Documento de consenso

Sensibilidad Química Múltiple

2011

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICA SOCIAL E IGUALDAD

Sensibilidad Química Múltiple

Sensibilidad Química Múltiple

Grupo Redactor

Personas Expertas

D. Pablo Arnold Llamosas
D. Benjamín Climent Díaz
D. Joaquím Fernández Sola
Dª. Francisca López Crespi
D. Ceferino Maestu Unturbe
D. Julián Márquez Sánchez
D. Jordi Obiols Quinto
D. Nicolás Olea Serrano
D. Eduard Rodríguez Farré
Dª. Mar Rodríguez Gimena
Dª. Amelia Rus García
Dª. Carmen Valls Llobet

Sociedades Científicas

Dª. Anunciación Lafuente Giménez. *Asociación Española Toxicología* (AETOX)
Dª. Mª José Iglesias Piñeiro. *Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria* (SEMFYC)

Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad

COORDINACIÓN GENERAL DEL DOCUMENTO
Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud. Observatorio de Salud de las Mujeres

Dª. Carmen Moya García. *Directora General de la Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud*

Dª. Rosa López Rodríguez. *Jefa de Área. Observatorio de Salud de las Mujeres*
Dª. Sonia Peláez Moya. *Jefa de Servicio. Observatorio de Salud de las Mujeres*
Dª Mercedes Lois Cabello. *Apoyo documental y bibliográfico*. *Observatorio de Salud de las Mujeres*

OTRAS UNIDADES DEL MINISTERIO DE SANIDAD, POLÍTICAS SOCIAL E IGUALDAD

Gabinete Técnico de la Secretaría General de Sanidad
Dª. Monserrat Limarquez Cano

S. G. de Alta Inspección y Cartera de Servicios
Dª. Pilar Díaz de Torres

S. G. de Sanidad Ambiental y Salud Laboral
Dª. Covadonga Caballo Dieguez
Dª. Montserrat García Gómez
Dª. Patricia López Menduiña

Ministerio de Ciencia e Innovación

Agencia de Evaluación de las Tecnologías Sanitarias (Instituto de Salud Carlos III)
D. Antonio Sarriá Santamera
Dª. Cristina Asensio del Barrio
D. Andrés Fernández Ramos

Apoyo Técnico Externo

GUIASALUD. Instituto Aragonés de la Salud
Dª. Flavia Salcedo Fernández
D. José Miguel Carrasco Gimeno

Instituto de Salud Carlos III
Dª. Natalia Biencinto López
Dª Maria Luisa Requena Berrio

Índice

PARTE I.

EL DOCUMENTO DE CONSENSO DE SQM

1. Introducción 9
2. Objetivo 10
3. Metodología 11
   - 3.1 Revisión documental 11
   - 3.2 Metodología Delphi y Grupo Nominal como técnicas de consenso 14

PARTE II.

ANÁLISIS DE SITUACIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LA SQM

4. Introducción 17
5. Exposición Ambiental y SQM 20
   - 5.1 Caracterización de la exposición 22
6. Epidemiología 26
7. Etiopatogenia y Fisiopatología 28
   - 7.1 Hipótesis en torno al origen de la SQM 29
   - 7.2 Posible asociación o solapamiento de la SQM con otras patologías 32
8. Manifestaciones Clínicas y Comorbilidad 34
   - 8.1 Signos y síntomas 34
   - 8.2 Comorbilidad 37
9. Diagnóstico de la SQM 38
10. Impacto Físico, Psicológico y Social .Calidad de Vida 40
    - 10.1 El impacto de la SQM en la calidad de vida 40
    - 10.2 SQM y Género 42
    - 10.3 SQM y Trabajo 44
11. Abordaje Terapeútico de la SQM 49
    - 11.1 Abordaje Terapeútico 49
    - 11.2 Maximizar la rehabilitación y el apoyo psicosocial 49
    - 11.3 Tratamiento de los síntomas y comorbilidad 50
12. Prevención 51
    - 12.1 Prevención Primaria 51

12.2 Prevención Secundaria 51

PARTE III.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES CONSENSUADAS POR EL GRUPO EXPERTO EN SQM 55

Anexos 69
Abreviaturas 101
Glosario 105
Bibliografía 115

PARTE I.

El Documento de Consenso de SQM

1. Introducción

El 4 de febrero de 2010, el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, reunido con una amplia representación de asociaciones de personas afectadas por **Sensibilidad Química Múltiple (SQM)**, decidió crear un Grupo experto de trabajo que estudiara este problema de salud y su atención sanitaria, dada la necesidad expresada de mejorar el nivel de conocimiento científico actualizado sobre este proceso, su diagnóstico, tratamiento y otros aspectos relacionados con el mismo.

Este Grupo experto, coordinado desde el Observatorio de Salud de las Mujeres (OSM) de la Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud, ha reunido a representantes de diferentes Direcciones y Subdirecciones Generales de este Ministerio (MSPSI) competentes en el tema (Alta Inspección y Cartera de Servicios, Salud Pública, Sanidad Ambiental y Salud Laboral) así como a representantes de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Ciencia e Innovación), Sociedades Científicas (Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria y Sociedad Española de Toxicología) y personas expertas reconocidas a nivel nacional e internacional en esta materia. El documento que aquí se presenta es el resultado del trabajo que, mediante reuniones presenciales y colaboración en red, ha venido desarrollando dicho Grupo experto de trabajo entre abril de 2010 y septiembre de 2011.

Se ha cuidado especialmente que el documento tuviera un **enfoque integral,** recogiendo el comportamiento epidemiológico de la SQM, sus manifestaciones clínicas y fisiológicas, diagnóstico y abordaje terapéutico, y proponiendo medidas de prevención y cuidados, tanto por parte de profesionales de los servicios sanitarios como de las personas afectadas.

Para un adecuado abordaje de la SQM es necesario tener en cuenta el género como eje de análisis, en la investigación, el diseño de programas y las correspondientes intervenciones sanitarias. La evidencia hasta el momento nos muestra que son más las mujeres que se ven afectadas por este cuadro. En coherencia con dicho enfo-

que, se ha integrado **la perspectiva de género** de forma transversal, como manera de promover el conocimiento sobre las desigualdades de género en salud y garantizar una atención sanitaria de calidad y adaptada a las necesidades diferenciadas de las mujeres y hombres afectados, en respuesta a lo establecido en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud (SNS) y en el Artículo 27 de la Ley Orgánica 3/2007, de 22 de marzo, para la igualdad efectiva de mujeres y hombres.

Con todo ello, la finalidad última de este documento es ofrecer, desde la mejor evidencia científica disponible, un mayor conocimiento de la SQM, así como unas pautas comunes de actuación por parte del personal sanitario en el SNS y ofrecer una atención sanitaria más equitativa y de mayor calidad a las mujeres y hombres afectados por esta patología.

El documento se presenta estructurado en tres partes fundamentales. La primera parte describe el documento de consenso, objetivos y metodología que se ha llevado a cabo para la elaboración de sus contenidos. La segunda, describe y analiza las características de este síndrome (síntomas, etiopatogenia, abordaje clínico y terapéutico, etc) basadándose en el mejor conocimiento científico disponible en la actualidad, tanto a nivel nacional como internacional acerca de la SQM. En la tercera parte del documento, revisada toda la documentación anterior, se recogen las conclusiones del documento y recomendaciones al SNS que el Grupo experto de trabajo ha decidido aprobar por consenso, teniendo en cuenta lo que la evidencia científica y clínica disponible permite concluir.

No obstante, valorando el dinamismo del conocimiento científico, el Grupo experto considera oportuna la revisión futura de este documento, de la misma manera que se viene realizando con otros documentos de similares características editados por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.

2. Objetivo

Contribuir a un mayor conocimiento de la SQM a través de la elaboración de un documento basado en la mejor evidencia científica disponible y en el consenso entre personas expertas para ayudar al personal sanitario en la toma de decisiones sobre el diagnóstico, tratamiento, prevención y otros aspectos relacionados con la SQM y avanzar en unas pautas comunes de actuación, contribuyendo a una atención integral a las personas afectadas y a la sensibilización de la sociedad en general ante este problema de salud.

Este documento se concibe como un instrumento de mejora de la **información, calidad y equidad en la atención** de las personas afectadas por SQM **dentro del SNS,** acorde con los planteamientos estratégicos que establece el Plan de Calidad para el SNS.

3. Metodología

3.1. Revisión documental

Con el objeto de analizar la información relativa a la SQM se ha realizado una **búsqueda** exhaustiva **de literatura científica,** en el mes de mayo de 2010, en las principales fuentes de información relacionadas con ciencias de la salud:

- Bases de datos de artículos originales y de revisión, como, Medline, EMBASE, Toxiline, OSH UPDATE, PSYCINFO y IBSST, todas ellas a través del proveedor OVID.
- La Biblioteca Cochrane.
- Bases de datos del "Centre for Reviews and Dissemination (CRD)", que a su vez incluye las siguientes:
  - o DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects).
  - o NHS-EED (National Health Service-Economic Evaluation Database).
  - o HTA (Health Technology Assessment Database).

Un año después se ha actualizado la información, con el fin de localizar estudios publicados con posterioridad, utilizando la base de datos Medline y la Biblioteca Cochrane.

Para la búsqueda se diseñaron diferentes estrategias adaptadas a cada fuente de información utilizando palabras del lenguaje libre y vocabulario controlado disponible en algunas bases de datos (tesauros MeSH y EMTREE, de Medline y EMBASE, respectivamente) y recursos electrónicos, que se combinaron con distintos operadores booleanos y de truncamiento. En el Anexo I se especifican las fuentes de información, junto con las estrategias de búsqueda y los términos empleados para seleccionar los artículos según temática.

Para la gestión de las referencias bibliográficas se utilizó el Reference Manager v.12. Las diferentes búsquedas y el diseño de las estrategias de búsqueda fueron realizadas por una persona documentalista experta en esta metodología. Estas referencias se organizaron en función de las grandes temáticas (epidemiología, etiología, manifestaciones clínicas y comorbilidad, diagnóstico, tratamiento, prevención y calidad de vida).

Posteriormente, del total de referencias encontradas, dos profesionales de la Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria (AETS) revisaron aquellas relacionadas con aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos. El proceso de selección de estas referencias se realizó de forma independiente por cada profesional. Para

ello realizaron un primer cribado de referencias a partir de la lectura del título y *abstract* de cada una de ellas y posteriormente recuperaron el documento a texto completo de aquellos estudios preseleccionados para hacer la selección definitiva. Los desacuerdos sobrevenidos fueron resueltos por consenso entre las personas que realizaban la investigación.

En cuanto a los criterios de inclusión:

- Se seleccionaron estudios poblacionales que presentaran resultados de prevalencia o incidencia de la enfermedad.
- Trabajos originales con pacientes con SQM en quienes se estudiara la efectividad terapéutica de uno o más fármacos u otras medidas terapéuticas.
- Estudios relacionados con la sintomatología que fueran trabajos originales (no documentos secundarios como revisiones, narrativas o sistemáticas), de cualquier tipo de diseño, que incluyeran pacientes con SQM -sola o asociada a otras patologías- y de cualquier tamaño muestral, exceptuando aquellos referidos a un solo paciente.

Para todos los estudios se valoró la calidad de la evidencia (nivel de evidencia)[I] con el objetivo final de formular recomendaciones basadas en la mejor evidencia científica disponible.

Para los estudios de prevalencia, la calidad metodológica se analizó siguiendo los criterios recogidos en el checklist para estudios observacionales de incidencia o prevalencia de enfermedades crónicas elaborados por Shamliyan y cols[1]. También se determinó si estos artículos se ajustaban a las recomendaciones de la iniciativa STROBE[2,3].

En cuanto a los estudios sobre sintomatología y comorbilidad, se utilizó el sistema SIGN, que considera dos atributos: el diseño del estudio y el riesgo de sesgos[4]. Ver Anexo II.

[I] Por calidad de la evidencia científica se entiende la confianza que se tiene en que el efecto que reflejan los estudios es cierto y, por tanto, hace referencia a la confianza en que la estimación de un efecto es adecuada para apoyar una recomendación. Cuanto más alta sea la calidad, mayor será la confianza y por ello, menor será la probabilidad de que estudios posteriores modifiquen el efecto observado

SÍNTESIS

Como resultado de las búsquedas realizadas se localizaron 1.350 referencias. De todas ellas, en la AETS se seleccionaron 10 estudios que trataban sobre epidemiología y 16 relacionados con la sintomatología clínica y morbilidades asociadas a la SQM.

No se localizó ningún artículo sobre tratamiento que cumpliera los criterios establecidos. Las tablas de resultados de estos artículos se presentan en los Anexos III y IV.

La calidad metodológica de los estudios seleccionados sobre datos clínicos y de comorbilidad de la SQM ha sido, en general, baja por lo que la calidad de la evidencia científica asignada a los mismos, siguiendo la clasificación acordada por SIGN, ha sido en la mayoría de nivel 3. Hay dos estudios[5, 6] de casos-controles, y solo un trabajo[7] con una calidad metodológica considerablemente mejor (nivel 2++) que recoge el estudio de provocación en pacientes con asignación randomizada, doble ciego, y que incluía un grupo control.

Estos estudios incluyeron un número relativamente pequeño de personas, entre 28 y 291, con un número medio de 103,2, y metodológicamente fueron muy diferentes entre sí. Así, la mayoría fueron series de casos; en seis estudios se incluyeron también controles emparejados; solo en cinco trabajos se mencionó que la selección de pacientes fue de manera consecutiva; dos fueron retrospectivos, obteniendo los datos de la revisión de las historias clínicas de los pacientes; uno fue multicéntrico; uno era un estudio de provocación; dos trabajos presentaron resultados de seguimiento de los pacientes durante varios años; y en dos realizaron encuestas por teléfono. Los cuestionarios empleados también fueron diferentes de unos estudios a otros: en algunos trabajos se empleó el QEESI©, en otros, el SF-36, el SIP u otros de orden físico o psicológico.

Los trabajos más rigurosos metodológicamente han encontrado resultados que o bien ponen en duda la relación entre los factores desencadentes y la enfermedad o bien concluían que la relación no podía demostrarse. En uno de estos trabajos[8] no se encontró relación entre las sustancias químicas y los síntomas mencionados por los pacientes, ni tampoco evidencia sobre una posible exposición inicial ni de posteriores exposiciones desencadenantes. En el estudio de provocación controlado y doble ciego, en el que no se encontraron diferencias entre ambos grupos, sus autores[7] concluyeron que en la mayoría de los casos, se debía cuestionar la veracidad de los cuadros de SQM y considerar, en su lugar, otras patologías físicas y psiquiátricas.

Igual que en los estudios que analizan la prevalencia de la SQM, hay gran variabilidad en la definición de caso y en los criterios utilizados para definir las personas enfermas de SQM. En seis estudios se dice de forma expresa que utilizaron la definición de caso derivada de la reunión de consenso de 19999 tres de los trabajos utilizaron los criterios de Cullen[10] para definir la enfermedad, en otro estudio se utilizó la definición de caso de Nethercott[11] y en otro la del International Programme on Chemical Safety (IPCS)[12]. En los demás, no se especificó.

Los trabajos seleccionados proceden de varios países: 10 de EEUU, 4 de Alemania, 3 de España, 3 de Canadá, 1 de Italia, 1 de Japón, 1 de Gran Bretaña y 1 de Suecia. En este sentido hay que mencionar la restricción en el idioma de publicación de los estudios a inglés y español, lo que supone una limitación de esta revisión.

A pesar de que se ha realizado una exhaustiva búsqueda utilizando las fuentes de información de mayor reconocimiento en el ámbito de las ciencias de la salud, es preciso reconocer que otra limitación de esta revisión es la relacionada con la selección de esas fuentes de información y publicaciones científicas y con la capacidad de acceso a las mismas, por lo que es probable que no se hayan identificado algunos documentos que pudieran contener datos y resultados de interés. Además, es muy posible que algunas personas afectadas hayan sido incluidas en varios trabajos del mismo equipo de investigadores publicados en diferentes años, pero ante la dificultad para confirmarlo y separar los resultados, y dado el número escaso de artículos seleccionados, se prefirió no considerar ésto motivo de exclusión de los artículos para esta revisión.

En cuanto a las revisiones sobre SQM analizadas, cuatro de ellas fueron revisiones narrativas y dos, revisiones sistemáticas de la literatura. En una de estas últimas[13] se dice que cuando el enmascaramiento se realiza de forma correcta, los pacientes con SQM no son capaces de diferenciar entre estímulos verdaderos y placebo, por lo que consideran que el patrón de reacción de estos pacientes podría deberse a las creencias o expectativas previas a la exposición.

3.2. Metodología Delphi y Grupo Nominal como técnicas de consenso

Con objeto de valorar el grado de aceptación o acuerdo con cada una de las recomendaciones en las que no hay evidencia científica para su incorporación en el documento de la SQM, se propuso una combinación de técnicas de consenso, concretamente el método Delphi y la técnica de Grupo Nominal (GN). Ambas utilizan la reflexión individual para obtener un juicio de grupo. El Delphi se realiza de forma no presencial mediante encuestas que se desarrollan en diferentes rondas. En el GN las personas participantes, de forma presencial y en una reunión estructurada,

establecen sus puntos de vista individualmente y discuten las diferencias. En ambas, el consenso se obtiene por un procedimiento matemático de agregación de juicios individuales.En cuanto al instrumento, se diseñó un cuestionario on-line (ronda-1 del Delphi) para valorar el grado de acuerdo de cada una de las personas expertas que componían el grupo de trabajo sobre SQM, con las cuestiones a incluir en el documento final de SQM (74 ítems). Tras un análisis en el que se consideró la mediana y los rangos intercuartílicos como indicadores de acuerdo y dispersión, se seleccionaron aquellos ítems en los que se observó una dispersión elevada (Q3-Q1>1), diseñándose un segundo cuestionario (ronda-2) en el que fueron nuevamente incluidos estos aspectos, presentándose en el mismo los resultados del cuestionario anterior con el objeto de que fueran tomados en consideración por los y las panelistas. Tras las dos rondas, tan sólo 17 ítems presentaron un rango intercuartílico mayor de 1, reduciéndose notablemente la dispersión en valoraciones respecto a la primera ronda.

Con objeto de consensuar aquellas cuestiones sobre las que no se alcanzó consenso con las dos rondas del Delphi, se planteó la necesidad de realizar el GN planteado en el diseño inicial pero, atendiendo a los resultados del Delphi y a las características del grupo y del documento a consensuar, dicha técnica se modificó por la asamblea de consenso, en la que se revisaron todos los puntos del documento debatiendo y modificando de forma consensuada la redacción de aquellos que el Grupo Experto consideró oportuno, centrando especialmente la atención en los 17 que tras las dos rondas de la técnica Delphi seguían presentando un grado de consenso bajo o moderado.

SÍNTESIS

Con el objetivo de incorporar en este documento las recomendaciones en las que no se ha hallado evidencia científica, se ha desarrollado una combinación de técnicas de consenso, método Delphi y la técnica de Grupo Nominal (GN), para valorar el grado de aceptación o acuerdo de las personas expertas con cada una de las recomendaciones.

El Delphi se desarrolló de forma no presencial a través de dos cuestionarios (ronda-1 y ronda-2). Tras las dos rondas, tan sólo 17 ítems presentaron un rango intercuartílico mayor de 1.

Con objeto de consensuar aquellas cuestiones sobre las que no se alcanzó consenso con las dos rondas del Delphi, se planteó la necesidad de realizar el GN, en el que se revisaron todos los puntos del documento debatiendo y modificando de forma consensuada la redacción de aquellos que el Grupo Experto consideró oportuno, centrando especialmente la atención en los 17 que tras las dos rondas de la técnica Delphi seguían presentando un grado de consenso bajo o moderado.

PARTE II.

Análisis de situación y Descripción de la SQM

4. Introducción

La Sensibilidad Química Múltiple (SQM) es la denominación más utilizada para describir un síndrome complejo que se presenta como un conjunto de síntomas vinculados con una amplia variedad de agentes y componentes que se encuentran en el medio ambiente, presentándose dichas reacciones con una exposición a niveles comúnmente tolerados por la mayoría de las personas[14].

A pesar de ser la SQM el término más común empleado, hay otros términos utilizados tanto en la literatura científica como por los medios de comunicación para describirlo, como los siguientes: "Síndrome de hipersensibilidad química", "Alergia universal", "Sensibilidad alimentaria y química", "Alergia cerebral", "Enfermedad ambiental", "Enfermedad del Siglo XX", "Síndrome de Respuesta a las Sustancias Químicas", o incluso "Enfermedad ecológica"[15].

Este fenómeno se describe por primera vez en 1950, cuando se observó cómo algunas personas presentaban una serie de síntomas cuando se exponían a niveles muy bajos de sustancias ambientales, laborales y domésticas[15, 16]. Sin embargo, no es hasta 1987 cuando M. Cullen[10] denominó este síndrome como "***Sensibilidad Química Múltiple (SQM)".*** Este autor utilizó el término en plural "Multiple Chemical Sensitivities, MCS" precisamente para poner de relieve la multiplicidad de manifestaciones, orígenes y procesos implicados, como:

- un desorden adquirido
- caracterizado por síntomas recurrentes
- referibles a múltiples sistemas orgánicos
- que ocurre en respuesta a exposición demostrable a múltiples compuestos químicamente no relacionados
- en dosis muy por debajo de aquellas que en la población general comienzan a tener efectos dañinos

- no pudiendo demostrarse que ningún test de función fisiológica correlacione con los síntomas.

El **Consenso Internacional**[9] daría a la definición inicial de Cullen un matiz más clínico, incluyendo el concepto de la cronicidad y el elemento terapéutico de la evitación. Los criterios emanados de dicho Consenso son los más usados en las definiciones de investigación:

- Los síntomas son reproducibles con la exposición química repetida.
- La condición es crónica.
- Niveles bajos de exposición ocasionan manifestaciones del síndrome (dichos niveles son más bajos que los usuales o previamente tolerados).
- Los síntomas mejoran o se resuelven cuando los incitantes son eliminados.
- Las respuestas se presentan a múltiples sustancias sin relación química.
- Los síntomas implican múltiples sistemas orgánicos.

Hoy día, la SQM es objeto de intensos debates entre la comunidad científica, debido a que la mayoría de los casos detectados tienen muy pocos aspectos comunes, dada la variedad de síntomas y de grados de afectación. Por otro lado, existe una clara controversia en cuanto a los mecanismos biológicos que la originan, así como una falta de criterios comunes para su diagnóstico y tratamiento.

Los estudios científicos disponibles describen una diversidad de **factores** que pueden originar la SQM (desde variables inmunológicas, factores psicológicos, hasta alteraciones en el metabolismo de xenobióticos, etc.), sin que hasta el momento se conozcan sus bases fisiopatológicas.

Del mismo modo, los **síntomas** manifestados por las personas afectadas son diversos e implican múltiples sistemas y órganos. Aunque los síntomas neurológicos no específicos son comunes, en general no existe un perfil característico que identifique a la SQM.

Las lagunas existentes sobre las causas, origen y fisiopatología de la SQM, han dificultado el desarrollo de una base clínica científica que permita su diagnóstico y tratamiento.

Respecto de su diagnóstico, al no existir en la actualidad biomarcadores específicos que permitan confirmarlo, la detección de la SQM se basa en criterios clínicos, en los síntomas auto referidos por las personas afectadas y en las historias de la exposición química. Como ayuda, se utilizan diferentes cuestionarios que permiten identificar los agentes desencadenantes de los síntomas, cuantificando su gravedad y las repercusiones sobre las actividades de la vida diaria de esas personas.

Tampoco se dispone de un tratamiento etiológico o específico, por desconocerse sus bases fisiopatológicas. El tratamiento es fundamentalmente sintomático, orientado a mejorar la calidad de vida de las personas afectadas, intentando evitar la

exposición a los agentes desencadenantes[17] y complementándose con tratamientos basados en cambios en la dieta y/o administración de suplementos nutricionales.

Es difícil conocer la incidencia de este síndrome; la falta de un biomarcador objetivo de SQM es especialmente problemático cuando se consideran las estimaciones de la prevalencia de la SQM. La evidencia analizada estima una prevalencia del 0,2% al 4%[18] con un claro predominio de mujeres entre las personas detectadas.

Estas dificultades han motivado que las personas afectadas por SQM a menudo se enfrenten a situaciones en las que sus síntomas son confundidos o no diagnosticados correctamente siendo derivados a diferentes especialistas sin recibir una atención médica apropiada. Este retraso en el diagnóstico y la no disponibilidad de una base para su tratamiento tiene consecuencias físicas, psicológicas y sociales tanto para las personas afectadas por SQM como para sus familias.

Debido a los problemas referidos en cuanto a la definición, diagnóstico y tratamiento de la SQM, actualmente la OMS no contempla a la SQM como una entidad nosológica con un código específico. La Organización Mundial de la Salud (OMS) es la responsable de la revisión periódica de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) desde 1948. Existen dos grupos encargados de realizar las actualizaciones y modificaciones, el Grupo de Referencia de Mortalidad y el Comité de Referencia para la Actualización. La estructura de la clasificación no puede ser modificada por ningún país ni organización, no siendo posible la creación de nuevos códigos. La OMS, permite la creación de modificaciones clínicas, que añadan detalle a partir de un quinto dígito, siempre y cuando los códigos de 3 y 4 dígitos no sufran ninguna modificación.

Para facilitar la codificación de determinados procesos, algunos países incorporan nuevos términos diagnósticos y localismos en los índices alfabéticos. Esta inserción de términos no supone ninguna inclusión ni creación de nuevos códigos, solo simplifica la búsqueda del código apropiado.

Austria y Alemania han incluido el término sensibilidad química múltiple en su Índice Alfabético, pero el código de la CIE 10 sigue siendo el T78.4 "alergia no especificada". Es decir que cuando se realice una búsqueda por el código 78.4, el resultado no serán únicamente las SQM, sino también las alergias, reacciones de hipersensibilidad… etc. incluidas en dicho código. Japón, ha incluido el literal de la SQM dentro del código T65.9 de la CIE -10, que se refiere a "efectos tóxicos de sustancias no específicas".

Australia, que utiliza la CIE-10-AM, reunió en 2003 a un grupo de personas expertas para analizar la propuesta de asignar un código de clasificación único para la SQM. Dicha propuesta fue rechazada al considerar la falta de evidencia científica o de un biomarcador de laboratorio del proceso patológico, las dificultades en la delimitación de las personas afectadas respecto al resto de población, la falta de criterios comunes internacionalmente aceptados de diagnóstico o pruebas diagnósticas y la

falta de claridad de la relación entre la SQM y otros síndromes de superposición de características clínicas similares[19].

En España, se utiliza la CIE9-MC (CIE9 modificación clínica) para los datos agregados de todos los servicios sanitarios que integran el SNS. En esta clasificación no está incluida la SQM.

SÍNTESIS

Son muchas las denominaciones encontradas en la literatura para referirse a lo que conocemos como SQM.
La SQM es objeto de debates entre la comunidad científica, debido a que la mayoría de los casos detectados tienen muy pocos aspectos comunes y presentan gran variedad de síntomas y de grados de afectación, lo que ha llevado a controversias en cuanto a los mecanismos biológicos que la originan, y una falta de criterios comunes para su diagnóstico y tratamiento.
Actualmente la OMS no contempla a la SQM como una entidad nosológica con un código específico.
Por todo esto es difícil conocer la incidencia de este trastorno; no obstante la evidencia analizada estima una prevalencia de entre 0,2% y 4%[18] con un claro predominio de mujeres entre las personas detectadas.

