



CONFESQ
COALICIÓN NACIONAL
FIBROMIALGIA
ENCEFALOPATÍAS MÚLTIPLES / SFC
SENSIBILIDAD QUÍMICA MÚLTIPLE
ELECTROHIPERSENSIBILIDAD



DOCUMENTACIÓN PARA SOLICITAR EL RECONOCIMIENTO DE LA SQM EN LAS OMS

SUBVENCIONADO POR



COCEMFE



GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL

PARA VOLUNTARIOS
OTROS FINES DE INTERÉS SOCIAL

ÍNDICE

Epígrafe	Nº Página
Introducción	2
¿Qué es la Sensibilidad Química Múltiple?	3
1) Distintos nombres de la misma enfermedad	3
2) Definición	4
3) Sintomatología	5
4) Bases biológicas/fisiológicas de la enfermedad	8
5) Diagnóstico	23
6) Tratamiento	32
Últimos estudios de incidencia de SQM en EEUU, Australia, Reino Unido y Suecia..	35
Documentos oficiales en España	36
Referencias	37
Anexos	48
Documento social	49



DOCUMENTACIÓN PARA SOLICITAR EL RECONOCIMIENTO DE LA SQM EN LA OMS by [CONFESQ, Fundación Alborada](#) is licensed under a [Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional License](#).

INTRODUCCIÓN

El presente documento que lleva el título de **Sensibilidad Química Múltiple** tiene por objetivo recoger algunos de los aspectos relevantes de la enfermedad. En él se recogen los aspectos biológicos y fisiológicos más estudiados en las últimas décadas en relación con su etiopatogenia y desarrollo.

El objetivo de este informe es que esta enfermedad sea reconocida en el CIE-11 internacional como Sensibilidad Química Múltiple, englobando así con un mismo término una patología con diferentes denominaciones en los países en los que ha sido reconocida, y en los que esto aún no se ha hecho se pueda incluir la Sensibilidad Química Múltiple en sus respectivos sistemas de salud públicos.

Actualmente, y en la mayoría de naciones mundiales, estos enfermos sobreviven al margen del amparo que les deberían otorgar sus Estados, sin una asistencia médica adecuada, sin tratamientos, sin acceso a los sistemas de protección de seguridad social, sin adaptaciones en puestos de trabajo o centros educativos, culturales etc. Además, y consecuencia de esta marginación de las instituciones públicas, los enfermos son aislados social y familiarmente, siendo estigmatizados, en muchos casos, como psiquiátricos por la incomprensión de médicos y familiares.

Estas situaciones tan dramáticas se pueden evitar o paliar en gran medida si la Sensibilidad Química Múltiple es reconocida en el CIE-11, con la consiguiente introducción en los sistemas sanitarios estatales, la formación de médicos y sanitarios y una mayor información de la sociedad sobre esta enfermedad.

Para la elaboración del presente documento se han revisado algunas de las principales publicaciones científicas nacionales e internacionales disponibles sobre esta enfermedad, así como los documentos ya publicados de los países que han reconocido esta enfermedad en los sus anexos CIE nacionales.

1) DISTINTOS NOMBRES DE LA MISMA ENFERMEDAD

La Sensibilidad Química Múltiple, conocida en Español por sus siglas SQM, y en inglés por MCS, es una enfermedad descrita desde comienzo de los años 50 en EEUU por Theron Randolph que observó como algunas personas desarrollaban una sintomatología concreta cuando se exponían a niveles muy bajos de sustancias presentes en el medio ambiente, en el trabajo o en el hogar. Se la conoce también por otros nombres como: “Sensibilidad Química”, “Enfermedad del siglo XX”, “Alergia Universal”, “Síndrome de respuesta a las sustancias químicas”, “Pérdida de Tolerancia Inducida por Tóxicos”, “Síndrome de Sensibilidad Múltiple Sensorial”, “Enfermedad Ambiental Idiopática” ...

También se le han dado otros nombres que se aproximan a sus localizaciones particulares, como por ejemplo: El “*Síndrome de la Guerra del Golfo*” (Gulf War Syndrome) de la primera guerra del Golfo (1990-91), el “*Síndrome del Edificio Nuevo*” que se desarrolla en edificios mal ventilados con mobiliario nuevo, en los que existe una alta presencia de Compuestos Orgánicos Volátiles (COVs) que por sí mismos, como se verá más adelante en el informe, son capaces de desencadenar la enfermedad de Sensibilidad Química en algunas personas.

Hay otras enfermedades cuyas características guardan estrecha relación con la SQM, como en el “*Síndrome del Edificio Enfermo*” más caracterizado por mala ventilación, contenido en amianto u otros materiales tóxicos, presencia de hongos y alta carga de radiación electromagnética, etc, o incluso el: “*Síndrome del restaurante chino*” el alto contenido en glutamato monosódico hace que se desarrolle sintomatología similar a la SQM.

Tal cantidad de nombres y orígenes refleja el desafío médico y científico del estudio de una enfermedad tan compleja. Su comprensión es fundamental para su diagnóstico temprano y por tanto evitar el desarrollo de sintomatología más severa e incapacitante.

En este documento se utilizará para referirse a la enfermedad el término de Sensibilidad Química Múltiple (SQM) o Sensibilidad Química (SQ).

Los términos utilizados con más frecuencia reconocen que las personas afectadas entienden que los productos químicos y el medio ambiente se asocian con su enfermedad.

2) DEFINICIÓN

La Comisión Canadiense de Derechos Humanos en el año 2007 define así la enfermedad:

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.”

Esta definición se recoge en España en el Documento de Consenso del Ministerio de Sanidad, 2011.

En el año 2021, un conjunto de Expertos e investigadores médicos en SQM de Italia publicaron en *International Journal of Environmental Research and Public Health* un Consenso sobre el manejo clínico y terapéutico para esta enfermedad. (Ver Damiani et al., 2021). En este documento definen la enfermedad como:

“La sensibilidad química múltiple (SQM) es un trastorno ambiental multisistémico y recurrente que se manifiesta en respuesta a diferentes exposiciones (por ejemplo, plaguicidas, disolventes, metales tóxicos y mohos) por debajo del valor límite umbral (TLV) calculado para la edad y el sexo en la población general. El SQM es un síndrome caracterizado por signos y síntomas cutáneos, alérgicos, gastrointestinales, reumatológicos, endocrinológicos, cardiológicos y neurológicos”.

La enfermedad de SQM se caracteriza porque está solapada con otras enfermedades comórbidas con las que convive como Fibromialgia (FM), Síndrome de Fatiga Crónica (SFC), y Electrosensibilidad (EHS). Es multisistémica y de curso crónico, está caracterizada porque se producen procesos inflamatorios y degenerativos.

Definición de caso

Cullen define en el año 1987 lo que actualmente se conoce como “Sensibilidad Química Múltiple”, e indica una serie de características de la enfermedad. No obstante esta definición carecía de consenso, pues en ella no se recogen todos los matices de la enfermedad. Finalmente en el año 1999 en un **Consenso Internacional** se establecieron los criterios de definición de caso en base a los **patrones consistentes con la enfermedad internacionalmente observados**. (Bartha. Criterios de Consenso, 1999). Estos criterios recibieron la aprobación y el consenso de 34 investigadores y médicos clínicos norteamericanos, todos ellos tenían amplia experiencia pues trataban a cientos de pacientes con SQM. Estos criterios de definición de caso introducen, con respecto a la definición de *Cullen* el matiz de la evitación como elemento terapéutico.

Queda por tanto la definición de caso establecida por Consenso Internacional, de la siguiente forma:

- ✓ 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.

Hay otras muchas características típicas de esta enfermedad que no están recogidas en la definición de caso del Consenso como se indica en *McKeown-Eyssen et al, 2001* que además de los criterios anteriores sugirieron el de tener un fuerte sentido del olor en mayoría de las personas, sentirse aturdido y embotado y tener dificultad para concentrarse. *Lacour 2005* confirma y amplía estos criterios. Añade los aspectos de: empeoramiento de la calidad de vida y de las funciones orgánicas, con síntomas recurrentes y reproducibles que afectan siempre al sistema nervioso central con una hipersensibilidad característica a los olores, y además al menos otro síntoma en otro sistema orgánico.

3) SINTOMATOLOGÍA

En *Pall 2009* se indica que la enfermedad de SQM es una enfermedad compleja cuyos casos se inician a menudo después de una exposición aguda a algún compuesto químico, aunque en la mayoría de los casos no existe un evento particular de exposición y es la **exposición crónica a diversos compuestos a bajas dosis** lo que puede iniciar la mayoría de los casos.

Una vez que se ha desencadenado la enfermedad, los afectados informan de sensibilidad o intolerancia a bajos niveles de un amplio espectro de químicos. Los síntomas informados por la exposición química son diversos y variables de un paciente a otro, pero incluyen dolor, especialmente dolor de cabeza, muscular y articular, confusión, alteración cognitiva, síntomas de tipo asmático, rinitis, alteración del sueño, fatiga e incluso síntomas psiquiátricos en algunas personas tales como ansiedad, depresión, y menos frecuentemente rabia e ira. *Pall 2009* hace referencia a estudios anteriores en los que se revisan los síntomas de los afectados, como es la de revisión de *Sorg, 1999* en la que se enumeraron un total de 41 síntomas diferentes, muchos de los cuales ocurrían solo a una minoría de personas. *Sorg* afirma que entre los síntomas más comunes después de una exposición química en pacientes con SQM están la fatiga extrema, dolores de cabeza, problemas gastrointestinales, mareos, ansiedad, depresión, irritación de las vías respiratorias superiores, dolor muscular y articular y dificultad en la concentración. En *Miller 2001* se relacionan 74 síntomas que dividieron en neuromusculares, relacionados con la cabeza, musculoesqueléticos, gastrointestinales cardíacos, de las vías aéreas, cognitivos y otros. En *Lacour 2005* se recoge como

característica principal entre los afectados las quejas inespecíficas del Sistema Nervioso Central (dolores de cabeza, fatiga, déficits cognitivos).

Relación entre la exposición química y la SQM.

En *Hooper 2011* se resalta que hay muchos estudios que han documentado que la contaminación química está extendiéndose a lo largo de todo el mundo, es muy llamativo el hecho de que la sangre del cordón umbilical presenta cientos de compuestos tóxicos, lo cual implica que ya en el útero, cuando la replicación celular es mayor, no hay protección frente a los compuestos tóxicos.

En el estudio de Eis et al., 2008, se identificaron 287 diferentes productos químicos en la sangre del cordón umbilical de recién nacidos. De estos químicos, 17 eran tóxicos para el cerebro y el sistema nervioso, 208 podían causar problemas de desarrollo, y 108 causar cáncer en humanos y animales.

La contaminación química y electromagnética avanza a un ritmo que no tiene precedentes en la historia de la humanidad. Lo que antes eran enfermedades típicamente asociadas a profesiones, (pintores, pastoreo, fabricantes de alfombras, etc....) ahora se está extendiendo a ámbitos no ocupacionales.

Son numerosas las publicaciones científicas que han informado de un patrón de exposición química precediendo al desarrollo de la SQM, como se ha dicho o bien una exposición de alto nivel o una exposición constante a tóxicos a bajos niveles, en *Ashford y Miller 1998* y *Sorg 1999* se recoge evidencia de la aparición de la enfermedad después de la exposición a bajos niveles de toxicidad. En *Pall 2007* se informa de 24 estudios distintos que muestran que existe una exposición química previa a la aparición de la enfermedad, en *Miller 2000* se citan otros doce estudios adicionales en los que hay exposición química previa a la aparición de la enfermedad. En *Pall 2009* se detallan también otros estudios adicionales a los anteriores que confirman la aparición de la enfermedad de SQM después de la exposición química.

Pall 2009 muestra que la exposición a solventes orgánicos que está presente en el "Síndrome del Edificio Enfermo", parece iniciar casos de SQM. Dos de los casos más llamativos de "Edificio enfermo" fueron el edificio de la Agencia de Protección Ambiental en Washington, DC, en el que aproximadamente 200 personas enfermaron con casos de SQM (Ver *Miller 2001*) y en el *Brigham and Women's Hospital* en Boston, parte del complejo de la Escuela de Medicina de Harvard, en *Kawamoto et al., 1997* describe este hecho, donde posteriormente se disminuyó el uso de químicos y aumentó el flujo de aire lo que condujo a un descenso sustancial de nuevos casos de SQM y enfermedades relacionadas, sugiriendo una relación causal entre la exposición química y la aparición de la enfermedad.

En *Pall 2009* se informa de estudios epidemiológicos que han estimado la prevalencia de SQM en diversas profesiones, incluidas las que se espera que tengan una exposición química importante a algunas clases de químicos implicados en el SQM como consecuencia del trabajo, e informó de mayor prevalencia de SQM en varias profesiones que involucran tal exposición química, otra vez sugiriendo un papel causal de la exposición química. Dos ejemplos de desarrollo de SQM ocupacional por exposición a COVs se muestran en *Zibrowski y Robertson, 2006*, que mostraron una mayor prevalencia de síntomas de SQM entre técnicos de laboratorio expuestos a disolventes orgánicos, en comparación con otros técnicos similares sin exposición aparente, y en *Yu et al, 2004* se encontraron altas prevalencias de síntomas de SQM entre pintores expuestos a solventes comparado con los controles no expuestos químicamente.

Pall 2009 muestra también que hay por lo menos siete grupos de químicos que inician casos de SQM, como se ve más adelante. Además de los químicos, otro elemento importante que desencadena esta enfermedad es el moho presente en edificios “enfermos” infectados, pues se ha informado que en algunos de sus ocupantes se produce un aumento del óxido nítrico, (NO) y de las citoquinas inflamatorias en las fosas nasales; también se han visto respuestas similares en los pulmones de las personas expuestas al moho de forma parecida.

El óxido nítrico y las citoquinas inflamatorias son aspectos importantes de la SQM como se explica en las siguientes páginas.

Figura 1: Principales clases de químicos asociados con SQM. Psychiatry an Evidence Based Text. Chapter 50: Multiple Chemical Sensitivity.

