

Injuria por inhalación aguda y sus consecuencias

Jully Mariana Sánchez M. MD, FCCP*

En ciertas y esporádicas situaciones, el sistema respiratorio puede sufrir un daño agudo ocasionado por la inhalación de agentes tóxicos presentes en diversas formas físicas (Tabla 1.). Esto sucede más frecuentemente en el sitio de trabajo, aunque también ocurre en áreas residenciales, en sitios públicos, o en situaciones de guerra (1). Las manifestaciones de la injuria por inhalación aguda son diversas, y abarcan desde la irritación leve hasta la fatalidad.

individuos pueden verse afectados simultáneamente, el agente causal muchas veces se desconoce, existe un amplio rango de manifestaciones clínicas agudas y secuelas crónicas, hay desconocimiento de riesgos específicos para el desarrollo de compromiso respiratorio crónico y la mayoría de la información sobre esta entidad proviene de reportes de casos o de eventos catastróficos.

DEFINICIÓN

Tabla 1. Definiciones de las formas físicas básicas de sustancias inhaladas.

Formas Físicas	
Gas	Fase gaseosa de un líquido o sólido que tiene la capacidad de expandirse para ocupar un espacio disponible.
Vapor	Forma resultante de la evaporación o vaporización de un sólido que se condensa en aire frío.
Polvo	Suspensión de partículas sólidas en un medio gaseoso.
Humo	Partículas resultantes de la combustión incompleta de material que contiene carbono. Incluye esta definición, las partículas mínimas originadas de metales en procesamiento.
Neblina	Gotas de líquido finamente divididas y suspendidas en el aire.
Aerosol	Gotas de líquido o partículas sólidas que son lo suficientemente finas para permanecer suspendidas en el aire por períodos prolongados de tiempo.

La injuria por inhalación aguda se refiere a la inhalación de una sustancia peligrosa de origen químico, mineral u orgánico que ocurre en espacios confinados o no confinados, y a sus efectos sobre el tracto respiratorio u otros órganos en las primeras 24-48 horas (7, 8).

ETIOLOGÍA

Son muchos los agentes etiológicos de la injuria por inhalación aguda, los cuales varían desde sustancias únicas y bien definidas hasta las mezclas complejas (Tabla 2).

Aunque los incidentes dados por exposición aguda suelen involucrar a un solo individuo o pequeños grupos de personas, ejemplos de exposición a gran escala con trágicas consecuencias están documentados en la literatura médica, tales como los acontecimientos de Bhopal en 1984 (2) tras el derrame accidental de 27 toneladas de metil isocianato, o los eventos ocasionados por el desastre natural de la erupción del volcán del lago Nyos en Camerun (3) en 1986 por emisión masiva de dióxido de carbono, e incluso los hechos terroristas del 11 de septiembre del 2001 en Nueva York (4, 5).

La injuria por inhalación aguda es un gran reto clínico debido a que (6) las exposiciones ocurren muy infrecuentemente y a intervalos impredecibles, muchos

Las inhalaciones no fatales relacionadas con el trabajo tienen diversos etiologías. Henneberger (7) demostró que las causas más frecuentes que ocasionaron consulta a servicios de urgencias, fueron por exposición a monóxido y dióxido de carbono en un 18.4%; seguido por humo de incendios en un 16.9%; minerales en un 12.3% y limpiadores en un 7.4%.

Las sustancias que produjeron mortalidad en áreas laborales (9) fueron monóxido de carbono (33.5%); compuestos de azufre (9.7%); gases de alcantarillas, minas o metano (7.6%); óxidos de nitrógeno (5%); derivados de petróleo, carbón y gas natural (4.6%); humo por incendios (4.0%); compuestos halogenados (3.8%); compuestos de amonio (2.9%); ácidos y álcalis (2.7%); y derivados de hidrocarburos no halogenados (2.5%).

* Médica internista neumóloga Pontificia Universidad Javeriana.

Tabla 2. Agentes etiológicos de la injuria por inhalación aguda

Agente
• Gases: Acetaldehído, acroleína, amonio, boranos, clorín, cloruro de hidrógeno, fluoruro de hidrógeno, isocianatos, hidruro de litio, óxidos de nitrógeno, ozono, fosgeno, dióxido de azufre. • Químicos orgánicos: Ácido acético, aldehídos (formaldehído, acroleína), isocianatos, aminas (hidrazina, cloraminas), gases lacrimógenos, gas mostaza, solventes orgánicos (Usados en tratamiento de cueros). • Metales: Antimonio, bromo, cadmio, cobalto, manganeso, mercurio, níquel, zinc. • Mezclas complejas: Humo de incendios, productos de pirólisis a partir de plásticos, mezclas de solventes. • Productos orgánicos: Esporas y toxinas de bacterias y hongos. • Drogas ilícitas: Cocaína inhalada.

(5, 7)

EPIDEMIOLOGÍA

Los datos epidemiológicos de esta entidad son escasos debido a su naturaleza infrecuente e impredecible. El análisis de 32.933 informes (25.368 ocupacionales y 7.565 no ocupacionales) a la Asociación Americana de Centros de Control de Venenos y Sustancias Tóxicas (10), reveló que la inhalación fue la ruta mas común de exposición en ambientes ocupacionales (43.6%) y no ocupacionales (61.4%). El estudio de la bahía de San Francisco (11) realizado a través del Centro Regional de Control de tóxicos, mostró que las injurias por inhalación aguda en un 50% de los casos fueron causadas por irritantes moderados o severos, y que en 6% de los eventos hubo persistencia de síntomas por más de 14 días. Se consideraron como factores de riesgo estadísticamente significativos para esta persistencia de síntomas la presencia de enfermedad pulmonar previa y la historia de tabaquismo.

Los accidentes por inhalación son la quinta causa más común de enfermedad ocupacional respiratoria de acuerdo a los hallazgos de SWORD - Surveillance of Work and Occupational Respiratory Diseases- (12). En el período de 1989- 1994, 30% de los accidentes fueron ocasionados por la falta de protección respiratoria efectiva o por violación de normas de seguridad, 19% fueron producidos por derrames o escapes de sustancias peligrosas y 13% se debieron a fallas en el equipo de protección. Los síntomas resultantes se reportaron solo en 92% de los casos, de los cuales el 48% eran respiratorios, 12% eran no respiratorios y 39% fueron tanto respiratorios como no respiratorios. En la mayoría de las ocasiones los accidentes se

debieron a químicos volátiles, siendo el más frecuente el llorín que fue el agente etiológico del 12% de los eventos.

Henneberger (7) a través de información obtenida de historias clínicas de servicios de urgencias estimó que la rata de injuria no fatal por inhalación relacionada con el trabajo fue de 3.6 casos por 10.000 trabajadores. De estos casos, solo el 4.6% requirió hospitalización para tratamiento. Adicionalmente, esta entidad causa más muertes que cualquier otra forma de exposición a sustancias de riesgo en el área

laboral. El estudio de Valent (9) mostró que en Estados Unidos hubo entre 1992 y 1998, 523 casos de inhalación ocupacional fatal, lo cual representó una tasa de mortalidad de 0.56 por cada millón de trabajadores- año. De estos 523 casos, el 97.5% eran hombres, y casi el 60% de los casos tenían entre 25 y 44 años de edad. La construcción fue la industria con el mayor número de inhalaciones fatales, seguida por la agricultura, silvicultura y pesca.