5. Exposición ambiental y SQM

Este capítulo trata de agrupar el conocimiento científico disponible más relevante que nos permita comprender la **asociación entre exposición ambiental y aparición de signos y síntomas de la SQM.**

La etiología y patogenia de la SQM no son bien conocidas, lo que complejiza la tarea de definir agentes causales basándose en la información existente.

Aunque la mayoría de las poblaciones humanas presentan niveles biológicos detectables de muchos químicos contaminantes ambientales[20] la información existente sobre exposición, en la población general, es relativamente reciente y de representatividad cuestionable. La exposición a algunos contaminantes ambientales podría comenzar en la vida intrauterina y en algunos casos prolongarse durante toda la vida. Quizá por esta razón, las implicaciones clínicas empiezan a percibirse ahora y se comienza a tomar conciencia del problema de salud que supone, considerando la existencia de etapas en el desarrollo y crecimiento en que el organismo es especialmente susceptible.

Las premisas, que condicionan cualquier aproximación a la **relación de causalidad entre exposición y enfermedad desarrollada**, son las siguientes:

1. La fase de desarrollo vital de la persona o el *momento* en que se produce la exposición, son decisivos para determinar el carácter, la gravedad y la evolución del efecto, ya sea inmediato o posterior;

2. La aparición de los *efectos* no tiene por qué ocurrir en el momento de la exposición, pudiéndose manifestar en la progenie de la persona expuesta;

3. Resulta extremadamente difícil determinar con precisión el *umbral* de exposición para el desarrollo del efecto toxicológico cuando ésta ocurre en determinadas fases precoces, o al menos, ese nivel de exposición es muy inferior al reconocido como límite de seguridad para otros aspectos toxicológicos comunes;

4. Es posible la *acción combinada* de los contaminantes que pueden adquirir, al actuar conjuntamente, un efecto paradójico, ya sea sinérgico, antagónico o simplemente aditivo[21].

La relación existente entre la **exposición a sustancias químicas y la aparición de patologías** a lo largo de la vida, constituye un problema complejo. La exposición del ser humano ocurre a través de tres vías de exposición: oral, cutanea e inhalación, provenientes de **múltiples** fuentes, incluyendo el agua, la comida, el aire, el suelo, los productos de higiene, etc. Además, en algunos casos, la fuente de exposición puede no ser evidente –exposición inadvertida de la población general- y también es difícil encontrar poblaciones libres de exposición. Así, mientras la liberación de sustancias químicas en el lugar de trabajo está por lo general bien caracterizada, se tiene poca información sobre la exposición en productos de consumo. Adicionalmente, existe un desconocimiento sobre las propiedades intrínsecas de muchas sustancias químicas[II].

Con todo, las hipótesis **fisiopatogénicas** de la SQM se agrupan en dos grandes bloques: una reclama un origen orgánico tóxico, mientras la otra se orienta hacia una causa psicopatológica de la enfermedad. A medida que se avanza en el conocimiento de la SQM, cada vez son menores los trabajos que hacen referencia al origen psicopatológico, predomiando los trabajos que enfocan la investigación hacia un origen organo-tóxico. En ambos casos, hay cabida para la exposición ambiental, fundamentalmente química, como desencadenante del proceso, con una participación más o menos importante del sistema olfatorio.

[II] A este respecto, la puesta en marcha del Reglamento REACH constituye una oportunidad para elevar la protección de la salud de todas las poblaciones potencialmente expuestas a sustancias químicas.

5.1 Caracterización de la exposición

5.1.1 Compuestos químicos, agentes físicos, situaciones de exposición referida.

La SQM es un ejemplo de situación clínica en la que la persona afectada experimenta efectos multiorgánicos tras la exposición a contaminantes en concentraciones menores de las que se consideran capaces de causar efectos adversos a la población general. En este contexto, se ha postulado que la sensibilización ocurre a lo largo de la vida y se relaciona con muy diferentes grupos de compuestos químicos en las distintas etapas de evolución del síndrome[22].

En muchos casos, las personas afectadas declaran la aparición de los primeros síntomas tras una exposición aguda importante, en ocasiones relacionada con una sustancia química olorosa (un evento desencadenante). Más tarde, la aparición de síntomas similares o nueva sintomatología ocurre tras exposiciones a niveles bajos, casi despreciables, de sustancias químicas tan variadas como las contenidas en perfumes, pinturas, productos de limpieza, tintas, moquetas y otros compuestos orgánicos (desencadenantes en bajas dosis)[23, 24, 25, 26, 27].

Por esta razón, aunque teóricamente sería posible establecer una asociación entre exposición y enfermedad a través de una buena anamnesis individual[28], la ausencia de un perfil de síntomas característico y empíricamente validado para el diagnóstico temprano de la SQM se presenta como el mayor impedimento para definir un vínculo claro entre determinadas exposiciones y el efecto subsiguiente[29]. Quizá por ello, los listados de compuestos contaminantes ligados a la SQM son innumerables en la literatura médica, aunque ciertos grupos de contaminantes se repiten en casi todas las todas las series[30].

Una de las revisiones documentales pioneras[31] estableció una clasificación de compuestos químicos asociados a la SQM, agrupados en función de las fuentes de exposición, en:

- **Contaminación exterior:** plaguicidas, disolventes volátiles, vapores de pinturas y combustibles, productos de combustión, alquitranes, emanaciones de motores diesel y gasolina y aire de zonas industriales.

- **Contaminación aérea de interiores** tanto domésticos como del lugar de trabajo, especialmente en espacios cerrados: productos de combustión del gas y calentadores domésticos, esponjas sintéticas, plásticos, plaguicidas, perfumes, desodorantes, detergentes, productos de limpieza, desinfectantes, tinta de pe-

riódicos y otros materiales impresos, textiles, cortinas, alfombras y moquetas, olores de compuestos derivados del petróleo, maderas y alimentos cocinados.

- **Alimentos, aditivos y contaminantes alimentarios,** como el maíz y azúcar de maíz, residuos de plaguicidas, fungicidas, colores artificiales, edulcorantes, conservantes alimentarios, ceras de protección y materiales de empaquetado.

- **Contaminantes del agua** y aditivos ingeridos a través del agua de consumo humano.

- **Fármacos y productos de consumo habitual** como ácido acetil salicílico, barbitúricos, sulfonamidas, diluyentes, saborizantes, conservantes, aceites minerales, lociones, laxantes, vitaminas sintéticas, cintas adhesivas, cosméticos, perfumes, champús, productos de higiene personal, adhesivos dentales, sales y aceites de baño, camas de agua, rotuladores de punta de fieltro, abrillantadores, pulidores, piscinas cloradas, contrastes radiológicos, lentes de contacto y componentes de plásticos liberados de material médico.

Posteriormente, en 2003, también en EE.UU se publicó un listado de doce compuestos químicos desencadenantes de la sintomatología, que en un estudio poblacional se reconocían más frecuentemente asociados a la SQM. El listado de nuevo incluye: productos de limpieza, plaguicidas y perfumes, humos de tráfico, salones de belleza y peluquería, moquetas, muebles, cloro en el agua de bebida y tinta recién impresa[32].

En general, es frecuente que se señalen los perfumes como compuestos químicos del mayor interés (82,5%), seguidos del humo de tabaco, nuevas construcciones, plaguicidas, derivados del petróleo, humo de vehículos de combustión y otros compuestos químicos[33].

En la literatura médica española hay también buenas aportaciones sobre listados de productos químicos relacionados con la aparición de los síntomas de la SQM o situaciones de exposición que se asocian al síndrome.

Con relación a los agentes y situaciones más frecuentemente señalados como causantes del SQM, existen numerosas y amplias listas referidas en diferentes publicaciones y artículos. En el Anexo V de este documento se muestran los listados de agentes recogidos en dos publicaciones cuyos autores[34,35] forman parte de este Grupo de trabajo experto.

Por otro lado, recientemente se ha descrito una nueva categoría de personas con una sintomatología particular relacionada con la exposición a la radiación electromagnética relacionada con el uso de monitores, incluidos los aparatos de TV, teléfonos móviles, teléfonos DECT y otros aparatos electromagnéticos. Se acuñó el término de personas electro-hiper-sensibles para calificar a estas personas que tras

la exposición muestran alteraciones objetivas y/o subjetivas (síntomas y signos) en piel y mucosas, sin descartar síntomas asociados a la afectación de órganos internos. No existe actualmente evidencia científica que relacione este tipo de afectación con la SQM.

5.1.2 Susceptibilidad individual

El documento de Consenso de la SQM de 1999[9], indica que las personas afectadas por SQM refieren síntomas en diferentes órganos y aparatos en relación con la inhalación de compuestos químicos muy diversos presentes en el aire a concentraciones por debajo de las que se asocian normalmente con una respuesta toxicológica[29, 36]. Debido a que es una condición extraordinaria y limitada a un grupo particular, las hipótesis formuladas sobre etiología y patogenia dejan siempre una puerta abierta a la capacidad/habilidad de cada persona para metabolizar compuestos químicos[36, 28]. Así, se ha propuesto que el polimorfismo, tanto de genes que codifican enzimas relacionadas con el metabolismo, como de receptores y factores de trascripción que regulan su expresión, pudiera estar en el fondo de las diferencias individuales de metabolismo de los compuestos químicos en pacientes afectados de SQM. Además, a nivel epigenético, se han sugerido también que peculiaridades individuales en la respuesta adaptativa a estresantes -ya sea a través de la interacción directa de los compuestos químicos o de sus metabolitos con moléculas biológicamente importantes o con la membrana celular- podrían jugar un papel en la patogenia de la SQM y la susceptibilidad individual[22] .

A pesar de los esfuerzos para identificar esas particularidades, lo cierto es que los resultados[24] sugieren que la situación presente en pacientes afectados de SQM no es dependiente de factores genéticos, sino más bien de modificaciones no genéticas de la expresión y/o actividad de enzimas del metabolismo/antioxidación mediados por agentes redox tales como óxido nítrico (NO) y las citoquinas (IFN-gamma and IL-10). A pesar del interés mostrado en la búsqueda de un perfil genético particular, los estudios más recientes con muestras de población importantes no han podido confirmar sospechas previas, y se sugiere que no hay variantes particulares en los genes *CYP2D6*, *NAT2*, *PON1*, *MTHFR*, y *CCK2R* en la SQM. Por tanto, las variaciones genéticas encontradas parecen tener una importancia menor que la previamente sugerida, por lo que se plantea la consideración de interacciones gen/medioambiente provocadas por la muy distinta exposición entre las personas afectadas y una mayor heterogeneidad genética que la sospechada.

En resumen, por el momento y a pesar de los esfuerzos en este campo, no se dispone de datos objetivos que permitan establecer una asociación entre genes y SQM.

5.1.3 Exposición múltiple, bajas dosis y efecto combinado

La vulnerabilidad de una determinada persona a los contaminantes ambientales viene dada por numerosos factores, entre los que se encuentran las propiedades intrínsecas del contaminante, el perfil toxicocinético del mismo (absorción, metabolismo, distribución y eliminación), asi como la variabilidad entre las personas respecto al mismo, la magnitud, duración, frecuencia y vía de exposición. Una vez identificados cada uno de estos puntos para un contaminante ambiental en particular, queda la no menos difícil tarea de investigar el efecto combinado de dos o más contaminantes actuando por vías toxicológicas similares. Investigaciones a este respecto han llamado la atención sobre la necesidad de revisar los niveles seguros (dosis) de compuestos químicos cuando actúan en presencia de otros contaminantes. Los conceptos de bajas dosis y de ventanas de exposición con una susceptibilidad particular -que habían revolucionando la toxicología con interés regulador- se acompañan ahora del problema del efecto combinado.

En 1999 se afirmó[37] que ya había evidencia científica suficiente para pensar que la exposición humana a compuestos químicos a niveles pensados como seguros años atrás –presentando un riesgo insignificante- podrían ser más perjudiciales de lo previsto. Una ciencia de los "niveles bajos" se planteó en la etiopatogenia de la disrupción endocrina[38], la sensibilidad química[39] e incluso el cáncer[40]. Los resultados experimentales más recientes muestran lo impredecible del efecto combinado, ya que los fenómenos de aditividad, sinergismo y antagonismo son dependientes de las potencias de cada compuesto y su biodisponibilidad. En resumen, se debe avanzar en la investigación del efecto combinado de compuestos químicos y otros factores ambientales, actuando de forma sinérgica[III]. Los resultados requierirán cambios en la evaluación del riesgo y medidas a tomar para proteger a la población inadvertidamente expuesta. Mientras que información a este respecto no esté disponible, cualquier decisión sobre niveles seguros de exposición es una aventura arriesgada.

SÍNTESIS

El conocimiento científico disponible acerca de la asociación entre exposición ambiental y aparición de signos y síntomas de la SQM, no permite extraer conclusiones definitivas. A las dificultades convencionales para establecer relaciones de causalidad entre exposición a sustancias y aparición de patologías, se le suma, en el caso de la SQM, la enorme variedad de elementos desencadenantes y de situaciones de exposición referidas.

[III] En este sentido, la Comisión Europea tiene previsto informar, en 2012, sobre su evaluación de cómo la legislación actual de productos químicos trata los riesgos de la exposición multiple.

Atendiendo al **tipo de sustancias o situaciones** que desencadenan la sintomatología de la SQM, se han elaborado diversos listados que señalan los más frecuentemente mencionados por las personas afectadas. La amplia variedad de productos y situaciones de exposición referidas, no permite identificar un patrón homogéneo, si bien sí hay cierto tipo de productos que se repiten con frecuencia. Sin embargo, la ausencia de criterios empíricamente validados para el diagnóstico temprano de la SQM se presenta como el mayor impedimento para definir un **vínculo claro entre determinadas exposiciones y el efecto** subsiguiente.

Por otro lado, y a pesar del interés mostrado en la búsqueda de un perfil genético particular, tampoco se dispone de evidencia científica respecto de la **asociación entre genética y SQM**. Los resultados al respecto, no permiten establecer tal relación, por lo que se plantea la necesidad de avanzar en el estudio de las interacciones gen/medioambiente.

Entre las líneas de investigación actuales se apunta la conveniencia de indagar en los efectos que puede tener la **combinación** de dos o más contaminantes actuando por vías similares. Si bien, hasta ahora, los resultados de dichas investigaciones no permiten aún establecer factores y niveles de riesgo, sí apuntan claramente al carácter impredecible de los efectos de estas combinaciones, cuestión que habría también que tomar en consideración de cara al estudio de la relación entre exposición ambiental y SQM.

En conclusión, y a falta de evidencia científica, se recomienda seguir investigando en esta línea, si bien desde un enfoque integral que aune las perspectivas clínica, psico-socio-sanitaria y medioambiental.

6. Epidemiología

La revisión efectuada a partir de la bibliografía científica ha permitido objetivar la dificultad existente para estimar la **prevalencia** de esta patología debido a varios factores. Por un lado, los numerosos nombres dados a esta enfermedad y el hecho de que bajo la misma denominación se engloban patologías diferentes hacen que la recuperación de los estudios publicados resulte una tarea muy compleja. Por otro lado, hasta la fecha no parece existir una definición de caso aceptada por el personal sanitario. En la mayoría de los artículos seleccionados no se especifica qué criterios se utilizaron para definir caso. De la misma manera, en cada trabajo se utilizaron herramientas diagnósticas diferentes y así, por ejemplo, los cuestionarios que se pasaron a los y las pacientes fueron diferentes de unos trabajos a otros.

Los resultados de la revisión documental realizada para la elaboración de este documento, cuyos estudios figuran referenciados en el Anexo IV, evidencian una gran diferencia entre el porcentaje de personas que se autoconsideran enfermas, que

ha oscilado entre el 0,48 y el 15,9%, y los diagnosticados por el médico, con porcentajes entre el 0,5 y el 6,3%.

En cuanto a la **distribución por sexo** de esta patología, en la totalidad de estudios seleccionados la mayoría de las personas afectadas eran mujeres. Los porcentajes oscilaron entre el 55 y 100%, con una media del 81,5%. Otros estudios[32, 41], constataron un mayor número de mujeres que se consideraban enfermas de SQM, con porcentajes del 60,7% y 86,2%, respectivamente.

Respecto a la **edad**, la heterogeneidad entre los estudios vuelve a dificultar el análisis de esta variable tan importante al plantearnos, por ejemplo, la edad de comienzo de la enfermedad; mientras en algunos estudios se establece claramente el límite inferior de edad de las personas participantes, en otros se recurre al grupo etario "menor de", sin más especificación.

Casi todos los estudios se han realizado en población adulta. La **edad** media de las personas con SQM recogidas en los estudios analizados fue de 46,78 años, siendo el rango de edades medias de 36,2 a 59,8, aunque el rango de edad considerado en cada estudio fue muy amplio. Sólo un estudio[42] facilita por separado la edad media de hombres y de mujeres.

Algunos sugieren que el riesgo de desarrollar SQM puede ser más alto en la adolescencia[23]. Uno de los pocos trabajos que estudiaron esta patología en **población infantil**[43] consideró solo pacientes entre 13 y 19 años. En otro trabajo[44] se incluyeron niños a partir de 12 años pero los resultados se dieron para el rango de edad entre 12 y 24 años sin especificar los encontrados en la población pediátrica. Otro de los estudios[42] incluyó mujeres entre 10 y 65 años, pero tampoco se concretaron los resultados encontrados en la población menor de 18 años.

Existen estudios que no encuentran en la edad un factor de riesgo.

En lo que respecta al **nivel de educación**, no se han encontrado diferencias de hipersensibilidad a químicos en los diferentes niveles[23, 45], lo que sugiere que una etiología universal sea probable[23,46]. Los autores concluyen que la SQM afecta por igual y sin diferencias por raza/etnia, nivel de educación o ingresos económicos, por lo que consideran que es generalizada, grave y merece, sin duda, ser investigada.

Finalmente en cuanto a la sintomatología de estos pacientes, la revisión bibliográfica ha permitido confirmar la amplia variabilidad tanto en el tipo de síntomas existentes entre unas personas y otras (que dependía de los órganos afectados) como en la intensidad de tales síntomas. Además, se ha observado que existe un solapamiento considerable de pacientes con "síntomas médicamente inexplicables" y otros síndromes relacionados, tal como han resaltado, también, diversos autores[29, 47]. En la revisión de Kipen y Fiedler se dice que entre un 30-50% de sujetos con síndrome de fatiga crónica (SFC), fibromialgia (FM) y SQM tiene al menos dos de estas patologías, y que en un porcentaje elevado de pacientes con el síndrome de la Guerra del Golfo se solapan SQM y SFC[48].

Junto a síntomas físicos, en casi la totalidad de estudios se describieron trastornos psiquiátricos de distinta intensidad, además de un elevado porcentaje de pacientes con incapacidad temporal o permanente y abandono de la actividad profesional tras varios años de enfermedad.

Para un análisis detallado de esta información, ver Anexo IV.

SÍNTESIS

La revisión del conocimiento científico sobre esta patología ha permitido concluir la dificultad para estimar su prevalencia debido a los numerosos nombres otorgados a la enfermedad, a que bajo la misma denominación se engloban patologías diferentes y a que no existe una definición de caso aceptada por el personal sanitario. No obstante, teniendo en cuenta las diversas variables podemos concluir:

- **En la totalidad de estudios seleccionados la mayoría de las personas afectadas eran mujeres.**
- **En cuanto a la edad, casi todos los estudios se han realizado con población adulta. Algunos sugieren que la posibilidad de desarrollar SQM puede ser más alta en la adolescencia. En cuanto a la población infantil, prácticamente no hay evidencia que incluya este tramo de edad como objeto de estudio. Existen otros estudios que no encuentran en la edad un factor de riesgo.**
- **En lo relativo al nivel de educación, no se han encontrado diferencias de unos grupos a otros.**

7. Etiopatogenia y fisiopatología

Al estudiar la etiopatogenia de la SQM, los estudios publicados hasta la fecha[49,50], aunque no ha sido encontrada una etiopatogenia clara[51], apuntan un posible origen multifactorial de dicha patología, en la que parecen intervenir diversos mecanismos de toxicidad, órganos y sistemas, tanto a nivel fisiológico, como molecular, bioquímico, celular, estructural y funcional. Como en todo estudio toxicológico, habría que considerar una base genética que puede influir en el diferente grado de sensibilidad individual frente a la exposición a xenobióticos. No obstante, algunos autores sitúan el origen de esta patología en un nivel psicológico y/o psiquiátrico.

A continuación se presentan algunas de las hipótesis en torno a su origen extraídas a partir de la revisión de las publicaciones que abordan la SQM.

7.1 Hipótesis en torno al origen de la SQM

7.1.1 Hipótesis psicológica y/o psiquiátrica

Ante la ausencia de cambios biológicos objetivos, algunas publicaciones han situado la etiología de la SQM en aspectos en el plano psicosomático, y sugieren que se produciría por un reflejo condicionado a un accidente o experiencias vitales traumáticas[52], o por otros trastornos psiquiátricos. En el año 2008[53] los mismos autores concluyeron que la ansiedad contribuía al mantenimiento del trastorno por la vía de atribuciones somáticas.

En un trabajo posterior[54] se estudió si existía algún tipo de implicación cognitiva en personas afectadas por SQM y se concluyó que las palabras que asocian a la enfermedad les producen problemas emocionales.

Por otra parte, se han realizado pruebas olfatorias[55], en las que se ha podido comprobar que las personas afectadas con SQM reaccionan negativamente al oler determinados productos si se les indica que se trata de productos fuertes, aunque no lo sean, reacción que no ocurre con el grupo control, lo que según los autores confirmaría que el rechazo a estas sustancias tiene connotaciones psicológicas.

En esta misma línea, otros autores56 abogan porque las personas con SQM presentan un rasgo de personalidad denominado de "absorción", que se refiere a la predisposición a estar profundamente inmerso/a en experiencias sensoriales (olores, sonidos y pinturas) o experiencias místicas, que les conducen a experimentar estados de consciencia alterados.

Asimismo, un estudio transversal multicéntrico alemán[8] también aboga por una etiología psicológica de la SQM.

7.1.2 Hipótesis genética

Esta hipótesis sugiere la existencia de alteraciones congénitas en el metabolismo de los xenobióticos y endobióticos a través de las enzimas de la Fase I y Fase II. El polimorfismo en varios genes contribuye a las diferencias entre individuos en el metabolismo de los xenobióticos y puede conducir a toxicidad y a enfermedad. Sin embargo, estudiados los polimorfismos en casos de SQM[24, 57] no se encontraron diferencias significativas entre casos y controles en la distribución de alelos para 5HTT, NAT1, NAT2, PON1, PON2, y SOD2.

7.1.3 Hipótesis química, de sensibilización alergénica y respuesta olfativa

La asociación de niveles de plaguicidas y disolventes hidrocarburos clorados en la sangre de pacientes con SQM ya fue comprobada en 2001[58]. Algunos estudios sugieren la posibilidad de efectos sinérgicos entre hidrocarburos clorados y algún tipo de principios activos (ej: clonidina y haloperidol), lo que podría llegar a provocar un efecto disruptor endrocrino con potenciación de los niveles estrogénicos. Se ha observado en personas afectadas por SQM que han estado expuestas a plaguicidas, ya sea mediante exposición accidental o exposiciones continuadas incluso a bajas dosis, desecadenando sintomatología ante una nueva exposición[59].

En el año 2003 se empezaron a estudiar, en un reducido número de pacientes con SQM y controles[60], las alteraciones en las poblaciones celulares de Linfocitos T y se valoró la expresión de cuatro marcadores de activación de superficie (CD25, CD26, CD38 y HLA-DR). En animales de experimentación, se ha podido relacionar la sensibilización progresiva del organismo a pequeñas dosis de tóxicos ambientales y las alteraciones de las poblaciones celulares con activación de la autoinmunidad[61].

7.1.4 Hipótesis anatómica.

Hay estudios que postulan la existencia de regiones anatómicas concretas implicadas en el desarrollo de la SQM. Este es el caso de la interacción entre xenobióticos ambientales y el órgano vomeronasal[62], pero todavía existen controversias sobre su papel en los seres humanos.

Otro estudio[63] que apunta en esta dirección señala que la percepción olfativa a distintos olores fue más elevada entre pacientes con SQM, aunque cuanto más sabían discriminar el tipo de olor, menos componentes de náusea y alteraciones del estado general padecían.

7.1.5 Hipótesis neurológica y alteraciones cognitivas

Las primeras hipótesis sobre el efecto de las sustancia químicas en el sistema nervioso central con sensibilización del sistema límbico se encuentran en 1998[64], sus autoras en trabajos posteriores[65] evidenciaron una posible asociación entre la sensibilización de personas con SQM y las alteraciones en el electroencefalograma y en la tensión arterial. La autora alega que las variables psicológicas solas no pueden explicar estos hallazgos. Postula que la sensibilización puede servir como una adaptación, como una función centinela ante la amenaza de químicos ambientales que se introducen de forma insidiosa y producen problemas crónicos como la SQM y/o la fibromialgia (FM). La respuesta individual específica, más que el tipo de los tóxicos ambientales,

puede determinar cambios en la función del sistema nervioso central autónomo y periférico.

En el año 2009, se publicó en un estudio[66] de casos y controles expuestos a sustancias químicas a concentraciones no tóxicas, a quienes, tras la exposición, se les realizó una tomografía por emisión de fotón único (SPECT) y se les evaluó mediante una escala psicométrica. Las personas con SQM antes de la exposición a los xenobióticos presentaban hipoperfusión de pequeñas zonas de la corteza cortical en el parietal derecho y ambos lóbulos temporales y en los fronto-orbitrales, mientras que tras la exposición a dichos compuestos, mostraban hipoperfusión en las zonas de la corteza temporal derecha, en la zona Rolandica derecha e izquierda, tálamo derecho, amígdala derecha, parahipocampo derecho, hipocampo derecho e izquierdo, y en la zona olfatoria.

En comparación a los controles, los casos presentaban peor calidad de vida y función neurocognitiva basal que empeoraba después de la exposición química. Las zonas cerebrales más afectadas eran aquellas que procesan los olores. Los potenciales evocados auditivos, olfatorios y sensitivos a químicos estaban alterados en los casos de SQM[67].

7.1.6 Hipótesis de sobreproducción de óxido nítrico (NO).

El estrés oxidativo es uno de los principales mecanismos de acción tóxica de muchos xenobióticos ambientales y/o alimentarios, que actúan a nivel neurológico, endocrino y/o inmunológico, como es el caso por ejemplo de algunos plaguicidas[68, 69, 70].

En el año 2001 un estudio[71] publica que la elevación de peroxinitritos y del óxido nítrico podría ser el nexo común en la etiología de la SQM, SFC y el estrés postraumático. El autor también señala la posibilidad de un mecanismo compartido con la FM[72], ya que los peroxinitritos son altamente oxidantes y están distribuidos en todos los tejidos. El autor propone cuatro mecanismos que actuarían de forma sinérgica: 1)La estimulación de la liberación del neurotransmisor (glutamato) mediada por el óxido nítrico; 2)Depleción de ATP mediada por los peroxinitritos y, como consecuencia, hipersensibilidad de los receptores NMDA (receptores de N-metil-D-aspartato)[73] ; 3)Incremento de la permeabilidad de la barrera hemato-encefálica, lo que produce un aumento de la accesibilidad de los compuestos químicos orgánicos al sistema nervioso central; y 4) La inhibición del metabolismo del citocromo P450 por el óxido nítrico[74].

Los plaguicidas, como los organofosforados y los carbamatos, pueden actuar vía estimulación muscarínica para producir la misma respuesta de sensibilización y bioquímica.

7.1.7 Hipótesis sobre el estado redox en las mitocondrias

Durante el primer trimestre del 2010, se publicó un estudio[24] cuyos objetivos fueron investigar si existían marcadores metabólicos, inmunológicos o genéticos en la SQM.

