68 (1,17)	< 0,0001
11-20 cigarrillos	4	6,32 (0,73)	37	4,99 (1,35)	5,12 (1,25)	< 0,0001
21-40 cigarrillos	8	7,90 (1,88)	36	6,82 (1,05)	6,98 (1,19)	< 0,0001
> 40 cigarrillos	3	11,85 (0,64)	12	9,62 (1,59)	10,18 (1,61)	< 0,0001

Esta tabla demuestra la carboxihemoglobinemia (CO-Hb) en la sangre arterial como porcentaje de la hemoglobina total en los diferentes grupos. Se observa cómo las concentraciones medias aumentan con el consumo de cigarrillos. n₁: número de pacientes en el grupo de expuestos a otras fuentes de monóxido de carbono (CO). n₂: número de pacientes en el grupo no expuesto a otras fuentes de CO. DE: desviación estándar.

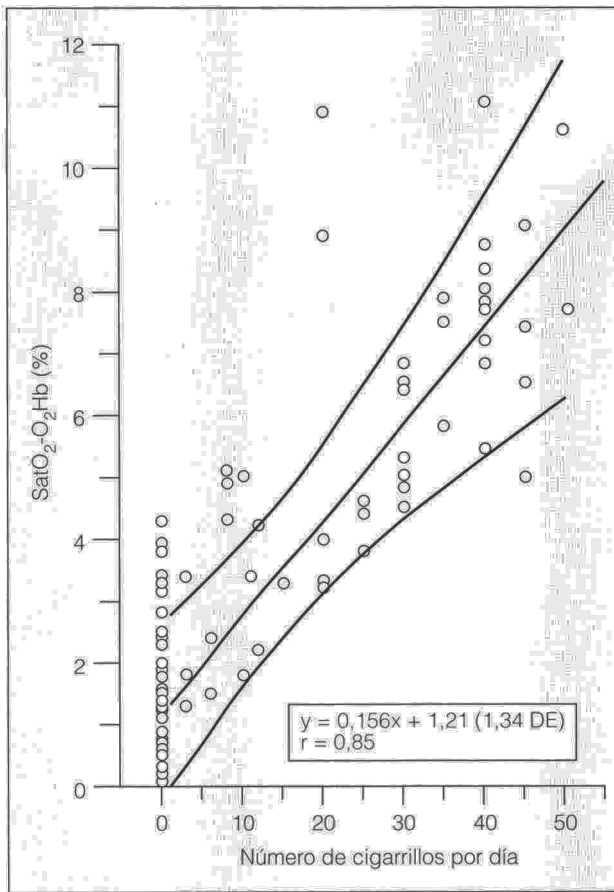


Fig. 2. Ecuación lineal de predicción de la diferencia entre la saturación calculada (SatO₂) y la oxihemoglobina medida (O₂Hb) en función de la exposición al tabaco medida como número de cigarrillos por día declarados, con sus correspondientes intervalos de confianza. Nótese la similitud de la ecuación de la recta de regresión con la ecuación de la figura 1, panel inferior. Aunque los puntos correspondientes a los fumadores pasivos están representados, no se han utilizado para el cálculo de la recta.

últimos 15 días y de la exposición a otras fuentes de CO. Otro hallazgo del estudio es la existencia de un aumento de la Hb en los fumadores más intensos (tabla III), incluso tras el ajuste por el género.

La población estudiada ciertamente no es representativa de la población general ni de los hábitos tabáquicos de la población atendida por nuestro hospital. Sin em-

bargo, puede considerarse como representativa del tipo de población candidata a realizarse una gasometría arterial que no esté en tratamiento con oxigenoterapia. Por otra parte, no sólo la exposición pasiva o activa al humo del tabaco o a las otras fuentes de CO preguntadas (domicilio y profesión) es un factor determinante de las concentraciones sanguíneas de CO-Hb. Por tanto, con respecto a la CO-Hb, las muestras de diferentes categorías se pueden considerar representativas de poblaciones con los mismos hábitos tabáquicos.

El cooxímetro que empleamos se basa en la espectrometría y se ha demostrado muy preciso cuando se ha comparado con la cromatografía de gases, el patrón oro de las mediciones de CO^{12,13}. Los no fumadores presentaban valores medios de CO-Hb del 1,5%, y algo menores (1,3%) entre los individuos que no estaban expuestos a otras fuentes de CO. En estos últimos, los límites del intervalo de predicción del 95% fueron del 0,78 y el 1,85%. Nuestras cifras son similares a las registradas por otros autores^{14,15}. Parte de esta CO-Hb, aproximadamente un 1%¹⁶, es de producción endógena como producto residual del catabolismo de los grupos heme¹⁷. El resto es atribuible a la contaminación del aire.

