

Actualización de la Evidencia Científica sobre Sensibilidad Química Múltiple (SQM)

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías y Prácticas de Salud Nacional, de Salud



Instituto Aragonés de
Ciencias de la Salud

Actualización de la Evidencia Científica sobre Sensibilidad Química Múltiple (SQM)

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
de Tecnologías y Productos de Servicios Sociales de Salud

IACS Instituto Aragonés de
Ciencias de la Salud

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)

NIPO : 680-15-118-7

1. Sensibilidad Química Múltiple.

I. Valderrama Rodríguez, Mónica II. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Edición: 2015

Edita: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad

Nipo: 680-15-118-7

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS), en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Para citar este informe:

Valderrama Rodríguez M, Revilla López MC, Blas Diez MP, Vázquez Fernández del Pozo S, Martín Sánchez JI. Actualización de la Evidencia Científica sobre Sensibilidad Química Múltiple (SQM). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2015. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IACS.



MINISTERIO
DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES
E IGUALDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

IACS Instituto Aragonés de
Ciencias de la Salud

Índice

Autoría	7
Agradecimientos	8
Declaración de intereses	9
Abreviaturas	10
Resumen ejecutivo	12
Executive summary	15
Introducción	18
Objetivo	20
Metodología	21
Resultados	23
Epidemiología	23
Etiopatogenia y fisiopatología	24
Manifestaciones clínicas y comorbilidad	28
Diagnóstico de la SQM	32
Impacto físico, psicológico y social. Calidad de vida	34
Abordaje terapéutico de la SQM y prevención	36
Conclusiones	38
Figuras	39
Figura 1. Diagrama de flujo general del informe sobre SQM	39
Figura 2. Diagrama de flujo. Epidemiología	39
Figura 3. Diagrama de flujo. Etiopatogenia y fisiopatología	40
Figura 4. Diagrama de flujo. Manifestaciones clínicas y comorbilidad	40
Figura 5. Diagrama de flujo. Diagnóstico	41
Figura 6. Diagrama de flujo. Impacto físico, psicológico y social. Calidad de vida	41

Figura 7. Diagrama de flujo. Abordaje terapéutico y de prevención	42
Anexos	43
Anexo 1. Tablas de síntesis de evidencia de los artículos incluidos	44
Epidemiología	44
Etiopatogenia y fisiopatología	45
Manifestaciones clínicas y comorbilidad	56
Diagnóstico	62
Impacto físico, psicológico y social. Calidad de vida	64
Abordaje terapéutico y prevención	66
Anexo 2. Estudios excluidos por áreas clínicas	70
Anexo 3. Estrategias de búsqueda	73
Bibliografía	77

Autoría

Autores: Mónica Valderrama Rodríguez, María Concepción Revilla López, María Pilar Blas Díez, Silvia Vázquez Fernández del Pozo, Juan Ignacio Martín Sánchez.

Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Unidad Docente de Medicina Preventiva y Salud Pública de Aragón.

Descripción de tareas realizadas

MCRL tomó parte en la elaboración del protocolo de trabajo, en la búsqueda y selección de trabajos.

MPBD participó en la recuperación de las estrategias de búsqueda del Documento de Consenso, el análisis de las fuentes de consulta, propuesta de alternativas y en la ejecución de dichas estrategias y gestión de la documentación recuperada.

SVFP contribuyó a la redacción del informe, analizando parte de la evidencia científica descrita e incorporando mejoras de redacción.

MVR asumió la revisión de la bibliografía seleccionada y extrajo toda la información relevante a las tablas de síntesis de la evidencia científica. Contribuyó en la redacción del primer borrador del informe.

JIMS tomó parte en la elaboración del protocolo de trabajo, en la selección de trabajos, en la revisión de las tablas de síntesis de la evidencia científica y redacción del informe.

Agradecimientos

Ana Ferrer Dufol, Licenciada en Bioquímica, Doctora en Medicina, Especialista en Anatomía Patológica y Forens, Diplomada en Criminología y Toxicología Clínica. Unidad de Toxicología Clínica. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza.

Francisco Vargas Marcos, Médico-Epidemiólogo. Máster en Salud Pública. Consejero Técnico de la Subdirección General de Calidad y Cohesión, Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Madrid.

Declaración de intereses

Los siguientes miembros del grupo elaborador han declarado ausencia de intereses:

María Pilar Blas Díez, Mónica Valderrama Rodríguez, María Concepción Revilla López, Silvia Vázquez Fernández del Pozo.

Juan Ignacio Martín Sánchez, ha recibido financiación de MSD para la asistencia a reuniones, congresos y cursos.

Los siguientes revisores externos han declarado ausencia de intereses:

Ana Ferrer Dufol, Francisco Vargas Marcos.

Abreviaturas

AHR:	Receptor de compuestos aril-hidrocarbonados (hidrocarburos aromáticos o receptor de dioxina)
CISDOC:	Centro Internacional de Información de Seguridad y Salud en el Trabajo
COV:	Compuestos orgánicos volátiles
CRD:	Centre for Reviews and Dissemination
CSS:	Chemical Sensitivity Scale
CYP2D6:	Isoenzima 2D6 de la familia del citocromo P450 (CYP450). Otras isoenzimas referidas en el trabajo son: 2C9, 2C19 y 2E1
ESSNC:	Escala de síntomas del Sistema Nervioso Central
FM:	Fibromialgia
GABA:	Ácido gamma-aminobutírico
GST:	Glutatión-S-transferasa
HRS:	Hiperreactividad sensorial
IAI:	Intolerancia ambiental idiopática
IBSST:	Índice bibliográfico de salud y seguridad en el trabajo
IC95%:	Intervalo de confianza al 95%
IL-12:	Interleukina 12
inGSH:	Glutatión reducido intranasal
µM:	Micromolar
MCS:	Multiple Chemical Sensitivity
NAT2:	N-acetil-transferasa 2
NMDA:	N-metil-D-aspartato
NSS:	Noise Sensitivity Scale
OR:	Odds ratio
PET:	Tomografía por emisión de positrones
PSQ:	Perceived Stress Questionnaire
QEESI:	Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory
RCA:	Respuesta cutánea alérgica
RCNA:	Respuesta cutánea no alérgica