Los resultados del estudio apuntan a que entre los mecanismos fisiológicos que acontecen a nivel molecular y celular, en el desarrollo del SQM podemos encontrar: alteraciones en el status redox celular, con inhibición de la expresión génica y de la actividad de enzimas antioxidantes, aceleración de la peroxidación lipídica y el consiguiente descenso de la concentración de ácidos grasos insaturados en membranas de eritrocitos, aumento en la síntesis de óxido nítrico (NO) y un descenso de glutation (reducido y oxidado), todo ello acompañado de un aumento de la concentración plasmática de citoquinas pro-inflamatorias (INFgamma, IL-8, IL-10, etc.). Todas estas variaciones se observaron en eritrocitos o en plasma.

7.2 Posible asociación o solapamiento de la SQM con otras patologías

7.2.1 Hipótesis de solapamiento SFC y FM con SQM

En un reciente estudio se dice que la aplicación de plaguicidas en los lugares de trabajo sin seguir normas claras de prevención ha provocado consecuencias muy graves para la salud de mujeres y hombres[77]. Este estudio indica que las personas que continuaron trabajando, aunque expuestas a bajas dosis, tuvieron una afectación más grave y crónica del sistema nervioso central, de SFC y han acabado en un 70% de casos afectados de FM.

Otros trabajos[75, 76, 64] señalan la posibilidad de que la FM sea debida a la exposición, en los lugares de trabajo, a sustancias químicas que se asocian con frecuencia a la SQM. La hipótesis fisiopatológica es la agresión repetida de la zona hipotálamo-hipofisaria por microtraumatismos físicos o químicos, que acaban produciendo disrupción endocrina y alteraciones de la inmunidad.

Por otro lado, se ha descrito la asociación con el Síndrome de Sjoëgren en mujeres que padecían FM y SQM[77, 78].

7.2.2. Asociación con Asma

Se ha demostrado una reacción especial de los canales TRP del árbol respiratorio. El receptor capsaicina (TRPA1) puede contribuir a la hipersensibilidad química

crónica de las vías aéreas[79]. También se han demostrado cambios en los niveles de factores de crecimiento del nervio en las secreciones nasales después de la inhalación de capsaicina en pacientes con SQM[80] y mayor sensibilización cuando la exposición es ocupacional[81].

CONCLUSIONES

No existen estudios concluyentes que atribuyan el origen de la SQM a factores genéticos. De igual manera, tampoco disponemos de pruebas concluyentes que sitúen su origen en factores psicológicos y/o psiquiátricos.

Entre las distintas hipótesis barajadas en cuanto a su etiopatogenia, encontramos:

1. Hipótesis psicológica
2. Hipótesis genética.
3. Hipótesis química, de sensibilización alergénica y respuesta olfativa
4. Hipótesis anatómica.
5. Hipótesis neurológica y alteraciones cognitivas
6. Hipótesis de sobreproducción de óxido nítrico (NO)
7. Hipótesis sobre el estado redox de las mitocondrias

En la SQM se desarrollan respuestas exacerbadas frente a la exposición de diversos xenobióticos. El estrés oxidativo es un mecanismo de toxicidad muy frecuente, Generalmente se desarrolla la respuesta inmunológica en las primeras etapas de la exposición a xenobióticos, precediendo a la aparición de efectos tóxicos en otros órganos y sistemas fisiológicos.

Existe una estrecha relación bidireccional entre tres grandes sistemas encargados de mantener la homeostasis orgánica: **SNC, sistema inmunológico y sistema endocrinológico,** Es muy probale que los tres sistemas participen en la respuesta toxicológica que se observa en el desarrollo de la SQM, mediante alteraciones en los mecanismos de interregulación existentes en estos sistemas.

Ante lo expuesto anteriormente, se observa la necesidad de seguir investigando sobre los posibles mecanismos fisiológicos responsables de la SQM.

8. Manifestaciones Clínicas y Comorbilidad

8.1 Signos y síntomas

Al abordar los ***síntomas y signos*** de la SQM, no se pretende establecer un grupo esquemático de expresiones clínicas que, en sí mismas, encierren el significado diagnóstico. Eso sería anticipar la relación unívoca y definida entre la SQM, la causa y la alteración en el órgano o sistema. Por el contrario, la investigación clínica se ha de orientar a la detección (búsqueda) del daño/desequilibrio en los *diferentes sistemas*, de manera que una nueva manifestación en un sistema, debe llevar a revisar el ***significado de los datos semiológicos acumulados*** y, en suma, de la decisión de asimilarlos a un estado clínico particular. Ello exige la reevaluación constante de la clínica (***curso evolutivo***) no sólo atendiendo a la causa, sino también a la respuesta homeostática esperada vs observada, a la respuesta de la intervención terapéutica, al estado de salud de personas relacionadas con la enfermedad y a los nuevos procesos patológicos que la aquejen; todo ello con el referente multidisciplinar (evidencia biológica-experimental y epidemiológica), que permita *sustentar nuestra presunción diagnóstica*.

Así, al abordar la **semiología** de la SQM se ha de tener en cuenta que:

1. El **solapamiento** clínico entre SQM y otros síndromes (SFC, FM,…) no debe desmerecer su identidad sino más bien apuntar a hipótesis de mecanismos patogénicos comunes.

2. La experiencia clínica evidencia que la **falta de respuesta al tratamiento** no supone necesariamente un error diagnóstico -basado en los **datos semiológicos**-; ejemplo de ello es lo que ocurre en enfermedades como endometriosis, menorragia idiopática, urticaria crónica idiopática, hepatitis crónica vírica…etc.

3. La **aproximación diagnóstica** debe contemplar diferentes criterios:
   - Clínico propiamente. (Ver criterios de consenso al final del documento)
   - Pruebas complementarias. (Ver criterios de consenso al final del documento)
   - Diagnóstico *ex yuvantibus*.
   - Diagnóstico de exclusión.

La complejidad de la SQM para su manejo clínico, expresa la necesidad de su estudio, comprensión, sistematización y proposición de una **definición de *caso,*** útil para su diagnóstico.

La dificultad de definición de la SQM, la variedad de síntomas encontrados y de las formas de aproximación a su análisis, así como su solapamiento con las manifestaciones plurisistémicas de otras enfermedades, son aspectos a considerar a la hora de buscar criterios para la identificación clínica de esta enfermedad y de quien la padece.

En la actualidad se pueden encontrar diferentes acepciones de caso al revisar la literatura científica existe sobre SQM[29, 82, 83, 84]. No obstante el Grupo experto ha preferido consensuar una definición de caso propia en el apartado de conclusiones y recomendaciones de este documento.

Por otro lado, a pesar de las diferentes denominaciones existentes, la más común en la literatura continúa siendo **Sensibilidad Química Múltiple**[85,67], por lo que este Grupo de trabajo se ha decidido por consenso utilizar la denominación de SQM.

8.1.1 Características de la semiología clínica en la SQM.

A continuación se enumeran las características de los síntomas de la SQM:

A) La **heterogeneidad**, y a veces vaguedad, de las manifestaciones entre las personas afectadas[29, 84].

El ***perfil*** de síntomas es muy amplio, con una extremada variedad de manifestaciones que compromete a diferentes sistemas y órganos, y que no se puede diferenciar del de otras enfermedades que también se manifiestan plurisistémicas.

La **identificación de síntomas** varía, en número y en tipo de sistemas afectados entre diversos autores; unos autores[67] identifican [82], algunos[84 151] y otros[82 171].

En cuanto al tipo de sistemas afectados, abarcan el sistema nervioso central y periférico, órganos sensoriales (oído y ojo), el aparato respiratorio (incluida nariz, boca y garganta), el sistema cardiovascular, endocrino, musculoesquelético, el aparato gastrointestinal, el aparato reproductor, vejiga y piel. Los síntomas más frecuentes afectan a los sistemas nervioso central, respiratorio y gastrointestinal[82, 86]:

- Las manifestaciones inespecíficas que afectan al sistema nervioso central, fueron los síntomas más frecuentes - *aunque sin consistencia*[29] - especialmente dolor de cabeza (o bien presión en la cabeza), fatiga y falta de capacidades cognitivas[29,87].
- Además tienen especial interés la hipersensibilidad olfativa, diátesis alérgica y la intolerancia a alimentos o al alcohol[29.]

· Los síntomas psicológicos pueden ser *expresión de la exposición, secundarios* al malestar y al mal manejo de la enfermedad por el personal médico, o expresión de *comorbilidades*[29,88].

En el Anexo VI se presenta un listado con los síntomas más frecuentemente mencionados en la literatura.
Los síntomas también son **variables en *intensidad y curso evolutivo***. Además del síntoma en sí mismo, se debe prestar atención a sus cualidades: duración, recurrencia, cronicidad, etc.[29, 46, 89]. Especialmente heterogénea es la percepción de la *aparición inicial de los síntomas*. Asimismo, se ha de considerar[29, 89, 87] el ***impacto*** que los síntomas tienen en el estilo de vida, la vida social, o las condiciones laborales.

B) La **relación entre síntoma y exposición**, se entiende no sólo si la exposición causó el síntoma, sino también si al evitarla se alivia el síntoma[82]. Para estudiar esta relación, se han empleado dos métodos:

- Medida de la *reproducibilidad*, con dos posibilidades:

· Valorando la concordancia en la respuesta de un *mismo cuestionario* pasado en dos ocasiones distanciadas en el tiempo[82.] Con este método, la máxima concordancia se observó para las manifestaciones clínicas que tienen que ver con el sistema nervioso central.

· Mediante *dos cuestionarios,* el primero dirigido a las exposiciones que desencadenaban los síntomas y las características de estos; y el segundo, dirigido a verificar los síntomas expresados y características relacionadas con su inicio[87].

- Revisión bibliográfica sistematizada[29] -partiendo de la descripción de caso propuesta por la Conferencia de Consenso (CC) de 1999[9] - a partir de la cual concluyen que el diagnóstico de SQM se basa necesariamente en la presencia de síntomas del sistema nervioso central.

C) Algunos síntomas son explicados con dificultad por quienes los padecen, lo que conlleva una **pobre comprensión o errónea interpretación** de los mismos. Investigar las alteraciones cerebrales y los procesos cognitivos, parece ser vital para *entender* los síntomas de las personas afectadas por SQM[9].

D) El *cuestionario autoadministrado* es un **instrumento** que permite la **recogida de información clínica** acerca del caso objeto de estudio. En el apartado de diagnóstico se describen los diferentes modelos de cuestionario que pueden servir de apoyo a la identificación de síntomas.

E) Por último, **no se han definido signos distintivos** en la revisión bibliográfica, aunque sí puede haber signos objetivables en la *exploración física*. Algunos de los signos más habituales son: distensión o aumento del perímetro abdominal, taquicardia, arritmia, taquipnea, hiperactividad motora, descoordinación motora, bradipsiquia, vulvo-vaginitis, asterixis (flapping tremor), etc. Si bien algunos de ellos se refieren como *síntomas* en diferentes artículos revisados, es importante expresar de forma diferenciada estas manifestaciones en la historia clínica y, en su caso, en el cuestionario empleado.

8.2 Comorbilidad

En el caso de la SQM se han encontrado las siguientes comorbilidades: la tiroiditis autoinmune, el asma bronquial, el reflujo esofágico, el colon irritable y la esteatosis hepática (la más frecuente de entre las hepatopatías). Entre las patologías psiquiátricas, estarían: el trastorno mixto ansioso-depresivo, los ataques de pánico y los trastornos obsesivo-compulsivos[24].

Diferentes autores y autoras consideran asociados el asma y la sensibilidad química, sin embargo, aunque su presencia se asocia con una mayor afectación clínica, refirieron asma una minoría de personas encuestadas[87].

Si bien algunos estudios[46], preguntan específicamente respecto a comorbilidades posibles (problemas gastrointestinales, FM, SFC), también lo hacen de forma inespecífica respecto a *otros* problemas de salud, lo que introduce un sesgo en el estudio de comorbilidad

SÍNTESIS

El estudio de los síntomas de la SQM, permite extraer algunas de sus características, entre otras:

- **La *heterogeneidad* de las manifestaciones de SQM entre las personas afectadas, que se muestra tanto en el *perfil* de síntomas (variedad de manifestaciones que compromete a diferentes sistemas y órganos) como en su variabilidad en cuanto a intensidad y curso evolutivo, así como el diferente *impacto* sobre la vida cotidiana de las personas afectadas.**
- **La dificultad de establecer la *relación entre síntoma y exposición*, ha de añadirse a la relacionada con la dificultad de explicar los síntomas.**

- La dificultad a la hora de identificar ***signos distintivos*** de la SQM, no impide que puedan objetivarse algunos que sirvan de guía para la exploración en consulta, siendo importante dejar constancia de ellos en la historia clínica de la persona afectada.

En cuanto a la comorbilidad de la SQM, los estudios no parecen ser concluyentes, si bien se apuntan comorbilidades con otras enfermedades y también con algunos trastornos psíquicos.

En conclusión, la heterogeneidad y vaguedad de los síntomas, así como la falta de acuerdo de un perfil validado empíricamente, ha favorecido las dudas respecto a aceptar la SQM como entidad nosológica con una específica etiopatogenia subyacente.

9. Diagnóstico de la SQM

Generar un elemento diagnóstico capaz de diferenciar a pacientes con SQM resulta problemático, dada la variedad de síntomas y la dificultad de diferenciarlos de los atribuíbles a otras entidades ya reconocidas de tipo inmunológico, digestivo, cardiológico, respiratorio, psiquiátrico, neurológico o endocrinológico.
Tanto la definición de Cullen (1987)[10], como el Consenso Internacional de 1999[9], son demasiado generales de cara a definir un caso concreto, si bien siguen manteniendo su validez para guiar la sospecha clínica. Así, estas definiciones jerarquizan el establecimiento de una relación causal entre exposición y síntoma, pero desatienden patrones posibles de síntomas con los que puede presentarse la enfermedad. De esta manera, la similitud con situaciones particulares como el asma de otra etiología, o con generales, como los problemas alérgicos, neuropsicológicos, los desórdenes digestivos, cardiovasculares y otros, se convierte en un escollo para el correcto diagnóstico. Con estas dificultades, se dispone en la actualidad de diferentes modelos de *cuestionario* que pueden servir como **instrumento de apoyo** al diagnóstico:

- *University of Toronto Health Survey (UTHS)[82]:* destaca por la valoración de reproducibilidad que los autores hacen del mismo, atendiendo a la presencia de los rasgos descritos por las diferentes definiciones de caso.
- El estudio de frecuencia de síntomas en individuos con SQM: *Idiopathic Environmental Intolerante Symptom Inventory (IEISI)[90]* .
- El EESI (*Environmental Exposure and Sensitivity Inventory*) con una versión reducida de más rápida aplicación: el QEESI *(Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory*). Este cuestionario integra la cuantificación del impacto del proceso en las áreas de severidad de síntomas, intolerancias químicas (inhalatorias), otras intolerancias (por ej. comidas, medicaciones, alcohol),

calidad de vida y posible existencia del fenómeno de enmascaramiento, de forma tal que usadas en conjunto, las escalas resultantes proveen una sensibilidad del 92% y una especificidad del 95% en la diferenciación de personas afectadas por SQM respecto a los controles. Algunos autores han establecido sus casos con cuestionarios que emplean grupos de preguntas del QEESI con o sin modificaciones[24, 87, 90].

· Existen, finalmente, otro tipo de cuestionarios que evalúan la gravedad de la sensibilidad química ambiental, pero no sintomatología específica[88, 91, 92, 93,] y variables tanto para el estudio de la exposición como de la sintomatología[87.]

Si bien, en general, "los cuestionarios son una de las mejores herramientas en investigación epidemiológica"[94], hay que considerar que también pueden introducir **sesgos**, como los siguientes:

- De autoselección[90].

- De representatividad de la muestra: puede ocurrir que la proporción de participantes por sexo no sea representativa de la población general. La forma de elección de los participantes condicionaría, p. ej., la edad de los mismos; o si el cuestionario se realiza por teléfono cuál sería la franja horaria adecuada. La muestra puede ser pequeña.

- Derivados de no considerar el impacto estacional[23].

- Sesgos relacionados con el carácter autoadministrado de los cuestionarios, que se ve condicionada por el tiempo de evolución clínica (a más tiempo, posible cronificación y mayor gravedad clínica, así como posible mayor deterioro psicológico de la persona afectada). El tiempo transcurrido, condicionará además el recuerdo sobre las exposiciones.
- La restricción de la respuesta, en el caso de que las preguntas sobre las manifestaciones clínicas sean cerradas.

En esta primera fase donde aún carecemos del reconocimiento de la enfermedad por parte de la mayoría de profesionales sanitarios de nuestro país, conviene recalcar la importancia de sospechar la existencia del proceso, estando alerta respecto a la posible relación causal del síntoma con la exposición a dosis bajas de químicos, así como la familiarización general con los cuestionarios anteriormente citados como instrumentos de apoyo, de fácil accesibilidad y gran fiabilidad para la confirmación del diagnóstico.

Respecto a los **exámenes complementarios**, no existe a día de hoy ninguno específico para la SQM. No obstante existen distintas alteraciones orgánicas produ-

cidas por la alteración neuro-endocrinológica central y su repercusión a nivel periférico en los sistemas y aparatos respiratorio, inmunológico, digestivo y otros. Estas alteraciones pueden objetivarse y aportar una validación al diagnóstico clínico correctamente establecido, así como aproximarse, de una forma más adecuada, al grado de alteración y limitaciones que la SQM puede generar en la persona estudiada.

SÍNTESIS

Si bien la inexistencia de un patrón claro de síntomas asociados a la SQM y la dificultad para distinguirlos de los característicos de otras enfermedades, se convierten en obstáculos para el diagnóstico, es posible realizar una aproximación a este. Para ello, se realizan las siguientes recomendaciones:

- *Sospecha clínica de* **SQM mediante la presunción de relación causal entre exposición química y síntoma en toda patología con síntomas diversos, cambiantes y sin una clara filiación conforme a los razonamientos clásicos que se vienen utilizando, así como ante situaciones clínicas reconocidas que no respondan a los tratamientos habituales.**
- **Implementación de** *cuestionarios* **disponibles para una aproximación diagnóstica**
- **Adecuación de los** *exámenes complementarios* **disponibles conforme la intención de validar la alteración neuro-endocrina central que subyace en esta patología, así como las consecuencias que a nivel periférico pueda tener la misma, en personas afectadas en las que haya sido realizado correctamente el diagnóstico clínico.**

10. Impacto físico, psicológico y social. Calidad de vida

10.1 El impacto de la SQM en la calidad de vida

La SQM afecta seriamente a la calidad de vida y al soporte social de las personas que la sufren. Diferentes investigaciones demuestran que las puntuaciones en los distintos cuestionarios de calidad de vida son más bajas que las que presentan las personas con procesos de cronicidad o ancianas[IV].

[IV] En los artículos citados en este apartado aparece la peor calidad de vida de las personas que padecen SQM frente a otros pacientes con enfermedades crónicas.

Uno de los cuestionarios utilizados para valorar este aspecto es el **SF–36,** instrumento que cubre las siguientes escalas: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental. Además, incluye un ítem de transición que pregunta sobre el cambio en el estado de salud general respecto al año anterior[95].

Para medir el soporte social se utiliza el Sickness Impact Profile (SIP) y para valorar la satisfacción vital se han utilizado entrevistas abiertas. La satisfacción en la calidad de vida se ha medido con los cuestionarios Congruity Life Satisfaction Measure (CLS), Satisfaction with Life Scale (SWLS) y Life Satisfaction Index Z (LSIZ). También el ya mencionado QEESI, incluye un apartado para valorar la calidad de vida.

10.1.1 Diferencias funcionales en SQM.

Los estudios realizados[96] confirman los efectos que en el deterioro de la calidad de vida tiene la SQM sobre quienes la padecen: abandono del empleo remunerado, deterioro de su funcionamiento físico, dificultades para el funcionamiento social y disfrute de ocio y tiempo libre, malestar emocional, dolor corporal y mala salud general.

En los estudios consultados[97] sobre satisfacción vital de las personas con SQM se resalta que se encontraron diferencias significativas por sexo. En conclusión, las personas que padecen SQM están considerablemente menos satisfechas con su calidad de vida que aquellas que padecen otras enfermedades crónicas o discapacidad. La alteración de la vida, sobre todo las limitaciones, es una de las posibles razones para que exista ese bajo nivel de satisfacción vital. La pérdida del empleo, la inseguridad en casa y la reducción de contacto con la familia y los amigos y amigas es algo común entre las personas con SQM. Las actividades más habituales en la vida cotidiana se convierten en algo muy complicado, a veces extremadamente difícil, que se pueden llevar a cabo sólo con gran esfuerzo. Ello redunda en un mayor malestar de la persona afectada y hace más complejas sus relaciones con el entorno que la rodea.

10.1.2 Esperanza, calidad de vida y SQM.

La variable “esperanza”, entendida ésta como la percepción de que es probable que en el futuro sucedan cosas que se desean y se consideran positivas, ha sido utilizada como un índice de bienestar en personas con enfermedades crónicas[98]. Además, puede condicionar las estrategias de afrontamiento de la enfermedad. Asimismo, otros trabajos[99] sugieren que la esperanza está asociada con un mejor funcionamiento del sistema inmunológico.

En el estudio ya citado en el epígrafe anterior[97] se encontraron bajos niveles de esperanza entre las personas afectadas por SQM, comparados con la población sana,

con personas de más edad sanas y con personas viudas mayores. La correlación entre edad y desesperanza no es sorprendente (más desesperanza en gente más joven), esto se debe al impacto que tiene la SQM en sus vidas y en sus planes de vida.

10.1.3 Cambios provocados en la identidad de las personas con SQM.

En el año 2005 un estudio[100] analiza los cambios producidos en la identidad de las personas con SQM, del que se concluye que la mayor parte de las personas participantes describieron cambios identitarios que incluían la pérdida de una personalidad familiar estable y del autoposicionamiento. Como respuesta a estas pérdidas, las personas con SQM hablan de la supresión de sus verdaderos sentimientos para cubrir las expectativas que su entorno deposita en ellas. La experiencia de haberse visto forzadas a crecer/desarrollarse personalmente, el rediseño de los planes de vida, la reevaluación de su apoyo social, el descubrimiento de la espiritualidad y la reconsolidación de su identidad. Estos resultados son congruentes con los procesos descritos en la literatura reciente sobre procesos de cronicidad.

10.1.4 Apoyo social y SQM

Las personas afectadas de SQM se encuentran, en muchas ocasiones, con una reducción del soporte social. Las relaciones de amistad e incluso familiares se pueden ver afectadas - normalmente porque pueden no comprender las restricciones necesarias para poder reunirse con la persona con SQM.

10.2 SQM y Género

Promover medidas encaminadas a mejorar la vida de las ciudadanas y ciudadanos para alcanzar la equidad en salud actuando sobre los determinantes sociales de la misma es el llamamiento de la Comisión de determinantes sociales de la salud de la OMS[101].

La sociedad asigna diferentes papeles a mujeres y hombres en distintos contextos sociales. También existen diferencias en las oportunidades y los recursos al alcance de hombres y mujeres y en la capacidad de unos y otras para adoptar decisiones y disfrutar de los derechos humanos, inclusive los relacionados con la protección de la salud y la demanda de atención en caso de enfermedad. Las desigualdades en las

relaciones de género interactúan con otras variables sociales y económicas, lo que da lugar a que las pautas de exposición a los riesgos para la salud sean diferentes, y a veces no sean equitativas, así como a que existan diferencias en el acceso y la utilización de información, atención y servicios de salud. Esas diferencias tienen a su vez claras repercusiones en la salud. Cada vez se dispone de más datos que demuestran los múltiples vínculos entre el género y la salud[102].

Las desigualdades por razón de género tienen impacto en la salud. Las responsabilidades familiares, y en especial la doble jornada de trabajo en el empleo y en el hogar, son factores que influyen en la mayor morbilidad y peor estado de salud percibido de las mujeres en comparación con los hombres[103].

La evidencia crece en todos los campos de la investigación en salud (concerniente tanto a los mecanismos biomédicos como a los psicosociales) en cuanto a que los factores de riesgo, las manifestaciones clínicas, las causas, consecuencias y tratamiento de las enfermedades difieren en hombres y mujeres. Las personas responsables de las políticas sanitarias, proveedoras de la asistencia médica y profesionales sanitarios de los países europeos deben afrontar las inequidades en salud por razón de género entre hombres y mujeres.

Por ello, la prevención, el tratamiento, la rehabilitación, la asistencia sanitaria y la promoción de la salud necesitan ser adaptadas de acuerdo con las necesidades diferenciadas de mujeres y hombres[104]; ello supone la adopción de un enfoque biopsicosocial y de género a la hora de concebir y abordar el proceso de salud-enfermedad[105].

En el caso de la SQM, en la actualidad no existen evidencias en diferencias biológicas y fisiológicas entre mujeres y hombres que expliquen la mayor prevalencia en mujeres[V], por lo que es necesario atender a las condiciones socioeconómicas y experiencias vitales diferentes, como factores que pueden estar en la base de la aparición y/o desarrollo de la SQM. Para identificar dichos factores, resulta fundamental que el enfoque de género se incorpore a la investigación sobre SQM, como forma de acceder a la causa de su predominancia en mujeres, y enfocar las estrategias de prevención y atención sanitaria adecuada.

Así, aunque falta por esclarecer la relación entre género (factores de riesgo construidos socialmente, no biológicos) y el desarrollo de la SQM, la segregación ocupacional horizontal[VI] , así como unas cargas diferenciadas y la falta de corresponsabilidad en el ámbito doméstico y de cuidados podría también implicar diferentes

[V] Si bien las estimaciones con respecto a la proporción hombres versus mujeres en los estudios existentes varían ampliamente, tal como hemos podido ver a lo largo de este documento, en todos ellos se constata la mayor prevalencia en mujeres.

[VI] Este concepto expresa cómo el mercado laboral aparece segregado en función del sexo de la persona trabajadora. En él, las mujeres se concentran en mayor proporción en determinados sectores productivos, industriales, profesionales, etc., que además guardan relación con el rol de género tradicional –educación, servicios sociales y personales, etc- y que ofrecen, por lo general, peores condiciones laborales

modos en el debut de los síntomas y un impacto vital diferente de la SQM en mujeres respecto a los hombres o viceversa [106, 107, 108, 109, 110].

Por otro lado, para desarrollar estrategias más efectivas, también hay que considerar la posible incidencia de sesgos de género en la prevención, diagnóstico y tratamiento de la SQM. En este sentido, hay que estar especialmente alerta de la aparición de dos tipos de sesgos:

- Uno primero, que puede tener que ver con el menor reconocimiento social de la gravedad e importancia de las enfermedades o síntomas mostrados más frecuentemente por las mujeres, como puede ser este de la SQM. Ello puede explicar la desigual atención que la investigación médica y farmacéutica ha prestado a las necesidades específicas de las mujeres, y un relativo desconocimiento de los síntomas de ciertas enfermedades que aparecen más frecuentemente en estas.

- Un segundo aspecto, es el de las consecuencias que, de cara a la atención, tiene el fenómeno -evidenciado en las investigaciones realizadas al efecto- del *sesgo de género en el esfuerzo terapéutico.* Así, en la relación entre personal sanitario y pacientes, se han mostrado ciertos estereotipos relacionados con la consideración de menor "gravedad" dentro de los mismos síntomas cuando son expresados por las mujeres, o una tendencia a relacionarlos con factores "psiquicos" o "emocionales".