Table 50.5 Major classes of chemicals associated with multiple chemical sensitivity (MCS)

Chemical class	Known biological activities	Common sources/uses
Highly substituted, poly- or per-halogenated organic compounds with chlorine, bromine or fluorine atoms*, e.g. DDT, DDE, lindane, hexachlorobenzene, hexachlorocyclohexanes, PCBs, aldrin, dieldrin, PBDEs, perfluorooctanoic acid polymers and derivatives	Carcinogenic, mutagenic, kidney and liver damage, endocrine disruption	Household and agricultural pesticides as sprays and dusts, electrical insulation, flame-retardants, non-stick kitchen utensils, stain-resistant fabrics
Organophosphates, nerve agents	Nerve toxins, immune dysregulation, inhibition of key enzymes	Various pesticides in agriculture, fisheries, herbicides, engine oils
Phthalates, nonylphenol, bisphenol A and B*	Endocrine disruption	Polymers, plasticizers, toys, babies' pacifiers, dialysis tubing
VOCs, aliphatic and aromatic compounds*, formaldehyde, aldehydes, esters, ketones, acids, alcohols, toluene	Disruption of brain function, nerve damage, carcinogenic	Ubiquitous in fragrances, perfumes, household goods, solvents, fuels, paints, polymers
PAHs	Carcinogenic, mutagenic	Burning fuels, exhaust fumes, power stations
Heavy metals: mercury*, lead, cadmium, arsenic, organometallics, tributyltin*	Neurotoxicity, tissue damage, endocrine disruption	Anti-fouling paints, fuels, preservatives, pesticides, electrical goods, crematoria

*Bioaccumulative and biomagnified through the food chain.
 DDT, dichlorodiphenyltrichloroethane; DDE, dichlorodichlorophenylethene (major metabolite of DDT); PAHs, polyaromatic hydrocarbons; PBDEs, polybromodiphenylethers; PCBs, polychlorobiphenyls; VOCs, volatile organic compounds.

Para poder comprender como el cuerpo es capaz de gestionar la exposición química, es necesario tener en cuenta factores individuales, incluyendo la absorción, distribución, metabolismo, excreción, genética, edad, sexo, medio ambiente y estado nutricional.

4) BASES BIOLÓGICAS/FISIOLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD

En este epígrafe se describen algunas de las principales bases fisiológicas de la enfermedad.

☑ SENSIBILIZACIÓN NEURAL, incluido el sistema límbico.

Hay que destacar el hecho de que una gran cantidad de la sintomatología asociada a esta enfermedad se atribuye al Sistema Nervioso Central.

Se han mostrado cambios en la función cerebral de las personas afectadas en escáneres de Tomografía de Emisión de Positrón Cerebrales, PET, en pacientes con SQM, ver *Heuser and Wu, 2000*, quienes observaron un hipermetabolismo en la subcorteza profunda, incluyendo la límbica en estos afectados.

También se han visto cambios en la actividad EGG, (ver *Lorig et al., 1999, Bell et al., 1999b; Muttray et al., 1995; Ross et al., 1999; Schwartz et al., 1994; Fernandez et al. 1999;*) y en escáneres SPECT en la SQM. Ver *Simon et al., 1994; Heuser et al, 1994; Fincher et al. ,1997.*

Algunos autores han propuesto un modelo de sensibilización neural e inflamación neurogénica, donde los químicos actuarían también aumentando la sensibilización en el cerebro, particularmente en el sistema límbico. Ver *Bell et al., 1992; Bell et al., 1999, Anntelman 1994; Rossi 1996; Friedman 1994; Sorg et al. 1997, Meggs 93 y 95, Miller 97; Halley et al., 2000.*

Figura 2: Ganglios basales envueltos alrededor del tálamo, en la zona profunda del cerebro. Fuente: *Psychiatry an Evidence Based Text. Chapter 50: Multiple Chemical Sensitivity.*

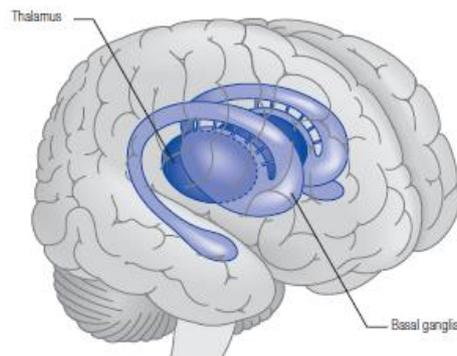


Figure 50.9 Basal ganglia wrapped round the thalamus, deep in the brain

Los cambios observados en las estructuras profundas del cerebro son consistentes con la penetración de químicos tóxicos en la barrera hematoencefálica, *Ashford y Miller 1998* sugieren que la entrada de los tóxicos se produce o bien a través del torrente sanguíneo o bien a través del transporte intraneuronal, a lo largo del conducto olfativo.

Figura 3: Interacciones potenciales entre la Sensibilidad Química y los dominios de la inflamación neurogénica, integración perceptual y central, inflamación no neurogénica. Fuente: *Psychiatry an Evidence Based Text. Chapter 50: Multiple Chemical Sensitivity.*

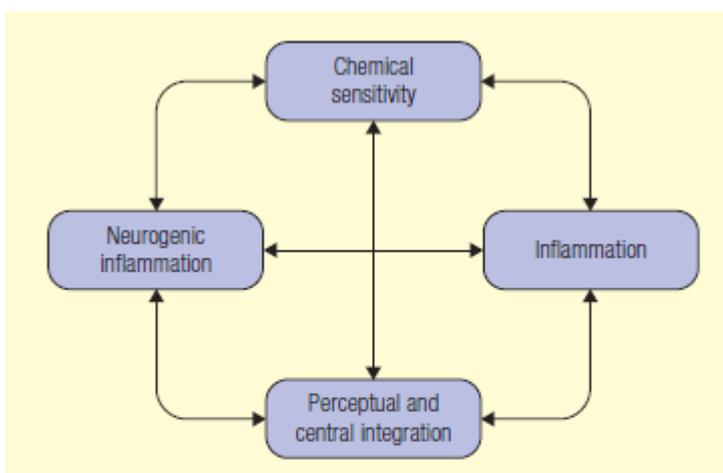


Figure 50.8 Potential interactions between chemical sensitivity and the domains of neurogenic inflammation, perceptual and central integration, and non-neurogenic inflammation

☑ CICLO VICIOSO METABÓLICO: ciclo NO/ONOO⁻

Los sistemas metabólicos humanos son idénticos en todas las células, son los responsables de la conversión de materia en energía en forma de moléculas de Adenosín Trifosfato (ATP), para realizar todas las funciones necesarias para la vida.

En las personas afectadas, se pone en funcionamiento un ciclo metabólico vicioso bioquímico, el llamado ciclo NO/ONOO⁻ o ciclo del óxido nítrico-peroxinitrito.

En el capítulo 92: **MCS. Toxicological Questions and Mechanisms**, de la enciclopedia de Toxicología: *General and Applied Toxicology*, el autor, *Pall ML (Pall, 2009)* hace una descripción de los mecanismos etiológicos para la SQM y otras enfermedades relacionadas. Aportando interesantes estudios genéticos, estudios en modelos animales, y estudios que argumentan cada una de las propuestas.

Este compendio es una de las enciclopedias de toxicología que cuentan con más rigor, puesto que en ella cada capítulo está revisado por otros tres toxicólogos, no dando lugar

en este caso a errores metodológicos o de diseño de los estudios, que sí han sido observados en otras obras. Esta obra es de referencia en el ámbito de la toxicología a nivel mundial precisamente por su gran rigor.

Una de las claves importantes en el desarrollo de la SQM es la excesiva actividad del receptor NMDA (N -methyl-D-aspartate), pues los químicos actúan aquí, en muchos casos de forma indirecta aumentando la actividad de dichos receptores. El camino o ruta por el que se va a producir este aumento de la actividad en el NMDA no va a ser el mismo en todos los casos, sino que dependiendo de cuál sea el grupo de tóxicos al que se esté expuesto, la vía será diferente. *Pall 2009* informa de que los siete grupos de químicos vistos en la literatura científica que iniciaban casos de SQM, (cada grupo engloba muchos compuestos diferentes) actúan como tóxicos en la enfermedad **porque producen de forma indirecta una excesiva actividad del receptor NMDA.**

Estos grupos son:

- ✓ Organofosforados y carbamatos.

En el caso de los grupos de tóxicos organofosforados y carbamatos (como son algunos pesticidas y retardantes de llama organofosforados), el efecto se produce porque actúan inhibiendo la actividad de la enzima *acetilcolinesterasa* (encargada del catabolismo de la acetilcolina) y produciendo por tanto un **aumento de acetilcolina**. Como consecuencia se **estimulan los receptores muscarínicos**, lo cual produce por tanto un aumento de la **liberación de glutamato** que conduce a una **estimulación del receptor NMDA**, también se estimularían otros receptores del glutamato. Muchos estudios muestran que el efecto de los organofosforados puede disminuirse ampliamente usando antagonistas del NMDA, siendo esto un indicador de que la activación del receptor NMDA tiene un papel importante en el efecto de estos tóxicos en el cuerpo.

- ✓ Pesticidas piretroides

También inician casos de SQM, actúan produciendo **apertura a largo plazo de los canales de sodio**, (*Narahashi et al., 1995; Valentine, 1990; Wu and Liu 2003; Bradberry et al., 2005; Proudfoot, 2005*) y esto a su vez produce un **aumento en la estimulación NMDA**. (*Wu and Liu, 2003; Yu, 2006; Doble, 1996*).

- ✓ Compuestos organoclorados, incluidos pesticidas

Se ha mostrado que los pesticidas organoclorados (clordano, lindano, dieldrin, endrín), **disminuyen la actividad del receptor GABA_A**, (*ácido gamma-aminobutírico*) (*Gant et al., 1987; Corrigan et al., 1994; Cassidy et al., 1994; Brannen et al., 1998; Narahashi et al., 1995*) y se sabe que esto a su vez, produce **elevada actividad del receptor NMDA**. (*Blaszczak and Turski, 1998; Watanabe et al., 1995; Tusell et al., 1992*). De hecho, estas mismas citas muestran que la actividad convulsiva producida por estos antagonistas

GABAA, incluyendo estos pesticidas, es bloqueada por antagonistas del NMDA, lo que demuestra que la elevada actividad NMDA producida por tales tóxicos tiene un papel causal clave en el mecanismo de generación de convulsiones.

✓ Solventes orgánicos

Estos químicos son el grupo predominante de productos químicos que desencadenan reacciones en la vida cotidiana en los pacientes con SQM.

Pall and Anderson 2004, argumentaron que el probable objetivo para los disolventes orgánicos en la SQM es el **receptor vaniloide**, (*potencial receptor de transferencia (TRP)V1*). Esta publicación fue extensamente documentada con 222 citas y con referencias específicas.

✓ Micotoxinas

Algunas micotoxinas son agonistas conocidos del TRPV1, por lo que es posible que los mohos desempeñen un papel importante en la SQM en muchos casos.

✓ Otros químicos

Los sensibilizadores químicos, como el diisocianato de tolueno (TDI) y el eugenol que producen sensibilidad local a una amplia gama de sustancias químicas, son conocidos agonistas TRPV1. Los pacientes con SQM a menudo manifiestan sensibilidad al cloro gaseoso de las piscinas o del agua potable, el cloro actúa como un agonista del TRPV1 *in vivo* (*Morris et al., 2005*), produciendo una respuesta irritante.

La estimulación del TRPV1 produce inflamación neurogénica y también enfermedad reactiva de las vías a menudo denominada síndrome de disfunción reactiva de las vías respiratorias (RADS en inglés), una forma de asma que muestra reacción a un espectro amplio de sustancias químicas similares o idénticas a las implicadas en la SQM. Tanto el RADS como la inflamación neurogénica suelen ser aspectos de los casos de SQM (*Meggs, 1994; Meggs, 1997*).

Otros autores (*Johansson et al., 2002; Millqvist, 2000; Ternesten-Hasse'us et al., 2002; Millqvist et al., 2005; Millqvist et al., 2008,*) demuestran que los pacientes con SQM son hipersensibles a la capsaicina, el clásico agonista del TRPV1, apoyando una vez más la influencia del papel del TRPV1 en la SQM

Otros tres iniciadores aparentes de casos de SQM son el monóxido de carbono, sulfuro de hidrógeno y mercurio.

✓ Monóxido de carbono, CO

Se ha informado que el monóxido de carbono produce este aumento de la actividad NMDA y los antagonistas NMDA bloquean o disminuyen la respuesta tóxica a la exposición al monóxido de carbono. (*Thom et al., 2004; Liu and Fechter, 1995; Penney and Chem, 1996; Ishimaru et al., 1992*)

- ✓ Sulfuro de hidrógeno, (H₂S)

El sulfuro de hidrógeno también puede producir un aumento de la actividad NMDA y de nuevo sus efectos tóxicos se reducen con antagonistas del NMDA. (*Cheung et al., 2007; Qu et al., 2008; Kamoun, 2004*)

- ✓ Mercurio

El mercurio actuando a través de su producto metabólico metilmercurio, también actúa para producir aumentos de la actividad NMDA, y de nuevo la toxicidad del metilmercurio se reduce con antagonistas del NMDA. (*Juarez et al., 2005; Allen et al., 2002; Faro et al., 2002; Miyamoto et al., 2001; Zhang et al., 2003; Rossi et al., 1997*). El metilmercurio actúa para producir esa mayor actividad NMDA, al menos en parte, al disminuir el transporte del glutamato, el más importante agonista fisiológico del NMDA. (*Juarez et al., 2005; Allen et al., 2002*).

Figura 4:

Ruta de acción de pesticidas y solventes orgánicos. Cada clase de químico implicado en la iniciación de los casos de SQM puede actuar en distintas rutas para generar un aumento de la actividad NMDA, como se ve en la figura. Cada flecha representa un mecanismo por el que un parámetro estimula a otro. Algunas interacciones inhibitorias (negativo) también se han indicado. Tanto los tóxicos organofosforados/carbamatos como los pesticidas organoclorados tienen interacciones negativas dobles. Estas interacciones negativas, juntas con las flechas en la figura, indican que cada una de las cuatro clases de compuestos, actúan a lo largo de una de estas rutas, conduciendo a un aumento en la actividad NMDA.

Capítulo 92. MCS. Toxicological questions and mechanisms. General and Applied Toxicology.