SD:	Desviación estándar
SFC:	Síndrome de Fatiga Crónica
SNC:	Sistema Nervioso Central
SOD2:	Superóxido dismutasa 2
SPECT:	Single Photon Emission Computed Tomography
SQM:	Sensibilidad Química Múltiple
sSQM:	Sospecha de Sensibilidad Química Múltiple
SSP:	Swedish universities Scales of Personality
TCI:	Temperament and Character Inventory
TOXLINE:	Toxicology Literature Online
UTHS:	University of Toronto Health Survey

Resumen ejecutivo

Título: Actualización de la Evidencia Científica sobre Sensibilidad Química Múltiple (SQM).

Autores: Mónica Valderrama Rodríguez, María Concepción Revilla López, María Pilar Blas Díez, Silvia Vázquez Fernández del Pozo, Juan Ignacio Martín Sánchez.

Introducción

La Sensibilidad Química Múltiple (SQM) es un conjunto de síntomas y signos de etiología desconocida. Se le atribuye un origen multifactorial y está asociada a la exposición previa a sustancias que se encuentran en el medio ambiente, a concentraciones toleradas por la mayoría de la población. Su sintomatología se caracteriza por una amplia heterogeneidad en su intensidad (gravedad) y curso evolutivo. Esta variabilidad hace muy difícil el diagnóstico diferencial con otras enfermedades multisistémicas, ya que no se dispone de una definición de caso que sea aceptada por el conjunto de la comunidad científica.

Esta revisión sistemática es una actualización de las pruebas científicas recogidas en el documento sobre SQM del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, publicado en el año 2011.

Objetivo

Revisar y actualizar la evidencia científica disponible sobre SQM.

Metodología

Se realiza una revisión sistemática de la evidencia, actualizándose la evidencia disponible, tomando como punto de partida el documento de consenso sobre SQM del Ministerio de Sanidad, publicado en 2011. Se recuperan las fuentes consultadas en el mismo y las estrategias de búsqueda. Se consultan Medline, EMBASE, PSYCINFO, Toxline, IBSST, CISDOC, The Cochrane Library y Centre for Reviews and Dissemination (CRD). Dos revisores, de manera independiente realizaron el cribado y selección de los artículos recuperados, aplicando los criterios de inclusión y exclusión para la inclusión definitiva de estudios en este informe.

Resultados

Se identificaron 613 trabajos de los que se seleccionaron 26 para las 6 áreas clínicas analizadas: 1) Epidemiología, 2) Etiopatogenia y fisiopatología 4) Manifestaciones clínicas y comorbilidad, 4) Diagnóstico de SQM, 5) Impacto físico, psicológico y social en la calidad de vida, 6) Abordaje terapéutico y prevención de la SQM. Todos ellos de calidad baja.

La estimación de prevalencia de SQM oscila entre el 0,02% y 0,04% en la población general, incrementándose estas cifras al 19% cuando se estudian personas con diagnóstico de alergia.

La etiología de la SQM sigue siendo desconocida. No se han descubierto nuevos mecanismos fisiopatológicos que expliquen la aparición de la SQM. Se siguen postulando diversas hipótesis, cuyo eje central es una predisposición individual ante un contacto previo con un desencadenante. Éste genera una respuesta desmedida de uno o varios sistemas que se manifiesta con una sintomatología variada.

Los síntomas más frecuentes son los del aparato digestivo, cardiovascular, piel y los relacionados con la salud mental.

El diagnóstico de SQM sigue siendo difícil de realizar, dada la variedad de síntomas con la que se presenta la enfermedad y las diferentes definiciones que se utilizan para su diagnóstico. La sospecha clínica tras una buena anamnesis y la utilización del *Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory* (QEESI), en su versión en castellano puede ayudar al diagnóstico.

Las personas afectadas por SQM ven mermada su calidad de vida de una manera significativa, llegando incluso al aislamiento social en un intento de reducir las exposiciones a las sustancias desencadenantes o a un deterioro físico funcional y psicológico grave si persisten las exposiciones repetidas.

Hasta el momento, la intervención terapéutica que se ha mostrado más efectiva consiste en evitar nuevas reexposiciones a las sustancias desencadenantes.

Conclusiones

La SQM se asocia con frecuencia a personas que presentan enfermedades alérgicas.

Persisten las lagunas sobre las causas y bases fisiopatológicas de la SQM, motivo por el que se siguen manejando numerosas hipótesis etiopatogénicas que explican parcialmente la variada sintomatología de la SQM.

Se investiga la asociación entre SQM con una predisposición individual debido a polimorfismos genéticos, exposición laboral, rasgos de personalidad, estados de ánimo, alteraciones de la transmisión de impulsos eléctricos y neurotransmisión, mecanismos toxicológicos, alteraciones del sistema inmunitario, y otras hipótesis socioculturales.

Las personas que padecen SQM pueden ver afectados uno o varios sistemas simultáneamente, como pueden ser el sistema digestivo, cardiovascular, la piel e incluso psíquico.