Dado que son aspectos ampliamente debatidos y conocidos respecto de otras enfermedades, conviene alertar sobre ellos con relación a la SQM. La diferente presentación de los síntomas en hombres y mujeres y el menor conocimiento de los últimos, puede tener importantes consecuencias en el diagnóstico de enfermedades no reconocidas, especialmente aquellas de síntomas imprecisos o difusos como ocurre en la manifestación de la SQM.

10.3 SQM y trabajo

10.3.1 Evitar los riesgos.

La aparición, cada vez más frecuente, de casos relacionados con la SQM afecta de manera directa el ámbito de la salud laboral y de la política preventiva. La dificultad de su diagnóstico, por las limitaciones de los criterios empleados al efecto, los innumerables factores determinantes de la aparición de los casos, y el hecho de que pue-

de afectar no solamente a los y las trabajadoras que manipulan productos químicos, sino también a quienes realizan aquellas actividades carentes, en principio, de este tipo de agentes, lo convierten en motivo de controversia científica y, a la vez, amplían el ámbito de incidencia de nuevos casos de manera difusa a prácticamente todo el campo de la actividad laboral[111].

La Ley 31/1995, de Prevención de Riesgos Laborales (LPRL)[112], establece que las personas trabajadoras tienen derecho a una protección eficaz en materia de seguridad y salud en el trabajo. Este derecho supone la existencia de un correlativo deber de la empresa de protección frente a los riesgos laborales. En cumplimiento del deber de protección, deberá garantizar la seguridad y la salud del personal a su servicio en todos los aspectos relacionados con el trabajo, con arreglo a los principios generales estipulados en su artículo [15].

Por otra parte, en su artículo 25, esta misma ley se refiere a la protección del personal especialmente sensible a determinados riesgos.

En la práctica habitual de los Servicios de Prevención se denomina por igual con el término de "trabajador especialmente sensible" tanto a quienes presentan unas determinadas características personales o estado biológico conocido (estén reconocidas o no como situación legal de discapacidad, o sean situaciones permanentes o transitorias), que hacen que sea especialmente sensible a los riesgos de su lugar de trabajo, como a quien, como consecuencia de un daño para la salud producido por el desarrollo de su trabajo habitual, sea a partir de entonces más susceptible a la aparición de daños en tareas de riesgo similar al que propicio el daño (ej. lesiones osteomusculares, alérgicas, tóxicas…).

Sea cual sea el inicio de la patología, una vez que el o la trabajadora está afectada por el síndrome de sensibilidad química múltiple, debe ser entendido como un problema de salud que, como primera indicación terapéutica, tiene que evitar en lo posible la exposición a desencadenantes. Esto mejora los síntomas, disminuye el número de crisis y evita la aparición de nuevas intolerancias[113]. Tomar esta medida es complejo en la mayor parte de las ocasiones dado el amplio uso de químicos en todos los entornos y puede generar el desarrollo de comportamientos evitativos en la persona afectada[114]. En el entorno laboral esta complejidad se multiplica.

Por todo ello, la consideración de las personas afectadas como trabajadoras sensibles debe reforzar la aplicación de los principios de la acción preventiva descritos en los lugares de trabajo, evitando la reexposición a los agentes desencadenantes.

10.3.2 Evaluar los riesgos que no se puedan evitar.

Tal y como queda establecido en los artículos 3 y 4 del Reglamento de los Servicios de Prevención[115], la evaluación de los riesgos laborales es el proceso dirigido a estimar la magnitud de aquellos riesgos que no hayan podido evitarse, obteniendo la in-

formación necesaria para que la empresa esté en condiciones de tomar una decisión apropiada sobre la necesidad de adoptar medidas preventivas y, en tal caso, sobre el tipo de medidas que deben adoptarse.

Es definitorio de la SQM que la persona afectada desarrolle síntomas al exponerse a niveles en los que el químico esté muy por debajo de los rangos establecidos como Límites de Exposición Profesional para Agentes Químicos[116]. Además, puede verse afectada por exposiciones que no son consideradas como riesgos profesionales, pero que pueden desencadenar sintomatología, como perfumes, fragancias, productos de limpieza, papel impreso, obras o mobiliario nuevo en el ambiente de trabajo, entre otros.

10.3.3 Planificar la prevención.

La prevención de riesgos laborales deberá integrarse en el sistema general de gestión de la empresa, tanto en el conjunto de sus actividades como en todos los niveles jerárquicos de ésta, a través de la implantación y aplicación de un plan de prevención de riesgos laborales (artículo 16 de la LPRL)[106].

Como para cualquier persona trabajadora especialmente sensible, la adaptación del medio laboral a la persona con SQM debe realizarse de forma individualizada, respetuosa e integradora. Cada caso debe valorarse de forma independiente, y deben buscarse soluciones según las características y circunstancias específicas[117].

Además de evaluar y controlar los riesgos que no hayan podido evitarse, las propuestas podrán ir desde medidas para mejorar la calidad del aire en la empresa (política de empresa libre de fragancias, cambio de uso de productos de limpieza, ventilación o reubicación de despacho…)[118, 119], hasta proponer cambio de puesto de trabajo a la persona afectada, o valorar la necesidad de una incapacidad laboral temporal en fases sintomáticas de agudización, o permanente, dependiendo de la gravedad de los síntomas y su profesión.

10.3.4 Capacidad laboral

El personal médico del trabajo del Servicio de Prevención de riesgos laborales (PRL) de la empresa debe valorar la situación clínica de la trabajadora o trabajador y, salvaguardando en todo momento el carácter confidencial de los datos referentes a su salud, estudiar en coordinación con su equipo sanitario y el personal técnico de PRL, los riesgos a que está expuesta la persona trabajadora, recomendando las medidas preventivas más oportunas que deben ser tomadas para cada caso en particular.

Conviene hacer hincapié en que el sufrimiento de algunas de las personas afectadas puede llegar a ser importante como consecuencia de los padecimientos

físicos de la enfermedad y de las limitaciones de vida a que frecuentemente se ven sometidas, al reducir drásticamente su capacidad laboral y su autonomía personal: el entorno físico y/o el ambiente químico fácilmente les resultan hostiles, por lo que deben evitar aquellos entornos que, por propia experiencia, han comprobado que les causan reacciones indeseadas o adversas[111].

La valoración de la capacidad laboral desde el punto de vista médico, se encuentra mediatizada por múltiples factores pero sobre todo a la distinta forma en que la persona sufre la enfermedad. De hecho, se ha venido en decir que no existen incapacidades sino personas incapacitadas[120].

El estudio y la definición de un método adecuado que facilite la valoración de las repercusiones funcionales que producen las enfermedades o lesiones al trabajador y el tiempo de incapacidad laboral necesario, es una constante preocupación en el ámbito de la medicina de evaluación y representa uno de los objetivos fundamentales del INSS, en cuanto organismo responsable de las prestaciones derivadas de incapacidad temporal e incapacidad permanente.

En este sentido, si bien puede ser adecuado un breve periodo de incapacidad temporal -necesario para el control de aquellos síntomas en los episodios de agudización, que generen un malestar lo suficientemente importante como para deteriorar su funcionamiento de forma objetivable- es fundamental la reintegración a su vida familiar, social y laboral en cuanto se haya producido una mejoría suficiente. En este sentido, es importante controlar los síntomas "mayores" y proporcionar el apoyo y acompañamiento necesario a la persona afectada de SQM para incorporarse a la vida laboral y social de forma progresiva, a pesar de que persistan algunos síntomas menores, ya que esto parece favorable a la mejora de su bienestar desde una perspectiva biopsicosocial[120].

10.3.5. SQM como enfermedad profesional

La definición legal de enfermedad profesional se establece en el artículo 116 de la Ley General de la Seguridad Social. El reconocimiento de una enfermedad profesional da lugar a la acción protectora otorgada por el Sistema de Seguridad Social. La persona afectada tiene derecho a la asistencia sanitaria y recuperación profesional, así como a las prestaciones económicas que correspondan de incapacidad temporal o permanente para trabajar.

El Real Decreto 1299/2006121, de 10 de noviembre, aprueba el Cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la Seguridad Social y establece los criterios para su notificación y registro. En su artículo 5 establece que cuando las y los facultativos del SNS, con ocasión de sus actuaciones profesionales, tuvieran conocimiento de la existencia de una enfermedad de las incluidas en el Cuadro y cuyo origen profesional se sospecha, lo comunicarán a través del organismo competente

de cada Comunidad Autónoma y de las ciudades con Estatuto de Autonomía, a la entidad gestora o colaboradora de la Seguridad Social que asuma la protección de las contingencias profesionales.

SÍNTESIS

La SQM afecta seriamente a la calidad de vida de las personas que la padecen. La SQM afecta a multitud de aspectos de la persona: empleo, relaciones familiares y sociales, su entorno social, su salud emocional, etc.

Como ya se ha señalado, a pesar de la variabilidad de estudios y la diferente proporción de hombres y mujeres en las muestras poblacionales, la evidencia científica apunta a una mayor prevalencia de la SQM en mujeres. En la actualidad no existen indicios que hagan pensar en unas diferencias biológicas y fisiológicas entre ambos sexos que pudieran explicar la mayor incidencia de SQM, por lo que es necesario atender a otros factores que puedan estar incidiendo. En ese sentido, a falta esclarecer una relación clara entre SQM y género (factores de riesgo construidos socialmente), resulta necesario tener en cuenta todos los aspectos relacionados con los roles y estereotipos de género, que inciden de forma diferencial en la salud de hombres y mujeres Uno de los ámbitos de la vida que se ve más afectado en las personas con SQM es el laboral. La SQM afecta de forma directa al ámbito de la salud laboral y de la política preventiva. Desde los Servicios de Prevención de Riesgos Laborales se deben evaluar y controlar los riesgos, valorar un cambio de puesto de trabajo de la persona afectada en caso necesario, valorar la necesidad de una incapacidad laboral temporal en fases sintomáticas de agudización, o permanente, dependiendo de la gravedad de los síntomas y su profesión, si bien, se considera fundamental la reintegración a su vida familiar, social y laboral cuando se haya producido una mejoría suficiente.

11. Abordaje terapeútico de la SQM

La SQM es un problema de salud complejo que precisa de un abordaje terapéutico multidisciplinar. Los cambios en la sintomatología de las personas afectadas se producen de manera rápida y la propuesta terapéutica debe adaptarse al dinamismo de esta enfermedad.

La comorbilidad debe ser atendida como parte del proceso terapéutico.

La relación de cercanía y confianza es imprescindible en la atención a las personas afectadas por SQM. Escucharlas y validar su experiencia de la enfermedad, es

altamente valorado por las personas afectadas como medida muy importante en su proceso terapéutico[122].

Las intervenciones terapéuticas deben ir encaminadas, puesto que por el momento no existe tratamiento curativo, a la mejora en la sintomatología y en la calidad de vida. Actualmente, la evidencia científica disponible sobre la eficacia de los distintos tratamientos, farmacológicos y no farmacológicos, no es suficiente para aconsejar en este documento medidas terapéuticas concretas.

Una vez realizadas estas consideraciones previas, y según la evidencia científica disponible, se pasa a detallar la información relativa al **abordaje terapeútico**.

11.1. Evitar las reexposiciones

La medida que se ha demostrado más eficaz es la **evitación de las reexposiciones**[115, 123, 124, 125, 126, 122]. Para ello es imprescindible la recogida exhaustiva en la historia clínica de:

- Lo que la persona afectada reconoce como primera exposición.
- La historia laboral y ocupacional.
- La historia medioambiental de su entorno laboral, su vivienda y lugares de ocio habituales.

11.2 Maximizar la rehabilitación y el apoyo psicosocial.

Estas medidas irían encaminadas a mejorar las estrategias de afrontamiento frente a la enfermedad. En esta dirección, se valoran propuestas como las siguientes:

- Educación y apoyo para fomentar los cambios en los estilos de vida necesarios para reducir las exposiciones medioambientales.

- Conocer los factores que pueden exacerbar el *estrés* medioambiental (medicaciones inadecuadas, dietas pobres muy restrictivas y la falta de sueño) y apoyo para su reducción.

- Prescripción de ejercicio adecuado a cada persona, incluyendo ejercicios de relajación y de control de la respiración, entre otros.

- Mejorar las condiciones de *comorbilidad* que afectan a la mayoría de las personas con SQM, como el dolor crónico, el síndrome de colon irritable, el asma, los trastornos tiroideos.

- Es fundamental la atención a los *factores psicosociales* de las personas afectadas. El apoyo psicológico y social por parte, tanto de los y las profesionales de atención primaria, como de las unidades de trabajo social, es imprescindible, junto con una actitud de escucha por parte del personal que acompañe el proceso terapéutico, sesiones de psicoterapia y actividades grupales.

11.3 Tratamiento de los síntomas y de la comorbilidad.

Si bien no existe evidencia científica sobre la acción terapeútica de algún fármaco en el tratamiento de los síntomas de la SQM, a continuación se refieren, a modo ilustrativo, algunos **fármacos** utilizados para el manejo de algunos síntomas:

1. Bioquinona Q-10 o coenzima Q-10[VII]: Si tenemos en cuenta la hipótesis etiopatogénica de daño por alteración en el sistema redox de la mitocondria y de aumento del daño por procesos oxidativos como una de las alteraciones encontradas en las personas afectadas de SQM[22], esta coenzima podría ser de utilidad en los síntomas de fatiga, debilidad y cansancio.
2. Vitamina B1: por su posible efecto sobre el sistema simpático tónico se podría explicar la mejoría general de las personas afectadas de SQM dado que muchos síntomas se derivan de la activación parasimpática que pueden producir los agentes químicos.

Existen **otros tratamientos en estudio**: los tratamientos con inmunoglobulinas, terapia neutralizante de sustancias químicas y extractos alimenticios, terapia de evitación, dietas de eliminación y nistatina oral (tratamiento de almibaradas)[126].

Asimismo, es conveniente prestar **atención a la comorbilidad**, valorando el tratamiento adecuado para los trastornos que se presentan frecuentemente asociados a la SQM, como son: los trastornos *tiroideos*, las alteraciones en el *ciclo menstrual,* las *carencias de hierro*, *calcio y vitamina D.*

[VII] Participa en el metabolismo mitocondrial en el sistema antioxidante y protege del daño oxidativo a la célula, específicamente a la membrana mitocondrial (ver Levin, Buck, 1994; 3:235-49)

SÍNTESIS

La SQM es un problema de salud complejo que requiere un abordaje multidisciplinar, encaminado a mejorar la sintomatología y la calidad de vida.

Para ello, el abordaje terapeútico de la SQM debe considerar:

- **Evitar las reexposiciones.**
- **Maximizar la rehabilitación y el apoyo psicosocial, para mejorar las estrategias de afrontamiento a la enfermedad.**
- **En lo relativo a los fármacos no existe evidencia sobre la acción idoneidad terapeútica de alguno en concreto en el tratamiento de los síntomas de SQM, aunque en algunos casos se han utilizado: Bioquinona Q-10 o coenzima Q-10 ó Vitamina B1.**
- **Es necesario atender a la comorbilidad valorando el tratamiento adecuado para los trastornos que se presentan asociados a la SQM.**

12. Prevención

12.1 Prevención primaria

Conocer con más profundidad la SQM es de importancia capital pues puede tener como efecto colateral una mejora de las condiciones medioambientales en población general.

Actuar preventivamente reduciendo la exposición a contaminantes ambientales, parece una medida adecuada para disminuir la incidencia de la SQM y la carga de enfermedad atribuible a exposiciones ambientales[127]. A pesar de la lógica de este argumento, lo cierto es que tener mejor y más evidencia científica sobre la etiopatogenia de la SQM ayudará a mejorar la SQM y la regulación de la exposición de la población general, lo que incluye tanto una reconceptualización de la evaluación del riesgo como la revisión de las dosis de exposición hasta el momento aceptadas[128]. La perspectiva actual, al menos en Europa, no es favorable para adoptar estas medidas.

En términos generales, mientras se obtienen las respuestas adecuadas y se adoptan criterios preventivos podría ayudar el resultado de la coordinación de los proyectos nacionales de vigilancia y control sanitarios sobre el empleo de productos químicos, consecuencia de la implantación de la legislación existente en productos químicos tanto en Europa como en España. A su vez, se podrían incorporar los resultados de los programas de biomonitorización de compuestos orgánicos persistentes, la medida de la exposición humana a otros muchos compuestos químicos y situaciones de exposición que emergen al estudiar la SQM.

12.2 Prevención secundaria

Se reconoce que tratándose la SQM de una entidad con etiopatogenia no bien establecida, el tratamiento más efectivo es evitar la exposición a las situaciones previamente advertidas como desencadenantes del cuadro clínico[20].

Hay que tener presente que el desencadenante de los cuadros más agudos puede ser tanto la exposición única a dosis elevadas como la exposición reiterada a uno o varios productos. Esta última no siempre está bien constatada dada la dificultad de la propia persona afectada para advertirla. Además, como se ha visto en anteriores capítulos, la exposición puede producirse en medios muy diversos (laboral, doméstico o accidental y alimentario, etc.)[VIII 129]

Como la posibilidad de exposición a sustancias peligrosas es teóricamente universal, la evitación de la exposición exigiría el aislamiento de las personas afectadas. Esto no siempre es posible ya que la actividad laboral y personal diaria es incompatible con esta situación. Además debido al poco conocimiento en este campo, la existencia de espacios públicos protegidos totalmente de una exposición es proactivamente imposible y las barreras para evitar la exposición química o física en el hogar tan sólo empiezan ahora a entenderse.

Dado que se recomienda **evitar la re-exposición** a los agentes desencadenantes, es fundamental modificar los hábitos de la vida diaria, con la mejora de la ventilación y aireación de sus domicilios, la evitación de ambientes húmedos, la no exposición a ambientes irritantes (gases, humos) y seguir siempre que sea posible, una dieta ecológica. De hecho, se reconoce que las medidas de evitación de la exposición en las actividades diarias y la adaptación de la vivienda son más eficaces que cualquier tratamiento sintomático. No obstante, las consecuencias de la adopción de estas medidas pueden ser dramáticas para la vida social de la persona afectada[130] ya que debilita su relación con otras personas, su acceso al trabajo, a las actividades recreativas y a la propia asistencia médica[131]. Para conseguir un medio ambiente adaptado a su estado de salud, es frecuente que se requieran cambios importantes en los estilos de vida, por lo que será necesario soporte psicológico adaptativo para afrontar el curso de la enfermedad.

La **detección precoz** en los circuitos de atención primaria y servicios de riesgo laboral, puede ser una buena medida para evitar la amplificación y cronificación del mecanismo de sensibilidad. Así, corresponderá a los servicios sanitarios de los servicios de prevención de riesgos laborales y medicina del trabajo, valorar las adaptaciones o el cambio de puesto de trabajo, considerando a las personas afectadas de SQM como trabajadores y trabajadoras sensibles.

[VIII] La exposición en el medio sanitario ha recibido una especial atención por las autoridades australianas que han trasladado a un informe todas sus recomendaciones

SÍNTESIS

En cuanto a la prevención primaria, conocer en más profundidad la SQM resulta fundamental pues puede tener como efecto colateral una mejora de las condiciones medioambientales de la población general.

En cuanto a la prevención secundaria, la detección precoz se configura como una buena medida para evitar la amplificación y cronificación del mecanismo de sensibilidad, junto con la evitación de la exposición y reexposición a los agentes desencadenantes.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES CONSENSUADAS POR EL GRUPO REDACTOR

PARTE III.

Conclusiones y recomendaciones consensuadas por el grupo redactor

1. Definición de Caso.

1.1	Persona que con la exposición a agentes químicos ambientales diversos a bajos niveles*, presenta síntomas reproducibles y recurrentes que implican a varios órganos y sistemas, pudiendo mejorar su estado cuando los supuestos agentes causantes son eliminados o se evita la exposición a ellos. (*) A concentraciones menores de las que se consideran capaces de causar efectos adversos a la población general.

2. Criterios diagnósticos.

2.1	La persona sufre síntomas recurrentes al exponerse a agentes químicos diversos a concentraciones menores de las que se consideran capaces de causar efectos adversos a la población general.
2.2	El síndrome SQM tiene un curso crónico.
2.3	Algunos síntomas pueden mejorar o desaparecen cuando cesa la exposición.
2.4	Los síntomas pueden aparecer con sustancias previamente bien toleradas.
2.5	Los síntomas son variables en cuanto a gravedad, frecuencia y duración.
2.6	Los síntomas no se limitan a un único órgano o sistema.

2.7	La disfunción orgánica puede ser objetivada en alguno/s de los siguientes sistemas: cardiovascular, endocrino, hepático, inmunológico, psicológico, neurocognitivo, neurológico, ginecológico, andrológico y en piel y mucosas.
2.8	La persona presenta dificultades para mantener los hábitos y actividades de la vida diaria y para acceder a los servicios sanitarios, así como una reducción de su calidad de vida.
2.9	Algunas personas afectadas de SQM pueden no tolerar bebidas alcohólicas y algunos medicamentos, que previamente eran tolerados.

3. Etiopatogenia.

3.1	Los estudios revisados sugieren un posible origen multifactorial de la SQM, en la que parecen estar implicados diversos mecanismos de toxicidad, órganos y sistemas, tanto a nivel molecular, bioquímico, estructural y fisiológico.

4. Diagnóstico.

4.1	El diagnóstico de SQM debe quedar registrado en la historia clínica.
4.2	El diagnóstico de la SQM es clínico, basado en la presencia de síntomas y signos.
4.3	Los síntomas manifestados por las personas afectadas por SQM son diversos, con una extremada variedad e implican a diferentes órganos y sistemas.
4.4	Los síntomas son variables en intensidad y curso evolutivo. Además del síntoma en sí mismo, se debe prestar atención a sus cualidades: circunstancia en la que se expresa el síntoma en relación con la exposición, duración, recurrencia y cronicidad. Sustancias químicas similares pueden dar origen a diferentes síntomas en una misma persona.

4.5	Los efectos neurotóxicos de algunos agentes causantes pueden afectar la salud mental de las personas que sufren SQM y a su entorno psicosocial, pudiendo desencadenar manifestaciones psicológicas o incidir de forma especial en personas con patología psiquiátrica previa.
4.6	Una vez se ha producido la primera manifestación de la SQM el curso evolutivo tiende a la cronicidad. En un primer momento puede darse una tendencia al aumento del número de agentes químicos ante cuya exposición la persona empeora, así como de los síntomas que se manifiestan y la intensidad de los mismos.

5. Diagnóstico. Anamnesis.

5.1	Debe realizarse una entrevista clínica minuciosa para detectar síntomas y signos, preguntando por el entorno químico de inicio (laboral o personal) y de evolución, así como por el entorno químico actual.
5.2	Se debe escuchar atentamente el relato de la persona afectada a través de la entrevista clínica dirigida.
5.3	Deben tenerse en cuenta los criterios de diagnóstico consensuados por este documento.

6. Diagnóstico. Exploración física.

6.1	El examen físico debe ser sistemático y centrarse especialmente en los sistemas con síntomas relacionados.
6.2	Observación de signos, si los hubiera, como por ejemplo: eritema, ronquera, trastornos del habla, de atención, distensión o aumento del perímetro abdominal, taquicardia, arritmia, taquipnea, hiperactividad motora, descoordinación motora, bradipsiquia, vulvo-vaginitis, asterixis (flapping tremor).
6.3	Serán útiles las fotos que la persona afectada aporte con signos identificables.

7. Diagnóstico. Pruebas complementarias.

7.1	La petición de otras pruebas complementarias debe ser individualizada, en función del cuadro clínico, la exploración física y la sospecha de una enfermedad asociada (Por ejemplo: analítica de la Función Tiroidea o Cortisol basal o FR o ANA o 25 OH-D o PTHi o Prolactina o Ferritina, Vitamina B12 o Ácido fólico)

8. Diagnóstico. Herramientas de apoyo.

8.1	Los cuestionarios autoadministrados (QEESI, UTHS, IEISI,...), aunque hasta el momento no están validados en nuestro entorno, son de gran utilidad como herramientas de apoyo.
8.2	La SQM afecta significativamente la calidad de vida y tiene un importante impacto en el soporte social de las personas que la sufren. Por tanto se podrá utilizar también como herramienta de apoyo el cuestionario SF–36.

9. Abordaje Terapeútico.

9.1	La SQM no tiene un tratamiento específico puesto que aún no se conoce su patogenia específica.
9.2	La SQM es un síndrome complejo que precisa de un manejo terapéutico multidisciplinar.
9.3	Actualmente, la evidencia científica disponible sobre la eficacia de los distintos tratamientos, farmacológicos y no farmacológicos, no es suficiente para aconsejar en este documento medidas terapéuticas concretas.
9.4	Puesto que no existe tratamiento curativo, las intervenciones terapéuticas deben ir encaminadas a la mejora de la sintomatología, el tratamiento de la comorbilidad y la mejora de la calidad de vida.
9.5	La propuesta terapéutica debe adaptarse al dinamismo de esta enfermedad puesto que los cambios en la sintomatología de las personas afectadas se producen de manera rápida.

9.6	La medida que se ha demostrado más eficaz es evitar la exposición a las situaciones previamente advertidas como desencadenantes del cuadro clínico.
9.7	En general, se recomienda mejorar la ventilación y aireación de los espacios donde se encuentren las personas afectadas.
9.8	Es aconsejable, la evitación de la exposición a los principales agentes sensibilizantes químicos.
9.9	La evolución crónica y persistente de la SQM obliga a las personas que la sufren a modificar las actividades de su vida diaria. Estas consideraciones deben incluirse a la hora de realizar la propuesta terapéutica, personalizando la misma.
9.10	Es necesario ayudar a mejorar la capacidad de afrontamiento de las personas afectadas por SQM proporcionándoles los medios necesarios que les permitan mejorar su calidad de vida y ejercer un mayor control sobre la misma para alcanzar, en la medida de lo posible, un estado adecuado de bienestar físico, mental y social.
9.11	Es importante la actitud de escucha activa por parte de los y las profesionales que acompañan en el proceso terapéutico a las personas afectadas por SQM.
9.12	Se aconseja apoyo psicológico adaptativo y soporte social para afrontar su enfermedad.
9.13	Se trabajará con las personas afectadas por SQM en la modificación de aquellos hábitos de la vida diaria que empeoren su estado de salud.