Multiple Chemical Sensitivity: Toxicological Questions and Mechanisms

Pesticide and organic solvent action in MCS

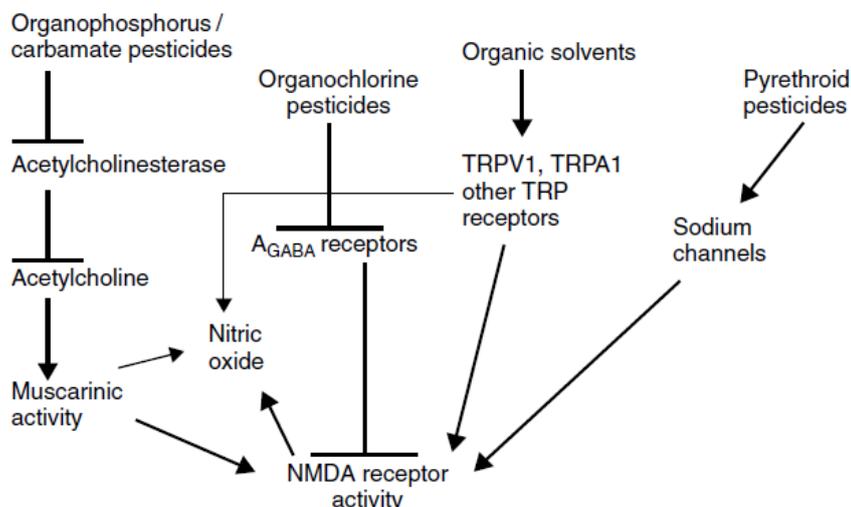


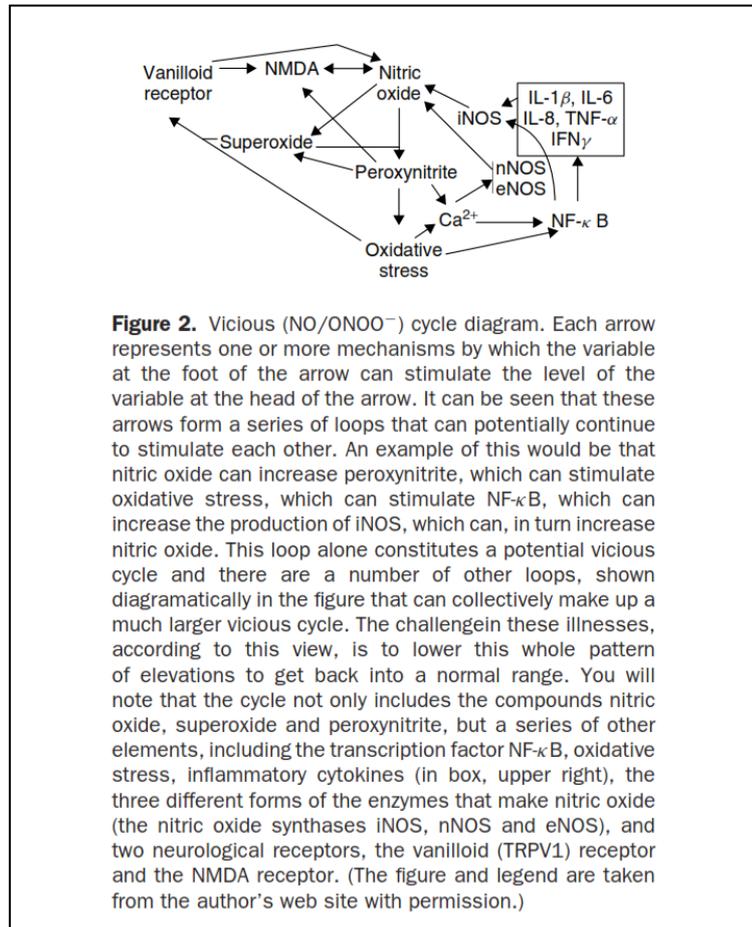
Figure 1. Pathways for action of pesticides and organic solvents. Each chemical class implicated in the initiation of cases of MCS can act along a distinct pathway to generate increases in NMDA activity, as shown in the figure. Each arrow represents a mechanism by which one parameter stimulates another. Some inhibitory (negative) interactions are also indicated. Both the organophosphorus/carbamate toxicants and the organochlorine pesticides have double-negative interactions. Such negative interactions, together with the arrows in the figure, indicate that each of the four classes of compounds acts along one of these pathways, leading to an increase in NMDA activity

Como consecuencia de la activación de los receptores NMDA, aumenta el nivel del **Óxido nítrico (NO)** lo cual conduce a que se ponga en funcionamiento el **ciclo NO/ONOO**, en donde el **NO** reacciona con el **ión Superóxido** que se genera principalmente en la mitocondria en pequeñas cantidades, como parte de la síntesis normal del Adenosín Trifosfato (ATP), la principal molécula de energía en el cuerpo. El NO y el Superóxido se unen para formar el **Peroxinitrito (ONOO⁻)**, una molécula fuertemente oxidante. Esto, por tanto, genera estrés oxidativo, que es una de las características principales de la SQM y de todos los síndromes que se solapan con ella.

El estrés oxidativo activa el **factor de transcripción genética NFκB**, aumentando la actividad de enzima **Óxido Nítrico Sintasa (i NOS)** y los niveles de citoquinas inflamatorias (como, por ejemplo: **interleukina 6, IL-6**) que también estimula la **i NOS**. Al mismo tiempo, el **ion calcio (Ca²⁺)** se libera desde los almacenamientos intracelulares, pasando al interior de la célula, produciendo apoptosis celular y estimulando la actividad de la enzima **Óxido Nítrico Sintasa Neuronal (n NOS)** y la **Óxido Nítrico Sintasa Endotelial (e NOS)**. El estrés oxidativo y el superóxido además estimulan los **receptores vaniloides, TRPV1**, que son quimiorreceptores que se encuentran en las fibras del nervio C. El receptor vaniloide y el NO evocan la estimulación de la excitación de los receptores NMDA del glutamato, completando así el ciclo. Estos ciclos interactivos de retroalimentación positiva son ciclos bioquímicos viciosos y destructivos. Su

comprensión permite tener una visión más completa de la enfermedad y explica los signos y síntomas de todos los síndromes que se superponen a la SQM.

Figura 5: Ciclo NO/ONOO⁻ .Fuente: MCS: *Toxicological questions and mechanisms*.



En trabajos posteriores del mismo autor, se aumenta hasta 11 grupos de familias de químicos que producen de forma indirecta activación de los receptores NMDA.

La experimentación en modelos animales confirma la relación entre la SQM y la excesiva actividad NMDA. Se ha observado que el antagonista de este receptor, el dextrometorfano, disminuye la reacción a sustancias químicas en pacientes con SQM.

En estudios de polimorfismos genéticos se ha visto que en el gen CCK-B, el alelo del gen que actúan indirectamente para producir un aumento de la actividad NMDA está asociado con un aumento de la prevalencia de SQM, *Binkley et al., 2001*.

Bell y otros científicos que han propuesto que el modelo de sensibilización neural es clave en personas con SQM, sugieren que el probable mecanismo para tal sensibilización es la llamada **Potenciación a largo plazo (LTP)**. El mecanismo LTP **conlleva un aumento**

de la actividad NMDA. También se ha visto en muchos modelos animales de SQM que la excesiva actividad NMDA juega un papel importante en esta enfermedad.

Conclusiones: (Pall 2009)

El ciclo NO/ONOO- está basado en cinco principios:

- ✓ Los factores que inician los casos de enfermedades multisistémicas actúan aumentando la síntesis de NO y los niveles consiguientes de ONOO- y/o otros elementos del ciclo.
- ✓ La iniciación se convierte en una **enfermedad crónica** debido a que las reacciones que se producen en el ciclo se mantienen, por lo que de forma crónica los distintos elementos del ciclo como son NO, ONOO- y otros estarán elevados.
- ✓ Los síntomas y signos de esta enfermedad se generan por los elevados niveles de NO y/o otras importantes consecuencias del mecanismo propuesto como son los elevados niveles de ONOO, NO, citoquinas inflamatorias, estrés oxidativo, elevados receptores NMDA, TRPV1 y otros aspectos del ciclo. Lo que pone de manifiesto la activación inmune y caracteriza los **procesos inflamatorios, oxidativos y degenerativos** que se dan en esta enfermedad.
- ✓ Debido a los componentes implicados, el NO, el superóxido y ONOO- tienen distancias de difusión bastante limitadas en los tejidos biológicos y debido a que el mecanismo involucrado en el ciclo actúa a nivel de células individuales, **los mecanismos fundamentales son locales**. Esta naturaleza local implica que podemos tener variación en el tejido impactado y éste ser diferente de un afectado a otro, esto explica la variación de síntomas de un individuo a otro. **Esto no quiere decir que no haya efectos sistémicos, sino que además hay efectos locales.**
- ✓ La terapia tiene que tener por objetivo regular a la baja la bioquímica del ciclo NO/ONOO. Es decir, ha de enfocarse en disminuir la causa de la enfermedad, no solo en tratar los síntomas.

Pall 2009 (Cap. 92: MCS. *Toxicological questions and mechanisms*, de la enciclopedia *General and Applied Toxicology*), de donde se ha tomado toda esta sección, indica que mientras que es el ciclo NO/ONOO- da explicaciones completas para las enfermedades de fibromialgia, FM, y Síndrome de Fátiga Crónica, SFC, y otras enfermedades bien establecidas, por sí solo no produce una explicación completa de

las complejidades de la SQM. Solo cuando se fusiona con un modelo previo de sensibilización neuronal, se da una explicación mucho más compleja.

La fusión de ambos modelos (sensibilización neuronal e inflamación neurogénica y ciclo NO/ONOO-) explica los principales aspectos más desafiantes de la enfermedad, como su cronicidad, diversidad de efectos e implicación de muchos sistemas corporales, dado que los tejidos impactados pueden ser diversos.

El modelo de Sensibilización Neuronal propuesto por Bell (Bell (Bell *et al.*, 1992; Bell *et al.*, 1999 *a*; Bell *et al.*, 2001 *a*) y otros científicos (Antelman 1999; Rossi 1996; Friedman 1994; Sorg and Prasad 1997) propone que los químicos actúan aumentando la sensibilización neuronal en el cerebro, particularmente en el sistema límbico, de esta forma los tóxicos aumentarían la actividad de la sinapsis en las regiones grandes del cerebro, y podría dar una explicación al mecanismo básico de la SQM.

La interpretación de la sensibilización neuronal de la SQM nunca generó explicaciones de cómo actuarían varias clases de químicos o de cómo se aumenta hasta en cerca de 1000 veces la sensibilidad química, ni las similitudes con el síndrome de Fatiga crónica, SFC, y enfermedades relacionadas. Si que proporciona un marco para la explicación de la naturaleza crónica de la sensibilidad química, por cambios a largo plazo en la sensibilidad sináptica.

El mecanismo de **LTP** (potenciación a largo plazo, visto anteriormente) interviene en el fortalecimiento de las interacciones sinápticas en el proceso de aprendizaje. En el proceso de sensibilización neuronal, los cambios en cada sinapsis implican cambios tanto en las neuronas presinápticas como postsinápticas.

Se sabe que la LTP implica, como elementos clave de un complejo mecanismo global activado en la neurona postsináptica, varios elementos del ciclo NO/ONOO-, en particular la actividad NMDA, el NO y el calcio intracelular. El superóxido, otro elemento del ciclo también desempeña un papel, aunque complejo. El aumento de la actividad NMDA en la neurona postsináptica juega un papel, al igual que los aumentos del calcio intracelular y del NO producidos por dicha estimulación NMDA de la neurona postsináptica, que actúa como lo que se denomina un mensajero retrógrado, que se difunde de vuelta a la neurona presináptica y la hace más activa en la liberación de neurotransmisores, incluida la liberación de glutamato, el principal agonista fisiológico de los receptores NMDA. La LTP no sólo implica un aumento liberación de glutamato, sino también cambios en la neurona postsináptica, que hacen que sus sinapsis sean más sensibles a la estimulación.

Hay que señalar que existe una sorprendente convergencia entre el papel demostrado de cada una de las sustancias químicas implicadas en el SQM, que producen aumento de la actividad NMDA, y el papel esencial de los receptores NMDA en la LTP. Esta convergencia proporciona por lo tanto, y por primera vez una explicación para este patrón, se espera que los químicos que producen un aumento en la actividad NMDA produzcan una regulación al alza del mecanismo LTP.

Mientras que el papel normal y altamente selectivo de la LTP en el aprendizaje y la memoria no implicará ninguna elevación sustancial del ciclo NO/ONOO-, una estimulación masiva de la actividad NMDA sobre regiones sustanciales del cerebro, producida por la exposición química, implicará una elevación sustancial del ciclo NO/ONOO-.

Las conclusiones a las que ha llegado este autor se han obtenido por el estudio y la interrelación de numerosos principios científicos bien asentados y demostrados cuyos autores se citan con gran rigor en esta obra (Pall 2009). Muchos de los mecanismos de actuación propuestos han sido contrastados en experimentación con modelos animales en SQM. El autor de esta publicación (revisada, como se ha dicho anteriormente por otros tres toxicólogos, para que no se incurriera en errores metodológicos) reconoce la necesidad de seguir investigando en este sentido. Reconociendo textualmente el “...el nivel extraordinariamente bajo de apoyo a la investigación que ha estado disponible para los estudios de MCS”.

METABOLISMO DE TOXICOS

El hígado es el principal pero no el único órgano del metabolismo y es crucial para la eliminación de compuestos tanto exógenos como endógenos, y por tanto de los xenobióticos del cuerpo. Los procesos metabólicos han sido ampliamente estudiados y conllevan una serie de reacciones químicas bien definidas. La comprensión y el estudio de la fase I y II del metabolismo de moléculas endógenas y exógenas es de particular importancia, muy especialmente para comprender la importancia de la desintoxicación en los afectados de SQM.

La fase 1 está formada por una gran familia de encimas, como mono-oxigenasas y enzimas del citocromo P-450 que introducen átomos de oxígeno en compuestos orgánicos que son ampliamente solubles en lípidos, creando intermedios altamente reactivos. En la fase II, estos compuestos intermedios se conjugan con una variedad de moléculas para generar productos solubles en agua que pueden ser excretados por la orina, en una fase III posterior, se produce la excreción de compuestos lipídicos en las heces. Las enzimas CYP humanas ocupan un papel clave en la excreción de muchos compuestos endógenos fundamentales, y han sido estudiados ampliamente por su relación con el metabolismo de los fármacos y compuestos carcinogénicos.