La sintomatología inespecífica y una falta de consenso en la definición de SQM dificultan un diagnóstico temprano de la enfermedad. Se cuenta con una versión en castellano del Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (QEESI).

El desconocimiento de sus causas mantiene la dificultad de desarrollar intervenciones efectivas para su tratamiento.

Se cree que la adopción de medidas que sensibilicen a la población sobre SQM, podría influir en la reducción de la exposición a sustancias desencadenantes y que mejoraría la comprensión de esta patología y a las personas que la padecen, por parte de la población general.

La mejor opción terapéutica preventiva en la actualidad sigue siendo evitar la exposición a las sustancias desencadenantes.

Executive summary

Title: Update on Multiple Chemical Sensitivity Syndrome.

Authors: Mónica Valderrama Rodríguez, María Concepción Revilla López, María Pilar Blas Díez, Silvia Vázquez Fernández del Pozo, Juan Ignacio Martín Sánchez.

Introduction

The Multiple Chemical Sensibility (MCS) is a set of symptoms and signs of unknown etiology. Multifactorial origin is assumed and it is related to previous exposure to substances found in the environment, at well tolerated concentrations by the general population.

The symptomatology is characterized by a wide heterogeneity in their severity and evolution. This variability makes the differential diagnosis very difficult with other multisystemic diseases, due to a lack of a clear and accepted case definition by the scientific community.

This systematic review is an update of the scientific proofs gathered in the document about MCS of the Ministry of Health, Social Services and Equality, published in the year 2011.

Aim

To review and to update the available scientific evidence on MCS Syndrome.

Methodology

A systematic revision of the evidence has been made, and updated the available evidence based on the consensus document about MCS Syndrome published by the Ministry of Health in 2011.

The following sources are consulted: Medline, EMBASE, PSYCINFO, Toxline, UpToDate, IBSSST, CISDOC, The Cochrane Library and for Centre Reviews and Dissemination (CRD).

Two reviewers of independent way made the sifting and selection of recovered articles, applying to the inclusion and exclusion criteria for the definitive inclusion of studies in this report.

Results

There were identified 613 studies of which 26 were selected for the 6 analyzed clinical areas: 1) Epidemiology, 2) Pathology and physiopathology, 3) Clinical manifestations and co-morbid clinical conditions, 4) Diagnosis of MCS syndrome, 5) Physical, Psychological and Social impact on the Quality of Life 6) Therapeutic and prevention approaches for MCS Syndrome. All of them of low quality.

The estimation of MCS's prevalence can range between 0.02% and 0.04%, increasing to 19% in people with an added diagnosis of allergy.

The etiology of MCS Syndrome is unknown and different hypotheses have been postulated, laying their central axis on a previous individual predisposition through a previous contact with trigger substances, which generates an excessive response of one or several organs that could explain the variety of symptoms. New pathophysiological mechanisms have not been discovered that explain the development of MCS.

The most frequently affected systems in the MCS Syndrome are the digestive tract, the cardiovascular one and the skin. Also, the mental sphere is affected with certain frequency.

The MCS's diagnosis can be difficult, due to the variety of symptoms the disease can show from the beginning and because the wide range of different definitions about the same disease that can be made.

The clinical suspicion after a correct anamnesis and physical exam and the use of the Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (QEESI), in Spanish version can help with the diagnosis.

People affected by MCS Syndrome seems to decrease their quality of life in a significant way, even reaching self-isolation in an attempt to reduce the exposition to trigger substances or due to the serious physical deterioration in case of continuous expositions.

The more effective therapeutic intervention consist on avoiding new re-exposure to the leading substances.

Conclusions

The MCS is frequently associated with a previous allergic subject.

The lack of knowledge about the etiology and physiopathology hypotheses of the MCS Syndrome persist, reason for which continue handling many hypothesis about its origin, that partially explain the varied symptoms of MCS Syndrome.

Researches are centered in the association between MCS and the individual predisposition due to genetic polymorphisms, occupational expo-

tures, personality, moods, neurotransmission, toxicological mechanisms, immune system disorders, and other socio-cultural assumptions.

In the persons who suffer MCS, it can affect multiple systems simultaneously, most often the gastrointestinal and cardiovascular systems, the skin and the mental sphere.

The non specific symptoms and the lack of consensus about the definition of SQM deter an early diagnosis of the disease. There is a Spanish version of the Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (QEESI) of reference.

The lack of awareness of the etiology supports the difficulty of developing effective interventions for treatment

It is believed that the adoption of measures to sensitize the general population about MCS, could influence the reduction of exposures to trigger substances and improve understanding of this disease and people who suffer it.

Actually, the best preventive measure is to avoid exposure to the triggering substances.

Introducción

La SQM es una afección compleja, que se manifiesta con un amplio espectro de síntomas y vinculados a la exposición a agentes y componentes que se encuentran en el medio ambiente, apareciendo dichas reacciones con una exposición a niveles comúnmente tolerados por la mayoría de las personas¹.

Las fuentes de exposición pueden encontrarse en exteriores (plaguicidas, productos de combustión...), en interiores domésticos o laborales (plásticos, perfumes...), en alimentos (fungicidas, ceras protectoras...), agua de boca para el consumo humano, en fármacos y productos de consumo habitual (laxantes, cintas adhesivas...)¹.