DETERMINANTES DE TOXICIDAD EN LA INJURIA POR INHALACIÓN AGUDA

Lo primero a considerar es qué factores determinan el sitio y grado de compromiso en el sistema respiratorio tras una exposición a tóxicos inhalados. Boulet y Rabinowitz (8, 14) mencionan que los mecanismos de toxicidad dependen de tres factores generales que son: Duración y grado de exposición, propiedades físicoquímicas de la sustancia y factores relacionados con el huésped.

Duración y grado de exposición

La intensidad de la exposición es un determinante mayor (8, 13, 14) de severidad de daño. En este punto se debe considerar también el sitio donde sucede la exposición, es decir, si ella ocurre en un espacio cerrado, donde las concentraciones del agente tóxico pueden ser mayores, o en espacios bien ventilados o abiertos donde las concentraciones del tóxico podrían ser menores comparativamente.

Propiedades físico- químicas de la sustancia

El tamaño de la partícula (8, 13-15) que ocasiona la injuria tiene especial relevancia, ya que partículas

de más de 10µ se depositarán en el tracto respiratorio superior, mientras que las menores de 5µ alcanzarán el parénquima pulmonar. Otro aspecto inherente a la sustancia que es determinante en el grado de compromiso tras una injuria por inhalación aguda hace referencia a sus “propiedades de advertencia”(14), lo cual denota la capacidad de estimular los sentidos de una persona que se encuentra en contacto con ella. Por ejemplo, los gases en su mayoría tienen un fuerte olor, aun a bajas concentraciones, o son muy irritantes. En este caso, se dice que poseen buena propiedad de advertencia.

La solubilidad en agua de la sustancia inhalada (8, 13- 15) tiene especial relevancia. Teniendo en cuenta que el tracto respiratorio está recubierto por moco en una solución acuosa, los gases altamente hidrosolubles ocasionaran daño sobre esta área. El amonio, hidrógeno, cloro y dióxido de azufre son muy solubles en agua y rápidamente afectan el tracto respiratorio superior, ocasionando síntomas que alertan al individuo a dejar el área donde ocurre la exposición. Compuestos de solubilidad intermedia como el clorín pueden ejercer un amplio efecto sobre el tracto respiratorio; y sustancias de baja solubilidad, como el fosgeno, ozono y óxidos de nitrógeno tienden a comprometer la vía aérea inferior, pero sin producir en general síntomas inmediatos por lo que los individuos pueden estar expuestos más prolongadamente con un mayor riesgo de pronóstico adverso (Tabla 3).

Tabla 3. Solubilidad en agua y mecanismos de injuria pulmonar de irritantes respiratorios gaseosos.

Gas irritante	Solubilidad en agua	Mecanismo de injuria
Amonio	Alta	Quemadura alcalina
Clorín	Intermedia	Quemadura ácida, radicales libres de oxígeno
Cloruro de hidrógeno	Alta	Quemadura ácida
Óxidos de nitrógeno	Baja	Quemadura ácida, radicales libres de oxígeno
Ozono	Baja	Radicales libres de oxígeno
Fosgeno	Baja	Quemadura ácida
Dióxido de azufre	Alta	Quemadura ácida

(14)

Otras características de la sustancia que pueden tener un impacto sobre el tipo y grado de compromiso tisular son el pH y la reactividad química.

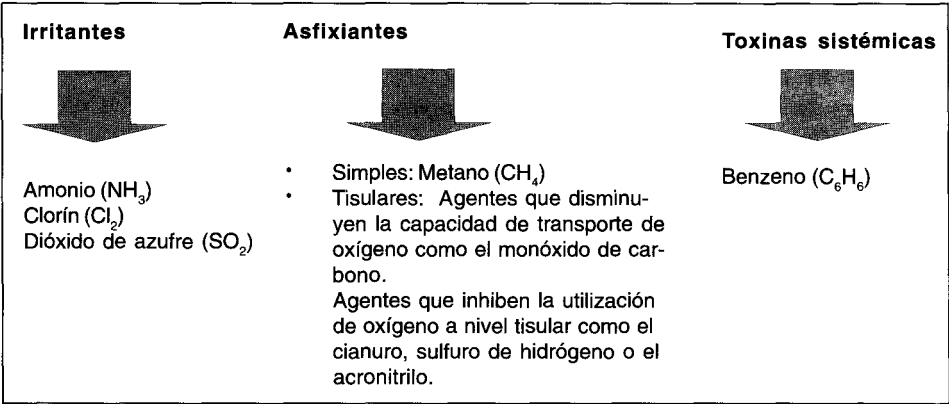
Factores relacionados con el huésped

Diversos aspectos individuales (14), como edad, enfermedades previas, experiencia laboral, uso de protección respiratoria, grado de ventilación y mecanismos de defensa pulmonar son determinantes del grado de injuria.

MECANISMOS DE TOXICIDAD

Weiss (16), en una interesante revisión sobre este tópico, clasificó a los agentes causales de la injuria por inhalación aguda en una forma muy práctica basada en los mecanismos de injuria, como irritantes gaseosos, asfixiantes químicos y toxinas sistémicas (Figura 1).

Figura 1. Inhalantes tóxicos y mecanismos de injuria.



Los irritantes gaseosos son capaces de causar un extenso daño sobre las células de acuerdo a las características específicas de cada sustancia, bien sea a través de la mediación de la formación de un ácido, un álcali o de radicales libres. Las quemaduras ácidas pueden coagular el tejido, mientras que las ocasionadas por sustancias alcalinas producen licuefacción y lesiones penetrantes.

Los asfixiantes químicos provocan injuria cuando comprometen el aporte de oxígeno a los tejidos. Estos a su vez se subdividen en asfixiantes simples como el metano, que producen sus efectos al desplazar o remover oxígeno del aire inspirado; y asfixiantes tisulares, como el monóxido de carbono, que disminuye la capacidad de transporte del oxígeno o el cianuro de hidrógeno y sulfuro de hidrógeno, que inhiben la utilización de oxígeno a nivel mitocondrial.

Las toxinas sistémicas se refieren a aquellas sustancias que entran en contacto con la gran área de superficie del tracto respiratorio, que son absorbidas y tienen la capacidad de producir daño sobre otros órganos, como ocurre en la fiebre por humo de metales o por humo de polímeros.

EFFECTOS DE LA INJURIA POR INHALACIÓN AGUDA

Tracto respiratorio superior

Los efectos sobre este nivel tienen un espectro de severidad que abarca desde la simple irritación de la vía aérea hasta el compromiso severo de su permeabilidad. Los síntomas iniciales percibidos como un estímulo olfatorio o irritante ocasiona que el individuo se aleje o evite la exposición. El daño celular a nivel nasal provoca en forma aguda, descamación y destrucción de los puentes de unión epitelial hasta epistaxis. En la faringe se puede presentar faringitis aguda y en laringe, se puede desarrollar laringitis aguda con varios grados de edema y espasmo.

Las secuelas crónicas de la injuria por inhalación aguda son múltiples. Acá vale la pena discutir dos efectos, como son, el síndrome de vía aérea superior reactiva y la disfunción de cuerdas vocales inducida por irritantes.

El síndrome de vía aérea superior reactiva ("reactive upper airways dysfunction" o RUDS) se refiere a la rinitis crónica resultante de una exposición aguda a un irritante (17). En el trabajo realizado por Meggs (18) se estudiaron 13 pacientes con RUDS y RADS. El examen nasal mostraba anomalías como congestión, telangiectasias, palidez y engrosamiento de la mucosa, con biopsias que tenían congestión y edema, así como diversos grados de inflamación, anomalías de los espacios interepiteliales e incremento en el número de linfocitos. Se encontraron también fibras nerviosas, que eran más numerosas en aquellos con inflamación más severa lo cual sugeriría que esta enfermedad crónica de la vía aérea, podría ser el resultado de una interacción entre el irritante y las fibras sensoriales que llevan a una inflamación neurogénica y daño de la mucosa. El hecho que exista daño sobre el epitelio e incremento en el número de fibras nerviosas podrían explicar el aumento en la sensibilidad a bajos niveles de irritantes químicos.