Hay fundamentalmente seis rutas de conjugación en la fase II:

- Conjugación Glutathion
- Conjugación Aminoácido
- Metilación
- Sulfatación
- Acetilación

- Glucuronidación.

El CYP humano tiene un papel importante en la transformación de muchos compuestos endógenos, pero ha sido más estudiado por su relación con el metabolismo de ciertos fármacos y compuestos carcinogénicos (por ejemplo, los Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos, PAHs).

El metabolismo y la eliminación de xenobióticos se han convertido en un área de estudio importante dentro de la toxicología. Los CYP450s están implicados en el metabolismo de alrededor del 75 por ciento de los medicamentos y xenobióticos y están presentes en muchas áreas importantes del cuerpo, incluyendo las membranas mitocondriales, la barrera hematoencefálica, tracto gastrointestinal e hígado.

Muchos de los xenobióticos que se encuentran ampliamente distribuidos en el medio ambiente son PAHs. El metabolismo de la fase I transforma los PAHs en compuestos muy reactivos como son los epóxidos, que a su vez se conjugan en la fase II en compuestos polares, que pueden ser excretados por la orina. Si el proceso de fase I no se realiza adecuadamente y no se conjugan con la fase II, entonces se forman **especies de oxígeno reactivas (ROS)**, que son muy destructivas y llevan a producir daño oxidativo, lo cual puede causar daño en los distintos tejidos, que es una característica de todas las enfermedades multisistémicas como la SQM, FM, SFC, EHS.

Por tanto, hay que resaltar la importancia de que el ratio al que la fase I produce los intermedios activados tiene que estar equilibrado o ser menor que el ratio al cual la fase II conjugue y excrete las toxinas en la orina vía los riñones, o por la bilis y heces vía intestino, y por el sudor. Como se ha dicho, si la fase I es más rápida que la fase II, se producen metabolitos intermedios activos más tóxicos que los originales y muy destructivos.

Muchos fármacos son inhibidores de la enzima P-450, lo cual puede resultar en una acumulación de medicación y químicos externos (xenobióticos) que aumenta los efectos secundarios y la toxicidad de los mismos. Ejemplos de fármacos inhibidores: cimetidina, ciprofloxacina, diltiazem, erytromicina, ketoconazol, verapamil, y un número selectivo de inhibidores de recaptación de la serotonina (SSRI).

Para una comprensión más profunda de estos aspectos se recomienda la lectura de los libros:

Jakoby WB, Enzymatic Basis of Detoxification. Vol 1 Academic Press. 1980. Este libro explica en detalle explica detalladamente el mecanismo catalítico y la expresión fisiológica de las enzimas que están implicadas en la detoxificación, fase 1 y fase 2 incluyendo la acción de las enzimas alcohol deshidrogenasa, aldehído oxidasa, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y monoaminoxidasa así como la acción del citocromo

P-450. El libro explora el metabolismo de los xenobioticos y qué hacen las enzimas específicas.

Jakoby WB, *Enzymatic Basis of Detoxification. Vol. 2*, Academic Press, New York (1980). Este volumen detalla la bioquímica de todas las rutas de la conjugación.

Desnutrición y alta carga tóxica corporal

Hay que tener en cuenta que para que se produzcan todas estas reacciones bioquímicas que se han indicado someramente, el organismo necesita disponer de las enzimas adecuadas que catalizan cada una de las reacciones, así como de los nutrientes que actúan como coenzimas, asistiendo en cada uno de estos procesos. Hay autores que han mostrado el bajo estado nutricional que tienen los afectados de SQM y patologías relacionadas, ver *Jacoby, 1980, Ross et al., 1989, Rea 1986, Cox et al., 1991, Romano et al., 1994, Rogers 1990*. Por tanto, al no disponer de una reserva nutricional adecuada, los cofactores no están disponibles para asistir en estas reacciones, como consecuencia se produce una incapacidad de desintoxicar correctamente produciendo una acumulación de tóxicos, y aumentando lo que se conoce como **carga tóxica corporal**, acumulando más toxicidad en el organismo y haciéndolos más vulnerables al impacto de los químicos tóxicos en el cuerpo, pues queda alterada la capacidad de regulación homeostática.

Otros estudios han relacionado la alta carga tóxica corporal con la enfermedad de Sensibilidad Química (SQ), y enfermedades relacionadas, como se muestra en *Rea 1987*, que confirma la existencia de una alta concentración de compuestos orgánicos hidrocarburos que es mayor en personas con SQ, o en *Pan et al., 1987/88* donde se encuentra una alta concentración de hidrocarburos solventes alifáticos entre los afectados. En *Rea 1986*, se muestra la existencia de una alta concentración de Pesticidas Organoclorados y Solventes clorados en la sangre de personas con SQ.

En *Ziem 1999*, la autora señala que la lesión tóxica por la exposición reiterada a disolventes, pesticidas, fragancias, etc, puede causar deterioro de los sistemas inmunológico, endocrino y nervioso, problemas del metabolismo de desintoxicación, energía y neurotransmisores, deficiencias en proteínas, minerales y nutrientes y cambios gastrointestinales como la candida, parásitos, reducción de la función de la enzima pancreática, intolerancia al gluten, reducción de IgA secretora, insuficiencia suprarrenal.

En *Carrasco NJ 2009*, el autor muestra como la desnutrición y la toxicidad ambiental están influyendo en la enfermedad de las últimas generaciones, llegando incluso a afirmar que esta generación venidera puede ser la primera en la que los niños estén más

enfermos que sus padres, ya que a la edad de 7 años se están presentando actualmente procesos de enfermedad avanzada anteriormente solo vista en adultos.

Además hay que tener en cuenta que los afectados de SQM portan polimorfismos genéticos que hacen que la desintoxicación no se produzca de forma tan eficiente como en el resto de la población. Esto puede explicar por qué las personas no reaccionan igual ante la misma exposición química.

Para una mejor comprensión de todos estos factores se recomienda la lectura de los siguientes libros:

Rea, William J.: Chemical Sensitivity, Volume 1, Lewis Publishers, Boca Raton, Florida, 1992.

Rea, William J.: Chemical Sensitivity, Volume 3, Lewis Publishers, Boca Raton, Florida, 1996.

Rea, William J.: Chemical Sensitivity, Volume 4, Lewis Publishers, Boca Raton, Florida, 1997.

GENÉTICA

Marshal et al., 2011 afirma que se han encontrado polimorfismos genéticos en personas con SQM en comparación con grupos control que parecen indicar que estas personas tienen mayor dificultad que la mayoría de la población en la metabolización y excreción de los químicos comunes en el medio ambiente y fármacos. La ciencia de la epigenética y de cómo los estímulos ambientales influyen encendiendo o apagando la expresión de enzimas metabólicas a pesar de ser relativamente reciente, está evolucionando muy rápidamente.

En *Genuis, 2008* se afirma: *“Just as a loaded gun needs to be triggered to unload destruction, epigenetic research confirms that disease is often the result of vulnerable genes being triggered by specific determinants. Mounting evidence suggests that without activation, some disease processes will not develop, and removal of the initiating trigger may allow developing illness to abate or subside.”*

(Traducción: *Al igual que un arma cargada debe activarse para causar la destrucción, la investigación epigenética confirma que la enfermedad es a menudo el resultado de genes vulnerables activados por determinantes específicos. La evidencia acumulada sugiere que sin la activación, algunos procesos de la enfermedad no se desarrollarán, y la eliminación del desencadenante iniciador puede permitir que la enfermedad en desarrollo disminuya o subsista”.*

En un estudio italiano de *De Luca et al., 2010*, se comparaba a los pacientes diagnosticados de SQM o los que sospechaban que tenían SQM con controles sanos, y aunque no se observó que algunos genes analizados fueran diferentes en la población

combinada “caso”, si se encontró que varias enzimas metabolizantes sí lo eran. Los autores de este estudio concluyeron: ***“Los patrones redox y de citoquinas alterados sugieren una inhibición de la expresión/ actividad de las enzimas metabolizantes y antioxidantes en la SQM. Deben considerarse en la definición biológica y diagnóstico de SQM los parámetros metabólicos que indican la aceleración de la oxidación de los lípidos, el aumento de la producción de óxido nítrico y el agotamiento del glutatión en combinación con el aumento de citoquinas inflamatorias en plasma”***

Pall 2009 muestra que hay estudios genéticos sobre la mayor susceptibilidad o propensión a padecer SQM. Se nombran tres estudios en los que los químicos juegan un papel causal en la iniciación de los casos de SQM.

En el primer estudio es el de *Haley et al. 1999*, los veteranos de la guerra del Golfo incluyendo aquellos que sufrieron SQM, también sufrieron de enfermedades relacionadas como FM o SFC. Los veteranos de la guerra del Golfo fueron sometidos a más de una docena de estresores que pudieron tener un papel significativo en el inicio de la enfermedad, como la exposición a tóxicos organofosforados, (sarín, ciclosarín). Lo que *Haley et al. 1999* informaron es que aquellos veteranos que portaban una forma del gen para el PON1 que los hacía menos capaces de metabolizar estos neurotóxicos serán más susceptibles a desarrollar síntomas neurológicos. Esto proporciona evidencia sustancial de que los gases sarín/ciclosarín jugaron un papel crucial en el desarrollo de la enfermedad en aquellos cuya enzima codificada por el gen PON1 tenía menor actividad, lo que los hacía menos capaces de desintoxicar los tóxicos y más propensos a padecer la enfermedad. Respecto del gen PON1, *Mackness et al., 2003* también informaron de que entre los granjeros que usaban organofosforados para el lavado de las ovejas, padecían enfermedades crónicas aquellos cuyo alelo para el PON1 producía un menor metabolismo del pesticida, comparado con los granjeros que reportaban mejor salud.

El segundo y el tercer estudio están realizados sobre población civil con SQM, comparándolos con grupos control. Uno fue el estudio de Canadá por *McKeown-Eyssen et al., 2004*, y el segundo fue el estudio Alemán de *Schnakenberg et al., 2007*.

Ambos estudios mostraban que los tres polimorfismos genéticos distintos implicados en el metabolismo de químicos que a la vez estaban implicados en la iniciación de casos de SQM, tenían una influencia estadísticamente significativa sobre la susceptibilidad. En el estudio *Schnakenberg et al., 2007*, hubo un muy alto nivel de significación estadística para cada uno de estos tres genes, por lo que la probabilidad de obtener estos resultados por casualidad si no hay verdadera correlación es menor de 1 en 10¹¹. En *McKeown-Eyssen et al., 2004* se mostró un aumento de 18 veces de riesgo de padecer SQM cuando se dieron interacciones entre las enzimas metabolizadoras de CYP2D6 y NAT2.

Pall 2009 concluye: De los tres grandes estudios realizados sobre este tema: *Haley et al. 1999*, *McKeown-Eyssen et al., 2004*, *Schnakenberg et al., 2007*, se puede obtener un patrón de evidencia que muestra que los genes que metabolizan los químicos implicados en la iniciación de la SQM, tienen influencia en la susceptibilidad para desarrollar MCS. Estos resultados apoyan la inferencia de que los químicos actúan como tóxicos causantes de muchos casos de SQM, y que estos químicos deben de estar en su forma tóxica para actuar. Por tanto, alelos de genes polimórficos que o bien aumentan o bien disminuyen el metabolismo de los químicos, influenciarán la susceptibilidad a padecer SQM.

Figura 7: Polimorfismos genéticos que influyen en la susceptibilidad de SQM. Fuente: *MCS: Toxicological Questions and Mechanisms*.

Table 1. Genetic polymorphisms influencing MCS susceptibility

Gene	Study	Function—chemical metabolism	Comments
PON1	H, M	Detoxification of organophosphorus toxicants	—
CYP2D6	M	Hydroxylation of hydrophobic compounds	Hydroxylation of compounds without hydrogen binding group may be expected to lead to greater activity as a TRPV1 agonist
NAT2	M, S	Acetylation	May produce more or less activity depending on the specific compound involved
GSTM1	S	Provide reduced glutathione for conjugation	Should increase detoxification and excretion
GSTT1	S	Glutathione conjugation	Should increase detoxification and excretion
GSTP1	S	Glutathione conjugation	Should increase detoxification and excretion; only statistically significant role was in conjunction with specific alleles of other genes

H, Haley et al. (1999); M, McKeown-Eyssen et al. (2004); S, Schnakenberg et al. (2007).

En *Hooper 2011* se indica que el estudio de los genes que portan las personas con SQM es muy importante. En la literatura científica la importancia de las variaciones genéticas en la metabolización de fármacos y xenobióticos fueron reconocidas a principios del siglo XXI. Ver *Nebert DW 2000*, *Ma MK, et al., 2000*

“La predisposición genética subyacente de cada paciente reflejará combinaciones de fenotipos de metabolizadores lentos o pobres o fenotipos de metabolizadores rápidos o extensos. Si estas enzimas participan en la misma vía metabólica para cualquier fármaco o agente ambiental dado, tal variabilidad genética podría ser sinérgica y conducir hasta diferencias de 30 o 40 veces en la activación o degradación de moléculas. El resultado final puede ser de grandes diferencias interindividuales en el riesgo de toxicidad ambiental.” *Cory-Slechta et al., 2008*

En *Wiesmuller et al., 2008* no se encontró ningún vínculo con algunas frecuencias alélicas, pero se consideró solo NAT1, NAT2, PON1 y PON2. *Hooper 2011* dice al respecto que no se consideraron los genes CYP2D6 o GST, por tanto debido a la gran cantidad de

variantes genéticas de las muchas enzimas involucradas en el metabolismo xenobiótico, el área de estudio es compleja pero urgente ya que será muy fructífera para comprender las variaciones generalizadas en la SQM.

En *Cui et al. 2013* se concluye que personas con sensibilidad química alta presentaron mayor asociación con polimorfismos SOD2.

Caccamo et al. 2013 estudió los polimorfismos genéticos asociados a las enzimas metabolizadoras de la fase I y II, las frecuencias de los polimorfismos genéticos para las enzimas metabolizadoras en el P450 (CYP) y por primera vez la frecuencia del receptor de xenobióticos Arylhydrocarbon (AHR), en las tres cohortes utilizadas para el estudio. Se encontró una frecuencia significativamente mayor de polimorfismos CYP2C9 * 2, CYP2C9 * 3, CYP2C19 * 2, CYP2D6 * 4 y CYP2D6 * 41 en pacientes en comparación con los controles. Esto confirma que estas variantes genéticas representan un factor de riesgo genético para las enfermedades relacionadas con las Sensibilidades Ambientales.

