

Intossicazione acuta da monossido di carbonio: il punto di vista del tossicologo

* C. Locatelli

* Centro Nazionale di Informazione Tossicologica e Centro Antiveneni di Pavia,
IRCCS Fondazione Maugeri e Università degli Studi di Pavia

Summary

Carbon monoxide (CO) is one of the poisons more studied both on the experimental and clinical approach: nevertheless its mechanisms of action and its toxic effects are insufficiently explained. The clinical syndrome of the poisoning is identifiable only when it is evident and regards a number of people > 1 and CO poisoning remains the most frequent causes of diagnostic error in ER. The toxicity of CO is the result of a combination of transport hypoxia, cellular hypoxia, and a direct damage of the toxic one (effects on the endothelium). The central nervous system and the heart, characterized by oxygen uptake, represent the principal targets of CO toxicity. The measurement of the Carboxyhemoglobin (COHb) level is useful as "indicative of exposure" but it doesn't correlate with the gravity and with the prognosis of the patient. The gravity of the CO poisoning should be valued employing specific scores to be able to compare the cases and to choose in more objective way the treatment. The specific treatment of the CO poisoning is the administration of oxygen: this means oxygen to 100% and in normobaric or hyperbaric environment always according to criteria of gravity. The late neurological syndrome is the principal consequence of the poisoning. The diagnostic-therapeutic flow chart in children are still discussed. The CO poisoning needs a specific program of follow-up.

Keywords: CO poisoning, Carboxyhemoglobin, cardiac toxicity, late neurological sequelae.

Dieci assiomi principali caratterizzano il monossido di carbonio (CO) dal punto di vista tossicologico: essi sono alla base delle decisioni diagnostico-terapeutiche e influenzano, seppure in misura differente, il ragionamento clinico e i percorsi clinici di ogni singolo paziente.

Indirizzo per la richiesta di estratti:

C. Locatelli

Centro Nazionale di Informazione Tossicologica
e Centro Antiveneni di Pavia, IRCCS Fondazione
Maugeri - e Università degli Studi di Pavia
Via S. Mangeri, 10 - 27100 Pavia

Vengono di seguito brevemente commentati solo i punti di maggior interesse clinico e quelli che influenzano maggiormente le scelte cliniche: si rimanda alle ampie e recenti revisioni della letteratura per i punti più noti e condivisi.

1. Il CO è uno dei veleni più studiati sia sul piano sperimentale che clinico: ciò nonostante i suoi meccanismi d'azione e i suoi effetti tossici sono ancora insufficientemente conosciuti e spiegati.

Gli studi sperimentali e clinici riguardanti il CO sono numerosissimi: nessuno dei meccanismi di tossicità finora identificati è tuttavia in grado di spiegare in modo completo ed esaustivo tutti gli effetti acuti e le conseguenze post-acute dell'intossicazione (1, 2).

2. La sindrome clinica dell'intossicazione è facilmente identificabile solo quando è eclatante e si presenta in un numero di persone maggiore di 1, e l'intossicazione da CO rimane anche una delle più frequenti cause di errore diagnostico in pronto soccorso.

Benché la reale entità del problema non sia tuttora ben definita, non v'è dubbio che l'intossicazione da CO sia il quadro più comune di avvelenamento accidentale nei paesi industrializzati (3, 4). Si ritiene che durante il periodo invernale la prevalenza dell'intossicazione "occulta" da CO fra i pazienti che si presentano nei DEA con cefalea o vertigini sia del 3-5% (5, 6). "Killer silenzioso" e "grande imitatore" sono storicamente i due epiteti che definiscono il CO, la cui intossicazione, di fatto, può manifestarsi con sintomi molto variabili da paziente a paziente, interessare più organi e differire in base alla presenza di alcuni fattori di rischio (età, stato di gravidanza, anemia, affezioni cardiovascolari o neurologiche, ipertiroidismo). Nei pazienti con coscienza conservata i primi sintomi più frequentemente rappresentati sono cefalea, vertigini, manifestazioni gastroenteriche (nausea e vomito) e tachicardia. Il quadro di presentazione può tuttavia essere molto vario: è possibile osservare difficoltà di concentrazione, irritabilità e astenia. Possono essere presenti tachipnea, ipotensione e ridotta tolleranza all'esercizio. Nelle intossicazioni più gravi si hanno sincope senza prodromi, ottundimento del sensorio, convulsioni, alterazioni del tono muscolare e coma. All'esame neurologico i deficit focali sono di solito assenti. È possibile il coinvolgimento miocardico con contrazioni

ventricolari premature, fibrillazione atriale, blocchi di conduzione e, più raramente, alterazioni ischemiche all'ECG e infarto miocardico anche in intossicazioni con bassi livelli di COHb o con scarso coinvolgimento del sistema nervoso centrale, nonché in età pediatrica (7).