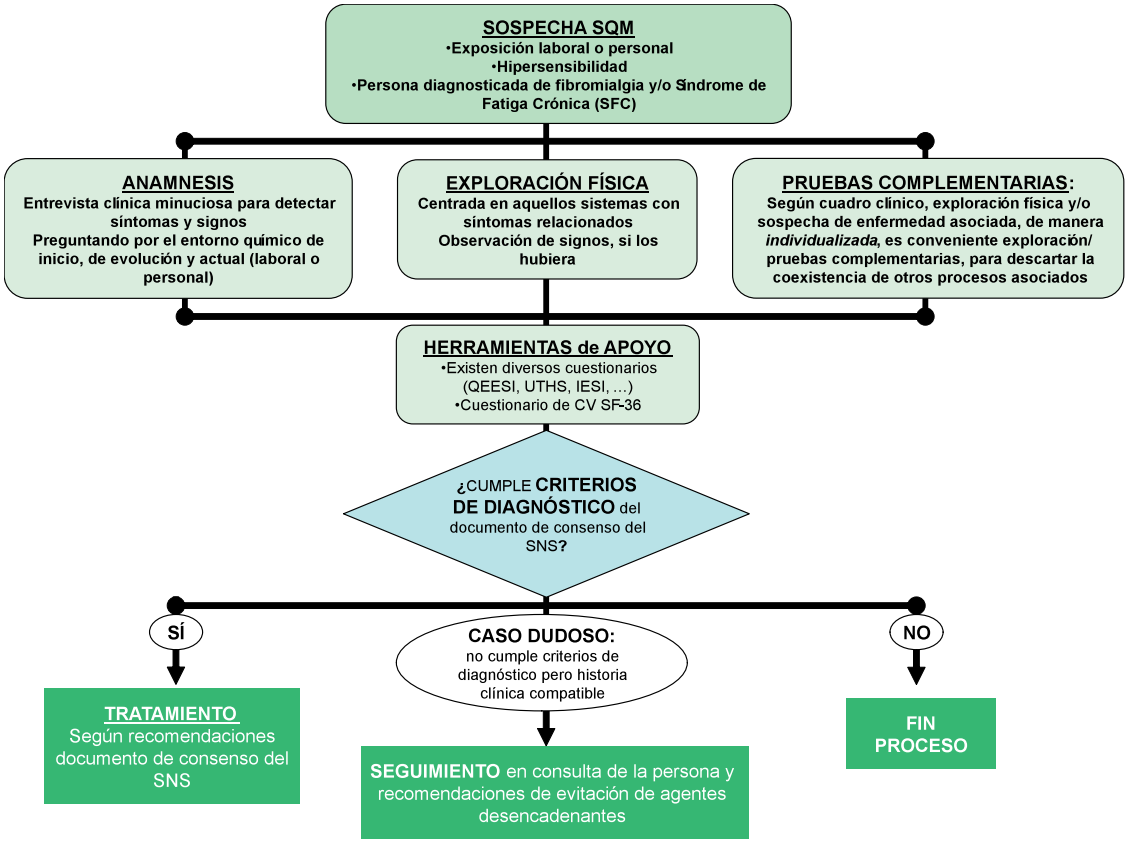
10. Atención Sanitaria.

10.1	Se facilitará a la persona afectada un informe médico o documento sanitario que recoja el diagnóstico de SQM.
10.2	El diagnóstico de SQM debe figurar claramente visible en la historia clínica y en especial, deberá ser comunicado al personal hospitalario y anestesista en caso de cualquier intervención quirúrgica, de forma especial en las intervenciones estomatológicas y en el caso de necesitar cualquier tipo de prótesis interna o externa.

10.3	La persona afectada por SQM presenta un curso evolutivo crónico sin etiología conocida. Esta situación hace que el entorno laboral, familiar, social y a veces el propio entorno sanitario pueda considerar erróneamente que se trata de una persona no enferma.
10.4	El personal de medicina, enfermería y trabajo social deberá conocer las características especiales que exige el manejo de pacientes con SQM y tenerlo en cuenta en relación a la ingesta alimentaria, cuidados generales, tratamientos terapéuticos y detección de reacciones adversas o efectos secundarios de los mismos.
10.5	El resto de personal de los servicios sanitarios (auxiliares, personal de limpieza, etc.) debe conocer las características especiales a tener en cuenta en el contacto y atención sanitaria y mantenimiento apropiado de espacios con relación a pacientes con diagnóstico de SQM.
10.6	Es importante el desarrollo de protocolos de actuación sanitaria en SQM.
10.7	Si se instauran nuevos tratamientos en personas diagnosticadas de SQM deberán realizarse de forma controlada e individualizada, procurando que no coincidan dos nuevos tratamientos a la vez, de forma que si se producen efectos adversos se pueda averiguar a qué posibles sustancias se presenta la sensibilidad o la empeoran.

11. Algoritmo de actuación sanitaria.

11.1	A continuación se presenta una propuesta de algoritmo de actuación sanitaria:


SOSPECHA SQM
•Exposición laboral o personal
•Hipersensibilidad
•Persona diagnosticada de fibromialgia y/o Síndrome de Fatiga Crónica (SFC)
ANAMNESIS
Entrevista clínica minuciosa para detectar síntomas y signos
Preguntando por el entorno químico de inicio, de evolución y actual (laboral o personal)
EXPLORACIÓN FÍSICA
Centrada en aquellos sistemas con síntomas relacionados
Observación de signos, si los hubiera
PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:
Según cuadro clínico, exploración física y/o sospecha de enfermedad asociada, de manera *individualizada*, es conveniente exploración/ pruebas complementarias, para descartar la coexistencia de otros procesos asociados
HERRAMIENTAS de APOYO
•Existen diversos cuestionarios (QEESI, UTHS, IESI, …)
•Cuestionario de CV SF-36
¿CUMPLE CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO del documento de consenso del SNS?
SÍ
NO
CASO DUDOSO:
no cumple criterios de diagnóstico pero historia clínica compatible
TRATAMIENTO
Según recomendaciones documento de consenso del SNS
SEGUIMIENTO en consulta de la persona y recomendaciones de evitación de agentes desencadenantes
FIN PROCESO

12. Recomendaciones generales en promoción de la salud.

12.1	**Promover campañas a nivel social (publicidad, medios de comunicación, jornadas y seminarios de sensibilización, etc.) para un mejor conocimiento de la SQM.**

13. Recomendaciones generales en la formación de profesionales de servicios sanitarios.

13.1	**Se debería mejorar el conocimiento de la SQM por el conjunto de profesionales que pueden verse implicados en el abordaje de la misma, impulsando la formación desde un punto de vista biopsicosocial que incluya la perspectiva de género, con el fin de garantizar una adecuada respuesta a las necesidades de las personas que la padecen.**
13.2	**Capacitar al personal sanitario para la detección precoz de síntomas y signos de sospecha de SQM, así como para mejorar su atención.**

14. Recomendaciones generales en los sistemas de información sanitaria.

14.1	**Impulsar que el diagnóstico de SQM figure en la historia clínica.**
14.2	**Promover la elaboración de protocolos que tengan en cuenta los puntos críticos en la cadena de información respecto a la atención de pacientes con SQM (p.ej: servicios de farmacia hospitalaria para gestión de medicación a planta, unidades de enfermería en hospitalización, urgencias, etc. respecto a administración de medicación).**
14.3	**Estudiar desde la Comisión de Sistemas de Información del SNS la posibilidad de elevar una propuesta al comité editorial 9ª edición CIE9MC, para la inclusión en el Índice Alfabético de Enfermedades del término "Sensibilidad química múltiple" de manera que este término aparezca en dicha edición de CIE9MC**

15. Recomendaciones generales en la investigación.

15.1	Sería recomendable la apertura y mantenimiento de líneas de investigación básica, clínica y aplicada sobre SQM dentro de los Planes Nacionales de Investigación y Desarrollo, dada la poca evidencia científica existente sobre su epidemiología, etiología y fisiopatología y su importante repercusión individual, familiar y social.
15.2	Impulsar en todas las líneas de investigación anteriormente señaladas la inclusión de la perspectiva de género, es decir, desde la propia hipótesis de investigación hasta el análisis y presentación de resultados, tener en cuenta los condicionantes de género que pueden estar influyendo en la presentación y manifestación de la SQM y su comportamiento epidemiológico.
15.3	Impulsar en todos los estudios de investigación sobre epidemiología, diagnóstico y abordaje terapéutico de la SQM, la obtención de datos datos desagregados por sexo y edad, haciendo especial énfasis en su análisis sobre los condicionantes de género (construidos socialmente) que puedan estar influyendo desde el propio planteamiento de la hipótesis de investigación a los resultados obtenidos (discusión y conclusiones).
15.4	Mejorar la producción de evidencia científica sobre SQM con estudios cualitativos diferenciados que incluyan la perspectiva de género en sus variables de estudio, y permitir así la realización de análisis de desigualdades por razón de género entre hombres y mujeres afectados por SQM.
15.5.	Promover la realización de investigaciones sobre la relación entre SQM y distintos ejes de desigualdad social (clase social, ámbito territorial, hábitat, condiciones de vida, etc.)
15.6	Sería necesario investigar sobre la interacción entre profesionales sanitarios y personas diagnosticadas, con el fin de optimizar los resultados en salud y el uso de recursos sociosanitarios.
15.7	Promover la realización de estudios de investigación que evalúen el impacto familiar y social y las necesidades e impacto en la calidad de vida de las personas afectadas por SQM.
15.8	Promover la realización de estudios de investigación que evidencien el posible impacto de las radiaciones electromagnéticas en las personas que sufren SQM.

15.9	Teniendo en cuenta como evoluciona el conocimiento científico y la posibilidad de que se generen nuevos avances en SQM se recomienda que se realice una revisión bibliográfica de la nueva evidencia científica en un plazo de dos años.

16. Recomendaciones generales en el acceso a información de calidad.

16.1	Impulsar y promover desde las sociedades científicas y profesionales la difusión de los documentos de consenso del SNS (como el actual) para facilitar su conocimiento por parte del personal del ámbito sanitario.

17. Recomendaciones generales en la coordinación multisectorial e interinstitucionalización

17.1	Se debería continuar la labor conjunta de las administraciones competentes implicadas, las asociaciones de personas afectadas y las sociedades científicas que contribuya a mejorar el conocimiento científico y la valoración social de la SQM.
17.2	Potenciar la coordinación y comunicación entre las y los profesionales que atienden a las personas afectadas por SQM, en los distintos ámbitos: - Sistema Nacional de Salud: atención sanitaria - Salud laboral: evaluación y control del riesgo laboral - Seguridad Social: valoración de la capacidad laboral Con objeto de mejorar la información sobre las personas afectadas y la evolución de su proceso, a fin de facilitar su máxima integración sociolaboral.

ANEXOS.

ANEXO I.

Fuentes de información. Estrategias de búsqueda.

MEDLINE (Ovid): total de referencias localizadas en esta base de datos: 723.

1	exp Multiple Chemical Sensitivity/	568
2	“chemical sensitivit*”.ab.	594
3	“chemical hypersensit*”.ab.	24
4	multiple.ab.	476091
5	2 or 3	613
6	4 and 5	387
7	multiple.ti.	117837
8	“chemica*”.ti.	72960
9	“sensitivit*”.ti.	58325
10	“hypersensitivit*”.ti.	14198
11	9 or 10	72448
12	7 and 8 and 11	317
13	“Idiopathic Environmental Intoleranc*”.ab,ti.	62
14	1 or 6 or 12 or 13	723

EMBASE (Ovid): total de referencias localizadas en esta base de datos: 864**.**

1	exp Multiple Chemical Sensitivity/	708
2	“chemical sensitivit*”.ab.	619
3	“chemical hypersensit*”.ab.	30
4	multiple.ab.	424037
5	2 or 3	641
6	4 and 5	448
7	multiple.ti.	139661

8	“chemica*”.ti.	53362
9	“sensitivit*”.ti.	42715
10	“hypersensitivit*”.ti.	9341
11	9 or 10	52010
12	7 and 8 and 11	361
13	“Idiopathic Environmental Intoleranc*”.ab,ti.	66
14	1 or 6 or 12 or 13	864

PSYCINFO: total de referencias localizadas en esta base de datos: 146.

1	“chemical sensitivit*”.ab.	177
2	“chemical hypersensit*”.ab.	3
3	multiple.ab.	102389
4	1 or 2	178
5	3 and 4	127
6	multiple.ti.	16079
7	“chemica*”.ti.	2411
8	“sensitivit*”.ti.	8212
9	“hypersensitivit*”.ti.	317
10	8 or 9	8528
11	6 and 7 and 10	70
12	“Idiopathic Environmental Intoleranc*”.ab,ti.	20
13	Multiple Chemical Sensitivity.id.	74
14	5 or 11 or 12 or 13	146

COCHRANE LIBRARY: total de referencias localizadas en esta base de datos: 36

.

1	MeSH descriptor Multiple Chemical Sensitivity explode all trees	21
2	Idiopathic Environmental Intoleranc*	3
3	multiple chemical intolerance	15
4	1 or 2 or 3	35

CRD: total de referencias localizadas en esta base de datos: 15.

1	MeSH Multiple Chemical Sensitivity EXPLODE 1 2	5
2	idiopathic AND environmental AND intolerance	1
3	Multiple AND Chemical AND Sensitivity	14

4	Multiple AND Chemical AND hypersensitivity	1
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	15

TOXLINE: total de referencias localizadas en esta base de datos: 276.
(" idiopathic environmental intolerance " " multiple chemical sensitivity ") [not] PubMed [org] [not] pubdart [org]

OSH UPDATE: total de referencias localizadas en esta base de datos: 221.
idiopathic environmental intolerance* OR multiple chemical sensitivit* OR multiple chemical hypersensitivit*

Índice Bibliográfico de Salud y Seguridad en el Trabajo (IBSST): total de referencias localizadas en esta base de datos: 2.
((Sensibilidad AND química AND multiple): ti,ab) OR ((Intolerancia AND ambiental AND idiopática): ti,ab)

TOTAL

CON DUPLICADOS	2.282
SIN DUPLICADOS	1.350

Términos empleados para seleccionar artículos según temática del total de referencias localizadas

EPIDEMIOLOGÍA
Incidenc or *prevalenc* or *epidemiol* [263]

ETIOLOGÍA
Risk or group* or cohort or etio* or caus* or factor* or pathogen* or physiopathol* or pathol* [444]

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMORBILIDAD
symptoms or *signs* or *manifestat* or *comorbidit* [526]

DIAGNÓSTICO
Diagnos or *prognos* or *screen* or *specific* [472]

TRATAMIENTO
therap or *trial* [409]

PREVENCIÓN
prevent or *control* [218]

CALIDAD DE VIDA
Quality or *lif* or *impact* or *psychol* [440]

ANEXO II.

Niveles de evidencia de SING. Grados de recomendación [4]

	Niveles de evidencia científica
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

	Grados de recomendación
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2 ++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1 ++ ó 1+
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2 + directamente aplicables a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2 ++
D	Evidencia científica de nivel 3 ó 4; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 2+

Los estudios clasificados como 1- y 2- no deben usarse en el proceso de elaboración de recomendaciones por su alto potencial de sesgo.

Buena práctica clínica

√ [1]	Práctica recomendada, basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor.

1. En ocasiones el grupo elaborador se percata de que existe algún aspecto práctico importante sobre el que se quiere hacer énfasis y para el cual no existe, probablemente, ninguna evidencia científica que lo soporte. En general estos casos están relacionados con algún aspecto del tratamiento considerado buena práctica clínica y que nadie cuestionaría habitualmente. Estos aspectos son valorados como puntos de buena práctica clínica. Estos mensajes no son una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia científica sino que deben considerarse únicamente cuando no existe otra manera de destacar dicho aspecto.

ANEXO III.

Calidad de la evidencia de los artículos sobre sintomatología de la SQM.

Artículo, año de publicación, país.	Características del estudio	Calidad de la evidencia
Nogué y cols[132], 2010, España.	Serie de casos.	Nivel 3
Lavergne y cols[96], 2010, Canadá.	Serie de casos. Revisión de historias clínicas. Estudio retrospectivo.	Nivel 3
De Luca y cols[24], 2010, Italia.	Casos consecutivos. Controles sanos.	Nivel 2-
Eis y cols,[8] 2008,	Estudio de casos y controles. Casos consecutivos. Multicéntrico.	Nivel 2+
Bornschein y cols[7], 2008, Alemania.	Estudio de provocación doble ciego, controlado por placebo, con grupo control sano.	Nivel 2++
Hojo y cols[42], 2008, Japón.	Serie de casos. Revisión de historias clínicas. Estudio retrospectivo.	Nivel 3
Nogué y cols[59], 2007, España.	Serie de casos.	Nivel 3
Hausteiner y cols[133], 2006, Alemania.	Serie de casos. Casos consecutivos.	Nivel 3
Fernández-Solá y cols[134] 2005, España.	Serie de casos.	Nivel 3
Caress y cols[23], 2003, USA.	Serie de casos.	Nivel 3
Poonai y cols[6], 2001, Canadá.	Estudio de casos y controles.	Nivel 2+
Black y cols[135], 2000, USA.	Incluyeron controles emparejados.	Nivel 2

ANEXO IV.
Resultados del Análisis Documental

IV. 1. Artículos que estudian la prevalencia de la SQM.

Autor, año de publicación	Tipo de estudio	Año	Definición de caso	País	Tamaño	Método	Prevalencia
Caress y cols[136], 2009.	Muestra poblacional (4 cohortes estacionales), selección aleatoria de los participantes.	2005-06	No se especifica.	EEUU	1.058	Cuestionario (encuesta telefónica)	11,6%
Andersson y cols[43], 2008.	Muestra poblacional (13-19 años), selección aleatoria de los participantes.		No se especifica.	Suecia	401 Tasa de respuesta del 81,3%.	Cuestionario	15,6%
Park y cols, 2007[44].	Muestra poblacional (>12 años) selección aleatoria.	2003	No se especifica.	Canadá	Muestra de 135.573. Tasa de respuesta del 80,6%.	Encuesta de Salud (Canadian Community Health Survey)	2,4%
Caress y cols, 2005[41]	Muestra poblacional (4 cohortes estacionales), selección aleatoria de los participantes.	Primavera 2002 a primavera 2003.	No se especifica.	EEUU	1.054	Cuestionario Diagnóstico médico	11,2% 2,5%
Hausteiner y cols, 2005[133]	Muestra poblacional, incluyendo sujetos >15 años.	Octubre a noviembre de 2000.	No se especifica.	Alemania	2.032	Cuestionario (entrevistas en domicilio) Diagnóstico médico	9,6% 0,5%
Caress y cols, 2004[32]	Muestra poblacional, selección aleatoria. Tres cohortes estacionales.	1999-2000	No se especifica.	EEUU	1.582	Cuestionario Diagnóstico médico	12,6% 3,1%

Autor, año de publicación	Tipo de estudio	Año	Definición de caso	País	Tamaño	Método	Prevalencia
Reid y cols, 2001[138]	Muestra de militares. Comparación de tres cohortes. Tasa de respuesta global del 65,1% y del 70% en los de la Guerra del Golfo.	1997-98	Según Simon*	Gran Bretaña	3.531 (Golfo) 2.051 (Bosnia) 2.614 (Era**)	Cuestionario (envío postal)	1,3% 0,3% 0,2%
Jason y cols, 2000[139],	Muestra aleatoria poblacional de adultos >18 años.	Entre septiembre de 1995 y mayo de 1997	No se especifica.	EEUU	18.675	Cuestionario (encuesta telefónica)	0,48%
Black y cols, 2000[140].	Muestra poblacional de personal militar, con selección aleatoria de los participantes.	Septiembre de 1995 a mayo de 1996	Crearon un panel de expertos para elaborar la definición de caso.	EEUU	3.695	Cuestionario (entrevista estructurada telefónica) Diagnóstico médico	3,4% 2%
Kreutzer y cols, 1999[45]	Muestra poblacional (>17 años) selección aleatoria.	1995	No se especifica.	EEUU	4.046	Cuestionario (encuesta telefónica) Diagnóstico médico	15,9% 6,3%

Simon y cols[141]. Ann Intern Med 1993; 119:97-103.
Era cohort=incluía militares que finalmente no intervinieron en la guerra.

IV. 2. Artículos referentes a sintomatología clínica y comorbilidad en pacientes con SQM.

Artículo, año de publicación, país.	Diseño	Número de pacientes	% de mujeres	Edad (media y rango o desviación estándar)	Sintomatología	Comorbilidad	Otros comentarios
Nogué y cols[132], 2010, España.	Estudio observacional. Serie de casos diagnosticados en consulta externa de toxicología de un hospital terciario, entre 2002 y 2007. Utilizaron el QEESI©.	155	90,9%	47,7 (27-69)	Mayor porcentaje de pacientes con criterios de gravedad en las SQM de origen no laboral. Síntomas neurológicos en un 83,6%; respiratorios en un 73,3%; ORL en un 55,2%; digestivos, en un 46,1%; otros, en un 57,6% de los pacientes.	80% SFC, 63,3% FM, 62,4% depresión, 10,9% hipotiroidismo, 6,7% hipertiroidismo.	21,8% eran administrativos. 48,5% tenía concedida la incapacidad temporal y 17%, la permanente. Utilizaron la definición de caso del Consenso-1999[9]. Estimaron que la prevalencia en la población debía ser de un 0,05%.
Lavergne y cols[96], 2010, Canadá.	Revisión de historias clínicas de pacientes entre enero-2005 y marzo-2006 de una Clínica de Salud Ambiental, que es centro de referencia para patología ambiental. Utilizaron el Medical Outcomes Study (MOS) 36-Item Short Form Survey (SF-36).	128 pacientes consecutivos con SQM, SFC y/o FM. 41 pacientes solo tenían SQM.	86,7%	46,5	Marcado deterioro funcional con dificultad en el trabajo, el hogar y la familia (puntuación significativamente menor en el SF-36 en comparación con la media población de Canadá). Otros síntomas: depresión (34,4%), síndrome de intestino irritable (27,3%), trastornos del sueño (25,8%), deficiencias nutricionales (24,2%).	78 pacientes tenía una sola de estas tres patologías. En el resto, se solpaban dos o las tres.	Casi el 69% había dejado su trabajo a los 3 años (de media) de comenzar los síntomas. Utilizaron la definición de caso del Consenso-1999[9].

Artículo, año de publicación, país.	Diseño	Número de pacientes	% de mujeres	Edad (media y rango o desviación estándar)	Sintomatología	Comorbilidad	Otros comentarios
De Luca y cols[24], 2010, Italia.	Se seleccionaron 133 pacientes consecutivos con SQM de acuerdo a los criterios de Cullen y QEESI© modificado, 93 pacientes consecutivos con sospecha de SQM y 218 controles sanos italianos.	226	87,17%	-	Entre las enfermedades tiroideas, la más frecuente es la tiroiditis autoinmune (11,8%); el asma bronquial (3,9%) fue el problema respiratorio más frecuente; la esofagitis por reflujo (8,7%), el síntoma gastrointestinal más frecuente seguido de síndrome de colon irritable (2,6%); un 7,7% tenía trastornos psiquiátricos (un 5,2% tenía depresión-ansiedad; un 2,6%, ataques de pánico, y un 1%, trastorno obsesivo compulsivo).	No se hace referencia a este aspecto.	El objetivo de este trabajo fue estudiar la base molecular de esta patología. Su hipótesis era que la etiología de esta enfermedad es una disfunción congénita o adquirida del sistema defensivo químico.
Gibson y cols[130], 2009, USA.	Encuestas por teléfono, por carta o por mail. Estudio longitudinal para valorar el impacto en la calidad de vida de pacientes con SQM. Seguimiento a los 6 meses y dos años. Elaboraron un listado de químicos y otro de síntomas. Utilizaron el SIP.	254	82%	49	Los principales síntomas fueron cansancio/letargo, dificultad de concentración, dolores musculares, dificultad de memoria y fatiga. Se encontraron alteraciones en el SIP superiores a los encontrados en otras enfermedades aceptadas por la sociedad y comunidad médica.	No se describen.	La enfermedad produce una alteración en la calidad de vida progresiva, moderada a severa. Pérdida del trabajo y de las relaciones personales. Utilizaron la definición de caso del Consenso-1999[9].

Artículo, año de publicación, país.	Diseño	Número de pacientes	% de mujeres	Edad (media y rango o desviación estándar)	Sintomatología	Comorbilidad	Otros comentarios
Eis y cols[8], 2008. Alemania.	Estudio multicéntrico (6 centros) de casos-controles. Pacientes consecutivos mayores de 18 años, en 2000 y 2003. Cuestionarios utilizados: MBD, EMQ, MCS, BL, CSL-90-R, SF-36, SAQ, SUB, WI. ICD-10, DSM-IV, CIDI.	291	69,4%	48,2 ± 12 (22-80)	40% de los sujetos se consideron enfermos pero hubo diferencias importantes entre unos centros y otros. Igualmente y a pesar de utilizar unos criterios concretos para definir la enfermedad, también hubo grandes diferencias en los diagnósticos médicos. No se encontró evidencia de un patrón clínico o de un complejo de síntomas para la SQM.	Una alta proporción de pacientes presentó trastornos psiquiátricos: somatización, ánimo deprimido, ansiedad, hipocondría, pero no trastornos mentales severos.	No se encontró relación entre las sustancias químicas y los síntomas mencionados por los propios pacientes. Tampoco se encontró evidencia sobre una posible exposición inicial ni de posteriores exposiciones desencadenantes. Utilizaron para definir la enfermedad los criterios de Cullen[10].
Bornschein y cols[7], 2008, Alemania.	Estudio de provocación, controlado por placebo, doble ciego con grupo control sano. Seis sesiones consecutivas de provocación, de 15 minutos, en un solo día. Diseño *cross-over* con 3 disolventes y 3 placebos, en orden aleatorio.	20 pacientes con SQM. Grupo control de 17 adultos.	11 (55%) mujeres con SQM y 10 mujeres en el grupo control.	44,7 (26-71)	No se encontraron diferencias entre ambos grupos. Los pacientes con SQM no fueron capaces de discriminar entre la exposición a químicos y al placebo. No se encontraron diferencias entre los parámetros fisiológicos y neuropsicológicos entre las exposiciones a agentes tóxicos y al placebo.	No se hace referencia a este aspecto.	Los autores concluyen que, en la mayoría de los casos, se debe cuestionar la veracidad de los cuadros de SQM y que se deben considerar, en su lugar, otras patologías físicas y psiquiátricas. Utilizaron la definición de caso de Nethercott y cols[11].

Artículo, año de publicación, país.	Diseño	Número de pacientes	% de mujeres	Edad (media y rango o desviación estándar)	Sintomatología	Comorbilidad	Otros comentarios
Hojo y cols[42], 2008, Japón.	Revisión de historias clínicas de pacientes con diagnóstico de SQM en consultas externas de un centro hospitalario de medicina ambiental, entre 2001 y 2004. Se realizó un detallado interrogatorio sobre aspectos ambientales y se evaluaron los síntomas mediante el QEESI©.	106	76,5%	36,2±9,9, los hombres y 42,9 ±13,8, las mujeres, entre 10-65 años.	Las principales alteraciones se describieron en el ámbito cognitivo, en membranas mucosas, cabeza, sistema neuromuscular, ámbito afectivo y sistema musculoesquelético.	Alergia al polen (50%), al polvo en las casas (40,6%), a otras drogas (32,1%).	En un 63,2% de casos el desencadente fue la exposición a contaminantes en el aire relacionados con la renovación o construcción en casa o en el trabajo. Utilizaron la definición de caso del Consenso-1999[9] y los Criterios Diagnósticos Japoneses.

Artículo, año de publicación, país.	Diseño	Número de pacientes	% de mujeres	Edad (media y rango o desviación estándar)	Sintomatología	Comorbilidad	Otros comentarios
Nogué y cols[59], 2007, España.	Serie de casos. En un periodo de 10 años. Consultas externas de un hospital público terciario. Se evaluaron los síntomas mediante el QEESI©.	52 casos	88%	47,2±7,6	92% presentaban odinofagia, disgeusia, boca seca, tos seca, picor de garganta, mucosidad en garganta, afonía o disfonía. 73%, disnea, dolor torácico o palpitaciones. 42% cefalea, pesadez o tensión en la cabeza, embotamiento o desorientación. Otros síntomas, en menor %. En la primera consulta llevaban una media de 69,9 meses de evolución; un 40% tenían incapacidad laboral transitoria un y 13,5% permanente.	Solo 2 pacientes eran SQM pura; 96% tenían SFC y de estos, 26 pacientes tenían un componente fibromiálgico.	Puntuación media en QEESI©: -exposición inhalatoria: 72,9 - exposición no inhalatoria: 45,5 - gravedad síntomas: 69,8 - identificación de la exposición: 4,4 - repercusión en actividades vida diaria: 66,6. Utilizaron la definición de caso del Consenso-1999[9].
Hausteiner y cols[133], 2006, Alemania.	305 pacientes consecutivos con enfermedad ambiental estudiados entre 1998-2000. Consultas externas, Departamento de Toxicología, Universidad Técnica de Munich. Utilizaron el DSM-IV, SCID y SCID II.	54 pacientes con SQM.	76%	48,1 (19-75)	Los principales síntomas psiquiátricos encontrados fueron somatización (43%), trastornos afectivos (26%) y ansiedad (17%) pero en un porcentaje no diferente al encontrado en pacientes sin SQM. Los trastornos psicóticos fueron significativamente más frecuentes en los sujetos con SQM (13% vs 5%).	No se hace referencia a este aspecto.	Para los autores destacan dos hechos: los delirios son sorprendentemente frecuentes en SQM mientras que son muy raros los abusos de drogas. Utilizaron la definición de caso del IPCS.