Por tanto, es importante considerar el factor de la presencia de polimorfismos genéticos en aquellos genes implicados en la bioquímica o transformación de moléculas que interviene en procesos fundamentales para la detoxificación y desintoxicación.

CONCLUSIÓN:

Como se puede ver, todas las bases fisiológicas/bioquímicas expuestas en este apartado, junto con otras propuestas en la literatura científica no entran en contradicción, sino que son distintas piezas de un mismo puzzle que han de juntarse para una completa comprensión de la enfermedad.

5) DIAGNÓSTICO

El diagnóstico en la SQM, se encuentra bien recogido en España en el Documento de Consenso del Ministerio de Sanidad del año 2011 y el documento de Actualización de la Evidencia Científica sobre SQM de 2015.

Un buen resumen de este aspecto se recoge en la parte III: *Conclusiones y Recomendaciones Consensuadas por el Grupo Redactor*, (página 57 del primer documento), en el que se indica de forma clara y sintética cuál es la definición de caso, criterios diagnósticos, etiopatogenia, anamnesis, exploración física y pruebas complementarias, y cita además ciertos cuestionarios que sirven de apoyo para el diagnóstico de la SQM. En esta sección también se hace especial hincapié en la evitación de las sustancias desencadenantes para evitar los síntomas como única herramienta conocida, al mismo tiempo que propone un algoritmo de atención sanitaria.

El diagnóstico de la SQM es un diagnóstico clínico, basado en la presencia de síntomas y signos. Para ello “se requiere” la realización de una buena anamnesis con una historia

clínica detallada así como con una historia de exposición ambiental, no solo en el ámbito laboral, sino también exposición ambiental en el ámbito doméstico, hobbies, etc.

El cuestionario QEESI es la herramienta más usada de diagnóstico en la literatura científica y validada por los clínicos. Esta herramienta permite hacer una graduación de la severidad de los síntomas. El test QEESI demostró una sensibilidad del 92% y una especificidad del 95% en la discriminación de personas químicamente sensibles y la población común.

Respecto a las pruebas complementarias que pueden realizarse para valorar el estado del general del paciente, el Documento de Consenso español propone algunas de ellas, en esta sección expondremos algunas de las que la literatura científica se hace eco:

Es importante incidir en que la enfermedad de SQM, no tiene ningún biomarcador patognomónico. Es decir no existe ninguna prueba específica que confirme o excluya la enfermedad.

A continuación se expondrán algunas **pruebas complementarias orientativas**, sugeridas en distintos artículos que pueden realizarse para ayudar en la valoración del estado general del paciente en relación a la enfermedad que padece.

El *Documento de Consenso, Ministerio de Sanidad 2011* dice:

“Realizar una buena exploración física, en relación con los síntomas que padece, con atención a la observación de signos, si los hubiera: eritema, ronquera, trastornos del habla, atención, distensión o aumento del perímetro abdominal, taquicardia, arritmia, taquipnea, hiperactividad motora, descoordinación motora, bradispsiquia, vulvovaginitis, asterixis.”

“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)”

El grupo de trabajo francés (*Belpome et al., 2015, Belpomme e Irigaray 2020, 2022*), propone en sus estudios las siguientes pruebas:

- Histamina, como arcador de la inflamación.
- 6-OHMS, como marcador del insomnio crónico.
- HSP27 y HSP70, como marcadores del estrés celular.
- Anticuerpos anti-PO de la mielina, como marcador autoinmune.
- Eco-Doppler Cerebral Pulsado, para medir el flujo sanguíneo cerebral.
- Nitrotirosina, como marcador del estrés oxidativo (ONOO⁻).
- PCR-hs (proteína C reactiva hipersensible).

Los trabajos de *Belpomme* llegan a la conclusión de que los afectados de SQM (y también los afectados de EHS) comparten mecanismos comunes en la enfermedad como son:

Un bajo grado de inflamación por lo que los afectados tienen hiperhistaminemia, respuesta autoinmune, presencia de estrés oxidativo y nitrosativo. También han encontrado que la relación 6-hidroximelatonina (6-OHMS)/creatinina en orina de 24 horas era normal o estaba significativamente disminuida en un alto número de afectados. Se ha visto en afectados hipoperfusión en el área capsulotalámica al medir el flujo sanguíneo cerebral en los lóbulos temporales con tomosfigmografía computarizada por ultrasonido cerebral pulsado en afectados de SQM y también de EHS (Electrohipersensibilidad).

Otros médicos clínicos han recomendado:

- Test de perfil de ATP: medición de ubiquinona, citocromos, etc... para valorar la afectación mitocondrial.
- Pruebas de esfuerzo, para medir la limitación funcional, pueden ser orientativas.
- NIRS: Nearinfrared spectroscopy. Mujeres expuestas a organofosforados presentan una liberación de oxígeno alterada después del ejercicio. (*Verdaguer-Codina, Valls- Llobet, Pujol Amat 2004*).
- Pruebas de autoinmunidad, como por ejemplo: anticuerpos para descartar tiroiditis Hashimoto, etc.
- SPECT cerebral para valorar disfunción cerebral u otras pruebas como PET, EEG. Con respecto a las pruebas de imagen, se proponen por los hallazgos de la presencia de disfunción cerebral que puede reflejarse en las mismas. Pero hay que considerar que en los afectados en grado moderado o severo, estas pruebas pueden afectar severamente a su salud. También hay que considerar el hecho de que no son marcadores definitivos.
- Valoración de procesos inflamatorios crónicos subyacentes, evaluándolo mediante el factor de riesgo inflamatorio con examen de polimorfismos genéticos en relación a IL1-alfa, IL1-beta, TNF α , y receptor de IL1RA. Se evalúa el factor de riesgo de 0 a 5.
- Valoración de todas aquellas enzimas que están vinculadas con la capacidad de eliminación de sustancias tóxicas y cancerígenas: la SOD, dependiente del Mg, la SOD dependiente del cobre y del zinc, la glutatión peroxidasa y transferasa, catalasa...
- Valorar la presencia de fenómenos alérgicos: pruebas LTT (pruebas de transformación de linfocitos, test melisa y test de sensibilidades).
- Valorar la presencia de mercurio y de otros metales pesados, en sangre (plasmático, intraeritrocitario), pelo y orina. Esta valoración es muy importante

si ha habido exposición laboral, se tienen o han tenido amalgamas de mercurio o alta ingesta de pescado.

- Muchos fenómenos inflamatorios y tóxicos son debidos a sustancias medibles en los propios fluidos y tejidos biológicos, mediante análisis de sangre, orina y cabello, así como en biopsia grasa, pudiendo identificarse presencia de disolventes, pesticidas, metales pesados, PAHs, compuestos orgánicos persistentes. No siempre es fácil detectar la presencia de estas sustancias. Es sabido que tales sustancias pueden determinar las enfermedades inflamatorias. (Rea, W. J. 1997 *Chemical Sensitivity: Tools of Diagnosis and Methods of Treatment*, Vol. 4, Lewis Publishers, Boca Raton.)
- Valorar si los afectados son portadores de implantes dentales, u otros tipos de prótesis, y si existen fenómenos reactivos de tipo inflamatorio, no en un sentido alérgico, sino con una base tóxica directa. Ejemplo: El test de provocación con titanio nos permite comprobar si existe reactividad, se ponen en contacto los linfocitos del paciente con micropartículas de titanio y se miden la producción de citoquinas inflamatorias producidas por los linfocitos. Para otros tipos de metales se pueden realizar Test Melisa con distintos perfiles, en función de los metales de prótesis e implantes. Rea, W. J. 1997 *Chemical Sensitivity: Tools of Diagnosis and Methods of Treatment*, Vol. 4, Lewis Publishers, Boca Raton.
- Otro elemento causal importante pueden ser los hongos, que producen millones de toxinas que pueden causar inflamación y otros síntomas. Es importante medición de hongos en la vivienda o trabajo.

A continuación, exponemos en este apartado las aportaciones del Documento de Consenso Italiano 2021 (Damiani et al., 2021) que tras la historia clínica e historia de exposición ambiental recomienda:

- Prescribir en una primera consulta estos análisis:

1. Electroforesis de proteínas séricas;
2. Suero de ferritina;
3. Suero de sodio (Na), magnesio (Mg), zinc (Zn);
4. Suero de creatina fosfoquinasa (CPK);
5. Colinesterasa en suero/plasma/eritrocitos;
6. Velocidad de sedimentación globular (VSG);
7. Proteína C reactiva (PCR) en suero;
8. Suero de inmunoglobulina E (IgE total);
9. Suero del receptor de interleucina 2 (sIL2r);
10. Cortisol sérico basal;

11. Prueba de activación de basófilos en productos químicos conocidos por sus reacciones adversas.

- También *Pruebas de cribado*: test Inventario Breve de Exposición y Sensibilidad Ambiental (BREESI), y el (QEESI©) Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory con fines de diagnóstico para mantener la comparabilidad internacional y una precisión adecuada.

Deben excluirse otras enfermedades sistémicas que pueden cumplir los criterios de *Lacour 2005* como porfiria y macrocitosis.

- Posteriormente propone otras evaluaciones especializadas en pacientes con SQM:

a) Evaluación alergológica/dermatológica (Nivel I):

1. Dosis de inmunoglobulina E (IgE) total y, sólo en caso de sospecha clínica ensayos de IgE específicos o recombinantes (Immuno Solid-Phase Allergen Chip (ISAC®) y pruebas de alergia múltiple in vitro (es decir, Allergy Explorer-ALEX® y ALEX2®)).
2. Las pruebas de parche se consideran una segunda opción, ya que pueden causar brotes de SQM a los pacientes.
3. La prueba de transformación de linfocitos (LTT) es óptima sólo para probar las alergias a los metales y tiene validez médico-legal de aprobación sólo para las alergias a los metales.

b) Evaluación de Otorrinolaringología (ORL) (Nivel I)

1. Endoscopia de las vías respiratorias superiores [11,60-66];
2. Olfatometría con pruebas de bastones "Sniffin' Stick" (umbral, discriminación e identificación de olores) y cuestionarios relacionados con el olfato.
3. Evaluación otoneurológica (audiometría de tonos puros y examen de impedancia respuesta auditiva del tronco encefálico y otoemisiones acústicas, cuestionarios sobre hiperacusia y mareos, examen posturográfico).
4. Tomografía por emisión de positrones (PET) con un estímulo olfativo puro.

c) Evaluación dental (Nivel I)

Los empastes dentales de amalgama que contienen mercurio liberan iones metálicos (es decir, mercurio, plata, estaño, cobre, oro y níquel) en la cavidad oral, lo que provoca toxicidad (es decir, neurotoxicidad, inmunotoxicidad y disfunción hormonal) y posibles reacciones alérgicas.

Las prótesis dentales y las coronas metálicas pueden liberar oro, paladio, cromo, berilio, cobalto y el titanio. La cerámica y la porcelana dental pueden liberar aluminio en la saliva y las restauraciones dentales de resina compuesta pueden liberar zirconio.

Sugieren que se realicen análisis de sangre/suero, orina y saliva para comprobar la toxicidad de los metales.

Análisis de metales tóxicos en sangre:

1. Mercurio (Hg) en sangre total.
2. Plomo (Pb) en sangre total.
3. Aluminio (Al) sangre total/suero.
4. Cadmio (Cd) en sangre total.
5. Níquel (Ni) en sangre total.

Cribado de Metales Tóxicos en Orina:

1. Mercurio (Hg) muestras de orina de 24 horas.
2. Arsénico (As) en muestras de orina de 24 horas.

La prueba de saliva estimulada con chicle representa un método no invasivo y preciso de detección de metales liberados en la saliva.

d) Evaluación neurológica (Nivel I)

A pesar de que los pacientes con SQM suelen mostrar un examen neurológico normal, las exposiciones ambientales pueden modular negativamente el sistema nervioso (desorientación espacial, pérdida de memoria a corto plazo, tinnitus, temblores, convulsiones) en sujetos susceptibles. Por lo tanto, neurológicamente proponen incluir también las siguientes pruebas clínicas e instrumentales:

1. Pupilografía.
2. Tareas de tiempo de reacción simple y de elección.
3. Pruebas de equilibrio.

4. Pruebas de contraste visual.
5. Pruebas visuales de color.
6. Pruebas de percepción de las vibraciones.
7. Electroencefalografía (EEG).
8. Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT).

Se recomienda un ensayo de la proteína S100B en suero para evaluar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica que puede verse alterada por los desencadenantes del SQM. Se sugiere un ensayo de enolasa específica de la neurona (NSE) en suero para evaluar los signos y síntomas neurológicos actuales o anteriores relacionados con el mercurio.

e) Evaluación endocrinológica (Nivel I)

Varios metales, así como sustancias químicas, pueden interferir con la fisiología de las glándulas endocrinas en particular, la tiroides y el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Recientemente estudios epidemiológicos han confirmado la asociación entre la SQM y los trastornos endocrinológicos (es decir, hiposurrenalismo, distiroidismo e hiperprolactinemia).

Los expertos coincidieron en la evaluación de las endocrinopatías en los pacientes con SQM siguiendo “las directrices de” la Asociación Italiana de Endocrinólogos Clínicos (AME) o la Sociedad Italiana de Endocrinología (SIE).

f) Evaluación cardiológica (Nivel I)

Los pacientes con SQM presentan una amplia gama de comorbilidades, incluidas las cardiovasculares.

Además de las asociaciones epidemiológicas entre la SQM y la taquicardia, la arritmia, el prolapso de la válvula mitral y anomalías en el electrocardiograma, la relación causa-efecto está lejos de ser dilucidada. *Rea y sus colegas* postularon un efecto perjudicial sinérgico de un sistema nervioso central autónomo desregulado con la vasoconstricción debida a desencadenantes de la SQM en pacientes susceptibles (es decir, diabetes y/o hipertensión).

Los expertos se pusieron de acuerdo sobre la evaluación de los trastornos cardiovasculares en los pacientes con SQM siguiendo las directrices de la Federación Italiana de Cardiología (IFC), la Sociedad Italiana de Cardiología (SIC) y la Asociación Italiana de Prevención y Rehabilitación Cardiovascular (AICPR).

g) Evaluación reumatológica (Nivel I)

Varios pacientes con SQM pueden mostrar una asociación con enfermedades autoinmunes (Hashimoto tiroiditis, lupus eritematoso sistémico (LES), síndrome de Sjogren), lo que corrobora la hipótesis patogénica inmunológica de la SQM.