La SQM sigue siendo objeto de numerosos debates en la comunidad científica. Esto se ve fomentado por la variedad de síntomas y grados de afectación entre los casos detectados, y agravado por la asociación con otras afecciones, como fibromialgia (FM) y síndrome de fatiga crónica (SFC), que empeoran el grado de funcionalidad de estas personas y el pronóstico de las mismas. Hay que añadir que las bases fisiopatológicas de la SQM siguen siendo desconocidas, que persiste una ausencia de criterios comunes para su diagnóstico y que el tratamiento etiológico no se ha encontrado, por lo que este se centra en controlar los síntomas y prevenir la exposición a las sustancias desencadenantes.

Las autoridades sanitarias competentes han expresado su preocupación por los efectos combinados de la exposición a agentes químicos y sus mezclas. Esto ha facilitado la creación de líneas de investigación para abordar los efectos que pueden tener la combinación de dos o más contaminantes².

La SQM no está reconocida en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE). La Organización Mundial de la Salud (OMS) es la organización responsable de la revisión periódica de la CIE. Ésta es la clasificación de referencia para informar de mortalidad y morbilidad en el ámbito nacional e internacional. La OMS permite que los países incorporen nuevos términos en el índice alfabético de la CIE, a partir de un quinto dígito y siempre que la raíz no sea modificada. La incorporación, por parte de las autoridades sanitarias estatales o nacionales, de nuevos términos no supone el reconocimiento de nuevas enfermedades. Con ello, se trata de facilitar una codificación estandarizada de la posible dolencia.

Teniendo en cuenta lo anterior, se publicó en 2011 el “Documento de Consenso. Sensibilidad Química Múltiple”, con un **enfoque integral** se recogieron las evidencias disponibles sobre los principales aspectos de la epidemiología, etiopatogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico, impacto fisi-

co, psicológico y social, prevención y tratamiento de la SQM. Además se formularon recomendaciones sobre el abordaje de la SQM, con una orientación del trabajo desde una **perspectiva de género**, para promover un conocimiento y atención sanitaria adaptada a las necesidades diferenciadas de las mujeres y hombres afectados. Estas recomendaciones, incluyeron una encaminada a elevar una propuesta al comité editorial 9ª edición CIE9MC, para la inclusión en el Índice Alfabético de Enfermedades el término Sensibilidad Química Múltiple. En cumplimiento de esta recomendación, el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad ha promovido que la 9ª edición en castellano de la CIE9MC, publicada en 2014, incluya una entrada en el índice alfabético, para facilitar la codificación de la SQM. El **código 995.3** es el compartido por la SQM en el índice alfabético.

En el mismo documento, se propuso una revisión bibliográfica en un plazo de 2 años. El presente trabajo pretende dar cumplimiento a esta recomendación de revisar y actualizar la evidencia científica disponible sobre SQM.

Para actualizar las evidencias y facilitar una lectura coherente, se han respetado las mismas áreas que se utilizaron en el documento anterior¹.

Objetivo

Actualizar el conocimiento científico disponible sobre SQM, para facilitar la toma de decisiones a los profesionales sanitarios y las autoridades competentes, en su prevención, diagnóstico y tratamiento.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática para identificar la aparición de nuevas pruebas sobre SQM mediante las siguientes etapas:

1. Análisis y revisión de la metodología empleada en la elaboración del documento de consenso¹, fuentes de información empleadas, términos de búsqueda manejados y otros recursos utilizados.
2. Recuperación y aplicación de las estrategias de búsqueda, en cada fuente de información consultada previamente.
3. Creación y validación de nuevas estrategias de búsqueda para consultar la base de datos de *seguridad y salud en el trabajo* (CISDOC), gestionada por la Organización Internacional del Trabajo.

El trabajo de revisión y análisis de la información se organizó por las siguientes áreas clínicas:

1. Epidemiología
2. Etiopatogenia y Fisiopatología
3. Manifestaciones Clínicas y Comorbilidad
4. Diagnóstico de la SQM
5. Impacto Físico, Psicológico y Social. Calidad de Vida
6. Abordaje Terapéutico de la SQM y Prevención

Fuentes de información consultadas:

- Medline, EMBASE, PSYCINFO, PubPsych, Toxline y CISDOC. IBSST (Índice Bibliográfico de Salud y Seguridad en el Trabajo) no se actualiza desde el año 2006.
- The Cochrane Library.
- Bases de datos del “*Centre for Reviews and Dissemination* (CRD)”: que incluye las siguientes, DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*), NHS-EED (*National Health Service-Economic Evaluation Database*), y HTA (*Health Technology Assessment Database*).

El periodo de búsqueda fue limitado al periodo de tiempo comprendido entre enero de 2011 a mayo de 2014. Dado el solapamiento de fecha de búsqueda entre el documento de consenso y la realización de esta actualización, los trabajos identificados que estaban recogidos previamente fueron excluidos. Se crearon sistemas de alerta para identificar publicaciones posteriores.

La información relevante de los estudios seleccionados fue incluida en tablas de síntesis de evidencia, mediante la herramienta de lectura crítica³ y utilizadas para el desarrollo del presente informe (ver anexo 1).

Los artículos obtenidos fueron clasificados por áreas clínicas, motivo por el que algunos de ellos pueden aparecer en varias de ellas.

Mediante la revisión por pares (MCRL, JIMS), se excluyeron trabajos por título y resumen. Se detallan las causas de exclusión de los artículos recuperados y revisados a texto completo (ver anexo 2). Los desacuerdos fueron analizados y consensuados.

Criterios de inclusión de estudios:

- Estudios poblacionales con resultados de prevalencia o incidencia de SQM.
- Trabajos originales con pacientes con SQM en quienes se estudia la efectividad de la intervención con uno o más fármacos u otras medidas terapéuticas.
- Estudios que describen sintomatología, que incluyan pacientes con SQM sola o asociada a otras patologías.
- Estudios cualitativos que aborden impacto físico, psicológico y social, así como de calidad de vida.
- Revisiones narrativas y editoriales que aporten un enfoque novedoso o nuevas hipótesis de trabajo en la investigación de la SQM.