Artículo, año de publicación, país.	Diseño	Número de pacientes	% de mujeres	Edad (media y rango o desviación estándar)	Sintomatología	Comorbilidad	Otros comentarios
Hausteiner y cols[137], 2005, Alemania.	Encuesta de población en una muestra representativa de 2.032 personas de >15 años.	195 personas (9%) que se autodefinen como pacientes de SQM y 7 (0,5%) según diagnóstico médico.	-	-	Diferencias estadísticamente significativas entre la frecuencia de presentación de determinados síntomas en pacientes con SQM frente al total de encuestados. De los SQM, 58% se quejaba de dolores de cabeza; 46%, de fatiga; 51%, de trastornos del sueño; 50%, de dolores articulares; 38%, de cambios de humor y otro 45%, de nerviosismo. Otros síntomas aparecían en menor porcentaje, pero también más frecuentes que en la población general.		Aunque hay diferencias en cuanto a la frecuencia de aparición de los síntomas, no la hay en el tipo de síntomas. No se especificó la definición de caso.
Fernández-Solá y cols[134] 2005, España.	Serie de casos. En 4 años, 39 pacientes consecutivos por exposición a plaguicidas . Unidad de Toxicología de un hospital público terciario. Utilizaron el SF-36 y el Standford Health Assessment Questionnaire para valorar síndrome de fatiga crónica.	26 pacientes con SFC de los que 9 tenían SQM.	100%	42,6 (17-52)	Irritación de mucosas. Síndrome neurocognitivo.	SFC (grados I y II).	Utilizaron la definición de caso del Consenso-1999[9].

Artículo, año de publicación, país.	Diseño	Número de pacientes	% de mujeres	Edad (media y rango o desviación estándar)	Sintomatología	Comorbilidad	Otros comentarios
Caress y cols[23], 2003, USA.	Estudio poblacional en dos fases. Cuestionario de 71 preguntas (cuestionario CDHS de Kreutzer y cols[40]) para la segunda fase que analizaba la clínica y otras comorbilidades, además de la etiología y otros aspectos de la hipersensibilidad. En ella participaron sujetos que habían presentado hipersensibilidad a químicos en la primera fase.	69	79,7%	-	42% síntomas moderados. 42% de inicio inmediato tras la exposición. 48% duración de horas o menos. 68% presentaba siempre la misma clínica. Síntomas más frecuentes: 88% dolores de cabeza, 77% picor de ojos, 59% asma, 55% náuseas.	54% tenían otras patologías relacionadas con la HQM. 74% tenía alergia a sustancias naturales. 1,4% había sufrido depresión, ansiedad u otros problemas emocionales antes de la SQM mientras que un 38% los presentó después de desarrollar la HQM.	Estos hallazgos descartarían la teoría del origen psicógeno de la SQM.
Poonai y cols[6], 2001, Canadá.	Estudio de casos y controles. Les pasaron el cuestionario HDQ y tres cuestionarios psicológicos (DASS, MI, ACQ) para valorar depresión, ansiedad, estrés, agorafobia.	36 pacientes con SQM y 37 controles.	78%	41,6	Los pacientes con SQM presentaron puntuaciones significativamente superiores a los controles en ansiedad, estrés y agorafobia, y algo superiores en depresión, aunque inferiores a los encontrados en pacientes diagnosticados de trastornos de pánico, depresión y agorafobia.		Los pacientes con SQM constituyen un grupo con una morbilidad significativamente superior a la población sana. Utilizaron tres criterios para definir la enfermedad: duración de al menos 3 meses, síntomas en al menos 3 órganos siendo uno de ellos el SNC y sensibilidad a al menos 4 sustancias.

Artículo, año de publicación, país.	Diseño	Número de pacientes	% de mujeres	Edad (media y rango o desviación estándar)	Sintomatología	Comorbilidad	Otros comentarios
Jason y cols[139], 2000, USA.	Cuestionario vía telefónica a una muestra aleatoria de 18.675 adultos de > 18 años. Entrevista psiquiátrica a los pacientes con SFC y a un grupo control. Medical Questionnaire y SF-36, examen físico e historia clínica estructurada.	90 pacientes con SQM de los que 68 solo tenía esta patología; 13 pacientes solo con SFC y 8 solo con FM.	-	-	De los sujetos con solo SQM, un 83,8% presentó trastornos psiquiátricos, como depresión mayor (48,5%) y agorafobia o trastornos de pánico (13%); un 25%, síndrome de intestino irritable. Los pacientes con SQM tienen alteraciones funcionales y psíquicas significativamente más severas y numerosas que los pacientes con solo SFC o FM.	27 pacientes presentaban solapamiento de síntomas de dos o de las tres enfermedades. 14% de pacientes con SQM presentaba también SFC.	El presentar una o varias de estas enfermedades se traduce en un siginificativo daño físico y psíquico, aunque con alteraciones específicas para cada una de ellas.
Black y cols[135], 2000, USA.	Serie de 26 pacientes con seguimiento a los 9 años del diagnóstico inicial. Se realizan entrevistas en domicilio a 15 y por teléfono a 3 de ellos. Varios cuestionarios para valorar aspectos físicos y psquiátricos como DIS, IBQ, SCL-90-R. Escala de mejoría de síntomas.	18 con SQM y 26 controles comparables en edad y sexo, que solo fueron estudiados en el momento inicial.	89% de los pacien-tes. 77% de los controles	59,8 (36-87)	Los principales síntomas fueron dolores de cabeza (61%); trastornos gastrointestinales (44%), dermatológicos (44%); dolor (44%). Resto, en menor proporción. Elevado porcentaje de trastornos de ansiedad (en un 56%), especialmente de ataques de pánico (28%).	Importante comorbilidad psiquiátrica, sobre todo presentan trastornos somatoformes, cambios de humor y ansiedad.	El 56% había dejado el trabajo. Se observó un incremento en el número de trastornos psiquiátricos (30% frente a 72%) y de trastorno de somatización (17% frente a 50%) en comparación con el estudio inicial. En la mayoría, se observó mejoría en los síntomas aunque la enfermedad persistía.

Artículo, año de publicación, país.	Diseño	Número de pacientes	% de mujeres	Edad (media y rango o desviación estándar)	Sintomatología	Comorbilidad	Otros comentarios
Fiedler y cols[5] 1996, USA.	Estudio comparativo de patologías neuropsicológica y psiquiátrica entre pacientes con SQM y SFC. Cuestionario con 122 sustancias. Incluyeron grupo control del que no se detallan sus características. Selección de pacientes en un periodo de 3 años. Utilizaron el DIS-III-A y SCID-III-R.	23 con SQM, 13 con sensibilidad a químicos, 18 con SFC y 18 controles.	82,6%	43 (28-58)	El único grupo diagnóstico que difería estadísticamente entre cada grupo de pacientes y los controles fueron los trastornos depresivos. Los síntomas médicos inexplicables no diferían entre SQM y SFC, pero sí fueron estadísticamente superiores que en el grupo de controles.	No se menciona.	La valoración neuropsicológica y psiquiátrica de pacientes con SQM y SFC constató que existían más similitudes que diferencias entre pacientes con estas patologías. Los pacientes con SQM sufrieron más cambios en su estilo de vida que los de SFC. Utilizaron para definir la enfermedad los criterios de Cullen[10].

ABREVIATURAS DE LA TABLA: ACQ=Agoraphobic Cognitions Questionnaire, CDHS=California Department of Health Services, DASS=Depression Anxiety Stress Scales, DIS=Diagnostic Interview Schedule, FM=Fibromialgia, HDQ=Health and demographics Questionnaire, IBQ=IllnessBehavior Questionnaire, MI=Mobility Inventory for Agoraphobia, QEESI©=Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory, SCID=Structured clinical interview for DSM-III-R, SCID II=Structured clinical interview for DSM-IV, SCL-90-R=Symptom Checklist-90-Revise, SFC=Síndrome de Fatiga Crónica, SP-36=Medical Outcomes Study (MOS) 36-Item Short Form Survey, SQM=Sensibilidad Química Múltiple, SNC=sistema nervioso central.

IV.3. Otros documentos sobre SQM.

Artículo, año de publicación, país.	Diseño/tipo de estudio	Sexo y edad	Prevalencia	Diagnóstico	Sintomatología	Tratamiento
Nogué y cols[49] 2011.	Revisión narrativa.		0,02-0,04% de la población española.	Los mejores criterios diagnósticos son los de Bartha y cols. Solo clínico. QEESI©.		No existe ninguno, por el momento. Evitar la exposición. Tratamiento sintomático.
NICNAS and OCSEH[142], 2010.	Revisión de la literatura, aunque no se describe un apartado metodológico.	La mayoría son mujeres. Entre 30-50 años.	Cifras no comparables de unos estudios a otros porque se han utilizado diferentes definiciones. De dos encuestas realizadas en Australia a un total de 4009 adultos randomizados, el 16,4% se autoconsideró enfermo de SQM, mientras que el 0,9% tenía diagnóstico médico.	Se han establecido distintos criterios diagnósticos para definir la enfermedad.	Muy variada, especialmente se afectan tres sistemas: el sistema nervioso central, respiratorio y gastrointestinal. Existe un solapamiento considerable entre SQM, SFC y FM.	No existe ningún tratamiento específico para la SQM. Se ha observado que la psicoterapia, relajación y otras terapias del comportamiento ejercen un efecto beneficioso en estos pacientes.
Escudero y cols[143], 2010.	Revisión no sistemática de la literatura publicada en español.	Más frecuente en mujeres (75%) y entre 30-50 años.	5% tiene SQM. 15% presenta excesiva respuesta a estímulos químicos o ambientales.	Diferentes definiciones. Solo clínico. QEESI© (Sensibilidad del 92% y especificidad del 95%).		No existe ninguno, por el momento. Evitar la exposición.
Fernández-Solá y Nogué[144], 2007.	Artículo de actualización.	Predominio en mujeres (>80%)	5% tiene SQM. 15% presenta excesiva respuesta a estímulos químicos o ambientales.	Criterios de Bartha y cols. QEESI©.	No diferencias en la sintomatología entre hombres y mujeres.	No existe ninguno, por el momento. Evitar la exposición.

Artículo, año de publicación, país.	Diseño/tipo de estudio	Sexo y edad	Prevalencia	Diagnóstico	Sintomatología	Tratamiento
Ortega Pérez[51], 2007.	Editorial.	Más de dos tercios son mujeres. Se afectan en el tercio central de su vida.	Un 2-10% de la población considera tener la enfermedad aunque solo un 0,5% han sido diagnosticados por los médicos.	Solo clínico.	Manifestaciones clínicas variadas pero cada persona suele reaccionar siempre de la misma manera.	
Das-Munshi y cols[13], 2006.	Revisión sistemática de la literatura, hasta mayo de 2006. Incluyeron 2 estudios de provocación doble ciego y 4 simple ciego con enmascaramiento; 13 doble ciego sin enmascaramiento; 14 simple ciego sin enmascaramiento; y 4 estudios sin cegamiento.	No se analizó.	No se analizó.		Cuando hay un correcto enmascaramiento, los pacientes con SQM no fueron capaces de diferenciar entre estímulos verdaderos y placebo. Y en los casos en los que se produjeron reacciones, éstas no fueron diferentes. Cuando el enmascaramiento fue insuficiente, los pacientes reaccionaron con más frecuencia ante estímulos verdaderos que ante el placebo.	Los autores consideran que el patrón de reacción de estos pacientes podría deberse a las creencias o expectativas previas a la exposición. Propusieron como posible tratamiento las terapias cognitivo-conductuales, que podría emplearse, incluso, en pacientes sin comorbilidad psiquiátrica.

Artículo, año de publicación, país.	Diseño/tipo de estudio	Sexo y edad	Prevalencia	Diagnóstico	Sintomatología	Tratamiento
Lacour y cols[29], 2005.	Revisión sistemática de la literatura, desde 1997 a agosto de 2003. No limitaron la selección de estudios según la calidad ni tipo de estudios.	No se analizó.	No se analizó.	El diagnóstico es clínico. Se debe realizar, también, un examen psiquiátrico dado el elevado número de pacientes con mobilidad psiquiátrica. Se deben descartar otras patologías, y en concreto, SFC y FM.	Los síntomas más frecuentes son inespecíficos, relacionados con el SNC. Gran solapamiento con otras patologías como SFC y FM.	Propusieron aumentar los criterios diagnósticos de la definición de Consenso de 1999: es obligatorio que se den síntomas del SNC, al menos de otro órgano/ sistema, que duren al menos 6 meses y que se asocie a una pérdida de la calidad de vida o daño funcional.
Ortega Pérez[113], 2005.	Revisión de la literatura.	En el 83% de casos se había iniciado después de los 30 años[49].	5% de la población estaría afectada de forma más o menos grave.	Criterios de Bartha y cols.		
García y Ronda[145], 2003.	Revisión de la literatura entre enero de 1991 y julio de 2002.	Más riesgo en mujeres y entre 25 y 65 años.	Desconocida.	Falta de definición operacional.	Variada e inespecífica.	No se ha encontrado evidencia sobre la eficacia de ninguna medida terapéutica en ensayos clínicos.

Abreviaturas de la tabla: FM=Fibromialgia, NICNAS= National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme, OCSEH=Office of Chemical Safety and Environmental Health, QEESI©=Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory, SFC=Síndrome de Fatiga Crónica, SQM=Sensibilidad Química Múltiple, SNC=sistema nervioso central.

ANEXO IV.

Resultados del Análisis Documental

IV. 1. Artículos que estudian la prevalencia de la SQM.

Autor, año de publicación	Tipo de estudio	Año	Definición de caso	País	Tamaño	Método	Prevalencia
Caress y cols[136], 2009.	Muestra poblacional (4 cohortes estacionales), selección aleatoria de los participantes.	2005-06	No se especifica.	EEUU	1.058	Cuestionario (encuesta telefónica)	11,6%
Andersson y cols[43], 2008.	Muestra poblacional (13-19 años), selección aleatoria de los participantes.		No se especifica.	Suecia	401 Tasa de respuesta del 81,3%.	Cuestionario	15,6%
Park y cols, 2007[44].	Muestra poblacional (>12 años) selección aleatoria.	2003	No se especifica.	Canadá	Muestra de 135.573. Tasa de respuesta del 80,6%.	Encuesta de Salud (Canadian Community Health Survey)	2,4%
Caress y cols, 2005[41]	Muestra poblacional (4 cohortes estacionales), selección aleatoria de los participantes.	Primavera 2002 a primavera 2003.	No se especifica.	EEUU	1.054	Cuestionario Diagnóstico médico	11,2% 2,5%
Hausteiner y cols, 2005[133]	Muestra poblacional, incluyendo sujetos >15 años.	Octubre a noviembre de 2000.	No se especifica.	Alemania	2.032	Cuestionario (entrevistas en domicilio) Diagnóstico médico	9,6% 0,5%

Anexo V.

Agentes posibles desencadenantes

1. Obiols (2000)[34]

- Disolventes orgánicos, pinturas y lacas para acabados (xileno, cloruro de metileno, destilados de petróleo, éteres de glicoles, tricloroetano)
- Plaguicidas (diazinon, gution, y otros organofosforados)
- Humos diversos y humos de soldaduras
- Metales (níquel, plomo)
- Sustancias químicas diversas (formaldehído, freón, etanol, ácido nítrico, ácido clorhídrico, toluendiisocianato)
- Polvo (madera, remolacha, azúcar)
- Alimentos
- Ciertas enfermedades (sarna, herpes zóster)
- Productos de perfumería y ambientadores (champú, barnices de uñas y quitaesmaltes, colonias, lociones de afeitado, cosméticos varios, desodorantes, etc)
- Muebles
- Papel
- Edificios nuevos

2. Fernández-Sola, J[(35)]

Listado en el que se señalan situaciones de exposición no claramente advertida relacionadas con las manifestaciones de la enfermedad. Con posterioridad, Fernández Solá y Nogué Xarau (2007)[144,] vuelven a mostrar una relación de compuestos químicos y situaciones ambientales potencialmente sensibilizantes, detectadas en una serie de 52 pacientes evaluados en una la Unidad de Medicina Interna y Toxicología del Hospital Clínic de Barcelona con indicación de los agentes químicos intolerados y el número de pacientes que lo declaran (%):

- Productos de limpieza del hogar (lejía, amoníaco, salfumán, zotal): 42 (80%)
- Colonias, cremas corporales, jabón, gel de baño, cosméticos, laca y perfumería: 39 (75%)
- Disolventes, acetona, barnices y pinturas: 26 (50%)

- Ambientadores para el hogar o locales comerciales: 13 (25%)
- Detergentes 13: (25%)
- Humo del tabaco: 11 (21%)
- Suavizante para la ropa: 11 (21%)
- Humo de incendio o de la cocción de alimentos: 10 (19%)
- Insecticidas en spray: 7 (13%)
- Gasolina, asfalto: 7 (13%)
- Bebidas alcohólicas: 5 (13%)
- Betún: 4 (8%)
- Pegamento: 4 (8%)
- Tinta (periódicos y revistas): 4 (8%)
- Principales intolerancias ambientales:
    - Exposición solar: 15 (29%)
    - Exposición a ondas eléctricas (redes o conducciones de electricidad, electrodomésticos): 5 (10%)
    - Ondas magnéticas (microondas, aparatos de electromedicina, telefonía, electroimanes):3 (6%)
    - Ondas sonoras (ruido intenso o persistente) 3 (6%)
    - Percepción de actividad sísmica 1 (2%)

Anexo VI.

Síntomas SQM [85]

Neuro-musculares

- Pérdida de consciencia
- Tropezar/arrastrar los pies
- Convulsiones
- Sensación de falta de equilibrio
- Visión doble
- Hormigueo en los dedos / dedos de los pies
- Espasmos musculares
- Desmayo
- Entumecimiento en los dedos de las manos / pies
- Sensación de torpeza
- Problemas para enfocar la vista
- Frío o coloración azulada en uñas y dedos
- Sensación incontrolable de sueño

Relacionados con la cabeza

- Infeccioness en los senos nasales
- Presión en la cabeza
- Sensación de presión en la cara / en el cuero cabelludo
- Sensación de aturdimiento
- Pitidos en el oído
- Dolor de cabeza

Musculo-esqueléticas

- Dolor muscular
- Debilidad en las piernas y brazos
- Rigidez general
- Calambres en los dedos de los pies / piernas
- Dolor en las articulaciones

Gastrointestinales

- Gases abdominales

- Problemas para la digestión de alimentos
- Diarrea
- Dolor abdominal/ calambres
- Hinchazón abdominal / hinchazón
- Retención de gases
- Estreñimiento

Cardio-vasculares
- Palpitaciones
- Latido irregular
- Molestias en el pecho

Afectivos
- Tensión nerviosa
- Llanto incontrolado
- Irritabilidad
- Depresión
- Pensamientos de suicidio
- Falta de motivación
- Alteraciones del sueño
- Nerviosismo
- Furia repentina
- Temblor de manos

Respiratorios
- Tos/ bronquitis
- Asma o respiración sibilante
- Goteo postnasal
- Producción excesiva de moco
- Dificultad para respirar
- Irritación ocular, escozor
- Susceptibilidad ante infecciones
- Irritación en la Garganta / ronquera

Cognitivos
- Dificultades de memoria
- Problemas de dicción
- Tendencia a dar respuestas cortas
- Problemas de cálculo numérico
- Problemas de escritura
- Dificultad de concentración

- Dificultad para tomar decisiones
- Dificultades en el habla
- Ausencias

Otros síntomas

- Sensación de cansancio/letargo
- Congestión nasal
- Irritación/enrojecimiento en la piel
- Nauseas
- Reflujo ácido
- Mareos / aturdimiento
- Mucosidad en las vías respiratorias inferiores
- Estornudos
- Transpiración
- Fiebre
- Sensación de preocupación

Abreviaturas

AETS: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III.
ATP: Adenosín Trifostato.
CCK2R: Receptor tipo 2 de la Colecistokinina.
CD25: El Cluster de diferenciación CD25 es la cadena alfa del receptor de la IL-2. Es un tipo de proteína trnasmembrana presente Céluals T o B activadas, algunos timicitos, precursores mieloides y oligodendrocitos.Se asocia con el CD122 para formar un heterodímero que actúa como un receptor IL-2 de alta afinidad.
CD26: El Cluster de diferenciación CD256 es el complejo proteínico adenosina deaminasa tipo 2 ó CD26. En humanos es una proteína codificada por el gen *DPP4.*
CD38: El cluster de diferenciación 38, también conocido como cyclic ADP ribosa hydrolasa es una glycoproteina que se encuentra en la superficie de muchas células inmunes como leucocitos, incluyendo células $CD4^+$, $CD8^+$, linfocitos B y céluals natural kille. CD38 tiene importancia en el funcionalismo de adhesión celular, transducción de señales y mensajes de calcio intracelulares. Se codifica por el gen *CD38* localizado en el cromosoma 4.
CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades.
CIE9-MC: Clasificación Internacional de Enfermedades en versión 9 Modificación Clínica.
CLS: Congruity Life Satisfaction Measure (Medida de congruencia de satisfacción con la vida).
CRD: Centre for Reviews and Dissemination. Centro de Revisiones y divulgación).
CYP2D6: Es el acrónimo de consenso internacional usado para referirse tanto a una enzima del citocromo P450 como al gen que regula la síntesis de la misma. Habitualmente al referirse al gen se suele utilizar la letra cursiva: *CYP2D6*. La CYP2D6 forma parte de la famiia CYP2, compuesta por 13 subfamilias, 16 genes y 16 pseudogenes, y está muy imbricada en el metabolismo de los esteroides y algunos fármacos. Constituyen el 1,5% del total de enzimas p450 del hígado, estando su gen localizado en el cromosoma 22.
DECT: Digital Enhanced Cordless Telecommunications. (Telecomunicaciones Inalámbricas Mejoradas Digitalmente).
DARE: Database of Abstracts of Reviews of Effects (Base de datos de Resúmenes de Revisiones de Efectos).
EESI: Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (Inventario de exposición y sensibilidad ambiental).
FM: Fibromialgia.
GN: Grupo nominal.

HLA-DR: Es el receptor de superficie celular clase II del Sistema Mayor de Histocompatibilidad. Se codifica por el complejo antigénico leucocitario humano en la región 6p21.31 del cromosoma 6a.
HTA: Health Technology Assessment Database (Base de datos de Valoración/Evaluación de Tecnologías de Salud).
IAI: Intoleracias Idiopáticas Ambientales (por sus siglas en inglés, IEA: Idiopathic Environmental Intolerance).
IBSST: Índice Bibliográfico de Salud y Seguridad en el Trabajo, Instituto de Salud Carlos III.
IEISI: Environmental Intolerante Symptom Inventory (Inventario de Síntomas de Intolerancia Ambiental).
IFN-gamma: Interferón gamma.
IL-10: Interleucina-10.
INSS: Instituto Nacional de la Seguridad Social.
IPCS: International Programme on Chemical Safety.
LPRL: Ley 31/1995, de 8 de noviembre, de Prevención de Riesgos Laborales.
LSIZ: Life Satisfaction Index Z**.** Índice Z de Satisfacción con la Vida.
MSPSI: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.
MTHFR: Gen metilentetrahidrofolato reductasa. La metiltetrahidrofolatoreductasa (MTHFR) es una proteína enzimática, relacionada con el metabolismo de la Homocisteina. Las mutaciones en el gen que codifica para esta proteína, se asocian a un descenso en su actividad enzimática, y por tanto el nivel plasmático de Homocisteina aumenta, elevándose el riesgo de episodios trombóticos.
NHS-EED: National Health Service-Economic Evaluation Database (Base de datos de Evaluación Económica-Servicio Nacional de Salud).
NMDA: N-metil-D-aspartato.
NO: Óxido nítrico.
OSM: Observatorio de Salud de las Mujeres.
OMS: Organización Mundial de la Salud.
PON1: Paroxonasa 1. Es un componente antiesclerótico de la lipoproteína de alta densidad (HDL). El gen de PON1 se activa por PPAR-γ, que incrementa la síntesis y liberación de la enzima paraoxonase1 desde el hígado y contribuye a reducir la aterosclerosis.
PON2: Paroxonase/arylesterasa 2 es un enzima que en humanos se codifica por el gen *PON2*. Este gen codifica para tres miembros de la familiar de paraoxonasa, situados en el brazo largo del cromosoma 7. La proteína codificada es ubícua en muchos tejidos humanos, ligada a membranas y puede actuar con efecto antioxidante, protegiendo a las células del estrés.
PRL: Prevención de riesgos laborales.
QEESI: Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (Inventario rápido de exposición ambiental y sensibilidad).

SFC: Síndrome de Fatiga Crónica.
SF–36: Es un cuestionario de calidad de vida relacionada con al salud. El acrónimo proviene de "*Short-form health Surrey"*. Es utilizado en investigaciones médicas, de salud mental y, en general, en investigaciones relacionadas con la salud. Contiene 36 preguntas que abordan diferentes aspectos relacionados con la vida cotidiana de la persona que rellena el cuestionario.
SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Red Escocesa Intercolegiada de Directrices).
SIP: Sickness Impact Profile (Perfil de Impacto de Enfermedad).
SNS: Sistema Nacional de Salud.
SOD2: La enzima superóxido dismutasa (SOD) cataliza la dismutación de superóxido en oxígeno y peróxido de hidrógeno. En humanos existen tres formas de superóxido dismutasa. La SOD2 se encuentra en las mitocondrias. La SOD protege a la célula de las reacciones dañinas del superóxido.
SPECT: Single photon emission computed tomography (Tomografía Computarizada por Emisión de Fotones Individuales).
SQM: Sensibilidad Química Múltiple.
STROBE: Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology (Fortalecimiento de informes de estudios Observacionales en Epidemiología).
SWLS: Satisfaction with Life Scale (Escala de Satisfacción con la Vida).
TOXLINE: Toxicology Literature Online. Bibliografía en línea de Toxicología.
TRP: Receptores de Potencial Transitorio.
UTHS : University of Toronto Health Survey.
5HTT: 5 Hidroxi-triptamina, también conocida como "*serotonin transport proteína"*.

Glosario

ASTERIXIS (FLAPPING TREMOR): es un término médico usado para describir una alteración neuromuscular que consiste en la aparición involuntaria de movimientos rítmicos de una contracción muscular voluntaria al mantener una postura fija estática como extender las manos. Traduce la presencia de disinergia neuronal

ATP: Adenosín Trifostato.

BIBLIOTECA COCHRANE: La Biblioteca Cochrane (Cochrane Library) muestra el trabajo de la Colaboración Cochrane y de otros organismos, sobre los efectos de la asistencia sanitaria. Su acceso más popular es a través de Internet aunque también está disponible en formato CD-ROM (4 CD al año). En nuestro medio el acceso es libre a través de su versión en Internet en castellano con el nombre de "Cochrane Library Plus" que contiene las revisiones sistemáticas de la Cochrane (http://www.update-software.com/clibplus/).