Los expertos estuvieron de acuerdo en la evaluación de los trastornos reumatológicos en los pacientes con SQM siguiendo las directrices de la Sociedad Italiana de Reumatología (SIR).

h) Evaluación anestesiológica (I Nivel)

El manejo anestesiológico de los pacientes con SQM sigue siendo un reto en la vida real y debe evitar todas las exposiciones ambientales capaces de desencadenar un brote de SQM.

Sorprendentemente, los pacientes con SQM no muestran un mayor riesgo de anafilaxia relacionada con anestésicos (tanto locales como sistémicos), pero pueden experimentar síntomas postoperatorios transitorios que actualmente se interpretan como brotes autolimitados. Los anestesiólogos deben recoger cuidadosamente los antecedentes farmacológicos de los pacientes con SQM para evitar los anestésicos que previamente hayan provocado previamente anafilaxia y/o signos y síntomas intraoperatorios. En el preoperatorio no deben realizarse pruebas de alergia relacionadas con la anestesia para evitar fenómenos de sensibilización.

Los expertos estuvieron de acuerdo en la evaluación de los posibles trastornos anestésicos en los pacientes con SQM siguiendo las directrices de la Sociedad Italiana de Anestesia, Analgesia, Reanimación y Cuidados Intensivos (SIAARTI).

i) Evaluación de Salud Pública/Medicina Ocupacional (Nivel I)

Deben realizarse evaluaciones químicas, físicas y biológicas en el lugar de trabajo y en el domicilio para detectar cualquier desencadenante reconocido de SQM para los pacientes con un QEESI© positivo.

j) Evaluación genética (Nivel III)

Aunque la huella genética del SQM está lejos de ser totalmente dilucidada, las enzimas de desintoxicación de fase I y II de desintoxicación (citocromos P450 (CYP), glutatión S-transferasas (GSTs), N-acetiltransferasas (NATs)) y polimorfismos de genes de enzimas antioxidantes (SOD2) han sido relacionados con la SQM. Estos polimorfismos pueden disminuir el catabolismo de los xenobióticos y aumentar el estrés oxidativo. Así pues, la expresión génica está modulada epigenéticamente por la exposición, tanto interna como externa, lo que conduce a una potencial hipersensibilidad y a la SQM.

Por lo tanto, los expertos coincidieron en que el cribado de polimorfismos relacionados con SQM sigue siendo no diagnóstico sino sólo una prueba complementaria.

k) Evaluación metabólica (Nivel III)

Actualmente se están evaluando las alteraciones del metabolismo debidas o provocadas por las exposiciones ambientales y los datos preliminares sugieren anomalías en el metabolismo de desintoxicación (es decir, glutatión transferasa, catalasa, superóxido dismutasa), metabolismo energético (es decir, el trifosfato de adenosina (ATP) intracelular en los eritrocitos y las plaquetas) y la respuesta inflamatoria (citocinas séricas proinflamatorias). Estos biomarcadores prometedores evaluados en suero, sangre total y células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) se detectan con métodos validados sólo en condiciones experimentales y no son aplicables a la práctica clínica diaria. Por ello, los expertos coincidieron en que las pruebas bioquímicas deberían reservarse para un entorno experimental.

6) TRATAMIENTO

La primera y esencial herramienta de tratamiento es **la evitación** de las sustancias desencadenantes. El objetivo es conseguir una vivienda libre de químicos y radiaciones electromagnéticas, pues es la opción que consigue mejorar los síntomas en la mayor parte de los casos. No obstante cuando hay un grado moderado a severo de la enfermedad, se presentan multitud de síntomas aun cuando la persona no se está exponiendo a agentes desencadenantes. Dichos síntomas empeoran aún más ante la exposición.

Ante el hecho de que algunos afectados tienen una gran constelación de síntomas que disminuyen cuando se evitan las sustancias desencadenantes, algunos autores afirman que *la reducción de la carga tóxica total para mejorar y reforzar los procesos internos de eliminación de tóxicos, es el objetivo deseable de tratamiento, así como la reducción a la baja de la actividad del ciclo NO/ONOO-*.(Marshall 2011)(Pall 2007a: Explicando las "enfermedades inexplicadas", Capítulo 15: Tratamiento)(Rea WJ 1997 : Chemical Sensitivity: Tools of Diagnosis and Methods of Treatment , Vol. 4, Lewis Publishers, Boca Raton).

La Doctora Miller afirma: *"Los suplementos específicos tolerados pueden tener un costo prohibitivo, pero si los pacientes no mantienen una nutrición adecuada, se puede acumular en el cuerpo cada vez más una carga de sustancias dañinas y encontrarse tan sobrecargados que incluso cantidades mínimas de los factores químicos desencadenantes que deben evitar, iniciarán graves síntomas que pueden ser invalidantes y prolongarse por días o periodos de tiempo mucho más largos ..."*

Rea WJ 1997 refiere que la inmunoterapia a bajas dosis ha ayudado a muchos afectados en procesos de mejora de sus síntomas. En Genuis 2013 se informa también del uso de la Inmunoterapia de desensibilización destinada a disminuir la respuesta inmune de hipersensibilidad asociada a la exposición en individuos susceptibles.

Genuis 2013 afirma:

(...) "Las intervenciones psicoterapéuticas no han logrado hasta ahora éxito" "En general, los tratamientos fisiológicos parecen de forma consistente tener resultados superiores y sostenidos en comparación con las terapias psicológicas."

"(...) El manejo médico preferido, diseñado para restaurar la salud conlleva la eliminación de la carga corporal inicial de toxinas primarias. La disminución de la carga tóxica mediante los mecanismos innatos de eliminación de tóxicos o mediante las intervenciones clínicas de detoxificación para contaminantes persistentes parecen disminuir consistentemente la desregulación inmune, asociada con la SQ y aminorar gradualmente las manifestaciones clínicas de SQ."

Hay que tener en cuenta que estos tratamientos propuestos son de larga duración y si bien no consiguen curar la enfermedad, sí logran aumentar el margen de tolerancia y

disminuir la sintomatología en la mayoría de los casos, su efectividad está sujeta a la realización de cambios en la vida diaria para evitar las sustancias desencadenantes. Hay que considerar que para estas personas que padecen tal cantidad de síntomas que les lleva a un aislamiento voluntario para poder sentirse mejor, cualquier mejoría en sus síntomas, ayudaría mucho a proporcionar mejor calidad de vida.

CONCLUSIÓN

Consideramos importante poner de manifiesto las reflexiones que sobre esta enfermedad se han hecho por parte en la Enciclopedia Práctica de Medicina del Trabajo del INSST.

“En 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 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 junto con la evitación de la exposición y reexposición a los agentes desencadenantes.” (Pág. 240)

“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 por la necesidad de evitar aquellos entornos que, por propia experiencia, han comprobado que les causan reacciones indeseadas o adversas.” (Pág. 241)

En Europa el reconocimiento de la SQM y patologías asociadas viene de:

- La Resolución del Parlamento Europeo, de 4 de septiembre de 2008, sobre la Revisión intermedia del Plan de Acción Europeo sobre Medio Ambiente y Salud 2004–2010.
Incluye a la SQM dentro del número creciente de enfermedades vinculadas a factores medioambientales y considera que la Medicina del Medio Ambiente tiene que ser apoyada y fomentada en el seno de la Unión Europea.
- En la Asamblea Parlamentaria del Consejo de Europa, Doc. Doc. 11788. 20 January 2009. Bajo el título: *“Environment and health: better prevention of environment related health hazards”* se recoge la preocupación en el seno de la Unión Europea por la salud ambiental. Concretamente en el punto 37 se dice:

“To add to these recent worrisome developments in environmental health, in recent years a number of new diseases or syndromes have made their appearance, such as”:

- MCS (sensibilidad química múltiple);*
- SFC (síndrome de fatiga crónica);*
- síndrome de amalgama de mercurio dental;*
- Hipersensibilidad a los rayos electromagnéticos.*
- síndrome del edificio enfermo;*
- fibromialgia.*

ULTIMOS ESTUDIOS DE PREVALENCIA DE SQM en EEUU, AUSTRALIA, REINO UNIDO Y SUECIA

Los últimos estudios de prevalencia de la SQM en algunos países:

- **Steinemann, A.** National Prevalence and Effects of Multiple Chemical Sensitivities. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*: March 2018 - Volume 60 - Issue 3 - p e152–e156.

Este estudio evaluó la prevalencia de la SQM en EEUU, diferenciando entre aquellas personas diagnosticadas por un médico de SQM y las que se autoreportan con Sensibilidad Química. Los datos de junio de 2016 muestran que un **12.8% de la población tenía SQM diagnosticada medicamente** y un **25,8%** reportaban ellos mismos padecer sensibilidad química en base a notar especial sensibilidad a los químicos diarios y productos químicos perfumados.

- **Steinemann, A.** Prevalence and effects of multiple chemical sensitivities in Australia. *Preventive Medicine Reports*. Volume 10, June 2018, Pages 191-194.

Los resultados mostraban que por todo el país, un **6.5% tenían SQM medicamente diagnosticada**, y un **18.9%** reportaban tener Sensibilidad Química en base a notar especial sensibilidad a los químicos diarios y productos químicos perfumados, y un 19,9% reportaba una de las situaciones o las dos.

- **Steinemann, A.** Chemical sensitivity, asthma, and effects from fragrance of consumer products: National Population Study in the United Kingdom. *Air Quality, Atmosphere&Health*. 2019, Volume 12, Issue 4, pp 371–377

El estudio informó que un **6.6%** de la población del Reino Unido está **diagnosticada médicamente de SQM** y un **16.3%** reportaban tener Sensibilidad Química en base a notar especial sensibilidad a los químicos diarios y productos químicos perfumados.

- **Steinemann, A.** Chemical sensitivity, asthma, and effects from fragranced consumer products: national population study in Sweden. *Air Quality, Atmosphere&Health*. 2019, Volume 12, Issue 2, pp 129–136.

El estudio muestra que en la población de Suecia un **3.6% de la población padecen SQM diagnosticada medicamente** y un **18.5%** reportaban tener Sensibilidad Química en base a notar especial sensibilidad a los químicos diarios y productos químicos perfumados.

Documento de Consenso SQM, 2011. **Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad.**

Actualización de la Evidencia Científica sobre Sensibilidad Química Múltiple (SQM) / **Mónica Valderrama Rodríguez** [et al]. – **Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad**, 2015. – 92 p.; 24 cm. – (Informes, estudios e investigación) (Informes de evaluación de tecnologías sanitarias. IACS).

Enciclopedia Práctica de Medicina del Trabajo. Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo. Diciembre 2018. Ministerio de Trabajo, Migraciones y Seguridad Social.

Protocolo de Sensibilidad Química Múltiple en las Unidades de Urgencias Hospitalaria. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.

Protocolo de Mejora de Atención a las personas con Sensibilidad Química Múltiple. Consejería de Salud. Junta de Andalucía.

REFERENCIAS

- Allen, J. W., Shanker, G., Tan, K. H. and Aschner, M. (2002).** The consequences of methylmercury exposure on interactive functions between astrocytes and neurons. *Neurotoxicology*, 23, 755–759
- Antelman, S. M. (1994).** Time-dependent sensitization in animals: a possible model of multiple chemical sensitivity in humans. *Toxicology and Industrial Health*, 10, 335–342.
- Ashford and Miller**, *Chemical Exposures: Low Levels and High Stakes* p. 279-284. 1998
- Multiple chemical sensitivity: a 1999 consensus.** *Arch Environ Health*. 1999; 54(3):147--9. Disponible en: <http://www.mcs--america.org/mcsconsensus.pdf>
- Bell, I. R., Baldwin, C. M., Fernandez, M. and Schwartz, G. E. (1999a).** Neural sensitization model for multiple chemical sensitivity: overview of theory and empiricalevidence. *Toxicology and Industrial Health*, 15, 295–304.
- Bell, I. R., Miller C. S., Schwartz, G. E. (1992).** An olfactory-limbic model of multiple chemical sensitivity syndrome: possible relationships to kindling and affective spectrum disorders. *Biological Psychiatry*, 32, 218–242.
- Bell, I. R., Baldwin, C. M. and Schwartz, G. E. (2001a).** Sensitization studies in chemically intolerant individuals: implications for individual difference research. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 933, 38–47.
- Belpomme D, Campagnac C and Irigaray P. 2015.** Reliable disease biomarkers characterizing and identifying electrohypersensitivity and multiple chemical sensitivity as two etiopathogenic aspects of a unique pathological disorder. *Rev Environ Health* 2015; 30(4): 251–271.
- Belpomme D, and Irigaray P.** Electrohypersensitivity as a Newly Identified and Characterized Neurologic Pathological Disorder: How to Diagnose, Treat, and Prevent *International Journal of Molecular Sciences*. 2020 Mar 11;21(6):1915.
- Belpomme D, and Irigaray P.** Why electrohypersensitivity and related symptoms are caused by non-ionizing man-made electromagnetic fields: An overview and medical assessment *Environmental Research* 212 (2022) 113374.
- Blaszczak, P., Turski, W. A. (1998).** Excitatory amino acid antagonists alleviate convulsive and toxic properties of lindane in mice. *Pharmacology and Toxicology*, 82, 137–141.
- Bradberry, S. M., Cage, S. A., Proudfoot, A. T. and Vale, J. A. (2005).** Poisoning due to pyrethroids. *Toxicological Reviews*, 24, 93–106.

Brannen, K. C., Devaud, L. L., Liu, J. and Lauder, J. M. (1998). Prenatal exposure to neurotoxicants dieldrin or lindane alters tert-butylbicyclophosphorothionate binding to GABA(A) receptors in fetal rat brainstem. *Developmental Neuroscience*, 20, 34–41.

Brent, J. (2001). Toxicologists and the assessment of risk: the problem of mercury (commentary). *Clinical Toxicology*, 39, 707–710.