Criterios de exclusión de estudios:

- Revisiones narrativas y editoriales que ofrecen las mismas hipótesis de trabajo sobre SQM descritas en el documento de consenso¹.
- Trabajos sobre el estudio de las radiaciones electromagnéticas.
- Población con diagnóstico principal diferente de SQM.
- Estudios con problema principal distinto al de la SQM.
- Estudios que tratan la SQM pero no responden al área de interés.

Las estrategias de búsqueda pueden consultarse en el anexo 3.

Resultados

Se obtuvieron 613 publicaciones, de las que se seleccionaron 26 (ver figura 1). Dos de las publicaciones sustentan parte de la evidencia de una segunda área de estudio de revisión^{4,5}. La calidad de los estudios seleccionados, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión, es baja.

Epidemiología

Estimar la prevalencia de la SQM no es tarea fácil, debido a las siguientes razones: diferentes nombres que se dan a esta entidad, bajo la misma denominación se engloban diferentes entidades nosológicas, ausencia de criterios de definición de caso en los estudios y la diversidad de herramientas diagnósticas descritas en las publicaciones.

La epidemiología de la SQM se basa en datos que provienen, en muchos de los casos, de la información recogida mediante cuestionarios entre personas que se autoconsideran enfermas por SQM (entre el 0,48% y el 15,90% de encuestados) o por personas con diagnóstico clínico (entre el 0,50% y el 6,3%)¹. Los datos ofrecidos por este tipo de estudios deben manejarse con precaución. Es previsible que sobreestimen el verdadero valor de la prevalencia de la SQM.

Las mujeres son las afectadas con mayor frecuencia (entre un 55% y 100%) y la edad media de las personas participantes en los estudios identificados por investigadores anteriores es de 46,78 años, con un rango comprendido entre los 36 y 60 años de edad. Es complicado determinar la edad de comienzo de la enfermedad, dada la heterogeneidad que presentan las descripciones de los estudios, siendo la adolescencia, una etapa de la vida con mayor riesgo de desarrollar SQM, según autores. No se encontraron diferencias epidemiológicas de SQM en personas según nivel de estudios¹. En España, a partir del trabajo de Nogué et al. 2011⁶, se estima la prevalencia de SQM entre un 0,02% y 0,04 % de la población¹.

Se identificaron 40 estudios, de los que se seleccionó una comunicación (ver figura 2) a congreso⁷ que, mediante un diseño observacional, incluye a 196 personas con enfermedades alérgicas, a los que se les facilita el cuestionario *Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory* (QEESI). Este cuestionario ayuda a identificar personas con SQM. En función de la puntuación obtenida por cada una de las personas, éstas fueron clasificadas como *personas muy sugestivas de padecer SQM* (puntuación en la *severidad de síntomas* ≥ 40 y de *intolerancia química* ≥ 40) y *personas*

poco sugestivas de padecer SQM (por debajo de los valores previos). Los autores estiman una prevalencia de 19,1% de SQM en población alérgica. En este estudio, los autores estiman como factores de riesgo, el cambio de domicilio (relacionado con los materiales de construcción), OR 5,29; (IC95%:1,39; 20,09) y utilizar productos de limpieza del hogar más de una vez por semana, OR 5,20; (IC95%: 1,19; 22,86). La definición de caso en este estudio viene dada a partir de las puntuaciones obtenidas en el cuestionario autoadministrado QEESI, motivo por el que los resultados ofrecidos pueden sobreestimar el verdadero valor de prevalencia de SQM en población alérgica.

No se han identificado estudios que ofrezcan nuevos datos epidemiológicos sobre la dimensión de la SQM en población general.

Etiopatogenia y fisiopatología

Las causas que originan la SQM no son conocidas, por lo que se manejan diversas hipótesis etiológicas. Entre las distintas hipótesis etiológicas, se destacan las siguientes: la *psicológica y/o psiquiátrica*, que incluye el plano psicosomático; la *genética*, que postula la existencia de alteraciones en el metabolismo de xenobióticos y endobióticos que generan toxicidad y consecuentemente enfermedad; la hipótesis *química* con *sensibilización alérgica* y *respuesta olfativa* en la que participan los disruptores endocrinos y donde también podrían verse implicados los linfocitos T; hipótesis *anatómica* por alteración de la percepción olfativa; la *neurológica* por sensibilización del sistema límbico; la de *sobreproducción de óxido nítrico* con estrés oxidativo generado por xenobióticos; e hipótesis *sobre el estado redox en las mitocondrias*, con inhibición de enzimas antioxidantes, incremento de la síntesis de óxido nítrico y otras alteraciones metabólicas¹.

En el trabajo previo, se describe también la asociación o solapamiento con otras patologías como SFC, FM, síndrome de Sjögren o asma¹.

Relacionados con esta área de estudio, se identificaron 134 estudios, de los que se seleccionaron 13 (ver figura 3).

Caccamo et al. 2013⁴ evalúan la distribución de algunos polimorfismos genéticos del enzima CYP450 y del receptor de compuestos aril-hidrocarbonados (AHR) mediante un estudio de casos y controles. Se propone el genotipado de CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, así como la variante del factor de transcripción activado por unión al ligando del receptor AHR de xenobióticos: AHR Arg554Lys para su inclusión como marcadores diagnósticos de enfermedades relacionadas con sensibilidad ambiental, así como la realización del diagnóstico diferencial entre las entidades incluidas en esta condición (SQM, sospecha de SQM, FM y SFC).