Date le caratteristiche del CO (gas inodore e incolore) e la grande variabilità dei quadri clinici di presentazione, gli errori diagnostici (es. intossicazioni alimentari, patologie psichiatriche, patologie cardiache con angina o sincope quali sintomi di presentazione, intossicazione alcolica o delirium tremens, cefalea, emicrania) non sono rari. Il CO provoca quadri sintomatologici simili a quelli di molte altre patologie: può essere pertanto difficoltoso porre diagnosi deduttiva a partire dal quadro clinico di presentazione.

L'intossicazione da CO dovrebbe rientrare nella diagnosi differenziale di numerose sindromi di frequente riscontro in medicina d'urgenza, e a tale riguardo la determinazione della COHb risulta essenziale per il riconoscimento delle frequenti "intossicazioni occulte" (8, 9). Alcuni studi hanno mostrato che errori nella diagnosi dell'intossicazione da CO hanno un'elevata incidenza (30%) e che campagne di sensibilizzazione hanno consentito una diminuzione degli stessi a valori del 5% (6). Non è certo pratico effettuare di routine la determinazione della COHb a tutti i pazienti che si presentano in pronto soccorso con cefalea e vertigini: l'accertamento dovrebbe essere riservato ai pazienti che associano tale sintomatologia al dato anamnestico di possibili fonti di produzione di CO e alla presenza di sintomi in uno o più coabitanti. È inoltre importante considerare che l'appropriato utilizzo dei nuovi pulsossimetri in grado di rilevare la COHb potrebbe oggi consentire uno screening efficace a costi e impegno contenuti.

3. La tossicità di CO è il risultato di una combinazione di ipossia di trasporto (carbossiemoglobina), ipossia cellulare (carbossimioglobina, legame con i citocromi...) e danno diretto del tossico (effetti sull'endotelio...). Il sistema nervoso centrale e il cuore, caratterizzati da domanda e consumo di ossigeno elevati, rappresentano i principali bersagli di tossicità del CO.

Il CO causa danno a carico di diversi organi, l'entità del quale dipende da svariati fattori quali la concentrazione di CO inalata, la durata dell'esposizione, la ventilazione/minuto durante l'esposizione, l'attività metabolica del soggetto e la capacità di compenso degli organi vitali (10, 11). La soglia di tossicità è più bassa nei bambini piccoli e nelle situazioni caratterizzate da elevata attività muscolare o metabolica.

4. Le modificazioni tossiche endocellulari (blocco della fosforilazione ossidativa, inibizione di fosfofrutto-chinasi e piruvato-chinasi, attivazione di guanilato-ciclastasi...) perdurano per un tempo più lungo di quanto sembri in base a valutazioni cliniche semplicistiche e di massima.

Queste evidenze scientifiche spiegano il perdurare di alcuni effetti tossici (es. astenia, malessere, debolezza, intolleranza

allo sforzo) normalmente riscontrabili (se cercati) nei pazienti che hanno superato la fase acuta (circa 24 ore) dell'intossicazione (10).

5. La misurazione del livello di carbossiemoglobina (COHb) è utile come "indicatore di esposizione" ma non correla con la gravità e con la prognosi del paziente.

La diagnosi specifica di intossicazione da CO comprende (a) la positività dei dati anamnestici relativi all'esposizione e/o (b) la presenza di sintomi/segni e (c) la positività del valore di carbossiemoglobina.

Il sospetto diagnostico viene posto attraverso la rilevazione dei dati clinici (segni e sintomi) e degli elementi circostanziali (es. presenza di fonti di produzione di CO in locali dell'abitazione). La rilevazione in un ambiente di livelli anormali di CO (> di 35 ppm) facilita la diagnosi: questi riscontri vengono però in genere conosciuti a posteriori durante l'intervento dei Vigili del fuoco, e solo più raramente dai soccorritori del 118 se muniti di specifici rilevatori portatili.

Rilevazione della COHb. La COHb rappresenta la percentuale di emoglobina (sull'emoglobina totale) legata al CO: è l'unico indicatore misurabile di esposizione ed è il primo esame da eseguire a scopo diagnostico nel sospetto di intossicazione da CO.