Se ha propuesto la cifra del 3% como límite superior de CO-Hb en los sujetos no fumadores⁹; sin embargo, nuestros datos indican que el 1,9% es un punto de corte más adecuado si se desea discriminar exposiciones ligeras a CO como las que ocurren en los fumadores pasivos. La importancia de identificar a los fumadores pasivos no debe ser infravalorada, ya que se ha demostrado que tienen un riesgo aumentado de enfermedades pulmonares¹⁸ y cardíacas¹⁹.

Los fumadores más intensos presentaban concentraciones sustanciales de CO-Hb (alrededor del 7% para los que fumaban entre 21 y 40 cigarrillos y el 10% para los sujetos que fumaban más de 40 pitillos). Estos pacientes presentaban una policitemia, que podría deberse a hipoxia crónica secundaria a las elevadas concentraciones de carboxihemoglobinemia que padecen estos pacientes. Apoyando esta teoría, se ha observado que fumar un cigarrillo se asocia a hipoxia subcutánea que persiste 20-50 min²⁰. Sin embargo, el diseño transversal del estudio no permite establecer conclusiones definitivas a este respecto, ya que por ejemplo se ha encontrado una relación entre el consumo de tabaco y la intensidad de trastornos respiratorios durante el sueño²¹.

TABLA III
Hemoglobina (Hb) y oxihemoglobina (O₂Hb) en las diferentes categorías

	SatO ₂ (%)	O ₂ Hb (%)	Hb (g/dl)	CaO ₂ (ml/dl)
No fumadores	92,1 (4,8)	91,3 (5,3)	13,9 (1,59)	17,2 (2,01)
Fumadores pasivos	92,3 (3,1)	90,4 (3,1)	14,4 (1,56)	17,6 (1,88)
< 11 cigarrillos	93,1 (5,1)	90,2 (4,8)	14,6 (1,07)	17,9 (1,43)
11-20 cigarrillos	94,2 (3,5)	89,9 (4,2)	14,2 (1,69)	17,3 (1,47)
21-40 cigarrillos	94,3 (2,8)	87,3 (2,9)*	15,9 (1,89)*	18,8 (2,40)*
> 40 cigarrillos	92,2 (3,9)	84,2 (3,0)*	16,0 (1,03)	18,1 (1,51)

La tabla demuestra cómo la O₂Hb, al contrario que la SatO₂ calculada, desciende con el aumento del número de cigarrillos fumados. Nótese que la hemoglobinemia es significativamente mayor en los dos grupos de fumadores más intensos que en los demás y que el contenido arterial de O₂ (CaO₂) es incluso mayor en estos pacientes. Los datos se expresan como media y desviación estándar entre paréntesis. * p < 0,0083 comparando con el grupo inmediatamente superior.

Encontramos una correlación ligera, pero significativa, entre la carboxihemoglobinemia y la exposición a otras fuentes de CO. Este hallazgo es similar al descrito en las personas expuestas profesionalmente a ambientes donde se producen combustiones incompletas²² y debe ser tenido en cuenta a la hora de valorar la carboxihemoglobina, ya que aproximadamente un 1% de la CO-Hb puede no proceder del tabaco. Naturalmente, esta cifra no es válida cuando las fuentes emanan cantidades excepcionales de CO, como puede ocurrir por ejemplo con quemadores de calefactores que funcionen defectuosamente, en incendios o en talleres donde se reparan motores y haya pobres condiciones de ventilación.

A la hora de interpretar una gasometría, solemos disponer de la saturación calculada, y por esto nos interesó estudiar la diferencia entre la saturación calculada y la O₂Hb medida. La diferencia entre ambas era proporcional a la exposición al tabaco. De hecho, la ecuación de predicción era muy similar a la que relacionaba la CO-Hb con el número de cigarrillos (fig. 2), indicando que éste es el factor principal del que depende la discrepancia y, por tanto, que podemos estimar la proporción de O₂Hb restando a la saturación calculada el porcentaje de carboxihemoglobina, que de forma aproximada viene dado por la fórmula CO-Hb = 1,4% + 1,5% × número de cigarrillos/10 + 1,1% si hay exposición a otras fuentes de CO. Esta fórmula sólo tiene en cuenta el efecto "anemizante" del CO, pero no la desviación a la izquierda de la curva de disociación^{23,24}. No obstante, consideramos que la estimación de las concentraciones de carboxihemoglobinemia puede ser de ayuda en determinadas situaciones de la práctica clínica como en la interpretación del test de difusión o las ergometrías, o en algunos casos de tratamiento agudo con O₂.