Cui et al. 2013⁸ realizan un estudio de casos y controles con 324 trabajadores de una empresa productora de pasta de papel, para tratar de establecer la existencia de asociación entre SQM y determinados polimorfismos genéticos. Se aplica el cuestionario QEESI para identificar subtipos de personas con SQM, en función del grado de afectación. Personas con sensibilidad química alta presentaron mayor asociación con polimorfismos SOD2.

Fujimori et al. 2012⁹, analizan, mediante un estudio de casos y controles, cuatro genotipos (1- Glutation S-transferasa (GST): GSTM1, 2- GSTT1, 3- Aldehído deshidrogenasa 2 (ALDH2) y 4- Paraoxonasa 1 (PON1)) para identificar susceptibilidades en población japonesa. Utilizan cuestionario QEESI, en versión japonesa (versión de la escala con diferentes puntos de corte a la versión utilizada en Europa, y en la que se que emplean 3 de las 5 subescalas), para identificar a trabajadores con SQM. No se encuentran diferencias en la frecuencia de variantes genéticas entre casos y controles, por lo que los genotipos analizados tienen poca relación con la SQM en población de origen japonés. Destacan la necesidad de mejorar el diagnóstico de SQM para determinar la importancia real de las variantes genéticas.

Corazzini et al. 2013¹⁰ presentan una comunicación a Congreso tras realizar un estudio observacional con el objetivo de evaluar en trabajadores de gasolineras las concentraciones plasmáticas de marcadores inflamatorios tras la exposición laboral a compuestos orgánicos volátiles (COV). Analizan variaciones de interleukinas IL-8, IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-12 y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α). La exposición a COV influye significativamente en la concentración de IL-12 en trabajadores de gasolinera, ajustado por edad y fumador; la concentración de IL-12, siendo más elevada en los expuestos (1609 \pm 250) que en los controles (720 \pm 247; p=0,018). Datos promedios con la desviación estándar y expresados en picogramos/ml. Los autores concluyen que la respuesta citotóxica a los COV podría explicar las reacciones a químicos en humanos, pero no llegan a establecer relación alguna con SQM.

Hetherington et al. 2013¹¹ presentan una revisión narrativa de los posibles mecanismos toxicológicos de intolerancia ambiental idiopática (IAI). No encuentran pruebas que relacionen la SQM con alteraciones del umbral olfativo, del receptor GABA, hipersensibilidad colinérgica, sensibilidad del órgano vomeronasal, actividad de los receptores NMDA mediada por Óxido Nítrico (NO) y peroxinitrito, receptores vainilloides, obstrucción de la vía aérea con la consiguiente hipoxia e hipercapnia o asociación con porfiria, entre otros. Cabe destacar el cambio en la hipótesis relacionada con el órgano vomeronasal, ya que proponen la respuesta de dicho órgano a los olores está asociada con inducción de respuestas endocrinas y neuronales. Concluyen que no hay pruebas de la existencia, en pacientes con SQM, de

la mediación por receptor o por un mecanismo idiosincrásico, que expliquen la patogenia de la enfermedad.

En **Holst et al. 2011a**¹² comparan, mediante un ensayo clínico controlado y **no** aleatorizado, en 29 mujeres sanas y 16 con SQM, la intensidad del eritema y el área de erupción inducido tras inyección de capsaicina (1 inyección con suero salino y 2 con capsaicina a 3,3 μM y 33 μM) en pacientes con y sin SQM. Realizan también prick test (aeroalérgenos estándar) y patch test (con componentes de perfumes). La prueba del Patch test demuestra que la presencia de alergias por contacto con sustancias presentes en perfumes es significativamente superior en el grupo con SQM, con respecto al grupo de comparación (19% vs 0%; $p < 0,05$). Prick test no muestra diferencias significativas entre grupos. Tampoco se observan diferencias significativas ($p > 0,05$) en la intensidad del eritema y área de erupción entre SQM y controles. No obstante, si se demuestra una reacción dosis dependiente, con respecto a la intensidad del eritema y el área de erupción en ambos grupos. Esta reacción o respuesta se incrementa a medida que aumenta la dosis de capsaicina. Además, en función de la edad, se observa que en jóvenes (edad ≤ 30 años) la intensidad del eritema es estadísticamente significativa ($p < 0,05$) y mayor que en el resto de grupos de edad.

Con los mismos grupos de personas, **Holst et al. 2011b**¹³ evalúan la reacción al dolor, existencia de hiperalgesia secundaria a punción, el efecto de la estimulación repetida de la piel en el entorno de inyección de capsaicina y la valoración subjetiva de la calidad del dolor. Se observa de manera estadísticamente significativa ($p < 0,01$), mayor intensidad de dolor y duración del mismo en SQM tras inyección de 33 μM de capsaicina que en controles, así como un incremento de la duración de los tiempos de dolor. Si bien, en todos los grupos el efecto se ve incrementado. La inyección de capsaicina induce hiperalgesia secundaria a la punción, siendo las diferencias respecto a controles, estadísticamente significativas, sin demostrarse diferencias por grupos de edad. Tampoco se observan diferencias en cuanto a la calidad del dolor percibido entre grupos, para tres de los cuatro componentes: sensitivo, afectivo y educativo. Mientras que, para el componente miscelánea, sí se observan valores más elevados en personas con SQM, y de manera estadísticamente significativa, tras inyección de capsaicina. Se observan también resultados más elevados y estadísticamente significativos en la puntuación global resultado de la suma de las puntuaciones de los 4 componentes, tras dosis de 33 μM de capsaicina. Los autores concluyen que parte de los síntomas de la SQM estarían relacionados con alteraciones del procesamiento del dolor a nivel central.