La determinazione della COHb viene abitualmente effettuata analizzando un campione di sangue indifferentemente venoso o arterioso (non vi sono differenze fra i valori arteriosi e venosi di COHb) con un carbossimetro associato all'emogasanalizzatore. Ciò rende praticamente impossibile (con rare eccezioni) la diagnosi di certezza in ambiente extraospedaliero. Di fatto, il prelievo per il dosaggio della COHb dovrebbe essere effettuato già sul luogo del soccorso (12) al fine di eliminare alcune delle variabili confondenti (es. effetto del tempo trascorso tra il termine dell'esposizione e l'esecuzione del prelievo, effetto dell'ossigenoterapia) nell'interpretazione del dato analitico.

I comuni pulsossimetri non sono in grado di differenziare la COHb dalla ossiemoglobina poiché entrambe le forme di Hb assorbono la luce alla stessa lunghezza d'onda (misurano cioè la saturazione dell'emoglobina indipendentemente dal gas a cui è legata, sia esso ossigeno o CO). Il dato di saturazione periferica risulta così erroneamente normale anche nell'intossicazione grave! Recentemente sono stati messi in commercio nuovi pulsossimetri portatili in grado di misurare in modo rapido, non invasivo e preciso la COHb (e la metaemoglobina) grazie a una tecnologia che consente di discriminare fra 8 diverse lunghezze d'onda della luce. Indubbi vantaggi sono la possibilità di ottenere il dato necessario per la conferma diagnostica più rapidamente, già sul luogo dell'evento, nonché al triage ospedaliero. Il loro utilizzo routinario, inoltre, potrebbe facilitare l'individuazione di tutti quei casi di intossicazione "oculta" attualmente misconosciuti.

Significato dei livelli di COHb. I livelli normali di COHb vanno da 0 a 1-2% e conseguono principalmente alla produzione endogena di CO dal catabolismo dell'emoglobina:

la quota "ambientale" è normalmente minima. I fumatori di un pacchetto di sigarette al giorno possono raggiungere livelli del 10% circa, e livelli intorno al 5% sono possibili in alcune condizioni patologiche (es. emolisi). In caso di possibile esposizione a CO vengono considerati sicuramente diagnostici valori di COHb superiori al 5% nei soggetti non fumatori e al 10% nei grandi fumatori (1, 12). Per valori inferiori a questi ma con esposizione accertata o probabile occorrono valutazioni *ad hoc*.

La COHb ha tempi di dimezzamento che diminuiscono con l'aumentare della concentrazione di ossigeno inspirata: essi variano da circa 360 minuti in aria ambiente, a 80 minuti in ossigenoterapia al 100% a 1 atmosfera e fino a 23 minuti in ossigenoterapia iperbarica a 3 atmosfere. I valori di COHb devono essere pertanto interpretati considerando il tempo intercorso fra la fine dell'esposizione e il momento del rilievo analitico, nonché in base all'eventuale ossigenoterapia già effettuata. Pertanto, valori di COHb nella norma, soprattutto se ottenuti a distanza di tempo dall'intossicazione, non necessariamente escludono la diagnosi.

Il valore di COHb non è un indice affidabile della gravità dell'avvelenamento e non ha un significato prognostico: i livelli di COHb infatti non correlano con la gravità dell'intossicazione (per lo meno per livelli inferiori al 40-50%) e non consentono di predire lo sviluppo della sindrome neurologica ritardata (1, 12). L'esposizione a basse concentrazioni ambientali per tempi prolungati può causare intossicazioni caratterizzate da valori di COHb non molto elevati, ma con un maggior rischio di sequele a lungo termine per la maggior quota di CO penetrata nelle cellule e nei mitocondri.

Il valore di COHb non può pertanto essere utilizzato quale "indicatore assoluto" per il ricovero e/o la dimissione del paziente.

6. La gravità dell'intossicazione da CO dovrebbe essere valutata impiegando scale specifiche per poter comparare i casi e scegliere in modo più obiettivo la tipologia di trattamento antidotico.

Nella presa in carico del paziente adulto con intossicazione acuta risulta di pratica utilità l'inquadramento in 4 classi di gravità (Tab. 1) (12). Non è noto se tale criterio sia valido nei bambini: appare logico, ma non provato, ritenere che bambini di età superiore a 10 anni possano essere inquadrati con gli stessi criteri utilizzati per l'adulto.