Perkner (19) publicó en 1998 la descripción de 11 casos de disfunción de cuerdas vocales inducida por irritantes. Estos pacientes típicamente manifestaban

comienzo agudo de síntomas como sibilancias, tos y dificultad respiratoria tras exposición a altas concentraciones de humos, irritantes o vapores. Tras el análisis de datos, los autores sugirieron como criterios diagnósticos de esta entidad:

- Documentación de ausencia previa de enfermedad laríngea o de disfunción de cuerdas vocales.
- Comienzo de síntomas luego de una exposición única específica.
- Exposición a un gas irritante, humos, polvos, vapores, humos o neblinas.
- Comienzo de síntomas en las 24 horas siguientes a la exposición.
- Síntomas de sibilancias, estridor, disnea, tos o de opresión en la garganta.
- Laringoscopia directa anormal con disfunción directa de cuerdas vocales
- Exclusión de otro tipo de enfermedad de cuerdas vocales significativa.

La fisiopatología de la disfunción de cuerdas vocales inducida por irritantes se desconoce hasta el momento, pero su importancia radica en que es un diagnóstico diferencial de asma.

Vías aéreas conductoras

Los efectos de una sustancia tóxica que alcanza las vías aéreas conductoras incluyen broncoconstricción, irritación o exacerbación de enfermedades respiratorias de base como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o el asma.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es una exótica secuela de la injuria por inhalación aguda. Charan (20) demostró en el seguimiento de tres pacientes que fueron expuestos a dióxido de azufre, que dos de ellos tenían obstrucción fija y progresiva en la espirometría. Las hipótesis que explicarían este efecto incluyen un aumento en la resistencia de la vía aérea y/o el desarrollo de fibrosis peribronquial.

El síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas (reactive airways disease syndrome, RADS) des-

crito por Brooks (21) es la forma de asma ocupacional inducida por irritantes caracterizada de acuerdo al ACCP (22) por:

- Ausencia documentada de síntomas respiratorios previos.
- Comienzo de síntomas luego de una exposición única y específica.
- La exposición que ocasiona la entidad puede deberse a sustancias irritantes o corrosivas en forma de gas, humo o vapores en altas concentraciones.
- El comienzo de síntomas ocurre en las primeras 24 horas luego de la exposición y duran al menos tres meses.
- Síntomas consistentes con asma, que incluyen disnea, tos y sibilancias.
- Pruebas de función pulmonar con obstrucción de la vía aérea.
- Prueba de bronco provocación con metacolina positiva.
- Exclusión de otras enfermedades pulmonares.

Henneberger (23) demostró recientemente que esta entidad representa el 14% de todos los nuevos casos de asma relacionada con el trabajo identificados a través del sistema de vigilancia SENSOR (Sentinel Event Notification Systems for Occupational Risks). Su fisiopatología no se ha establecido con claridad, pero Alberts (24) ha mencionado un mecanismo hipotético conocido como "Big Ban", donde la gran exposición a irritantes produce un daño epitelial masivo seguido por la activación de vías no adrenérgicas, no colinérgicas y el comienzo de una inflamación neurogénica. En cuanto a la hiperreactividad bronquial resultante y persistente, se ha propuesto que puede deberse a (20, 25) reepitelización y reinervación neural, con alteración en umbrales de los receptores; incremento en la permeabilidad de la mucosa, con un mejor acceso del tóxico a los receptores irritantes; liberación masiva de mediadores tras la exposición que generan una alteración en la reactividad del músculo liso de la vía aérea; y/o persistencia de inflamación de la vía aérea.

Tracto respiratorio inferior

Las neumonitis tóxicas hacen referencia a todos

aquellos trastornos sobre el parénquima pulmonar agudos o subagudos en su presentación y que han sido inducidos químicamente por irritantes, compuestos orgánicos o metales.

El dióxido de azufre, compuesto utilizado en industrias de refrigeración, fumigación y minería, es un gran irritante que en contacto con la mayoría de las superficies epiteliales se hidrata y luego se oxida convirtiéndose en ácido sulfúrico. La exposición a esta sustancia en altas concentraciones ocasiona daño en toda la extensión del tracto respiratorio. Incluso puede llevar a edema pulmonar no cardiogénico (20, 26). En cuanto al amonio, involucrado en la manufactura de fertilizantes, textiles, cuero, plásticos, pesticidas y explosivos, ha sido reportado como causante de edema pulmonar y hemorragia en aquellos sujetos que fallecieron tras su exposición (27). Otros efectos que aparecen como secuela, incluyen la obstrucción parcialmente reversible, bronquiectasias, bronquiolitos y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (28).

El clorín es un gas de solubilidad intermedia y altamente reactivo, utilizado como blanqueador de papel y de textiles, purificador de agua y en la elaboración de químicos, cosméticos y limpiadores (29). Mucho más irritante que el ácido clorhídrico, sus efectos sobre el tracto respiratorio están relacionados con la intensidad y duración de la exposición. Predominantemente afecta el tracto respiratorio superior, pero tras la exposición masiva se han reportado muertes debido a edema pulmonar hemorrágico (30). Otro halogenado como el bromín ocasiona muy rara vez edema pulmonar, el cual suele aparecer 24-48 horas luego de exposición (31).

Una situación doméstica que merece atención como causante de injuria pulmonar, es la ocasionada tras mezclar amonio con blanqueadores que contienen hipoclorito de sodio. Esto resulta químicamente en la producción de monocloraminas ($\text{NH}_3 + \text{NaOCl} \rightarrow \text{NH}_2\text{Cl} + \text{NaOH}$), sustancias inestables y respirables. La literatura médica ha señalado que en la mayoría de las ocasiones tras la exposición a bajas concentraciones de cloraminas se presentan sólo síntomas irritativos que se resuelven a las seis horas de la exposición (32), pero es bien conocido que estas mezclas pueden llevar a edema pulmonar no cardiogénico sobre todo cuando la exposición ocurre en espacios cerrados y mal ventilados (33, 34).

Los isocianatos, utilizados en la producción de polímeros de poliuretano se hicieron ampliamente conocidos tras los eventos de Bophal. Este suceso fue causante del mayor número de muertes en un úni-

co accidente y casos de edema pulmonar cardiogénico fueron documentados secundarios a la exposición de metil- isocianato (2, 35, 36).

El fosgeno (carbonil cloruro) es otro agente que en exposición aguda puede llevar a edema pulmonar tras un período de latencia de 8- 24 horas. Fue utilizado en la primera guerra mundial como arma química. Sus aplicaciones industriales están en el campo de la síntesis de isocianatos. Se genera por descomposición térmica o ultravioleta de sustancias que contienen clorín, como el metilencloruro presente en removedores de pintura- o el tricloroetileno (37- 39).