Entre otras bases de datos, contiene:

Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR). Base de datos de Revisiones Sistemáticas. La BDCRS contiene dos tipos de documentos: las Revisiones Cochrane y los Protocolos Cochrane. Las Revisiones Cochrane son revisiones sistemáticas de texto completo que proporcionan una perspectiva general de los efectos de las intervenciones en la atención sanitaria. Los Protocolos Cochrane proporcionan información acerca de las revisiones que están siendo actualmente redactadas. Éstos resumen los antecedentes, la razón y los métodos propuestos de la revisión y son publicados para que puedan hacerse comentarios al respecto y así se puedan identificar omisiones o errores antes de finalizar la revisión.

The Cochrane Controlled Trials Register (CCTR). Registro de Ensayos Clínicos Controlados-CCTR. Base de datos de ensayos clínicos resultado de búsqueda manual y electrónica de la propia Colaboración. Cuenta con más de 490.000 referencias de ensayos clínicos. Su valor añadido es que permite capturar referencias procedentes de diversas bases de datos como MEDLINE, Embase, Psycoinfo y otras.

DARE: Database of Abstracts of Reviews of Effects. Base de datos de resúmenes de revisiones de efectividad. Creada por el Center for Reviews and Dissemination de la Universidad Británica de York (CRD), reúne cerca de 4.500 resúmenes estructurados de revisiones sistemáticas. Se accede desde la URL: http://www.york.ac.uk/

inst/crd. En la actualidad, la Cochrane Library Plus ofrece sólo una versión parcial de la DARE.

HTA database. The Health Technology Assessment Database: Creada por CRD, cuenta con acceso a más de 6.300 referencias de informes de evaluación y proyectos en curso de las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias.

NHS-EED: National Health Service-Economic Evaluation Database. Base de datos del CRD. Esta base de datos incluye resúmenes estructurados de artículos que describen evaluaciones económicas de las intervenciones en atención sanitaria.

BIOMARCADOR: Según la definición de McCarthy & Shugart (1990), los biomarcadores son "medidas en los niveles molecular, bioquímico o celular, tanto en poblaciones naturales provenientes de hábitats contaminados, como en organismos expuestos experimentalmente a contaminantes, y que indican que el organismo ha estado expuesto a sustancias tóxicas y la magnitud de la respuesta del organismo al contaminante". Es decir, solo consideramos biomarcadores a las medidas realizadas en los niveles molecular y celular de organización biológica, ya que es en estos niveles donde ocurre la interacción inicial de los contaminantes con los organismos y en base a los cuales podremos desarrollar medidas sensibles que sirvan como señales de alarma temprana de efectos en los niveles superiores de individuo, población o ecosistema.

BRADIPSIQUIA: Es un síntoma neurológico caracterizado por la presencia de lentitud psíquica, mental o del pensamiento.

CARBAMATOS: Los carbamatos son compuestos orgánicos derivados del ácido carbámico (NH_2COOH).

CCk2R: Receptor 2 de colecistoquinina. Está relacionado con la liberación de dopamina y regula la ingesta de nutrientes. También parece estar implicado en el crecimiento, diferenciación, apoptosis y adhesión celular en el cáncer de colon.

CD25: Marcador de activación de superficie.

CD26: Marcador de activación de superficie.

CD38: Marcador de activación de superficie.

CITOCROMO P450: El citocromo P450 (abreviado CYP en inglés, o CIP en español, o simplemente P450) es una enorme y diversa superfamilia de hemoproteínas

encontradas en bacterias, archaea y eucariotas. Las proteínas del citocromo P450 usan un amplio rango de compuestos exógenos y endógenos como sustratos de sus reacciones enzimáticas. Por lo general forman parte de cadenas de transferencia de electrones con multicomponentes, denominadas sistemas contenedoras de P450.

CITOQUINAS (IFN-GAMMA AND IL-10): Las citocinas (también denominadas citoquinas) son proteínas que regulan la función de las células que las producen u otros tipos celulares. Son los agentes responsables de la comunicación intercelular, inducen la activación de receptores específicos de membrana, funciones de proliferación y diferenciación celular, quimiotaxis, crecimiento y modulación de la secreción de inmunoglobulinas. Son producidas fundamentalmente por los linfocitos y los macrófagos activados, aunque también pueden ser producidas por leucocitos polimorfonucleares (PMN), células endoteliales, epiteliales y del tejido conjuntivo. Según la célula que las produzca se denominan linfocinas (linfocito), monocinas (monocitos, precursores de los macrófagos) o interleucinas (células hematopoyéticas). Su acción fundamental es en la regulación del mecanismo de la inflamación. Hay citocinas proinflamatorias y otras anti-inflamatorias.

COENZIMA Q-10: Participa en el metabolismo mitocondrial en el sistema antioxidante y protege del daño oxidativo a la célula, específicamente a la membrana mitocondrial (ver Levin, Buck, 1994; 3:235-49).

CRD: Centre for Reviews and Dissemination (Centro de Revisiones y Divulgación). Centro Internacional entre cuyos objetivos está la síntesis de la evidencia de alta calidad de investigación y la promoción del uso de datos de investigación en políticas y prácticas sanitarias.

CYP2D6: Es el acrónimo de consenso internacional usado para referirse tanto a una enzima del citocromo P450 como al gen que regula la síntesis de la misma. Habitualmente al referirse al gen se suele utilizar la letra cursiva: *CYP2D6*. La CYP2D6 forma parte de la famiia CYP2, compuesta por 13 subfamilias, 16 genes y 16 pseudogenes, y está muy imbricada en el metabolismo de los esteroides y algunos fármacos. Constituyen el 1,5% del total de enzimas p450 del hígado, estando su gen localizado en el cromosoma 22.

DIÁTESIS ALÉRGICA: Es la predisposición particular de una persona a padecer ciertas enfermedades. Caracterizada por un exceso de reacción ante los estímulos (como en el caso de las alergias).

EMBASE: Es una base de datos producida por Elsevier. Agrupa millones de referencias bibliográficas procedentes de unas 5.000 revistas de las que aproximadamen-

te un millar, no están indizadas en PubMed. Cuenta con una mayor representación de estudios europeos.

ESTIMULACIÓN MUSCARÍNICA: Estimulación de los receptores muscarínicos. Estos receptores son una clase de receptores colinérgicos. Se encuentran en el sistema nervioso parasimpático y en el sistema nervioso central. La estimulación de los receptores muscarínos en el sistema nervioso parasimpático conlleva: descenso de la frecuencia cardiaca, miosis, disminución de la presión intraocular, constricción del músculo liso, aumento de la motilidad del tracto gastrointestinal, aumento de la secreción de glándulas exocrinas (sudor, saliva, etc).

GLUTAMATO: El ácido glutámico, o en su forma ionizada, el glutamato es uno de los 20 aminoácidos que forman parte de las proteínas. El ácido glutámico es crítico para la función celular y no es nutriente esencial porque puede sintetizarse a partir de otros compuestos. Pertenece al grupo de los llamados aminoácidos ácidos, o con carga negativa a pH fisiológico, debido a que presenta un segundo grupo carboxilo en su cadena secundaria. Es el neurotransmisor excitatorio por excelencia de la corteza cerebral humana.

GLUTATION: El glutation (GSH) es un tripéptido no proteínico que deriva de aminoácidos. Contiene un enlace péptidico inusual entre el grupo amino de la cisteína y el grupo carboxilo de la cadena lateral del glutamato. El glutatión, un antioxidante, ayuda a proteger las células de especies reactivas de oxígeno como los radicales libres y los peróxidos.

HIPEPERFUSIÓN: Aumento del flujo de sangre que pasa por un órgano.

HIPOPERFUSIÓN: Disminución del flujo de sangre que pasa por un órgano.

HLA-DR: es el marcador de activación de superficie de clase II del complejo antigénico leucocitario humano del cromosoma 6 en la región 6p21.31. Este complejo HLA-DR y su ligando, un péptido de 9 aminoacidos de longitud, constituyen el ligando para el receptor T- de superficie celular (TCR). El sistema HLA se describió originariamente en el rechazo tisular a trasplantes y se utiliza para seleccionar donantes. HLA-DR está también involucrado en varias enfermedades autoinmunes, y en la susceptibilidad a padecer enfermedades.

IBSST: Índice Bibliográfico de Salud y Seguridad en el Trabajo, Instituto de Salud Carlos III. Salud pública, epidemiología y administración sanitaria, farmacia, veterinaria, psicología, odontología y enfermería. Hay una parte de libre acceso y otra restringida. En la parte de libre acceso se accede a los datos básicos del documento,

incluido resumen. Desde la vista restringida se ofrece el acceso al texto completo del mismo.

MEDLINE: es una base de datos bibliográfica que cuenta con millones de referencias bibliográficas de artículos procedentes de cerca de 5.000 revistas científicas u originales (estudios descriptivos, observacionales, experimentales, revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica, editoriales, cartas al director, etc.).

MTHFR: La metiltetrahidrofolatoreductasa (MTHFR) es una proteína enzimática, relacionada con el metabolismo de la Homocisteina. Las mutaciones en el gen que codifica para esta proteína, se asocian a un descenso en su actividad enzimática, y por tanto el nivel plasmático de Homocisteina aumenta, elevándose el riesgo de episodios trombóticos.

NAT1: Isoforma 1 del enzima N-Acetiltransferasa. Este enzima cataliza reacciones de fase II en el metabolismo de diversos xenobióticos, concretamente, reacciones de acetilación.

NAT2: Isoforma 2 del enzima N-acetiltransferasa. Cfr. NAT1.

NIVEL DE EVIDENCIA: Confianza que se tiene en que el efecto que reflejan los estudios es cierto y, por tanto, hace referencia a la confianza en que la estimación de un efecto es adecuada para apoyar una recomendación. Cuanto más alta sea la calidad, mayor será la confianza y por ello, menor será la probabilidad de que estudios posteriores modifiquen el efecto observado.

ORGANOFOSFORADOS: Los organofosforados son un grupo de químicos usados como plaguicidas artificiales aplicados para controlar las poblaciones o plagas de insectos. Los organofosforados son sustancias orgánicas de síntesis, conformadas por un átomo de fósforo unido a 4 átomos de oxígeno o en algunas sustancias a 3 de oxígeno y uno de azufre. Una de las uniones fósforo-oxígeno es bastante débil y el fósforo liberado de este "grupo libre" se asocia a la acetilcolinesterasaSu uso se incrementó enormemente con la prohibición del uso de los organoclorados.

ÓRGANO VOMERONASAL: Órgano tubular bilateral localizado en la nariz y que en los animales sirve como sensor de sustancias químicas y olores.

OSH UPDATE: Es una base de datos Online que contiene diversas bases de datos autorizadas de todo el mundo. Aborda temáticas relacionadas con salud ocupacional, seguridad, higiene, seguridad vial, seguridad en el agua y las tendencias de medio ambiente.

PEROXINITRITO: El peroxinitrito es un anión de fórmula $ONOO^-$. Es un isómero de valencia inestable del nitrato, NO_3, el cual posee idéntica fórmula pero una estructura diferente. Es un agente oxidante y nitrante. Debido a sus propiedades oxidantes, el peroxinitrito puede dañar una gran variedad de moléculas en las células, incluyendo el ADN y las proteínas.

PEROXIDACIÓN LIPÍDICA: Hace referencia a la degradación oxidativa de los lípidos. Es el proceso a través del cual los radicales libres capturan electrones de los lípidos en las membranas celulares. Este proceso es iniciado por un mecanismo de reacción en cadena de un radical libre. En la mayoría de los casos afecta los ácidos grasos poliinsaturados, debido a que contienen múltiples dobles enlaces entre los cuales se encuentran los grupos metileno ($-CH_2-$) que poseen hidrógenos particularmente reactivos.

PON1: Paroxonasa 1. Es un componente antiesclerótico de al lipoproteína de alta densidad (HDL). El gen de PON1 se activa por PPAR-ɣ que incrementa la síntesis y liberación de la enzima paraoxonase 1 desde el hígado y contribuye a reducir la aterosclerosis.
PON2: Paroxonase/arylesterasa 2 es un enzima que en humanos se codifica por el gen *PON2*. Este gen codifica para tres miembros de la familiar de paraoxonasa, situados en el brazo largo del cromosoma 7. La proteína codificada es ubícua en muchos tejidos humanos, ligada a membranas y puede actuar con efecto antioxidante, protegiendo a las células del estrés.

PSYCINFO: Contiene referencias y resúmenes de artículos de revistas, capítulos de libros e informes técnicos, además de referencias de tesis, en el campo de la sicología y aspectos psicológicos de disciplinas relacionadas, como por ejemplo medicina, psiquiatría, enfermería, sociología, educación, farmacología, fisiología, lingüística, antropología, negocios y derecho.

RECEPTOR CAPSAICINA (TRPA1): Los canales iónicos son proteínas transmembranales encargadas de controlar el paso de iones a través de la membrana de toda célula viva, actuando como compuertas que se cierran o se abren en respuesta a determinados estímulos Desde la identificación del primer canal TRP (potencial transitorio del receptor, por sus siglas en inglés), se ha encontrado que varios de estos canales desempeñan un papel importante en la fisiología sensorial de los organismos, detectando estímulos mecánicos, térmicos, químicos, cambios en el gradiente osmótico, etc. Estos canales termosensibles incluyen el TRPM8 y el TRPA1, los cuales se activan a temperaturas frías y templadas.
El TRPV1 se ha relacionado con procesos fisiológicos como la detección de estímulos dolo- rosos y la generación de procesos de inflamación. Esto lo con- vierte en una

diana para el diseño de fármacos que produzcan analgesia, lo cual ha llevado a la caracterización y síntesis de compuestos que actúan sobre él.

RECEPTORES NMDA: Los receptores de N-metil-D-aspartato son receptores ionotrópicos de glutamato, un neurotransmisor, que actúan como componentes prioritarios en la plasticidad neuronal y memoria.

REFERENCE MANAGER V.12.: Es un Gestor de Bases de Datos de Referencias Bibliográficas que permite la creación y gestión de bases de datos personales, la importación de referencias desde diversos recursos electrónicos (bases de datos, etc.) y la inserción de citas bibliográficas y la elaboración de bibliografías de forma automática en Word.

REGLAMENTO REACH: El Reglamento REACH de la Unión Europea (Reglamento (CE) nº 1907/2006 + modificaciones) regula el registro, la evaluación, la autorización y la restricción de las sustancias y los preparados químicos, con el objetivo de garantizar un elevado nivel de protección de la salud humana y del medio ambiente, así como la libre circulación de sustancias en el mercado interior. Pretende mejorar la protección de la salud humana y del medio ambiente manteniendo al mismo tiempo la competitividad y reforzando el espíritu de innovación de la industria química europea.

SF–36: Es un cuestionario de calidad de vida relacionada con al salud. El acrónimo proviene de "*Short-form health Surrey"*. Es utilizado en investigaciones médicas, de salud mental y, en general, en investigaciones relacionadas con la salud. Contiene 36 preguntas que abordan diferentes aspectos relacionados con la vida cotidiana de la persona que rellena el cuestionario.

SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Es un sistema para clasificar la calidad de la evidencia científica. La escala de SIGN utiliza dos atributos para evaluar la calidad de la evidencia científica (nivel de evidencia): el diseño del estudio y el riesgo de sesgo.

SÍNDROME DE SJOËGREN: El síndrome de Sjögren, descrito en 1930 por el oftalmólogo sueco Henrik Sjögren, es una enfermedad reumática inflamatoria crónica de causa desconocida, caracterizada por sequedad en los ojos y en la boca debidas a una disminución de la secreción de las glándulas lagrimales y salivales.

SOD2: La enzima **superóxido dismutasa** (**SOD**) cataliza la dismutación de superóxido en oxígeno y peróxido de hidrógeno. Debido a esto es una importante defensa antioxidante en la mayoría de las células expuestas al oxígeno En humanos existen

tres formas de superóxido dismutasa. SOD1 se encuentra en el citoplasma, SOD2 en las mitocondrias y SOD3 en el líquido extracelular.

STATUS REDOX CELULAR: Redox es un sistema de ecuaciones químicas que representan el mecanismo de la oxidación y la reducion de dos sustancias.
En el caso de la respiración celular el oxigeno (O2) absorbido por la celula es expelido como dióxido de carbono (CO2). El estado redox deular es muy importante. Influye en los pasos de la respiracion celular, que incluyen la glucolisis, ciclo de Krebs, y la fosforizacion oxidativa.Durante estos procesos ocurren diferentes reacciones de oxido reduccion; por ejemplo, en el ciclo de Krebs, existe la reaccion de recuducción de los NAD y los FAD, necesarios para llegar a los equivalentes de reduccion, (pasando por la fosforilazacion oxidativa). El redox participa durante practicamente toda la respiracion celular.

STROBE: Strengthening the reporting of observational Studies in epidemiology. Es una iniciativa internacional de colaboración de los epidemiólogos, especialistas en metodología, estadísticos, investigadores y editores de las revistas que participan en la realización y difusión de los estudios observacionales, con el objetivo común de fortalecer la Presentación de los estudios observacionales en epidemiología.
TAQUIPNEA: Es un aumento de la frecuencia respiratoria por encima de los valores normales.

TOXLINE: Toxicology Literature Online. Base de Datos de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. Contiene información sobre bioquímica, efectos farmacológicos, fisiológicos y toxicológicos de los medicamentos y otros productos químicos.

TRP: Receptores de Potencial Transitorio. Estos receptores juegan un papel fundamental en la transducción de las distintas modalidades somatosensoriales en mamíferos, incluyendo la termosensación, la recepción de feromonas, la regulación del tono vascular, la nocicepción y el dolor.

Vitamina B1: La vitamina B1 es una vitamina hidrosoluble que, en forma de pirofosfato, interviene como coenzima en diversas reacciones. Está distribuida ampliamente, tanto en alimentos vegetales como animales, de modo que en principio es suficientemente abundante en todos los alimentos sin procesar. Sin embargo, su localización en los cereales, en la cascarilla en el arroz, en el salvado o en el trigo, hace que se pierda un porcentaje importante en su preparación industrial (en el caso del arroz, toda).

XENOBIÓTICOS: Compuesto externo a un organismo vivo que interacciona con él, generalmente a través de alteraciones metabólicas.

5HTT: Transportador de serotonina.

Bibliografía

1. Shamliyan TA, Kane RL, Ansari MT, Raman G, Berkman ND, Grant M, Janes G, Maglione M, Moher D, Nasser M, Robinson KA, Segal JB, Tsouros S. Development quality criteria to evaluate nontherapeutic studies of incidence, prevalence, or risk factors of chronic diseases: pilot study of new checklists. J Clin Epidemiol 2011 June; 64 (6):637-57.

2. Vandenbroucke JP, von EE, Altman DG, Gotzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, Poole C, Schlesselman JJ, Egger M. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. PLoS Med 2007 October 16;4(10):e297.

3. Von EE, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. PLoS Med 2007 October 16;4(10):e296.

4. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS; 2007 Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS Nº 2006/0I 2007.

5. Fiedler N, Kipen HM, DeLuca J, Kelly-McNeil K, Natelson B. A controlled comparison of multiple chemical sensitivities and chronic fatigue syndrome. Psychosomatic Medicine 1996 January;58(1):38-49.

6. Poonai NP, Antony MM, Binkley KE, Stenn P, Swinson RP, Corey P, Silverman FS, Tarlo SM. Psychological features of subjects with idiopathic environmental intolerance. J Psychosom Res 2001 September;51(3):537-41.

7. Bornschein S, Hausteiner C, Rommelt H, Nowak D, Forstl H, Zilker T. Double-blind placebo-controlled provocation study in patients with subjective Multiple Chemical Sensitivity (MCS) and matched control subjects. Clin Toxicol (Phila) 2008 June;46(5):443-9.

8. Eis D, Helm D, Muhlinghaus T, Birkner N, Dietel A, Eikmann T, Gieler U, Herr C, Lacour M, Nowak D, Pedrosa GF, Podoll K, Renner B, Andreas WG, Worm

M. The German Multicentre Study on Multiple Chemical Sensitivity (MCS). Int J Hyg Environ Health 2008 October;211(5-6):658-81.

9. Multiple chemical sensitivity: a 1999 consensus. Arch Environ Helth. 1999; 54(3):147-9. Disponible en: http://www.mcs-america.org/mcsconsensus.pdf [consultado el 17 de noviembre de 2010]

10. Cullen MR. The worker with Multiple Chemical Sensitivities: an overview. In: Cullen M, ed. Workers with Multiple Chemical Sensitivities. Vol.4 Occupational Medicine: state of the art reviews. Philadelphia, PA: Hanley and Belfus, Inc, 1987: 655-662

11. Nethercott, James R.; Davidoff, Linda Lee; Curbow, Barbara; Abbey, Hellen. Multiple chemical sensitivities syndrome: toward a working case definition. Arch Environ Health. 1993 Jan-Feb; 48(1):19-26. Disponible en: http://www.asquifyde.es/uploads/documentos/MCS%20Toward%20a%20Working%20Case%20Definition.%20Nethercott,%20J.R.,%20Davidoff,%20LL,%20Curbow,%20B.%20Maryland.%201993%20(.pdf [consultado el 17 de noviembre de 2010]

12. Report of Multiple Chemical Sensitivities (MCS) Workshop. Berlin, Germany: International Programme on Chemical Safety (IPCS) in collaboration with the German Federal Ministry of Health, Federal Institute for Health Protection of Consumers and Veterinary Medicine (BgVV) and the Federal Environmental Agency. (UBA) 1996.

13. Das-Munshi J, Rubin GJ, Wessely S. Multiple chemical sensitivities: A systematic review of provocation studies. J Allergy Clin Immunol 2006 December;118(6):1257-64.

14. Sears ME. The medical perspective on environmental sensitivities. Canadian Human Rights Commission, 2007. Disponible en: http://www.chrc-ccdp.ca/research_program_recherche/esensitivities_hypersensibilitee/toc_tdm-en.asp Accessed December 2009

15. Ordaz Castillo, E. Marqués Marqués, F. Síndrome de Sensibilidad Química Múltiple sustancias químicas: Un problema ambiental emergente. Rev.Salud Ambient 2001;1(2):92-6

16. Randolph, T.G. 1962. Human Ecology and Susceptibility to the Chemical Enviroment. C.C. Thomas, Springfield, IL

17. García-Fructuoso, F. Intolerancia química múltiple. En: García Fructuoso F, Cuscó, AM. Principios básicos de fibromialgia, fatiga crónica e intolerancia química múltiple. Barcelons; Taranná;2006. p. 229-63

18. A scientific review of multiple chemical sensitivity: identifying key research needs report prepared by the national industrial chemicals notification and assessment scheme (nicnas) and the office of chemical safety and environmental health (ocseh) november 2010

19. Rust J. National Centre for Classification in Health (NCCH), Personal communication 5, 2004.

20. Porta, Miquel; Puigdomènech, Elisa; Ballester, Ferrán; Selva, Javier; Ribas-Fitó, Núria; Domínguez-Boada, Luis; Martín-Olmedo, Piedad; Olea, Nicolas; Llop, Sabrina; Fernández, Marieta. Estudios realizados en España sobre concentraciones en humanos de compuestos tóxicos persistentes. Gac Sanit. 2008; 22(3):248-66. Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?pid=S0213-91112008000300012&script=sci_arttext [consultado el 24 de noviembre de 2010]

21. Olea, Nicolás; Fernández, M. Endocrine disruption. J Epidemiol Community Health. 2007 May; 61(5):372-3

22. Gibson, Pamela Reed; Elms, Amy Nicole-Marie; Ruding, Lisa Ann. Perceived treatment efficacy for conventional and alternative therapies reported by persons with multiple chemical sensitivity. Environ Health Perspect. 2003 Sep; 111(12):1498-504. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1241653/pdf/ehp0111-001498.pdf [consultado el 25 de noviembre de 2010]

23. Caress SM, Steinemann AC. A review of a two-phase population study of multiple chemical sensitivities. [Review] [32 refs]. Environmental Health Perspectives 2003 September;111(12):1490-7.

24. De Luca, Chiara; Scordo, Maria G.; Cesareo, Elenonora; Pastore, Saveria; Mariani, Serena; Maiani, Gianluca; Stancato, Andrea; Loreti, Beatrice; Valacchi, Giuseppe; Lubrano, Carla; Raskovic, Desanka; De Padova, Luigia; Genovesi, Giuseppe; Korkina, Liudmila G. Biological definition of multiple chemical sensitivity from redox state and cytokine profiling and not from polymorphisms of xenobiotic-metabolizing enzymes. Toxicol Appl Pharmacol. 2010 Nov; 248(3):285-92. Disponible en: http://www.resolv.org/nationalconversation/comments/attachments/MCS%20Tested%20-ScienceDirect.pdf [consultado el 16 de noviembre de 2010]

25. Mattson MP, Cheng A. Neurohormetic phytochemicals: Low-dose toxins that induce adaptive neuronal stress responses. Trends Neurosci 2006;29:632–639.

26. Willette AA, Lubach GR, Coe CL. Environmental context differentially affects behavioral, leukocyte, cortisol, and interleukin-6 responses to lowdoses of endotoxin in the rhesus monkey. Brain Behav Immun. 2007;21:807–815.

27. Yadav S, Zajac E, Singhal SS, Awasthi S. Linking stress-signaling, glutathione metabolism, signaling pathways and xenobiotic transporters. Cancer Metastasis Rev. 2007;26:59–69.

28. Winder, Chris. Mechanisms of multiple chemical sensitivity. Toxicol Lett. 2002 Mar; 128(1-3):85-97

29. Lacour M, Zunder T, Schmidtke K, Vaith P, Scheidt C. Multiple chemical sensitivity syndrome (MCS)--suggestions for an extension of the U.S. MCS-case definition. Int J Hyg Environ Health 2005;208(3):141-51.

30. Waddell, WJ. The science of toxicology and its relevance to MCS. Regul Toxicol Pharmacol. 1993 Aug; 18(1):13-22

31. Ashford N, Heinzow B, Lütjen K, Marouli C, Mølhave L, Mönch B, Papadopoulos S, Rest K, Rosdahl D, Siskos P, Velonakis E. European report. Chemical Sensitivity in Selected European Countries: an Exploratory Study, 1994 (unpublished).

32. Caress SM, Steinemann AC. Prevalence of multiple chemical sensitivities: a population-based study in the southeastern United States. Am J Public Health 2004 May;94(5):746-7.

33. Fitzgerald, DJ. Studies on self-reported multiple chemical sensitivity in South Australia. Environmental Health. 2008; 8:33-39

34. Obiols, J. Intolerancia Ambiental Idiopática (IAI): Sensibilidad Química Múltipla (SQM) y fenómenos asociados. Notas técnicas de prevención del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, nº 557, 2000

35. Fernandez-Sola J, Lluis PM, Nogue XS, Munne MP. [Chronic fatigue syndrome and multiple chemical hypersensitivity after insecticide exposure]. [Spanish]. Medicina Clinica 2005 April 2;124(12):451-3.

36. Cullen, MR. Multiple chemical sensitivities: summary and directions for future investigators. Occup Med. 1987 Oct-Dec; 2(4):801-4

37. Ashford NA. Low-level chemical sensitivity: implications for research and social policy. Toxicol Ind Health. 1999 Apr-Jun;15(3-4):421-7.

38. Colborn, T.; Smolen, MJ. Epidemiological analysis of persistent organochlorine contaminants in cetaceans. Rev Environ Contam Toxicol. 1996; 146:91-172.

39. Ashford NA, Miller CS. Peer reviewed: low-level chemical exposures: a challenge for science and policy. Environ Sci Technol. 1998 Nov 1;32(21):508A-9A.

40. Davis, DL.; Sieber, SM. Hormones, hormone metabolism, environment, and breast cancer: a workshop of the National Action Plan on Breast Cancer´s Etiology Working Group. Environ Health Perspect. 1997 Apr; 105(3):557

41. Caress SM, Steinemann AC. National prevalence of asthma and chemical hypersensitivity: an examination of potential overlap. J Occup Environ Med 2005 May;47(5):518-22.