L'assegnazione a una classe di gravità è particolarmente importante e necessaria dal punto di vista diagnostico dato che è impossibile definire la gravità del quadro di intossicazione sulla base della misurazione dei livelli di COHb (12, 13). Essa consente inoltre di identificare rapidamente i pazienti che necessitano di trattamento con ossigeno iperbarico.

7. Il trattamento specifico dell'intossicazione da CO si basa sulla somministrazione di ossigeno a dosaggio antidotico: ciò significa ossigeno al 100% (o a concentrazioni il più possibile vicine a questo valore), somministrato con la modalità più indicata in relazione alla gravità del caso, e in

ambiente normobarico o iperbarico sempre secondo criteri di gravità.

Tale aspetto viene già ampiamente discusso in altre relazioni del presente congresso, alle quali si rimanda. Occorre però sottolineare che l'intossicazione di massa (evento non remoto) può indurre a modificare i criteri di scelta per il trattamento iperbarico.

8. La sindrome neurologica tardiva è la principale conseguenza dell'intossicazione.

A distanza di 4-40 giorni dall'evento acuto possono manifestarsi deficit neurologici che in alcuni casi permangono in modo definitivo: la frequenza di questa "sindrome neurologica ritardata" o "sindrome post-intervallare" viene variamente valutata fra il 5 e il 76% a seconda dei metodi di indagine e della durata del follow-up (14, 15). La sintomatologia è quanto mai variabile e possono verificarsi deficit mnemonici o di concentrazione (probabilmente i più frequenti), deterioramento mentale, incontinenza urinaria, disturbi motori (movimenti coreoatetosi-parkinsonismo), incontinenza fecale, cecità corticale, convulsioni, sintomatologia simile a quella della sclerosi multipla, neuropatie periferiche, modificazioni della personalità, afasia di Wernicke, sindrome di Korsakoff, agnosia, mutismo, demenza, psicosi, sindrome maniaco-depressiva: queste alterazioni possono essere associate o meno ad alterazioni elettroencefalografiche. La presenza di deficit neurocomportamentali meno gravi può essere diagnosticata con un accurato esame neurologico e l'impiego di test psicometrici mirati (12).

La patogenesi della sindrome neurologica tardiva è sconosciuta, anche se i meccanismi ipotizzati più accreditati sono a) l'insulto ipossico/ischemico conseguente all'alterato trasporto di ossigeno e alle modificazioni della funzione cardiocircolatoria, b) il legame del CO con la catena mitocondriale e il conseguente blocco della catena respiratoria, c) la perossidazione dei lipidi cerebrali, d) un'eccessiva stimolazione degli aminoacidi eccitatori. Pur non esistendo indici di predittività circa lo sviluppo del quadro clinico, sono stati identificati alcuni fattori favorevoli quali l'età oltre i 40 anni, la presenza di coma in fase acuta e la preesistenza di affezioni cardiovascolari. Pure importanti sarebbero la durata dell'esposizione al tossico, un coma perdurante 2-3 giorni e la persistenza di alterazioni elettroencefalografiche. La sindrome neurologica tardiva può risolversi spontaneamente, richiedere fino a due anni per il miglioramento clinico o permanere indefinitamente.

La gestione del paziente in fase acuta e le conseguenti scelte terapeutiche (es. ossigenoterapia normobarica o iperbarica) sono in buona parte finalizzate alla prevenzione di tali sequele neurologiche.

9. I percorsi diagnostico-terapeutici nei bambini sono poco definiti.

I bambini sono soggetti particolarmente a rischio per diversi motivi. Le richieste metaboliche e il consumo di ossigeno sono superiori a quelli dell'adulto: il consumo di ossigeno nel lattante a riposo, ad esempio, è pari a 5-8 ml/kg/

min e decresce regolarmente con la crescita per raggiungere nell'adolescenza quello dell'adulto (2-3 ml/kg/min). Di fatto, il bambino piccolo ha di base una frequenza respiratoria maggiore rispetto all'adulto (30-40 atti/minuto in età inferiore a 1 anno). Nei primi mesi di vita, inoltre, è ancora alta la concentrazione di emoglobina fetale (HbF: valori fino al 20% nei primi 4 mesi e fino al 5% al sesto mese) la quale lega il CO con affinità molto superiore all'Hb dell'adulto. In caso di esposizione a CO questi fattori combinati comportano l'inalazione di una maggior quantità del tossico e una maggior discrepanza fra richiesta e disponibilità di ossigeno rispetto all'adulto, anche se il bambino è a riposo.