La enfermedad de los llenadores de silos (37, 40) hace referencia a la injuria pulmonar aguda secundaria a la inhalación de dióxido de nitrógeno y tetraóxido de dinitrógeno en/o cerca de silos. El almacenamiento de follaje realizado en estas estructuras lleva a que los nitratos sean convertidos por acción de enzimas bacterianas en óxido nítrico, el cual rápidamente reacciona con el aire formando el dióxido de nitrógeno. A pesar que su generación termina a los pocos días, las concentraciones tóxicas pueden persistir en el silo sellado y mal ventilado por muchas semanas. Cuando un sujeto es expuesto a altos niveles de este gas, se producen síntomas inmediatos como pérdida del estado de conciencia y muerte. Pero si la exposición es a concentraciones menores, no se presentará un cuadro súbito, sino más bien subagudo que puede llevar a edema pulmonar no cardiogénico 3 a 30 horas después del evento. Crónicamente, luego de la recuperación de la enfermedad aguda o en pacientes sin síntomas tras la exposición, puede presentarse recurrencia 2 a 4 semanas después; y bronquiolitis obliterante especialmente en aquellos que sufrieron edema pulmonar. Otras fuentes generadoras de dióxido de nitrógeno incluyen procesos de soldadura con acetileno; producción de ácido nítrico; elaboración de explosivos; combustión de diesel y a partir de fuegos que consumen plásticos, betún de zapatos o películas de nitrocelulosa.

Los compuestos orgánicos rara vez ocasionan neumonitis tóxica, aunque se mencionan casos resultantes por aspiración de solventes o en aquellos que realizan "ingesta de fuego" (37). Los solventes alifáticos clorinados pueden ser causa de edema pulmonar tras uso de aerosoles a prueba de agua (41) o acondicionadores de cuero (42).

Otros compuestos que tienen la capacidad de inducir injuria por inhalación aguda a nivel del parénquima son los metales. La neumonitis por cadmio - ocasionada por humos de óxido de cadmio generados en

procesos de soldadura, fundición y refinería-, es un ejemplo de neumonitis aguda inducida por metales. Los síntomas de esta entidad aparecen horas después de la exposición con fiebre, malestar y mialgias. Posteriormente, se desarrolla disnea, hemoptisis, sibilancias y dolor abdominal, lo que lleva en muchas ocasiones a edema pulmonar no cardiogénico y falla respiratoria. Los sobrevivientes que han padecido esta condición, presentarán como secuela un defecto ventilatorio restrictivo (43- 45). La neumonitis aguda por mercurio (46, 47) ocurre en procesos de obtención de metales preciosos en espacios mal ventilados. Los vapores de este metal pueden ocasionar un daño directo sobre el bronquio y el parénquima pulmonar. El tratamiento con dimercaprol, un agente quelante que lleva a una disminución de los niveles séricos, no ha demostrado ningún efecto sobre la progresión a injuria pulmonar.

Sistémicos

Los efectos sistémicos secundarios a la injuria por inhalación aguda no son inusuales. Ellos pueden presentarse en casos de exposición a gases asfixiantes; o por inhalación de humos de metales, polímeros o polvos orgánicos. Otras manifestaciones sistémicas y poco frecuentes incluyen ciertas alteraciones electrolíticas.

Los gases asfixiantes provocan efectos sistémicos secundarios a la disminución de oxígeno a través de mecanismos dados por la reducción de su fracción inspirada, o por alteraciones en su transporte o aporte celular. Virtualmente, cualquier gas podría ocasionar asfixia simple al disminuir la fracción inspirada de oxígeno la cual, una vez alcanza valores de 16% o menos, produce síntomas como bradicardia, taquipnea, fatiga y falta de coordinación. Concentraciones de 6% o menores, llevan a convulsiones y paro cardio respiratorio. Ejemplos de asfixiantes simples incluyen el metano, el gas inodoro y menos denso que el aire al cual pueden estar expuestos los mineros de el carbón (16); el nitrógeno, que puede ser inhalado a partir de su forma líquida en espacios cerrados (48); y el dióxido de carbono, al cual se encuentran expuestos aquellos que laboran en cervecerías, panaderías, viñedos, túneles, alcantarillas, plantas de avicultura que usan hielo seco, elevadores de granos y en silos (48). Casos recientes de la llamada inhalación de gases de exhostos de automóviles son debidos a dióxido de carbono (49).

La intoxicación por monóxido de carbono puede ocurrir como resultado de exposición a humos de exhostos de vehículos, sistemas de calefacción de-

fectuosos o vehículos industriales operados con propano (50, 51). Aunque también puede suceder cuando se utiliza metilencloruro como removedor de pintura el cual una vez inhalado o absorbido por piel, se metaboliza en el hígado, generando "monóxido de carbono endógeno" (52). La injuria que produce el monóxido de carbono depende de muchos factores tales como edad, estado de salud previo, medicaciones y/o toxinas concomitantes, volumen minuto, duración de la exposición y concentraciones relativas de monóxido de carbono y de oxígeno en el ambiente. Su daño está mediado por hipoxia a través de la reducción de la capacidad de oxígeno secundaria al incremento de los niveles de carboxihemoglobina, y a una desviación de la curva de disociación de la hemoglobina hacia la izquierda. Otros mecanismos probables que median la toxicidad por monóxido de carbono incluyen un efecto similar a la injuria por reperfusión dado por oxidación de proteínas y ácidos nucleicos secundaria a hiperoxigenación (53), desmielinización de lípidos del sistema nervioso central debido a la peroxigenación de lípidos ocasionada por el monóxido de carbono (54), creación de importante estrés oxidativo en las células con liberación de radicales libres de oxígeno por conversión de xantina deshidrogenasa a xantina oxidasa (55) y eliminación de la activación del seno carotídeo (56).

Los síntomas clínicos dados por toxicidad con monóxido de carbono no son específicos y varían ampliamente, razón por la cual es llamada "la enfermedad de las mil caras" (56). Estos incluyen, náusea, vómito, fatiga, malestar, signos de isquemia y/o insuficiencia cardíaca, hipotensión, confusión mental, labilidad emocional, compromiso del juicio, estupor o coma. Como secuela se pueden desarrollar síntomas neuropsiquiátricos 3- 240 días luego de la exposición en 10-30% de las víctimas consistentes en cambios cognitivos y de personalidad, parkinsonismo, incontinencia, demencia y psicosis. Se desconoce hasta ahora que factores predisponen a este cuadro el cual se recupera al año en 50-75% de los casos (58,59).

La intoxicación por cianuro (60) es ocasionada por la inhalación de hidrógeno de cianuro tras la combustión de plásticos, removedores de pegante, lana, seda, nylon o ciertas semillas y plantas. Puede haber exposición laboral a este compuesto durante procesos de electroplata, revelado de fotografías, metalurgia (6, 16), o entre los manipuladores industriales de pescado, como el caso de la costa de Mauritania (61). Su mecanismo de toxicidad está mediado por la unión a la enzima citocromo oxidasa, e interferencia en el ciclo del ácido tricarboxílico (16). Exposición a 50 ppm pro-

ducen cefalea, vértigo, taquicardia y taquipnea. Concentraciones mayores a 100 ppm llevan a convulsiones y falla respiratoria. La toxicidad por acrilonitrilo frecuentemente se menciona en los capítulos que hacen referencia al cianuro. La razón de esto, es que este monómero de vinilo usado en la producción de fibras sintéticas, caucho y plásticos, se metaboliza a cianuro *in vivo*. Algunos autores consideran que esta metabolización no explica por completo sus efectos nocivos y Campian, por ejemplo, logró demostrar que el acrilonitrilo puede inactivar irreversiblemente la gliceraldehído 3 fosfato deshidrogenasa de la vía glicolítica (62).