Cassidy, R.A, Vorhees, C. V., Minnema, D. J. and Hastings, L. (1994). The effects of chlordane exposure during pre and postnatal periods at environmentally relevant levels on sex steroid-mediated behaviors and functions in the rat. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 126, 326–337

Caccamo D, Cesareo E, Mariani S, Raskovic D, Ientile R, Curro M, et al. Xenobiotic sensor- and metabolism-related gene variants in environmental sensitivity-related illnesses: a survey on the Italian population. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:831969.

Cheung, N. S., Peng, Z. F., Chen, M. J., Moore, P. K. and Whiteman, M. (2007). Hydrogen sulfide induced neuronal death occurs via glutamate receptor and is associated with calpain activation and lysosomal rupture in mouse primary cortical neurons. *Neuropharmacology*, 53, 505–514

Corrigan, F. M., MacDonald, S., Brown, A., Armstrong, K. and Armstrong, E. M. (1994). Neurasthenic fatigue, chemical sensitivity and GABA_A receptor toxins. *Medical Hypotheses*, 43, 195–200.

Cory-Slechta DA, Virgolini MB, Rossi-George A, et al. (2008) Lifetime consequences of combined maternal lead and stress. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology* 102: 218-27.

Cox IM, Campbell MJ, Dowson D. Red Blood Cell Magnesium and Chronic Fatigue Syndrome, *Lancet* 1991; 337. 757-760.

Cui X, Lu X, Hiura M, Oda M, Miyazaki W, Katoh T. Evaluation of genetic polymorphisms in patients with multiple chemical sensitivity. *PLoS One*. 2013;8(8):e73708.

Damiani, G.; Alessandrini, M.; Caccamo, D.; Cormano, A.; Guzzi, G.; Mazzatenta, A.; Micarelli, A.; Migliore, A.; Piroli, A.; Bianca, M.; et al. Italian Expert Consensus on Clinical and Therapeutic Management of Multiple Chemical Sensitivity (MCS). *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 11294. <https://doi.org/10.3390/ijerph182111294>

De Luca C, Scordo MG, Cesareo E, Pastore S, et al. Biological definition of multiple chemical sensitivity from redox state and cytokine profiling and not from polymorphisms of xenobiotic metabolizing enzymes, *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2010.

De Luca C, Raskovic D, Pacifico V, Thai JC, Korkina L. The search for reliable biomarkers of disease in multiple chemical sensitivity and other environmental intolerances. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(7):2770-97.

Davidoff-AL; Fogarty-L .Psychogenic origins of multiple chemical sensitivities syndrome: a critical review of the research literature. *Arch Environ Health* 1994 Sep; 49(5):316-325
<https://www.cdc.gov/niosh/nioshtic-2/00222814.html>

Davidoff AL, Fogarty L, Keyl PM. Psychiatric inferences from data on psychologic/psychiatric symptoms in multiple chemical sensitivities syndrome. *Arch Environ Health*. 2000 May-Jun;55 (3):165-75.

Doble, A. (1996). The pharmacology and mechanism of action of riluzole. *Neurology*, 47 (Suppl 4), S233–S241

Donnay, A. On the Recognition of Multiple Chemical Sensitivity in Medical Literature and Government Policy, *International Journal of Toxicology*.

Donnay, A. (2000). Carbon monoxide as an unrecognized cause of neurasthenia: a history. In Penney, D. (Ed.), *Carbon Monoxide Toxicity*. CRC Press, Boca Raton, pp. 231–260.

Estrada MD, Hipersensibilidad química múltiple: estado de conocimiento de la etiología y el tratamiento. *Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2009* .

Eis D, Helm D, Muhlinghaus T, et al. (2008) A German multicentre study on multiple chemical sensitivity (MCS). *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 211: 658–81.

Faro, L. R., do Nascimento, J. L., Alfonso, M. and Duran, R. (2002). Protection of methylmercury effects on the in vivo dopamine release by NMDA receptor antagonists and nitric oxide synthase inhibitors. *Neuropharmacology*, 42, 612–618.

Fernandez, M., Bell, I. R. and Schwartz, G. E. R. (1999). EEG sensitization during chemical exposure in women with and without chemical sensitivity of unknown etiology. *Toxicology and Industrial Health*, 15, 305–312

Fincher, C. E., Chang, T. S., Harrell, E. H., Kettelhut, M. C., Rea, W. J., Johnson, A., Hickey, D. C. and Simon, T. R. (1997a). Comparison of single photon emission computed tomography findings in cases of healthy adults and solvent-exposed adults. *American Journal of Industrial Medicine*, 31, 4–14.

Fincher, C. E., Chang, T. S., Harrell, E. H., Kettelhut, M. C., Rea, W. J., Johnson, A.,

Friedman, M. J. (1994). Neurobiological sensitization models of post-traumatic stress disorder: their possible relevance to multiple chemical sensitivity syndrome. *Toxicology and Industrial Health*, 10, 449–462.

Gant, D. B., Eldefrawi, M. E. and Eldefrawi, A. T. (1987). Cyclo-diene insecticides inhibit GABAA receptor-regulated chloride transport. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 88, 313–321.

Genius SJ. Medical practice and community health care in the 21st century: A time of change, *Public Health*, 2008; 122:671-80.

Genius SJ. Chemical Sensitivity: Pathophysiology or Pathopsychology? *Clin Ther.* 2013 May; 35 (5):572-7

Gibson PR, Elms AN, Ruding LA. Perceived treatment efficacy for conventional and alternative therapies reported by persons with multiple chemical sensitivity. *Environ Health Perspect.* 2003;111:1498–1504.

Gilbert SG (ed.) (2008) Scientific Consensus Statement on Environmental Agents Associated with Neuro - developmental Disorders.

Goudsmit, E and Howes, S. Is multiple chemical sensitivity a learned response? A critical evaluation of provocation studies. *Journal of Nutritional & Environmental Medicine*, Volume 17, Number 3, 2008, pp. 195-211(17).

Haley, R. W., Billecke, S. and La Du, B. N. (1999). Association of low PON1 type Q (type A) arylesterase activity with neurologic symptom complexes in Gulf War veterans. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 157, 227–233.

Haley RW, Fleckenstein, JL, Bonte FJ, et al. (2000) Brain abnormalities in Gulf War syndrome: evaluation with 1H MR spectroscopy. *Radiology* 215: 807 -17.

Heuser, G., Mena, I. and Alamos, F. (1994). NeuroSPECT findings in patients exposed to neurotoxic chemicals. *Toxicology and Industrial Health*, 10, 561–571.

Heuser, G. and Wu, J. C. (2001). Deep subcortical (including limbic) hypermetabolism in patients with chemical intolerance: human PET studies. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 933, 319-322.

Hickey, D. C. and Simon, T. R. (1997b). Comparison of single photon emission computed tomography findings in cases of healthy adults and solvent-exposed adults: correction of previous results. *American Journal of Industrial Medicine*, 32, 693–694.

Hooper Malcom. *Psychiatry an Evidence Based Text.* Basant K Puri and Ian Treasaden. (2011). Chapter 50: Multiple Chemical Sensitivity. <http://www.sbmu.ac.ir/uploads/basant.pdf>

Ishimaru, H., Katoh, A., Suzuki, H., Fukuta, T., Kameyama, T. and Nabeshima, T. (1992). Effects of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists on carbon monoxide-induced brain damage in mice. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 261, 349–352

Johansson, A., Löwhagen, O., Millqvist, E. and Bende, M. (2002). Capsaicin inhalation test for identification of sensory hyperreactivity. *Respiratory Medicine*, 96, 731–735.

Jakoby WB, Enzymatic Basis of Detoxification. Vol 1, Academic Press. New York. 1980.

Jakoby WB, Enzymatic Basis of Detoxification. Vol. 2, Academic Press, New York. 1980.

Juárez, B. I., Portillo-Salazar, H., González-Amaro-Amaro, R., Mandeville, P., Aguirre, J. R. and Jiménez, M. E. (2005). Participation of N-methyl-D-aspartate receptors on methylmercury-induced DNA damage in rat frontal cortex. *Toxicology*, 207, 223–229.

Kamoun, P. (2004). Endogenous production of hydrogen sulfide in mammals. *Amino Acids*, 26, 243–254.

Kawamoto, M. M., Esswein, E. J., Wallingford, K. M. and Worthington, K. A. (1997). NIOSH Health Hazard Evaluation Report. HETA 96-0012-2652. Brigham and Women's Hospital, Boston, U. S. Department of Health and Human Services, Washington, DC.

Kimata H (2004) Effect of exposure to volatile organic compounds on plasma levels of neuropeptides, nerve growth factor and histamine in patients with self-reported multiple chemical sensitivity. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 207: 159-63.

Kilburn, K. H. (1997). Exposure to reduced sulfur gases impairs neurobehavioral function. *Southern Medical Journal*, 90, 997–1006.

Kilburn, K. H. (2003). Effects of hydrogen sulfide in neurobehavioral function. *Southern Medical Journal*, 96, 639–646.

Kutsogiannis DJ, Davidoff AL. A multiple center study of multiple chemical sensitivity syndrome. *Arch Environ Health*. 2001 May-Jun; 56(3):196-207.

Liu, Y. and Fechter, L. D. (1995). MK-801 protects against carbon monoxide-induced hearing loss. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 132, 196–202.

Lacour, M.; Zunder, T.; Schmidtke, K.; Vaith, P.; Scheidt, C. Multiple chemical sensitivity syndrome: Suggestions for an extension of the US. MCS case definition. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 2005, 208, 141–151.

Latini, G., Passerini, G., Cocci-Grifoni, R. and Mariani, M. M. (2005). Multiple chemical sensitivity as a result of exposure to heterogeneous air pollutants. *Environmental Exposure and Health*, 85, 65–70.

Marshall, L; Bsted, A; Molot J; Kerr, K; Bray, R. Environmental Sensitivities-Multiple Chemical Sensitivities-Status Report. Women's College Hospital, Toronto. Updated February 17, June 2, 2011.

Mackness, B., Durrington, P., Povey, A., Thomson, S., Dippnall, M., Mackness, M., Smith, T. and Cherry, N. (2003). Paraoxonase and susceptibility to organophosphorus poisoning in farmers dipping sheep. *Pharmacogenetics*, 13, 81–88.

Ma MK, Woo MH, Mcleod HL (2002) Genetic Basis of Drug Metabolism. *American Journal of Health-System Pharmacy* 59: 2061–9.

McCampbell Ann MD: “Under Siege”. 2001. Published in *Townsend Letter for Doctors and Patients*, January 2001, Issue #210
<http://annmccampbell.com/publicationswritings/publication-1/>

Meggs WJ. Neurogenic inflammation and sensitivity to environmental chemicals, *Environ Health Perspect*, 1993; 101:234-38.

Meggs WJ. Neurogenic switching: A hypothesis for a mechanism for shifting the site of inflammation in allergy and chemical sensitivity, *Environ Health Perspect*, 1995; 103(1):54-56.

Meggs, W. J. (1994). RADS and RUDS—the toxic induction of asthma and rhinitis. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 32, 487–501.

Meggs, W. J. (1997). Hypothesis for induction and propagation of chemical sensitivity based on biopsy studies. *Environmental Health Perspectives*, 105, 473–478.

Miller CS. Toxicant-induced loss of tolerance- an emerging theory of disease? *Environ Health Perspect* March 1997; 105S:445-53.

Miller, C. S. (2000). Mechanisms of action of addictive stimuli *Addiction*, 96, 115–139.

Miller, C. S. (2001). The compelling anomaly of chemical intolerance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 933, 1–19.

Millqvist, E. (2000). Cough provocation with capsaicin is an objective way to test sensory hyperreactivity in patients with asthma-like symptoms. *Allergy*, 55, 546–550.

Millqvist, E., Ternesten-Hasseus, E., Stah^ol, A. and Bende, M. (2005). Changes in levels of nerve growth factor in nasal secretions after capsaicin inhalation in patients with airway symptoms from scents and chemicals. *Environmental Health Perspectives*, 113, 849–852.

Millqvist, E., (2008). Mechanisms increased airway sensitivity to occupational chemicals and odors. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 8, 135–139.

Miyamoto, K., Nakanishi, H., Moriguchi, S., Fukuyama, N., Eto, K., Wakamiya, J., Murao, K., Arimura, K. and Osame, M. (2001). Involvement of enhanced sensitivity of N-methyl-D-aspartate receptors in vulnerability of developing cortical neurons to methylmercury neurotoxicity. *Brain Research*, 901, 252–258

Morris, J. B., Wilkie, W. S. and Shusterman, D. J. (2005). Acute respiratory responses of the mouse to chlorine. *Toxicological Sciences*, 83, 380–387.

Muttray, A., Land, J., Mayer-Popken, O. and Konietzko, J. (1995). Acute changes in the EEG of workers exposed to mixtures of organic solvents. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, 8, 131–137.

Narahashi, T., Carter, D. B., Frey, J., Ginsburg, K., Hamilton, B. J., Nagata, K., Roy, M. L., Song, J. H. and Tatebayashi, H. (1995). Sodium channels and GABAA receptor-channel complex as targets of environmental toxicants. *Toxicology Letters*, 82–83, 239–245.

Nebert DW (2000) Drug-metabolizing enzymes, polymorphisms and interindividual response to environmental toxicants. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 38: 857–61.

Nowak-Wegrzyn A, Sicherer SH. Immunotherapy for food and latex allergy. *Clin Allergy Immunol.* 2008;21: 429– 446.

Ortega Pérez, Arturo. Sensibilidad a múltiples compuestos, una enfermedad comúnmente inadvertida. (*Med Clin (Barc)*. 2005; 125(7):257-62)

Pall, M. L. and Anderson, J. H. (2004). The vanilloid receptor as a putative target of diverse chemicals in multiple chemical sensitivity. *Archives of Environmental Health*, 59, 363–372.

Pall, M. L. (2007a). Explaining ‘Unexplained Illnesses’: Disease Paradigm for Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Chemical Sensitivity, Fibromyalgia, Post-Traumatic Stress Disorder, Gulf War Syndrome and Others. Harrington Park (Haworth) Press.

Pall, M. L. (2007b). Nitric oxide synthase partial uncoupling as a key switching mechanism for the NO/ONOO- cycle. *Medical Hypotheses*, 69, 821–825.

Pall, M. L. and Bedient, S. A. (2007). The NO/ONOO- cycle as the etiological mechanisms of tinnitus. *The International Tinnitus Journal*, 13, 99–104.