Tran et al. 2013a¹⁴ realizan un ensayo clínico controlado y **no** aleatorizado con 15 participantes por grupo, con el objetivo de estudiar la hiperex-

citabilidad central y los múltiples aspectos del proceso sensorial central en pacientes con SQM que no padecen otras comorbilidades asociadas.

Se les practican diversas intervenciones relacionadas con el dolor y su percepción, obteniendo diferencias estadísticamente significativas, con una superficie mayor de hiperalgesia, comprendida entre 1,9 y 2,4 veces, en pacientes con SQM que en controles tras inyección de capsaicina. Las personas con SQM presentan mayor excitabilidad en condiciones basales que los controles. Concluyen que las personas con SQM presentan mayor excitabilidad nerviosa, tanto en condiciones basales como tras la inyección de capsaicina.

Hillert et al. 2013¹⁵ realizan un estudio casos-control con 12 mujeres por grupo, con el objetivo de demostrar la existencia de alteraciones en el sistema serotoninérgico, capaces de inducir intolerancia a olores ambientales e incrementar el grado de evitación de daño, es decir, adoptar medidas que impidan la exposición a sustancias y situaciones conocidas que desencadenan crisis en personas afectadas de SQM. Mediante tomografía, se observa una reducción significativa de la captación de marcadores por los receptores serotoninérgicos en las regiones de amígdala, córtex del cíngulo anterior y córtex insular ($p=0,029$, $p=0,005$ y $p=0,003$ respectivamente) respecto a los controles. Las mujeres con SQM evitan más el daño que las controles ($p=0,01$), tienen tendencia a reducir más rápidamente el estado de alerta que las controles ($p=0,006$), a interpretar más negativamente imágenes estándar que los controles ($p=0,03$). Explican así, parte de la etiopatogenia y ofrecen una base fisiopatológica que trata de explicar parte de los síntomas de SQM.

De Luca et al. 2011¹⁶, mediante una revisión narrativa presentan diversas hipótesis etiológicas de SQM, añadiendo respecto a las descritas en el documento de consenso, la posible intoxicación crónica por mercurio, mediante las amalgamas dentales y como segunda hipótesis, la sensibilización intrauterina. Concluyen sobre la necesidad de disponer de estructuras necesarias para dar soporte a estos pacientes y fomentar los grupos de investigación ambiental para garantizar avances en este campo de la salud.

Barnig et al. 2013¹⁷ realizan una revisión para identificar y presentar hipótesis fisiopatológicas de SQM. Incorporan factores socioculturales que tratan de explicar el origen de la SQM. De esta forma, la persona con SQM manifiesta una vivencia intensa de preocupación entre su salud y el medio ambiente circundante, así como la necesidad de encontrar una explicación a síntomas somáticos inespecíficos que padece.

Theoharides 2013¹⁸ relaciona en una editorial el síndrome de degranulación de mastocitos con SQM y una respuesta anómala del sistema inmunitario al reaccionar contra sustancias del interior mitocondrial de la propia persona al reconocerlas como extrañas. No se muestra tabla de síntesis de la evidencia.

Genuis 2013⁵ refuerza la teoría de etiología inmunogénica, con la descripción del mecanismo fisiopatológico donde las toxinas exógenas tienen un papel fundamental y que serían las responsables de alterar los umbrales de tolerancia del sistema inmunitario quien, con la exposición posterior a otras sustancias, induce la liberación de anticuerpos y citocinas que serían responsables de la sintomatología. Concluyen con la necesidad del papel relevante de salud pública en evitar la exposición y facilitar el posterior manejo clínico de estos pacientes.

Los mecanismos fisiopatológicos de la SQM son variados y con un compromiso de diversos sistemas, sujetos a una predisposición individual, que tras el contacto con un desencadenante, se genera una respuesta de hipersensibilidad, la consiguiente liberación de mediadores químicos, que explican la amplia sintomatología clínica.

Se identificó una comunicación a congreso que describe los objetivos de una futura investigación en pacientes con, entre otros diagnósticos, el de SQM y la relación con el estrés oxidativo¹⁹. No se han identificado publicaciones de la investigación.

Manifestaciones clínicas y comorbilidad

En el trabajo previo¹, se destaca el curso evolutivo de las manifestaciones clínicas y se resalta, al considerar la semiología: el posible solapamiento con otros síndromes, la falta de respuesta al tratamiento, que no supone necesariamente un error de diagnóstico, la aproximación diagnóstica que precisa de una visión amplia y la definición de caso que sea útil para su diagnóstico.

En relación con la semiología clínica se destaca la heterogenicidad del perfil de síntomas. Se describe la implicación de múltiples sistemas y aparatos del organismo, la variabilidad en cuanto a la intensidad de los síntomas y en su curso evolutivo, con el impacto consecuente en la calidad de vida relacionada con la salud¹.

No se definen signos distintivos, aunque se indica que puede haber signos objetivables en la exploración física, como distensión abdominal, aumento del perímetro abdominal, taquicardia, arritmia, taquipnea, etc, que precisan de su inclusión, de manera bien diferenciada, en la historia clínica¹.

En el mismo trabajo se citan algunas de las comorbilidades identificadas como son: tiroiditis autoinmune, asma bronquial, reflujo esofágico, colon irritable, esteatosis hepática, y patologías psiquiátricas como trastorno mixto ansioso-depresivo, obsesivo-compulsivo y ataques de pánico¹.