El ácido sulfhídrico, reconocido fácilmente por su olor a huevos podridos, es un gas levemente irritante que actúa igualmente como un asfixiante químico al cual están expuestos aquellos que trabajan en alcantarillas, industrias petroquímicas, plantas procesadoras de gas, pesca industrial y procesamiento de cuero (6). Secuelas relacionadas con la exposición a este ácido incluyen, edema pulmonar, bronquiolitis, fibrosis intersticial pulmonar y enfermedad reactiva de las vías aéreas (63).

Otros efectos sistémicos de la injuria por inhalación aguda son las fiebres por inhalación, una serie de síndromes con características clínicas similares a la influenza y que son ocasionadas por exposición a humo de metales, polímeros o polvos orgánicos tóxicos.

La fiebre por humo de metales es producida por la inhalación de humos o partículas de óxido de zinc. También reconocida como "síndrome del lunes por la mañana", "fiebre de la fundición", "escalofríos del fundidor" o la "fiebre del soldador" (64- 66), esta entidad se presenta anualmente en los Estados Unidos con unos 1.500 a 2.500 casos (66). Las personas a riesgo se encuentran en el campo de la soldadura, fundición, latonería, procesos de galvanización, y muy rara vez, en la industria farmacéutica. Clínicamente se caracteriza por sed, tos seca, sabor metálico en la boca, escalofríos, disnea, malestar, mialgias, cefalea, náusea y fiebre, síntomas que aparecen 4 a 6 horas después de la exposición y que se resuelven a las 24-48 horas.

La fiebre por humo de polímeros (37) ocurre cuando los polímeros que contienen flúor como el politetrafluoroetileno (PTFE o teflón), el etilen-propilen fluorinado y las resinas de perfluoroalcaixetileno (67), se calientan a temperaturas mayores de 300 grados centígrados. También puede ocurrir cuando los

polímeros son impelidos, o cuando los metales cubiertos con teflón son fundidos. El PTFE puede ser aerosolizado, y la pirólisis de los aerosoles ocurre incluso con cigarrillos encendidos, lo que explica por que esta entidad es más frecuente entre aquellos que fuman mientras trabajan (68, 69). Comparada con la fiebre por metales, la presentación clínica de la fiebre por polímeros es mucho más variada. Su severidad depende de condiciones específicas tales como nivel de temperatura y duración de exposición, que cuando se incrementan tienden a producir eventualmente compromiso en el parénquima pulmonar (70).

El síndrome del polvo orgánico tóxico, condición benigna y autolimitada, (71, 72) descrito a mediados de los 70, comenzó a ser aceptado como una entidad clínica única en la década de los 80. Es causado por la inhalación de grandes cantidades de polvo de origen biológico tras lo cual los sujetos manifiestan fiebre, escalofríos, malestar, mialgia, cefalea, disnea y náuseas. Las personas a riesgo de sufrir esta condición, se encuentran en la industria textil y en todas aquellas que tiene que ver con el procesamiento y transporte de granos.

Otro efecto sistémico y exótico relacionado con injuria por inhalación aguda incluye la hipocalcemia e hipomagnesemia inducida por ácido fluorhídrico (73), compuesto inorgánico altamente corrosivo utilizado en la manufactura de cerámicas y grafito; en la producción de soluciones de limpieza y polvos de lavandería; y en industrias productoras de pesticidas. Greco (74) propuso que estas complicaciones pueden ocurrir tras la inhalación de humos de ácido fluorhídrico en concentraciones de 60% o más, o tras quemaduras con este compuesto.

Efectos fisiológicos a largo plazo

A pesar de las limitaciones metodológicas, la literatura médica ha mostrado que la injuria por inhalación aguda puede dejar secuelas de índole fisiológico (75), aunque esto no es una regla general. Por ejemplo, Jones realizó una evaluación clínica sobre un período de 6 años en sujetos adultos que estuvieron expuestos a clorín. A pesar de no contar con datos previos de función pulmonar, no encontró persistencia de síntomas respiratorios, ni casos nuevos de asma, ni deterioro de la función pulmonar (76). Otros estudios pequeños mostraron resultados similares (77, 78).

Schwartz, en una valoración de 13 trabajadores de la construcción que fueron expuestos a clorin, demostró que a las 24 horas habían defectos ventilatorios

obstructivos y atrapamiento de aire y que en el seguimiento, la obstrucción persistió y el atrapamiento de aire mejoró (79). Los sobrevivientes de la tragedia de Bhopal han mostrado una persistente limitación obstructiva en el seguimiento (2) y casos de obstrucción al flujo de aire parcialmente reversibles han sido mencionados como secuelas de exposición aguda a dióxido de azufre (20, 26).

La hiperreactividad bronquial ha sido demostrada tempranamente tras exposición al dióxido de azufre, al ozono y al dióxido de nitrógeno en estudios con animales y humanos (80-83). Harkonen, en un seguimiento a cuatro años de siete hombres que estuvieron expuestos a dióxido de azufre tras una explosión de pirita, encontró que la mayor disminución en capacidad vital forzada y flujo espiratorio del primer segundo ocurrió a la semana del incidente. Luego de cuatro años, cuatro individuos referían disnea de ejercicio y tenían un test de histamina positivo (84).

OTRAS EXPOSICIONES

Inhalación de humo de incendios

La injuria por inhalación de humo de incendios es la principal causa de muerte en aquellos que sufren quemaduras durante estos eventos. La mortalidad en estos casos está determinada por la extensión del compromiso cutáneo y edad del paciente. Shirani (85) en su estudio mostró que la injuria por inhalación incrementa la mortalidad en un 20% en víctimas de incendios, pero el desarrollo de neumonía lleva estas cifras hasta un 40% y de estas dos complicaciones hasta un 60%.

Durante un incendio se liberan distintas sustancias potencialmente dañinas. La madera puede generar monóxido de carbono, óxidos de nitrógeno, acetaldehído y formaldehído; los plásticos pueden producir monóxido de carbono, cloruro de hidrógeno y fosgeno; y materiales como la seda, el nylon y la lana pueden liberar amonio y cianuro de hidrógeno (86).

Las complicaciones pulmonares luego de una injuria por inhalación de humo, son referidas en la literatura casi siempre en relación a víctimas con quemaduras. Estas complicaciones pueden presentarse hasta en un 30% de los casos e incluyen traqueobronquitis, neumonía, edema pulmonar, atelectasias y embolia pulmonar (87). La obstrucción de la vía aérea ocurre frecuentemente como secuela de la injuria dependiendo de la cantidad de humo

inhalado (88) y de los probables cambios estructurales y funcionales que ocurren en el árbol bronquial. La hiperreactividad bronquial, común en las fases tempranas de la injuria, es causada por traqueobronquitis química secundaria a la inhalación de material particulado y sustancias volátiles irritantes (89).

En aquellos casos donde sólo ha ocurrido inhalación de humo, la mortalidad alcanza solo un 3.1%, y la estancia prolongada en cuidado intensivo depende de la presencia de disfonía, depósitos de hollín en la orofaringe, o roncus en la auscultación pulmonar durante el primer examen físico tras la injuria del individuo afectado. También contribuía a este aspecto, un estudio bacteriológico en esputo positivo y la necesidad de broncodilatador parenteral por más de 24 horas (90).

Drogas ilícitas inhaladas y complicaciones agudas

El uso de drogas ilícitas inhaladas, puede también producir complicaciones agudas sobre el tracto respiratorio con un amplio rango de severidad que abarca desde síntomas pulmonares hasta la muerte.