Pall, M. L. (2006). The NO/ONOO- cycle as the cause of fibromyalgia and related illnesses: etiology, explanation and effective therapy. In Pederson, J. A. (Ed.), *New Research in Fibromyalgia*. Nova Science Publishers, Inc., Hauppauge, pp. 39–59

Pall M, 2009. General and applied Toxicology. VI Volum, **Chapter 92: Multiple Chemical Sensitivity: Toxicological Questions and Mechanisms.** Bryan Ballantyne (Editor), Timothy C. Marrs (Editor), Tore Syversen (Editor).

Pan, Yaqin, Johnson, Alfred R., Rea, William J.: Aliphatic Hydrocarbon Solvents in Chemically Sensitive Patients, *Clinical Ecology*, Vol. V, No. 3, pp. 126-131, 1987/88.

Penney, D. G. and Chen, K. (1996). NMDA receptor-blocker ketamine protects during acute carbon monoxide poisoning, while calcium channel-blocker verapamil does not. *Journal of Applied Toxicology*, 16, 297–304

Pritchard C, Baldwin D, Mayers A (2004) Changing patterns of adult (45-74 years) neurological deaths in the major Western world countries 1979-1997. *Public Health* 118: 268-83.

Proudfoot, A. T. (2005). Poisoning due to pyrethrins. *Toxicological Reviews*, 24, 107–113.

Qu, K., Lee, S. W., Bian, J. S., Low, C. M. and Wong, P. T. (2008). Hydrogen sulfide: neurochemistry and neurobiology. *Neurochemistry International*, 52, 155–165.

Ramón Orriols, Roser Costa. Brain Disfunction in multiple chemical sensitivity. (2007). *Journal of neurological science* 287 (2007) 72-78.

Rea, W.J., Johnson, A.R., Smiley, R.E., Maynard, B., Dawkins-Brown, O 1986: Magnesium Deficiency in Patients with Chemical Sensitivity. *Clinical Ecology*, Vol. IV, No. 1, pp. 17-20.

Rea, W.J., Pan, Yaqin, Laseter, J.L., Johnson, A.R., Fenyves, E.J.: Toxic Volatile Organic Hydrocarbons in Chemically Sensitive Patients, *Clinical Ecology*, Vol. V, No. 2, 1987.

Rea, W.J.: *Chemical Sensitivity*, Vol.1. Lewis Publishers, Boca Raton, Florida, 1992.

Rea, W. J.: *Chemical Sensitivity*, Vol. 3, Lewis Publishers, Boca Raton, Florida, 1996.

Rea, W. J. (1997). *Chemical Sensitivity: Tools of Diagnosis and Methods of Treatment*, Vol. 4, Lewis Publishers, Boca Raton.

Rea, William J., Pan, Y.: Fat and Blood Levels of Toxic Chemicals in Chemically Sensitive Patients. *Journal of Nutritional and Environmental Medicine*, United Kingdom, London, issue 5,387-390, March 1996.

Rogers SA, Unrecognized Magnesium Deficiency masquerades as diverse symptoms. Evaluation of an oral magnesium challenge test. *Intern clin nutr rev* 11:3; 117-125; 1991.

Rogers SA: Zinc deficiency as a model for developing chemical sensitivity. *Intern Clin Rev*, 10:1, 253, Jan 1990.

Romano TJ, Stiller JW. Magnesium Deficiency in Fibromyalgia Syndrome. *J Nutr med* 1994; 4:165-167.

Rossi, J. III (1996). Sensitization induced by kindling and kindling-related phenomena as a model for multiple chemical sensitivity. *Toxicology*, 111, 87–100.

Rossi, A. D., Viviani, B., Zhivotovsky, B., Manzo, L., Orrenius, S., Vahter, M. and Nicotera, P. (1997). Inorganic mercury modifies Ca²⁺ signals, triggers apoptosis and

potentiates NMDA toxicity in cerebellar granule neurons. *Cell Death and Differentiation*, 4, 317–324.

Ross, G. H., Rea, W. J., Johnson, A. R., Hickey, D. C. and Simon, T. R. (1999). Neurotoxicity in single photon emission computed tomography brain scans of patients reporting chemical sensitivities. *Toxicology and Industrial Health*, 15, 415–420.

Ross, G.H., Rea, W.J., Johnson, A.R., Maynard, B.J., Carlisle, L. (1989): Evidence for Vitamin Deficiencies in Environmentally-Sensitive Patients, *Clinical Ecology*, Vol. VI, No. 2, pp. 60-66, 1989.

Saito M, Kumano H, Yoshiuchi K, Kokubo N, Ohashi K, Yamamoto Y, Shinohara N, Yanagisawa Y, Sakabe K, Miyata M, Ishikawa S, Kuboki T. Symptom profile of multiple chemical sensitivity in actual life. *Psychosom Med.* 2005 Mar-Apr; 67 (2):318-25.

Senechal S, De Nadai P, Ralainirina N, et al. (2003) Effect of diesel on chemokines and chemokine receptors involved in helper T cell type 1/type 2 recruitment in patients with asthma. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 168: 215–21.

Sorg, B. A. and Prasad, B. M. (1997). Potential role of stress and sensitization in the development and expression of multiple chemical sensitivity. *Environmental Health Perspectives*, 105, 467–471.

Steinemann, A. National Prevalence and Effects of Multiple Chemical Sensitivities. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*: March 2018 - Volume 60 - Issue 3 - p e152–e156.

Steinemann, A. Chemical sensitivity, asthma, and effects from fragranced consumer products: national population study in Sweden. *Air Quality, Atmosphere & Health*. 2019, Volume 12, Issue 2, pp 129–136.

Steinemann, A. Prevalence and effects of multiple chemical sensitivities in Australia. *Preventive Medicine Reports*. Volume 10, June 2018, Pages 191-194.

Steinemann, A. Chemical sensitivity, asthma, and effects from fragranced consumer products: National Population Study in the United Kingdom. *Air Quality, Atmosphere & Health*. 2019, Volume 12, Issue 4, pp 371–377

Sorg, B.A. Multiple Chemical Sensitivity: potential role of neural sensitization. 1999. *Critical Reviews in Neurobiology*, 13. 283---316.

Simon, T. R., Hickey, D. C., Fincher, C. E., Johnson, A. R., Ross, G. H. and Rea, W. J. (1994). Single photon emission computed tomography of the brain in patients with chemical sensitivities. *Toxicology and Industrial Health*, 10, 573–577.

- Ternesten-Hasse´us, E., Bende, M. and Millqvist, E. (2002).** Increased capsaicin cough sensitivity in patients with multiple chemical sensitivity. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 44, 1012–1017
- Thom, S. R., Fisher, D., Zhang, J., Bhopale, V. M., Cameron, B. and Buerk, D. G. (2004).** Neuronal nitric oxide synthase and N-methyl-D-aspartate neurons in experimental carbon monoxide poisoning. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 194, 280–295
- Tusell, J. M., Vendrell, M., Serratosa, J. and Trullas, R. (1992).** Lindane-induced convulsions in NMRI and OF1 mice: antagonism with (+)MK-801 and voltage-dependent calcium channel blockers. *Brain Research*, 593, 209–214.
- Valentine, W. M. (1990).** Toxicology of selected pesticides, drugs, and chemicals. Pyrethrin and pyrethroid insecticides. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 20, 375–382.
- Watanabe, Y., Ikegaya, Y., Saito, H. and Abe, K. (1995).** Roles of GABAA, NMDA and muscarinic receptors in induction of long-term potentiation in the medial and lateral amygdala in vitro. *Neuroscience Research*, 21, 317–322.
- Wiesmuller GA, Niggemann H, Weissbach W, et al. (2008)** Sequence variations in subjects with self reported multiple chemical sensitivity(MCS): a case controlled study. *Journal of Toxicology and Environmental Health. Part A* 71: 786–94.
- Wu, A. and Liu, Y. (2003).** Prolonged expression of c-Fos and c-Jun in the cerebral cortex of rats after deltamethrin treatment. *Brain Research: Molecular Brain Research*, 110, 147–151
- Yu, I. T., Lee, N. L., Zhang, X. H., Chen, W. Q., Lam, Y. T. and Wong, T. W. (2004).** Occupational exposure to mixtures of organic solvents increases the risk of neurological symptoms among printing workers in Hong Kong. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 46, 323–330
- Yu, X. M. (2006).** The role of intracellular sodium in the regulation of NMDA-receptor-mediated channel activity and toxicity. *Molecular Neurobiology*, 33, 63–80.
- Zhang, J., Miyamoto, K., Hashioka, S., Hao, H. P., Murao, K., Saido, T. C. and Nakanishi, H. (2003).** Activation of mu-calpain in developing cortical neurons following methylmercury treatment. *Brain Research: Developmental Brain Research*, 142, 105–110.
- Zibrowski, E. M. and Robertson, J. M. (2006).** Olfactory sensitivity in medical laboratory workers occupationally exposed to organic solvent mixtures. *Occupational Medicine (London)*, 56, 51–54.
- Ziem, G. and McTamney, J. (1997).** Profile of patients with chemical injury and sensitivity. *Environmental Health Perspectives*, 105, 417–436.

Ziem GE "Profile of patients with chemical injury and sensitivity, Part II. Int J Toxicol 1999;18: 401-409.

ANEXOS

Anexo I:

Recopilación realizada por A. Donnay de documentación científica realizada hasta 1999 que investigan y concluyen que la enfermedad de SQM es una enfermedad física.
www.mcsrr.org

Anexo II:

Recopilación A. Steinemann.

Los pacientes con Sensibilidad Química Múltiple instamos a la Organización Mundial de la Salud a que contemple esta patología como una entidad nosológica y la incorpore en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE). Este reconocimiento supondría una categorización a nivel global y con ello se conseguiría que los afectados tuvieran un mejor diagnóstico, tratamiento, adaptaciones de su entorno y en consecuencia mejor calidad de vida. Asimismo, a nivel médico y científico, los profesionales de la salud tendrían más recursos y conocimientos de esta patología y se fomentaría la investigación que tanto se necesita para conocer con más detalle su etiología, síntomas y efectos. Y a nivel general, contribuirá a sensibilizar a la sociedad en su conjunto para prevenir sus efectos. En otras palabras, esta reivindicación no es solo para aquellos que sufren esta enfermedad sino para las futuras generaciones que puedan contraer la enfermedad.

Nos encontramos inmersos en un momento decisivo donde el planeta cada vez sufre más los efectos del cambio climático. Este desafío que enfrentamos a nivel mundial tiene múltiples consecuencias. Una de las más evidentes son las muertes y enfermedades causadas por la mala calidad del aire, la proliferación de sustancias químicas o la emisión de gases de efecto invernadero. Con el aumento del cambio climático crecen también los afectados de Sensibilidad Química Múltiple. La Sensibilidad Química Múltiple es una patología crónica que nace como respuesta a la exposición de sustancias tóxicas y compuestos químicos nocivos para la salud. Es más, a raíz de la pandemia ocasionada por la Covid-19, ha crecido la prevalencia de esta enfermedad debido al uso masivo de lejías y productos desinfectantes que se utilizaron contra el virus SARS-CoV-2.

La vida diaria de los pacientes con esta enfermedad es un suplicio. La exposición a sustancias como perfumes, geles de baño, productos de limpieza o los humos del tabaco empeoran su calidad de vida. Es por eso que no pueden llevar una vida normal. Cualquier evento social, laboral o familiar se ve truncado debido a sufrir esta patología. La rutina de los enfermos con SQM se ve truncada cuando por ejemplo peluqueras se ven obligadas a dejar su trabajo debido a la exposición de lacas o agricultores no pueden seguir con su labor debido al contacto con pesticidas.

Que la Organización de Salud más grande del mundo reconociese la Sensibilidad Química Múltiple como una enfermedad de entidad nosológica y en la Clasificación Internacional de Enfermedades supondría que los pacientes no tuviesen que esperar años e incluso décadas para tener un diagnóstico en condiciones y que fuesen diagnosticados de forma clara, directa y sencilla. Además, el reconocimiento de una organización perteneciente a la ONU como es la OMS supondría la unificación de criterios del diagnóstico y tratamiento de esta patología, así como que estuviese presente en los sistemas informáticos de salud.

Ya hay países que reconocen esta enfermedad con esta nomenclatura específica Sensibilidad Química Múltiple en sus anexos a la CIE, y todos ellos forman parte del hemisferio norte. Alemania (2000) http://www.csn-deutschland.de/dimdi_icd-schreiben.pdf , Austria (2001) http://www.csn-deutschland.de/icd-10_austria.pdf , Luxemburgo (2007) http://www.csn-deutschland.de/ministere_de_la_sante.pdf , Japón (2009) <http://www2.medis.or.jp/stdcd/byomei/update/DFP/data/281/ver281a-b.pdf> , Suiza (2010), Dinamarca (2012), España (2014) <https://istas.net/descargas/DOCUMENTO%20DE%20CONSENSO%20SQM%202011.pdf> y Finlandia (2014).

Además, han publicado algunos documentos oficiales como los de España:

- [Recomendaciones clínico-asistenciales. Sensibilidad Química Múltiple.](#) Servicio Canario de Salud. (2020)
- [Protocolo de atención ás persoas con sensibilidade química múltiple.](#) Xunta de Galicia. (2019)
- [Protocolo SQM para Urgencias de la Comunidad de Madrid.](#) (2018)
- [Ficha de prevención SQM.](#) UGT Cataluña. (2017)
- [Mejora de Atención de las Personas con SQM.](#) Servicio Andaluz de Salud. (2017 / actualizado 2018)
- La Comunidad de Madrid ha reconocido la SQM como patología excepcional en los procesos de incapacidad temporal por enfermedad común para obtener la mejora del 100 por 100 de la prestación a todos los empleados públicos, incluido el personal de la administración de justicia. [BOCM 23 de mayo de 2017](#)
- [Sensibilidad Química Múltiple.](#) CATALUNYA, Generalitat de Catalunya.
- [Actualización de la Evidencia Científica sobre Sensibilidad Química Múltiple \(SQM\)](#) Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (2015)
- [Documento de Consenso Sensibilidad Química Múltiple.](#) Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (2011)
- [Enciclopedia de Medicina del Trabajo.](#) INSST. (2018)

Por eso, los pacientes con SQM necesitamos que la Organización Mundial de la Salud sirva como referente y ejemplo para otros países y regiones y hoy enviamos esta solicitud junto a médicos e investigadores de todo el mundo expertos en esta enfermedad.