BIBLIOGRAFÍA

1. Murray JF. Carbon monoxide poisoning. En: Smith LLH, Thier SO, editores. *Pathophysiology: the biological principles of disease*. Filadelfia: WB Saunders Company, 1981; 1.040-1.041.
2. Llano AL, Raffin TA. Management of carbon monoxide poisoning. *Chest* 1990; 97: 165-169.
3. *Vital Statistics of the United States, 1988*. Hyattsville, MD: US Department of Health and Human Services, 1991; 22-25.
4. Allred EN, Bleecker ER, Chaitman BR, Dahms TE, Gottlieb SO, Hackney JD et al. Short-term effects of carbon monoxide exposure in exercise performance of subjects with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 1.426-1.432.
5. Sheps DS, Herbst MC, Hinderliter AL, Adams KF, Ekelund LG, O'Neil JJ et al. Production of arrhythmias by elevated carboxyhemoglobin in patients with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 1990; 113: 343-351.
6. Kleinman MT, Davidson DM, Vandagraff RB, Caiozzo VJ, Whittenberger JL. Effects of short-term exposure to carbon monoxide in subjects with coronary artery disease. *Arch Environ Health* 1989; 44: 361-369.
7. Siggard-Andersen O, Gøthgen IH. Oxygen parameters of arterial and mixed venous blood. —new and old. *Acta Anaesth Scand* 1995; 39: 41-46.
8. Neas LM, Schwartz J. The determinants of pulmonary diffusing capacity in a national sample of US adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 656-664.
9. Marshall MD, Kates SN, Christiani DC, Goldman RH. Are reference intervals for carboxyhemoglobin appropriate? A survey of Boston area laboratories. *Clin Chem* 1995; 41: 1.434-1.438.
10. Severinghaus JW. Measurements of blood gases: PO₂ and PCO₂. *Ann NY Acad Sci*; 148: 115-132.
11. BMDP Statistical Software. INC. Copyright 1993. Los Ángeles (California), EE.UU. 1968.
12. Verman HJ, Mahoney JJ, Van Kessel AL, Stevenson DK. Carboxyhemoglobin as measured by gas chromatography and with IL 282 and 482 co-oxymeters. *Clin Chem* 1988; 34: 2.562-2.566.
13. Mahoney JJ, Verman HJ, Stevenson DK, Van Kessel AL. Measurement of carboxyhemoglobin and total hemoglobin by five specialized spectrophotometers (CO-oxymeters) in comparison with reference methods. *Clin Chem* 1993; 39: 1.693-1.700.
14. Casan P, Miralda RM, Sanchís J. Concentración de carboxihemoglobina en una población urbana de pacientes no fumadores. *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 517-518.
15. Istvan JA, Cuninghan TW. Smoking rate, carboxyhemoglobin and body mass in the second National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II). *J Behav Med* 1992; 15: 559-572.
16. Steward RD, Barett DE, Platte LR, Stewart EB, Kalbfleisch JH, Van Iserloo B et al. Carboxyhemoglobin levels in American blood donors. *JAMA* 1975; 229: 1.187-1.195.
17. Marks GS, Nakatasu K, Brien JF. Does endogenous protoporphyrin modulate carbon monoxide formation from heme? Implication for long term potentiation, memory and cognitive function. *Can J Physiol Pharmacol* 1993; 71: 753-754.
18. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA study). *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1.221-1.228.
19. Stanton AG, Parmeley WW. Passive smoking and heart disease. *JAMA* 1995; 273: 1.047-1.053.
20. Jensen JH, Goodson WH, Hopt TW, Hunt TK. Cigarette smoking decrease tissue oxygen. *Archs Surg* 1991; 126: 1.131-1.134.
21. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep disordered breathing. *Arch Intern Med* 1994; 154: 2.219-2.224.
22. Kales SN, Pentiu F, Christiani DC. Pseudo-elevation of carboxyhemoglobin levels in fire-fighters. *J Occup Med* 1994; 36: 752-756.
23. Roughton FJ, Darling RC. The effect of carbon monoxide in the hemoglobin dissociation curve. *Am J Physiol* 1944; 141: 17-22.
24. Mardiner JP, Rietbrock M. Oxygen release kinetics in healthy subjects and diabetic patients. II: effects of CO-Hb. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1995; 33: 263-265.