El hidroxiclóruo de cocaína, es usado principalmente por inhalación nasal o inyección intravenosa. Puede prepararse libre de base haciéndolo más estable, siendo conocido como crack. Su uso ha demostrado el desarrollo de distintos síntomas como disnea, sibilancias, hemoptisis y dolor torácico que pueden aparecer minutos u horas después de la inhalación. En algunas ocasiones los usuarios manifiestan tos y producción de esputo de aspecto carbonáceo, el cual se considera secundario a las impurezas no volatilizadas de la cocaína (91, 92).

La injuria térmica es el resultado del calentamiento y la liberación de solventes como el éter al preparar la droga o al utilizar piezas metálicas calientes. Como consecuencia de esto, se presentan quemaduras faciales o daño sobre la vía aérea superior como edema laríngeo o epiglotitis (92- 94).

El barotrauma, complicación relacionada con técnicas de inhalación se produce luego de incrementar la presión intraalveolar con el fin de lograr un mayor depósito alveolar de la droga. Métodos utilizados incluyen la inhalación hasta la capacidad pulmonar total seguido por maniobras de Valsalva, o con ayuda de un compañero, la realización de exhalación boca a boca. También puede ser consecuencia de tos severa inducida por cocaína (92, 95).

El desarrollo de hemorragia pulmonar difusa severa ha sido reportado en usuarios de crack y esto parece ser un hallazgo común ya que hasta un 40% de las autopsias realizadas en individuos que murieron por sobredosis, la presentaban (96). Sus probables mecanismos incluyen vasoconstricción del lecho vascular pulmonar que lleva a daño epitelial o endotelial, efecto tóxico directo y quizás trombocitopenia inducida por cocaína (92).

Otras complicaciones agudas relacionadas con el uso de la cocaína incluyen edema pulmonar, inicialmente no cardiogénico, aunque puede tener componentes cardiogénicos debido al vasoespasmo coronario secundario, con disfunción ventricular (97, 98) y el pulmón del crack, caracterizado clínicamente por disnea, sibilancias, fiebre, infiltrados pulmonares y eosinofilia (periférica y pulmonar). Se ha considerado como una reacción de hipersensibilidad que ocurre luego de exposición repetida (99).

Excelentes revisiones que complementan esta información incluyen los artículos de Wesselius y Tashkin (95, 100).

El caso del World Trade Center

Los hechos ocurridos el trágico 11 de septiembre en Nueva York tras los ataques terroristas al World Trade Center, llevaron a una masiva movilización de organismos de rescate. El Departamento de Bomberos perdió 343 de sus hombres y al menos otros 14.000 socorristas continuaron con sus tareas en los días siguientes, estando expuestos a gran cantidad de material particulado y productos de combustión. Las complicaciones respiratorias de estos sujetos incluyeron:

- Síndrome de tos del World Trade Center (WTC), definido como tos de aparición reciente que empeoró luego de la exposición al WTC acompañada por otros síntomas respiratorios lo suficientemente severos para ausentarse del trabajo al menos cuatro semanas. Este cuadro se presentó en 8% de los bomberos altamente expuestos, 3% de los moderadamente expuestos y 1% de los levemente expuestos (101).
- Desarrollo de hiperreactividad bronquial hasta en una cuarta parte del grupo, con o sin tos del WTC (101, 102). Esta condición fue persistente a los seis meses.

- El síndrome de disfunción reactiva de las vías aéreas se encontró en 16% de todos los bomberos a los seis meses de la exposición (20% en los altamente expuestos y 8% en los moderadamente expuestos). En este caso, lo novedoso es que la causa fue material particulado complejo (102), que no se menciona como etiología en los criterios de ACCP (22).

- Neumonía aguda eosinofílica en un bombero dos semanas después del evento (103).

CONCLUSIONES

La injuria por inhalación aguda es un diagnóstico sindrómico con causas y consecuencias diversas. El conocimiento de la fisiopatología, factores y situaciones de riesgo, permitirá al clínico establecer una más precisa valoración. Desafortunadamente aún se requiere más información e investigación sobre esta entidad que genera muchas preguntas relacionadas con la susceptibilidad individual, los mecanismos de daño y los factores de riesgo para secuelas crónicas, donde incluso, se puede hacer referencia a desarrollo de cáncer y fibrosis pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Miller K, Chang A. Acute inhalation injury. *Emerg Med Clin North Am* 2003; 21: 533-557.
2. Weill H. Disaster at Bhopal: The accident, early findings and respiratory health outlook in those injured. *Bull Eur Physiopathologic Respiratoire* 1987; 23: 587-90.
3. Baxter PJ, Kapila M, Mfonfu D. Lake Nyos disaster, Cameroon, 1986: the medical effects of large scale emission of carbon dioxide?. *BMJ* 1989; 298: 1.437-1.441.
4. Levin S, Herbert R, Skloot G, Szeinuk J, Teirstein A, Fischler D *et al.* Health effects of World Trade Center site workers. *Am J Ind Med* 2002; 42: 545-547.
5. CDC. Injuries and illnesses among New York city fire department rescue workers after responding to the World Trade Center attacks. *MMWR* 2002; 51 (special issue): 1-5.
6. Schwartz DA. Acute inhalational injury. *Occup Med* 1.987; 2: 297-318.
7. Henneberger PK, Metayer C, Lyne LA, Althouse R. Nonfatal work-related inhalations: Surveillance data from hospital emergency departments, 1995- 1996. *Am J Ind Med* 2000; 38: 140-148.
8. Boulet L-P, Bowie D. Acute occupational respiratory diseases. *Eur Respir Mon* 1999; 11: 320-346.
9. Valent F, McGwin G Jr, Bovenzi M, Barbone F. Fatal work-related inhalation of harmful substances in the United States. *Chest* 2002; 121: 969-975.
10. Litovitz T, Oderda G, White JD, Sheridan MJ: Occupational and environmental exposures reported to poison centers. *Am J Public Health* 1993; 83: 739-743.
11. Blanc PD, Galbo M, Hiatt P, Ofson KR. Morbidity following acute irritant inhalation in a population- based study. *JAMA* 1991; 266: 664-669.
12. Sallie B, McDonald C. Inhalation accidents reported to the SWORD surveillance project 1990- 1993. *Ann Occup Hyg* 1996; 40: 211-221.
13. Rabinowitz PM, Siegel MD. Acute inhalation injury. *Clin Chest Med* 2002; 23: 707-715.
14. Delclos GL, Carson AI. Acute gaseous exposure. In: Harber P, Schenker MB, Balmes JR. *Occupational and environmental respiratory disease*. St Louis, Missouri: Mosby- Year Book Inc. 1996; 514-534.
15. Schwartz DA. Toxic tracheitis, bronchitis and bronchiolitis. In: Hendrick DJ, Burge S, Beckett WS, Churg A. *Occupational disorders of the lung. Recognition, management and prevention*. London: WB Saunders 2002; 93-103.
16. Weiss SM, Lakshminarayan S. Acute inhalation injury. *Clin Chest Med* 1994; 15: 103-116.
17. Meggs WJ. RADS and RUDS- the toxic induction of asthma and rhinitis-. *J Toxicol Clin Toxicol* 1994; 32: 487-501.
18. Meggs WJ, Elsheik T, Metzger WJ, Albernaz M, Bloch RM. Nasal pathology and ultrastructure in patients with chronic airway inflammation (RADS and RUDS) following an irritant exposure. *J Toxicol Clin Toxicol* 1996; 34: 383-396.
19. Perkner JJ, Fennelli KP, Balkissoon R, Bartelson BB, Ruttenber AJ, Wood RP, Newman LS. Irritant- associated vocal cord dysfunction. *J Occup Environm Med* 1998; 40: 136-143.
20. Charan NB, Myers CG, Lakshminarayan S, Spencer TM. Pulmonary injuries associated with acute sulfur dioxide inhalation. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119: 555-560.
21. Brooks SM, Lockey J. Reactive airways disease syndrome (RADS): A newly defined occupational disease {abstract}. *Am Rev Respir Dis* 1981; 123: (Suppl.): A133.
22. Chan- Yeung M. Assesment of asthma in the workplace. *Chest* 1995; 108: 1.084-1.117.