42. Hojo S, Ishikawa S, Kumano H, Miyata M, Sakabe K. Clinical characteristics of physician-diagnosed patients with multiple chemical sensitivity in Japan. International Journal of Hygiene & Environmental Health 2008 October;211(5-6):682-9.

43. Andersson L, Johansson A, Millqvist E, Nordin S, Bende M. Prevalence and risk factors for chemical sensitivity and sensory hyperreactivity in teenagers. Int J Hyg Environ Health 2008 October;211(5-6):690-7.

44. Park J, Knudson S. Medically unexplained physical symptoms. Health Rep 2007 February;18(1):43-7.

45. Kreutzer R, Neutra RR, Lashuay N. Prevalence of people reporting sensitivities to chemicals in a population-based survey. Am J Epidemiol 1999 July 1;150(1):1-12.

46. Caress, Stanley M; Steinemann, Anne C. Symptomatology and etiology or multiple chemical sensitives in the southeastern United States. Arch Environ Health. 2002; 57(5):429-36. Disponible en: http://www.asquifyde.es/uploads/documentos/Symptomatology-and-Etiology-of-MCS-in-the-Southeastern-United-States-2002%20(ingl%C3%A9s).pdf [consultado el 10 de noviembre de 2010]

47. Aaron LA, Buchwald D. A review of the evidence for overlap among unexplained clinical conditions. Ann Intern Med 2001 May 1;134(9 Pt 2):868-81.

48. Kipen HM, Fiedler N. Environmental factors in medically unexplained symptoms and related syndromes: the evidence and the challenge. Environ Health Perspect 2002 August;110 Suppl 4:597-9.

49. Nogue XS, Duenas LA, Ferrer DA, Fernandez SJ. [Multiple chemical sensitivity.]. Med Clin (Barc) 2011 May 28;136(15):683-7.

50. How multiple Chemicals sensitivity (MCS) is dealt with by the authorities. Kobenhawn (Denmark): Danish Environmental Protection agency; 2005. Environmental Project no.988. Disponible en: http://www.mst.dk [consultado el 12 de noviembre de 2010]

51. Ortega Pérez, Arturo. Hipersensibilidad química múltiple: en búsqueda de la sistematización de su diagnóstico. Med Clin (Barc). 2007; 129:94-5. disponible en:http://www.fibromialgia.nom.es/noticias-fibromialgia-sindrome-fatiga-cronica-sqm-2009/hipersensibilidad-quimica-multiple-en-busca-de-su-sistematizacion.html [consultado el 12 de noviembre de 2010]

52. Bailer, Josef; Witthoft, Michael; Bayerl, Christiane; Rist, Fred. Trauma experience in individuals with idiopathic environmental intolerance and individuals with somatoform disorders. J Psychosom Res. 2007; 63(6):657-61

53. Bailer, Josef; Witthoft, Michael; Rist, Fred. Psychological predictors of short- and medium term outcome in individuals with idiopathic environmental intolerante (IEI) and individuals with somatoform disorders. J Toxicol Environ Health A. 2008; 71(11-12):766-75. Disponibe en: http://pdfserve.informaworld.com/968741__793778936.pdf [consultado el 12 de noviembre de 2010]

54. Witthöft, Michael; Rist, Fred; Bailer, Josef. Abnormalities in cognitive-emotional information processing in idiopathic environmental intolerance and somatoform disorders. J Behav Ther Exp Psychiatry. 2009; 40(1):70-84. Disponible en: http://klinische-psychologie-mainz.de/abteilung/downloads/witthoeft_rist_bailer_iei_t2_jbtbe_2009.pdf [consultado el 12 de noviembre de 2010]

55. Zucco, GM.; Militello, C.; Doty, RL. Discriminating between organic and psychological determinants of multiple chemical sensitivity: a case study. Neurocase. 2008; 14(6):485-93.

56. Witthöft M, Rist F, Bailer J. Evidence for a specific link between the personality trait of absorption and idiopathic environmental intolerance. J Toxicol Environ Health A. 2008;71(11-12):795-802.

57. Wiesmüller, Andreas Gerthard; Niggemann, Hiltrud; Weissbach, Wibke; Riley, Felix; Maarouf, Zackaria; Dott, Wolfgang; Kunert, Hanns-Jürgen; Zerres, Klaus; Eggermann, Thomas; Blömeke, Brunhilde. Sequence variations in subjects with self-reported multiple chemical sensitivity (sMCS): a case-control study. J Toxicol Environ Health A. 2008; 71(11-12):786-94. Disponible en: http://pdfserve.informaworld.com/266844__793780620.pdf [consultado el 15 de noviembre de 2010]

58. Rea, WJ.; Fenyves, EJ.; Seba, D.; Pan, Y. Organochlorine pesticides and chlorinated hydrocarbon solvents in the blood of chemically sensitive patients [corrected]: a statistical comparison with therapeutic medication and natural hormones. J Environ Biol. 2001 Jul; 22(3):163-9

59. Nogué, Santiago; Fernández-Solá, Joaquim; Rovira, Elisabet; Montori, Elisabet; Fernández-Huerta, José Manuel.; Munné, Pere. [Multiple chemical sensitivity: study of 52 cases] Med Clin (Barc). 2007 Jun 16; 129(3):96-8. Disponible en: http://www.elsevier.es/revistas/ctl_servlet?_f=7264&articuloid=13107370&revistaid=2 [consultado el 15 de noviembre de 2010]

60. Hoover, Donald R.; Donnay, Albert; Mitchell, Clifford S.; Ziem, Grace; Rose, Noel R.; Sabath, Daniel E.; Yurkow, Edward J.; Nakamura, Robert; Vogt, Robert F.; Waxdal, Myron; Margolick, Joseph B. Reproducibility of immunological tests used to assess multiple chemical sensitivity syndrome. Clin Diagn Lab Immunol. 2003 Nov; 10(6):1029-36. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC262428/pdf/0032.pdf [consultado el 16 de noviembre de 2010]

61. Fukuyama, Tomoki; Ueda, Hideo; Hayashi, Koichi; Tajima, Yukari; Shutom Yusufumi; Saito, Toru R.; Harada, Takanori; Kosaka, Tadashi. Detection of low-level environmental chemical allergy by a long-term sensitization method. Toxicol Lett. 2008 Jul 30; 180(1):1-8

62. Greene, Glenn J.; Kipen, Howard M. The vomeronasal organ and chemical sensitivity: a hypothesis. Environ Health Perspect. 2002 Aug; 110(4):655-61. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1241221/pdf/ehp110s-000655.pdf [consultado el 16 de noviembre de 2010]

63. Van Thriel, Christoph; Kiesswetter, Ernst; Schäpel, Michael; Juran, Stephanie A.; Blaszkewicz, Meinolf; Kleinbeck, Stefan. Odor annoyance of environmental Chemicals: sensory and cognitive incluences. J Toxicol Environ Health A. 2008; 71(11):776-85. Disponible en: http://pdfserve.informaworld.com/743915__793808384.pdf [consultado el 15 de noviembre de 2010]

64. Bell, Iris R.; Baldwin, Carol M.; Schwartz, Gary E. Illness from low levels of environmental chemicals: relevance to chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. Am J Med. 1998 Sep; 105(3A):74S-82S

65. Bell, IR.; Baldwin, CM.; Schwartz, GE. Sensitization studies in chemically intolerant individuals: implications for individual difference research. Ann N Y Acad Sci. 2001 Mar; 933:38-47

66. Orriols R, Costa R, Cuberas G, Jacas C, Castell J, Sunyer J. Brain dysfunction in multiple chemical sensitivity. J Neurol Sci. 2009 Dec 15;287(1-2):72-8.

67. Andersson, Linus; Bende, Mats; Millqvist, Eva; Nordin, Steven. Attention bias and sensitization in chemical sensitivity. J Psychosom Res. 2009 May; 66(5):407-16

68. Poliandri, A. H., Esquifino, A.I., Cano, P., Jiménez, V., Lafuente, A., Cardinali, D.P., Duvalinski, B.H. In vivo protective effect of melatonin on cadmium-induced changes in redox balance and gene expression in rat hypothalamus and anterior pituitary. Journal of Pineal Research, 41: 238-246, 2006.

69. Lafuente, A., Cabaleiro T., Cano, P., A., Esquifino, A.I. Título: Toxic effects of methoxychlor on the episodic prolactin secretory pattern: Possible mediated effects of nitric oxide production. Journal of Circadian Rhythms, 4: 3-11, 2006

70. Caride, A., Lafuente, A., Cabaleiro. Endosulfan effects on pituitary hormone and both nitrosative and oxidative stress in pubertal male rats. Toxicology Letters, 197: 106-112, 2010.

71. Pall, Martin L, Satterlee James D. Elevated nitric oxide/peroxynitrite mechanism for the common etiology of multiple chemical sensitivity, chronic fatigue syndrome, and posttraumatic stress disorder. Ann N Y Acad Sci. 2001 Mar; 933:323-9

72. Pall, Martin L. Common etiology of posttraumatic stress disorder, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and multiple chemical sensitivity via elevated nitric oxide/peroxynitrite. Med Hypotheses. 2001 Aug; 57(2):139-45

73. Pall, Martin L. Elevated nitric oxide/peroxynitrite theory of multiple chemical sensitivity: central role of N-methyl-D-aspartate receptors in the sensitivity mechanism. Environ Health Perspect. 2003 Sep; 111(12):1461-4. Disponible en:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1241647/pdf/ehp0111-001461.pdf [consultado el 16 de noviembre de 2010]

74. Pall, Martin L. NMDA sensitization and stimulation by peroxynitrite, nitric oxide, and organic solvents as the mechanism of chemical sensitivity in multiple chemical sensitivity. FASEB J. 2002 Sep; 16(11):1407-17. Disponible en: http://www.fasebj.org/content/16/11/1407.full.pdf+html [consultado el 16 de noviembre de 2010]

75. Valls-Llobet, Carme. Salud y sustancias químicas en medio ambiente. Quadern CAPS.2008

76. Pall, Martin L.; Anderson, Julius H. The vanilloid receptor as a putative target of diverse chemicals in multiple chemical sensitivity. Arch Environ Health. 2004 Jul; 59(7):363-75. Disponible en: http://www.asquifyde.es/uploads/documentos/The-Vanilloid-Receptor-as-a-Putative-Target-of-Diverse-Chemicals-MCS-2004%20(ingl%C3%A9s).pdf [consultado el 16 de noviembre de 2010]

77. Migliore, Alberto; Bizzi, Emanuele; Massafra, Umberto; Capuano, Anna; Martin Martin, Luis Severino. Multiple chemical sensitivity syndrome in Sjögren's syndrome patients: casual association or related diseases? Arch Environ Occup Health. 2006 Nov-Dec; 61(6):285-7. Disponible en: http://pdfserve.informaworld.com/650675__925308615.pdf [consultado el 16 de noviembre de 2010]

78. Guidotti, Tee L. The multiple chemical sensitivity behavior pattern and Sjögren's syndrome. Arch Environ Occup Health. 2006 Nov-Dec; 61(6):243-4. Disponible en: http://pdfserve.informaworld.com/110992__925308617.pdf [consultado el 16 de noviembre de 2010]

79. Bessac, Bret F.; Jordt, Sven-Eric. Breathtaking TRP channels: TRPA1 and TRPV1 in airway chemosensation and reflex control. Physiology (Bethesda). 2008 Dec; 23:360-70. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2735846/pdf/nihms120061.pdf [consultado el 16 de noviembre de 2010]

80. Millqvist, Eva; Ternesten-Hasséus, Ewa; Stahl, Arne; Bende, Mats. Changes in levels of nerve growth factor in nasal secretions after capsaicin inhalation in patients with airway symptoms from scents and chemicals. Environ Health Perspect. 2005 Jul; 113(7):849-52. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/

articles/PMC1257644/pdf/ehp0113-000849.pdf [consultado el 16 de noviembre de 2010]

81. Millqvist, Eva. Mechanisms of increased airway sensitivity to occupational chemicals and odors. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2008 Apr; 8(2):135-9

82. McKeown-Eyssen, Gail E.; Sokoloff, Ellen R.; Jazmaji, Vartouhi; Marshall, Lynn M.; Baines, Cornelia J. Reproducibility of the University of Toronto self-administered questionnaire used to assess environmental sensitivity. Am J Epidemiol. 2000 Jun; 151(12):1216-22

83. Kreutzer, R. Idiopathic environmental intolerante: case definition issues. Occup Med. 2000; 15(3):511-7

84. Labarge, Andrew S.; McCaffrey, Robert J. Multiple chemical sensitivity: a review of the theoretical and research literature. Neuropsychol Rev. 2000 Dec; 10(4):183-211

85. Conclusions and recommendations of a workshop on multiple chemical sensitivities (MCS). Regul Toxicol Pharmacol. 1996; 24:S188-S189

86. Ross GH. History and clinical presentation of the chemically sensitive patient. Toxicol Ind Health 1992;8:21-28

87. Berg, Nikolaj Drimer; Linneberg, Allan; Dirksen, Asger; Elberling, Jesper. Prevalence of self-reported symptoms and consequences related to inhalation of airborne chemicals in a Danish general population. Int Arch Occup Environ Health. 2008; 81(7):881-7. Disponible en: www.springerlink.com/index/a4315360q895h100.pdf [consultado el 10 de noviembre de 2010]

88. Skovbjerg, Sine. Multiple chemicals sensitivity: psychological factors, patient strategies and healthcare practices. Phd thesis. 2009; Facultity of Health Sciences. University of Copenhagen Disponible en: www.mcsvidencenter.dk/.../Ph.d.../Ph.d%20Sine%20Skovbjerg%20- %20artikler.pdf [consultado el 17 de noviembre de 2010]

89. Miller, CS, Phrioda TJ. A controlled comparison of symptoms and chemical intolerantes reported by Gula War veterans, implant recipients and persons with multiple chemical sensivity. Toxicol Ind Health. 1999;15:386-97.

90. Andersson, María JE.; Andersson, Linus; Mats, Bende; Millqvist, Eva; Nordin, Steve. The idiopathic environmental intolerance symptom inventory: development, evaluation, and application. J Occup Environ Med. 2009; 51(7):838-47

91. Szarek, Michael J.; Bell, Iris, R.; Schwartz, Gary E. Validation of a brief screening measure of environment chemical sensitivity: the chemical odor intolerance index. J Environ Psychol. 1997; 17:345-51

92. Nordin, Steven; Millqvist, Eva: Löwhagen, Olle; Bende, Mats. The chemical sensitivity scale: psychometric properties and comparison with the noise sensitivity scale. J Environ Psychol. 2003; 23:359-67

93. Bailer, Josef; Witthöft, M.; Rist, F. The chemical odor sensitivity scale: reliability and validity of a screening instrument for idiopathic environmental intolerance. J Psychosom Res. 2006 Jul; 61(1):71-9

94. Interagency Workgroup on Multiple Chemical Sensitivity. A report on multiple chemical sensitivity (MSC). Predecisional Draft 26-31. Washington, DC: Interagency Workgroup on Multiple Chemical Sensitivity; 1998. Disponible en: http://web.health.gov/environment/mcs/toc.htm [consultado el 12 de noviembre de 2010]

95. Vilagut, Gemma; Ferrer, Montse; Rajmil, Luis; Rebollo, Pablo; Permanyer-Miralda, Gaietà; Quintana, José M.; Santed, Rosalía; Valderas, José M.; Ribera, Aida; Domingo-Salvany, Antonia; Alonso, Jordi; Red-IRYSS. El cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. Gac Sanit. 2005; 19(2):135-150. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0213-91112005000200007&script=sci_arttext [consultado el 18 de noviembre de 2010]

96. Lavergne, M. Ruth; Cole, Donald C.; Kerr, Kathleen; Marshall, Lynn M. Functional impairment in chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivity. Can Fam Physician. 2010 Feb; 56(2):e57-65. Disponible en: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2821254/pdf/0560e57.pdf [consultado el 17 de noviembre de 2010]. Publicación y edición en español para Mi Estrella de Mar con autorización de la editorial (The College of Family Physicians of Canada): Dr. Arturo Ortega Pérez (traducción)- perito médico, profesor en la Universitat Rovira i Virgili; María José Moya (maquetación)- SQM, SFC, FM graves, autora de Mi Estrella de Mar (http://mi-estrella-de-mar.blogspot.com/).

97. Gibson, Pamela Reed; White, Marney A.; Rice, Valerie M. Life satisfaction in persons with invisible disabilities: Chemicals sensitivity/Chemicals injury. Poster

delivered at the 21th National Conference, Association for Women in Psychology. Marcha 6-9, Pittsburgh; 1999. Disponible en: http://www.mcsresearch.net/Conferencepapers/lifesatisfaction.pdf

98. Gibson 228. Reed Gibson, Pamela. Hope in multiple chemical sensitivity: social support and attitude towards healthcare delivery as predictors of hope. Journal of Clinical Nursing. 1999; 8: 275-283.

99. Meggs W. Inmunological Mechanisms of disease and the Múltiple Chemical Sensitivities: Addedum to biologic Markers in inmunotoxicology. National Research Council. National Academy Press, Washington DC, pp.155-168.

100. Gibson, Pamela Reed; Placek, Elizabeth; Lane, Jennifer; Brohimer, Sacha Ostroff; Lovelace, Amy C. Earehart. Disability induced identity changes in persons with multiple chemical sensitivity. Qual Health Res. 2005; 15:502-524. Disponible en: http://www.mcsresearch.net/journalpapers/disabilityinducedidentity.pdf [consultado el 18 de noviembre de 2010]

101. Organización Mundial de la salud (OMS). "Subsanar las desigualdades en una generación: alcanzar la equidad sanitaria actuando sobre los determinantes sociales de la salud". Informe final de la Comisión sobre Determinantes Sociales de la Salud. Bueno Aires: Journal, 2009. Disponible en: http://www.bvsde.paho.org/texcom/nutricion/9789_spa/9789_spa.html

102. "Integración de las perspectivas de género en la labor de la OMS. Política de la OMS en materia de género". Organización Mundial de la Salud 2002

103. Encuesta Nacional de Salud. 2003 y 2006. Instituto de Información Sanitaria. Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.

104. RECOMENDACIÓN CM/Rec (2008) 1 del Comité de Ministros a los estados miembros en la inclusión de las diferencias de género en política sanitaria (Adoptada por el Comité de Ministros el 30 de enero 2008 en el 1016ª reunión de los Diputados de los Ministros)

105. Observatorio de Salud de la Mujer. Informe Salud y Género 2006: Las edades centrales de la vida. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2008. Disponible en: http://www.msc.es/ciudadanos/proteccionSalud/mujeres/docs/informeSaludGenero2006.pdf [Consultado: 18 de junio de 2010]

106. Documento sobre Fibromialgia. Grupo de trabajo experto. Ministerio de Sanidad y Política Social. 2011. Actualmente en la fase final de su elaboración.

107. Velasco Arias, Sara. Sexos, Género y Salud: teoría y métodos para la práctica clínica y programas de salud. Madrid: Minerva Ediciones, 2009.

108. Rohlfs, Izabella. Presentación: la complejidad del estudio de las desigualdades sociales en el sistema sanitario. Gac Sanit. 2004; supl 1(18). Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/gs/v18s1/03presentacion.pdf [Consultado: 18 de junio de 2010].

109. Ruiz Cantero, Mª Teresa. Igualdad de oportunidades en los servicios sanitarios: sesgo de género como determinante de la salud de la Comunidad. En: Miqueo, Consuelo; Tomás, Concepción; Tejero, Cruz; Barral, Mª José; Fernández, Teresa; Yago, Teresa, ed. Perspectivas de género y salud. Fundamentos científicos y socioprofesionales de diferencias sexuales no previstas. Madrid: Minerva Ediciones, 2001. [Texto parcialmente extraído de la traducción de Ruiz MT, Verbrugge LM. A two-way view of gender bias in medicine. J Epidem Commun Health. 1997; 51:106-9].

110. Ruiz Cantero, Mª Teresa; Verdú Delgado, María. Sesgo de género en el esfuerzo terapéutico. Gac Sanit. 2004; 18(Supl 1):118-125. Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/gs/v18s1/03sesgo.pdf [Consultado: 21 deabril de 2010].

111. Obiols, J. Intolerancia Ambiental Idiopática (IAI): Sensibilidad Química Múltipla (SQM) y fenómenos asociados. Notas técnicas de prevención del Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo, nº 557, 2000

112. Ley 31/1995, de Prevención de riesgos laborales. BOE nº 269:32590-32611.

113. Ortega Pérez, Arturo. Sensibilidad a mútiples compuestos: una enfermedad comúnmente inadvertida. Med Clin (Barc). 2005; 125(7):257-62. Disponible en: http://www.fibromialgia.nom.es/Articulos-cientificos-sindrome-quimico-multiple/sensibilidad-a-multiples-compuestos-una-enfermedad-conmumente-inadvertida.html [consultado el 23 de noviembre de 2010]

114. Lipson JG, Doiron N. Environmental issues and work: women with multiple chemical sensitivities. Health Care Women Int. 2006 Aug; 27 (7):571-84.

115. Real Decreto 39/1997, de 17 de enero, por el que se aprueba el Reglamento de los Servicios de Prevención (BOE nº 27 de 31/1/1997)

116. Instituto Nacional de Seguridad e Higiene en el Trabajo. Límites de Exposición Profesional para Agentes Químicos en España 2011. Madrid: Ministerio de Trabajo e Inmigración. INSHT, 2011.

117. Wilkie C, Baker D. Accomodation for Environmental Sensitivities: Legal Perspective. Canadian Human Right Commision. 2007.

118. Sine D, Rotor L, Hare E. Accommodating Employees with environmental sensitivities. A Guide for the Workplace. Canadá, 2005.

119. Skovbjerg S, Brorson S, Rasmussen A, Johansen JD, Elberling J. Impact of self-reported multiple chemical sensitivity on everyday life: a qualitative study. Scand J Public Health 2009; 37(6):621-6.

120. Instituto Nacional de la Seguridad Social. Protocolo de actuación para médicos del INSS: Fibromialgia, Síndrome de fatiga crónica y Sensibilidad química múltiple. INSS, 2007.

121. Real Decreto 1299/2006, de 10 de noviembre, por el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la Seguridad Social y se establecen criterios para su notificación y registro (BOE nº 302 de 19/12/2006)

122. Fox Roy A, Joffres Michel R, Sampalli Tara , and Casey Jill. The Impact of a Multidisciplinary, Holistic Approach to Management of Patients Diagnosed with Multiple Chemical Sensitivity on Health Care Utilization Costs: An Observational Study. J Altern Complement Med 2007;13(2):223–229

123. Corabian, Paula; Harstall, Christa. Multiple chemical sensitivity: etiology, epidemiology, diagnosis and treatment. Foundation for Medical Research; 1999. Disponible en: http://www.ihe.ca/documents/HTB6.FINAL.doc [consultado el 23 de nobiembre de 2010]

124. Weaverk Virginia M. Medical Management of the multiple chemical sensitivity patient. Regul Toxicol Pharmacol. 1996 Aug; 24(1Pt2):S111-5

125. Nussbaumer, Linda L. Multiple chemical sensitivity (MCS): the controversy and relation to interior design. J Interior Desig. 2004 Jan; 30(1)51-65. Disponible en: http://www.national-toxic-encephalopathy-foundation.org/interior.pdf [consultado el 23 de noviembre de 2010]

126. Estrada, María Dolors. Hipersensibilidad química múltiple: estado de conocimiento de la etiología y el tratamiento. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2009. Disponible en: http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/hipersens_quimica_aatrm-09_es.pdf [consultado el 23 de noviembre de 2010]

127. Ziem, GE. Multiple chemical sensitivity: treatment and followup with avoidance and control of chemical exposures. Toxicol Ind Health. 1992; 8(4):73-86

128. Spencer, TR.; Schur, PM. The challenge of multiple chemical sensitivity. J Environ Health. 2008; 70(10):24-7

129. Multiple chemical sensitivity: identifying key research needs (Revisión Gobierno de Australia). Febrero 2010. Disponible en: http://www.nicnas.gov.au/current_issues/MCS/MCS_Draft_Report_Feb_2010_PDF.pdf [consultado el 25 de noviembre de 2010]

130. Gibson PR, Vogel VM. Sickness-related dysfunction in persons with self-reported multiple chemical sensitivity at four levels of severity. Journal of Clinical Nursing 2009 January;18(1):72-81.

131. Gibson, PR.; Cheavens, J.; Warren, ML.. Multiple chemical sensitivity/environmental illness and life disruption. Women Ther. 1996; 19:63–79

132. Nogue XS, Alarcon RM, Martinez Martinez JM, Delclos CJ, Rovira PE, Fernandez SJ. [Multiple chemical sensitivity: Epidemiological, clinical and prognostic differences between occupational and non-occupational cases.]. Med Clin (Barc) 2010 June 12;135(2):52-8.

133. Hausteiner C, Mergeay A, Bornschein S, Zilker T, Forstl H. New aspects of psychiatric morbidity in idiopathic environmental intolerances. Journal of Occupational & Environmental Medicine 2006 January;48(1):76-82.

134. Fernandez-Sola J, Lluis PM, Nogue XS, Munne MP. [Chronic fatigue syndrome and multiple chemical hypersensitivity after insecticide exposure]. [Spanish]. Medicina Clinica 2005 April 2;124(12):451-3.

135. Black DW, Okiishi C, Schlosser S. A nine-year follow-up of people diagnosed with multiple chemical sensitivities. Psychosomatics 2000 May;41(3):253-61

136. Caress SM, Steinemann AC. Asthma and chemical hypersensitivity: prevalence, etiology, and age of onset. Toxicol Ind Health 2009 February;25(1):71-8.

137. Hausteiner C, Bornschein S, Hansen J, Zilker T, Forstl H. Self-reported chemical sensitivity in Germany: a population-based survey. Int J Hyg Environ Health 2005;208(4):271-8.

138. Reid S, Hotopf M, Hull L, Ismail K, Unwin C, Wessely S. Multiple chemical sensitivity and chronic fatigue syndrome in British Gulf War veterans. Am J Epidemiol 2001 March 15;153(6):604-9.

139. Jason LA, Taylor RR, Kennedy CL. Chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and multiple chemical sensitivities in a community-based sample of persons with chronic fatigue syndrome-like symptoms. Psychosom Med 2000 September;62(5):655-63.

140. Black DW, Doebbeling BN, Voelker MD, Clarke WR, Woolson RF, Barrett DH, Schwartz DA. Multiple chemical sensitivity syndrome: symptom prevalence and risk factors in a military population. Arch Intern Med 2000 April 24;160(8):1169-76.

141. Simon GE, Daniell W, Stockbridge H, Claypoole K, Rosenstock L. Immunologic, psychological, and neuropsychological factors in multiple chemical sensitivity. A controlled study. Ann Intern Med 1993 July 15;119(2):97-103.

142. NICNAS, OCSEH. A Scientific Review of Multiple Chemical Sensitivity: Identifying Key Research Needs. Australian Government 2010.

143. Escudero M. Sensibilidad Química Múltiple, Enfermedad Ambiental Emergente. Rev enferm CyL 2010;2(1):26-40.

144. Fernández-Solá, J.; Nogué Xarau, S. Sensibilidad química y ambiental múltiple. JANO; 2007:. 27-30. Disponible en: http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1662/27/00270030-LR.pdf [consultado el 25 de noviembre de 2010]

145. García A, Ronda E. La sensibilidad química múltiple: un reto para la salud pública. Medicina Preventiva 2011;IX(3).