I sintomi e segni di presentazione nei bambini non in coma possono essere a volte diversi rispetto a quelli degli adulti (Tab. 2): i sintomi gastroenterici, ad esempio, sono più frequenti che non nell'adulto e possono comparire anche per valori di COHb molto bassi (16).

Nei bambini vi è una maggiore difficoltà a stabilire il livello di gravità clinica sia per l'incapacità di riferire i sintomi che per la difficoltà a individuare deficit neurologici, se sfumati, nei pazienti molto piccoli. Un problema a se stante è rappresentato dall'esposizione del bambino "in utero" (17).

10. L'intossicazione da CO necessita di uno specifico programma di follow-up.

Una volta superata la fase acuta, il *follow-up* del paziente affetto da intossicazione da monossido di carbonio è finalizzato a verificare la risoluzione dell'eventuale danno cardiaco e a sorvegliare la comparsa della sindrome neurologica ritardata. Questa, caratterizzata da tardiva insorgenza di alterazioni cognitive o di deterioramento neuro-

logico, si può sviluppare dopo un intervallo libero variabile dall'intossicazione, in genere da 3 a 40 giorni, anche se sono riportati alcuni casi a distanza di 8 mesi (12, 15). La sintomatologia (descritta al punto 8) è estremamente variabile, ma con prevalenza delle alterazioni mnesiche e cognitive.

I test neuropsicometrici e la diagnostica per immagini costituiscono gli esami di scelta per la valutazione delle sequele neuropsichiatriche tardive. È pertanto opportuno somministrare la batteria di test neuropsicometrici in tutti i pazienti con esposizione documentata da livelli anomali di COHb e/o affetti da segni/sintomi di intossicazione. L'esame può essere effettuato al termine dell'ossigenoterapia (sia normobarica che iperbarica) e deve essere ripetuto dopo un mese dall'intossicazione acuta.

La valutazione del danno ritardato da CO nei pazienti affetti da disturbi neurologici comprende però anche indagini neurofisiologiche e tecniche di neuroimaging. Tra queste ultime la risonanza magnetico-nucleare (RMN) e la tomografia computerizzata ad emissione di singolo fotone (SPET) risultano più sensibili della tomografia assiale computerizzata (TAC) nel rilevare le alterazioni a carico del SNC (aree più comunemente implicate: globo pallido e sostanza bianca profonda). La combinazione di più procedure può in alcuni casi permettere una migliore efficacia diagnostica.

L'esperienza clinica indica che il deterioramento delle funzioni cerebrali concomita spesso con l'aumento dell'attività fisica del soggetto e la stimolazione mentale durante la fase post-acuta di recupero. Per tale motivo il paziente con esposizione a CO (per lo meno quelli sintomatici) dovrebbero osservare un adeguato periodo di riposo fisico ed evitare

Tabella 1. Segni, sintomi e classi di gravità del paziente con intossicazione acuta da CO.

Classe di gravità	Segni e Sintomi	
- Grado 1: asintomatico (*)	assenti	
- Grado 2: lieve	cefalea vertigini	nausea vomito
- Grado 3: media	confusione mentale lentezza di ideazione debolezza atassia anomalie comportamentali alterazioni ai test psicometrici	dispnea da sforzo tachipnea tachicardia cardiopalmo ipoacusia visione offuscata
- Grado 4: grave	sopore coma convulsioni sincope disorientamento alterazioni alla TC encefalo ipotensione/shock rabdomiolisi	dolore toracico palpitazioni aritmie segni di ischemia all'ECG edema polmonare acidosi lattica bolle cutanee arresto cardiocircolatorio

(*) Pazienti con valori positivi di COHb.

Tabella 2. Sintomi da intossicazione da CO in età pediatrica (alcuni non sono riferibili da bimbi piccoli).

Organi e apparati	Sintomi
Sistema nervoso centrale	senso di stordimento, sonnolenza, ipotonia, cefalea, irritabilità, comportamento violento, vertigini, atassia, segni piramidali, confusione, alterazioni dello stato di coscienza, sincope, vertigini, convulsioni, coma
Occhio	irritazione congiuntivale, visione offuscata
Orecchio	ipoacusia di percezione
Cardiocircolatorio	tachicardia, alterazioni ischemiche all'ECG, alterazioni ecocardiografiche
Polmonare	respiro irregolare
Gastroenterico	dolore addominale, vomito, nausea
Sistemici / esami	febbre, leucocitosi, iper- o ipo-glicemia
Cutaneo	sudorazione eccessiva

attività mentali stressanti almeno per alcuni giorni dopo la dimissione.