23. Henneberger PK, Derk SJ, Tumpowsky C, Reilly MJ, Rosenman KD et al. Work- related reactive airways dysfunction syndrome cases from surveillance in selected US States. *J Occup Environ Med.* 2003; 45: 360-368.
24. Alberts WM, Brooks SM. Reactive airways dysfunction syndrome. *Curr Opin Pulm Med* 1996; 2: 104-110.
25. Boulet LP. Increases in airway responsiveness following acute exposure to respiratory irritants. *Chest* 1988; 94: 476-481.
26. Rabinovitch S, Greyson ND, Weiser W, Hoffstein V. Clinical and laboratory features of acute sulfur dioxide inhalation poisoning: Two- year follow up. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 556-558.
27. Leduc D, Gris P, Lhereux P, Govenois PA, De Vuyst P, Yernault JC. Acute and long term respiratory damage following inhalation of ammonia. *Thorax* 1992; 47: 755-757.
28. De la Hoz RE, Schlueter DP, Rom W. Chronic lung disease secondary to ammonia inhalation injury: a report of three cases. *Am J Ind Med* 1996; 29: 209-214.
29. Winder C. The toxicology of chlorine. *Environ Res* 2001; 85: 105-114.
30. Kaufman J, Burkons D. Clinical, roentgenologic and physiologic effects of acute chlorine exposure. *Arch Environ Health* 1971; 23: 29-34.
31. Kraut A, Lilis R. Chemical pneumonitis due to exposure to bromine compounds. *Chest* 1988; 208-210.
32. Mrvos R, Dean BS, Krenzelok EP. Home exposures to chlorine/ chloramine gas: a review of 216 cases. *South Med J.* 1993; 86: 654-657.
33. Reisz GR, Gammon RS. Toxic pneumonitis from mixing household cleaners. *Chest* 1986; 89: 49-52.
34. Tanen DA. Severe lung injury after exposure to chloramine gas from household cleaners. *N Engl J Med* 1999; 341: 848-849.
35. Kamat SR, Mahashur AA, Tiwari AK, Potdar PV, Gaur M, Kolhatkar VP et al. Early observations on pulmonary changes and clinical morbidity due to the isocyanate gas leak at Bhopal. *J Postgrad Med* 1985; 31: 63-72.
36. Mehta PS, Mehta As, Mehta SJ, Makhijani AB. Bhopal tragedy's health effects. *JAMA* 1990; 264: 2.781-2.787.
37. Nemery B. Toxic pneumonitis: Chemical agents. In: Hendrick DJ, Burge S, Beckett WS, Churg A. Occupational disorders of the lung. Recognition, management and prevention. London: WB Saunders 2002: 201-219.
38. Sjogren B, Plato N, Alexandersson R, Eklund A, Falkenberg C. Pulmonary reactions caused by welding- induced decomposed trichloroethylene. *Chest* 1991; 99: 237-238.
39. Snyder R, Mishel HS, Christensen GC III. Pulmonary toxicity following exposure to methylene chloride and its combustion product, phosgene. *Chest* 1992; 102: 1.921.
40. Douglas WW, Hepper NGG, Colby TV. Silo- filler's disease. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 291-304.
41. Jinn Y, Akizuki N, Ohkouchi M, Inase N, Ichioka M, Marumo F. Acute lung injury after inhalation of water- proofing spray while smoking a cigarette. *Respiration* 1998; 65: 486-488.
42. Hubbs AF, Castranova V, MA JY, Frazer DG, Siegel PD, Ducatman BS et al. Acute lung injury induced by a commercial leather conditioner. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 143: 37-46.
43. Barnhart S, Rosenstock L. Cadmium chemical pneumonitis. *Chest* 1984; 86: 789-791.
44. Taylor A, Jackson MA, Burston J, Lee HA. Poisoning with cadmium fumes after smelting lead. *Br Med J* 1984; 288: 1.270-1.271.
45. Yates DH, Goldman KP. Acute cadmium poisoning in a foreman plate welder. *Br J Ind Med* 1990; 47: 429-431.
46. Levin M, Jacobs J, Polos PG. Acute mercury poisoning and mercurial pneumonitis from gold ore purification. *Chest* 1988; 94: 554-556.
47. Rowens B, Guerrero- Betancourt D, Goltlieb CA, Boyes RJ, Eichenhorn MS. Respiratory failure and death following acute inhalation of mercury vapor. A Clinical and histologic perspective. *Chest* 1991; 99: 185-190.
48. Gill JR, Ely SF, Hua Z. Environmental gas displacement. Three accidental deaths in the work place. *Am J Forensic Med Pathol* 2002; 23: 26-30.
49. Schmunk GA, Kaplan JA. Asphyxial deaths caused by automobile exhaust inhalation not attributable to carbon monoxide toxicity: Study of 2 cases. *Am J Forensic Med Path* 2002; 23: 123-126.
50. Ernst A, Zibrak JD. Carbon monoxide poisoning. *New Engl J Med* 1998; 339: 1.603-1.608.
51. Abelson A, Sanborn M, Jessiman BJ, Weir E. Identifying and managing adverse environmental health effects: 6. Carbon monoxide poisoning. *CMAJ* 2002; 166: 1.685-1.690.
52. Stewart RD, Hake CL. Paint- remover hazard. *JAMA* 1976; 235: 398-401.

53. Zhang J, Piantadosi CA. Mitochondrial oxidative stress after carbon monoxide hypoxia in the rat brain. *J Clin Invest* 1992; 90: 1.193-1.199.
54. Thom SR. Carbon monoxide- mediated brain lipid peroxidation in the rat. *J App Physiol* 1990; 68: 997-1.003.
55. Thom SR. Dehydrogenase conversion to oxidase and lipid peroxidation in brain after carbon monoxide poisoning. *J Appl Physiol* 1992; 73: 1.584-1.589.
56. Jaffe FA. Pathogenicity of carbon monoxide. *Am J Forensic Med Pathol* 1997; 18: 406-410.
57. Fisher J. Carbon monoxide poisoning. A disease of thousand faces. *Chest* 1999; 115: 322-323.
58. Choi IS. Delayed neurologic sequelae in carbon monoxide intoxication. *Arch Neurol* 1983; 40: 433-435.
59. Min SK. A brain syndrome associated with delayed neuropsychiatric sequelae following acute carbon monoxide intoxication. *Arch Neurol* 1983; 40: 433-435.
60. Mokhlesi B, Leikin JB, Murray P, Corbridge TC. Adult toxicology in critical care. Part II: Specific poisonings. *Chest* 2003; 123: 897-922.
61. Cherian MA. Fatal methane and cyanide poisoning as a result of handling industrial fish: a case report and review of the literature. *J Clin Pathol* 2000; 53: 794-795.
62. Campian EC, Cai J, Benz FW. Acrylonitrile irreversibly inactivates glyceraldehyde- 3- phosphate dehydrogenase by alkylating the catalytically active cysteine 149. *Cem Biol Interact.* 2002; 140: 279-291.
63. Duong TX, Suruda AJ, Maier LA. Interstitial fibrosis following hydrogen sulfide exposure. *Am J Ind Med* 2001; 40: 221-224.
64. Martin CJ, Guidotti TL, Langard S. Respiratory hazards of welding. *Clin Pulm Med* 1997; 4: 194-204.
65. Antonini JM, Lewis AB, Roberts JR, Whaley DA. Pulmonary effects of welding fumes: Review of worker and experimental animal studies. *Am J Ind Med* 2003; 43: 350-360.
66. Blanc P, Bushey H. The lung in metal fume fever. *Sem Respir Med* 1993; 14: 212-225.
67. Sprout WL. Polymer- fume fever. *J Occup Med* 1988; 30: 296.
68. Shusterman DJ. Polymer fume fever and other fluorocarbon pyrolysis- related syndromes. *Occup Med* 1993; 8: 519-531.
69. Albrecht WN, Bryant CJ. Polymer- fume fever associated with smoking and use of a mold- release spray containing polytetrafluoroethylene. *J Occup Med* 1987; 29: 817-819.
70. Silver MJ, Young DK. Acute noncardiogenic pulmonary edema due to polymer fume fever. *Cleve Clin J Med* 1993; 60: 479-482.
71. Seifert SA, Von Essen S, Jacobitz K, Crouch R, Lintner CP. Organic dust toxic syndrome: A review. *J Toxicol Clin Toxicol* 2003; 41 (2): 185-193.
72. Iversen M. toxic Pneumonitis: 'Organic' agents. In: Hendrick DJ, Burge S, Beckett WS, Churg A. Occupational disorders of the lung. Recognition, management and prevention. London: WB Saunders 2002: 201-219.
73. Sanz- Gallens, Nogue S, Munne P, Faraldo A. Hypocalcemia and hypomagnesaemia due to hydrofluoric acid. *Occup Med* 2001; 51: 294-295.
74. Greco RJ, Hartford CE, Haith LR Jr, Patton ML. Hydrofluoric acid- induced hypocalcemia. *J trauma* 1988; 28: 1.593-1.596.
75. Cullinan P, Newman Taylor A.J. Acute toxic chemical exposures: mechanisms and outcomes. In: Banks DE, Parker JE. Occupational lung disease. London: Chapman & Hall. 1998: 453-463.
76. Jones RN, Hughes JM, Glindmeyer H, Weill H. Lung function after acute chlorine exposure. *Am Rev respir Dis* 1986; 134: 1.1190-1.195.
77. Hasan FM, Gehshan A, fuleihan FJD. Resolution of pulmonary dysfunction following acute chlorine exposure. *Arch Environ Health* 1983; 38: 76-80.
78. Ploysonang Y, Beach BC, Dilisio RE. Pulmonary function changes after acute inhalation of chlorine gas. *South Med J* 1982; 75: 23-26.
79. Schwartz DA, Smith DD, Lakshminarayan S. The pulmonary sequelae associated with accidental inhalation of chlorine gas. *Chest* 1990; 97: 820-825.
80. Dixon M, Jackson DM, Richards IM. Changes in the bronchial reactivity of dogs caused by exposure to sulfur dioxide. *J Physiol* 1983; 337: 89-99.
81. Riedel F, Kramer M, Scheibenbogen C, Rieger CH. Effects of SO₂ exposure on allergic sensitization in the guinea pig. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 527-534.
82. Wolff RK, Osminski G, Newhouse MT. Acute exposure of symptomatic steelworkers to sulfur dioxide and carbon dioxide: effects on mucociliary transport, pulmonary function and bronchial reactivity. *Br J Ind Med* 1984; 41: 499-505.
83. Golden JA, Nadel JA, Boushey HA. Bronchial hyperreactivity in healthy subjects after exposure to ozone. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 287-294.

84. Harkonen H, Nordman H, Korhonen O, Winblad I. Long term effects of exposure to sulfur dioxide. Lung function four years after a pyrite dust explosion. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128: 890-893.
85. Shirani KZ, Pruitt BA, Mason AD. The influence of inhalation injury and pneumonia on burn mortality. *Ann Surg* 1987; 205: 82-87.
86. Wright JL. Inhalational lung injury causing bronchiolitis. *Clin Chest Med* 1993; 14: 635-644.
87. Teixidor HS, Novick G, Rubin E. Pulmonary complications in burn patients. *J Can Assoc Radiol* 1983; 34: 264-270
88. Fogarty PW, George PJ, Solomon M, Spiro SJ, Armstrong RF. Ong term effects of smoke inhalation in survivors of the King's Cross underground station fire. *Thorax* 1991; 46: 914-918.
89. Park GY, Parg JW, Jeong DH, Jeong SH. Prolonged airway and systemic inflammatory reactions after smoke inhalation. *Chest* 2003; 123: 475-480.
90. Hantson P, Butera R, Clemssy J-L, Michel A, Baud FJ. Early complications and value of initial clinical and paraclinical observations in victims of smoke inhalation without burns. *Chest* 1997; 111: 671-675.
91. Meisels IS, Loke J. The pulmonary effects of free- base cocaine: a review. *Cleve Clin J Med* 1993; 60: 325-329.
92. Haim DY, Lippmann ML, Goldberg SK, Waldenstein MD. The pulmonary complications of crack cocaine. A Comprehensive review. *Chest* 1995; 107: 233-240.
93. Silverman RS, Lee- Chiong TL Jr, Sherter CB. Stridor from edema of the arytenoids, epiglottis and vocal cords after use of free- base cocaine. *Chest* 1995; 108: 1.477-1.478.
94. Mayo- Smith MF, Spinale J. Thermal epiglottitis in adults: a new complication of illicit drug use. *J Emerg Med* 1997; 15: 483-485.
95. Wesselius LJ. Pulmonary disorders associated with use of illicit drugs. *Clin Pulm Med* 1997; 4: 71-75.
96. Bailey ME, Fraire AE, Greenberg SD, Barnard J, Cagle PT. Pulmonary histopathology in cocaine abusers. *Hum Pathol* 1994; 25: 203-207.
97. Allred RJ, Ewew S. Fatal pulmonary edema following intravenous freebase cocaine use. *Ann Emerg Med* 1981; 10: 441-442.
98. Cucco RA, Yoo OH, Gregler L et al. Non fatal pulmonary edema after "freebase"cocaine smoking. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 179-81.
99. Kissner DG, Lawrence WD, Selis JE, Flint A. Crack lung: Pulmonary disease caused by cocaine abuse. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1.250-1.252.
100. Tashkin DP. Airway effects of marijuana, cocaine and other inhaled illicit agents. *Curr Opin Pulm Med* 2001; 7: 43-61.
101. Prezant DJ, Weiden M, Banauch GI, McGuinness G, Rom WN, Aldrich TK *et al.* Cough and bronchial responsiveness in firefighters at the World Trade Center site. *N Engl J Med* 2002; 347: 806-815.
102. Banauch GI, Alleyne D, Sanchez R, Olender K, Cohen HW, Weiden M, *et al.* *Am J Respi Crit Care Med* 2003; 168: 54-62.
103. Rom WN, Weiden M, Garcia R, Ting AY, Vathesatogkit P, Tse DB *et al.* Acute eosinophilic pneumonia in a New York city firefighter exposed to World Trade Center Dust. *Am J Resp Crit Care Med* 2002; 166: 797-800.