È opportuno che tutti i pazienti vengano seguiti dopo la dimissione per un periodo di almeno 8 mesi per il possibile sviluppo delle sequele neuropsichiatriche ritardate. Quando presente, la sindrome neurologica tardiva può risolversi spontaneamente, richiedere fino a due anni per il miglioramento clinico o permanere indefinitamente. In alcuni casi è possibile intervenire con approcci farmacologici che, almeno potenzialmente, possono favorire la risoluzione del quadro clinico.

Quale ruolo ha il tossicologo nella valutazione e gestione delle intossicazioni da CO?

Nel caso dell'intossicazione da CO il ruolo principale del tossicologo clinico è quello di fornire ai colleghi di vari servizi d'urgenza (quali pronto soccorso, medicina d'urgenza, pediatria, rianimazione) una consulenza specialistica per la gestione ottimale dal punto di vista diagnostico-terapeutico del paziente, minimizzando la possibilità di errori. Ciò viene raggiunto integrando conoscenze scientifiche e aspetti organizzativo-gestionali di volta in volta diversi, nonché con la collaborazione di esperti (es. centri di medicina iperbarica) per valutazioni specialistiche complementari.

■ Bibliografia

1. Tomaszewski C. Carbon Monoxide. In: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS (eds). Goldfrank's Toxicology Emergencies (8th ed). McGraw-Hill, New York;2006:1689-1704.
2. Locatelli C, Butera R, Polillo C et al. Diagnosi semplice ed evoluzione "a sorpresa" in un episodio tipico della brutta stagione. *Decidere in Medicina* 2002;2(2):7-20.
3. Hampson NB, Weaver LK. Carbon monoxide poisoning: a new incidence for an old disease. *Undersea Hyperb Med* 2007;34(3):163-68.
4. Annane D, Chevret S, Jars-Guinestre C et al. Prognostic factors in unintentional mild carbon monoxide poisoning. *Intensive Care Med* 2001;27(11):1776-81.
5. Statistics about Carbon monoxide poisoning. http://www.wrongdiagnosis.com/c/carbon_monoxide_poisoning/stats.htm#medical_stats (aggiornato al 06/03/2008).
6. Barret L, Danel V, Faure J. Carbon monoxide poisoning, a diagnosis frequently overlooked. *Clin Toxicol* 1985;23:309-13.
7. Gandini C, Castoldi AF, Candura SM, et al. Cardiac damage in pediatric carbon monoxide poisoning. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001;39:45-51.
8. Heckerling PS, Leikin JV, Maturen A. Occult carbon monoxide poisoning: validation of a prediction model. *Am J Med* 1988;84:251-256.
9. Gandini C, Prockop LD, Butera R, Locatelli C, Manzo L. Pallidoreticular-rubral brain damage on magnetic resonance imaging after carbon monoxide poisoning. *J Neuroimaging* 2002;12:102-103.
10. Gandini C, Castoldi AF, Candura SM, Locatelli C, Butera R, Priori S, Manzo L. Carbon monoxide cardiotoxicity. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001;39:35-44.
11. Rastelli G, Callegari S, Locatelli C, Vezzani G. [Myocardial injury in carbon monoxide poisoning]. *G Ital Cardiol*, 2009 Apr;10(4):227-33.
12. Locatelli C, Casagrande I, Coen D et al. Linee guida per la gestione e il trattamento del paziente con intossicazione acuta da monossido di carbonio, GIMUPS 2000;1 (suppl.):163-173.
13. Mordacci M, Vezzani G. Linee guida SIMSI/SIAARTI/AN-CIP per il trattamento con ossigeno iperbarico della intossicazione acuta da CO. *Medicina subacquea e iperbarica* 2007; 2:42-44.
14. Gandini C, Butera R, Locatelli C, Manzo L. Monossido di carbonio. In: *Tossicologia Medica*, Paoletti R. ed, UTET, Torino 2004:114-122.
15. Butera R, Candura SM, Locatelli C, et al. Neurological sequelae of carbon monoxide poisoning: role of hyperbaric oxygen. *Indoor Environ* 1995;4:134-139.
16. Di Pietro P, Chioffi M. *Tossicologia clinica degli avvelenamenti acuti in età pediatrica*. Società Editrice Europea SEE, Firenze, 1999.
17. Vezzani G, Pizzola A, Cantadori L et al. Hyperbaric treatment in the pregnant patient with acute CO intoxication: outcome and follow-up neonatal and pediatric. *Medicina subacquea e iperbarica*, 2007;2:61.