En la búsqueda bibliográfica para actualizar este apartado se encuentran 82 estudios, de los que se seleccionan 6 (ver figura 4).

El estudio de **Caccamo et al. 2013**⁴, ofrece una comparación gráfica entre las comorbilidades más frecuentes en personas con SQM y personas con sospecha de SQM (sSQM). Destaca que las personas con SQM presentan con mayor frecuencia que las personas con sSQM afectaciones gastrointestinales ($\approx 33\%$ vs. $\approx 26\%$ respectivamente) y cardiovasculares ($\approx 30\%$ vs. $\approx 16\%$ respectivamente). Las comorbilidades neurológicas, respiratorias, del sistema inmune y afectación cutánea son más frecuentes en personas con sSQM. Las de tipo músculo-esquelético son semejantes en ambos grupos. Mientras que, en el grupo de personas con SQM, la ausencia de comorbilidades se estima en torno al 30%, y sólo del 6% en personas con sSQM.

El ensayo clínico de **Berg et al. 2011**²⁰ investiga a partir de un registro poblacional de la ciudad de Copenhage, la relación entre las reacciones cutáneas a varias sustancias químicas, y la sensibilidad a partículas aerosolizadas referida por el propio paciente. Se realizan pruebas epicutáneas (*patch test*) y la inyección de extracto de alérgeno (*prick test*). No observan asociación estadísticamente significativa entre la respuesta al prick test y la severidad de síntomas referida por las personas.

Tabla 1. Trastornos asociados de manera estadísticamente significativa a SQM, referidos por personas entrevistadas en centros de Atención Primaria (Katerndahl et al. 2012)

	Odds Ratio (Intervalo de confianza del 95%)
Alergias	1,67 (IC95%: 1,02; 2,72)
Intolerancia química	3,77 (IC95%: 1,94; 7,30)
Trastornos del estado del ánimo	4,74 (IC95%: 2,83; 7,94)
Ansiedad generalizada	13,16 (IC95%: 7,30; 23,73)
Depresión mayor	11,55 (IC95%: 6,00; 22,26)
Ataques de pánico	5,97 (IC95%: 3,52; 10,11)
Somatización	4,90 (IC95%: 2,18; 11,01)
Abuso de alcohol	2,39 (IC95%: 1,41; 4,06)

Mediante pruebas epicutáneas leídas a las 48 horas, en el análisis multivariante se observa una asociación estadísticamente significativa en la que el grupo con mayor severidad de síntomas (grupo 4) presenta mayor respuesta cutánea no alérgica, OR 2,63 (IC95%: 1,39 a 5,01), respecto al grupo de referencia.

Katerndahl et al. 2012²¹ realizan un estudio transversal con 400 pacientes reclutados en salas de espera de dos centros de atención primaria, a las que acuden en busca de atención para afecciones **no agudas**. El objetivo es analizar las comorbilidades y alteraciones psiquiátricas en personas con o sin

SQM. Se les pide que rellenen unos cuestionarios. Se encuentra que 81 pacientes de la muestra (20,3%) tienen criterios de SQM. En este grupo, un mayor porcentaje, refieren tener antecedentes personales de alergias, alteraciones del estado del ánimo, depresión mayor, ansiedad, ataques de pánico, somatización y abuso de alcohol, respecto al grupo sin SQM. También un porcentaje mayor refiere antecedentes familiares de alteraciones gastrointestinales, del estado del ánimo, y de lupus eritematoso sistémico (ver tabla 1).

Ponen de manifiesto que, la salud mental se ve más afectada en personas con SQM que en aquellas que no la presentan y la elevada prevalencia de SQM en personas que acuden a atención primaria en EEUU, por afecciones no agudas.

Skovbjerg et al. 2012a²² investigan la asociación entre síntomas de depresión y cuatro dominios relacionados con intolerancia ambiental idiopática (IAI) y si el apoyo social y acontecimientos vitales recientes pueden ser factores confusores en dicha asociación. Envían cuestionarios por correo postal, obteniendo una respuesta del 71,5% (732/1.024). Los síntomas depresivos son, de manera estadísticamente significativa, más intensos en el grupo de pacientes que en la población general ($p \leq 0,001$). El grupo de pacientes también percibe menor apoyo social, tiene más síntomas del SNC, afectación de mucosas, así como mayor repercusión de sus actividades sociales. Se encuentran correlaciones positivas significativas entre las variables estudiadas, de magnitudes muy bajas a moderadas. Concluyen que los síntomas de depresión en personas con IAI no pueden explicarse por el grado de apoyo social ni por la vivencia o no de acontecimientos vitales importantes recientemente.

En el estudio transversal realizado por **Nordin et al. 2013**²³, investigan en personas la relación con la percepción del stress y susceptibilidad a los olores, en función del grado de sensibilidad al ruido. Se envía el cuestionario *Weinstein's Noise Sensitivity Scale (NSS)* a 134 varones universitarios y a los que presentan valores extremos se les invita a participar en el estudio. A los dos grupos (16 personas por grupo) se les evalúa el estrés autopercibido mediante *Perceived Stress Questionnaire (PSQ)* y la susceptibilidad a olores mediante *Chemical Sensitivity Scale (CSS)*.

Obtienen que tanto la percepción del estrés como la susceptibilidad a olores es más intensa en el grupo con mayor sensibilidad al ruido ($p < 0,05$). La correlación entre las variables resultado es positiva y estadísticamente significativa, siendo esta correlación baja entre NSS y PSQ (0,35), y moderada entre NSS y CSS (0,48) así como entre PSQ y CSS (0,58). Los autores plantean que la sensibilidad ambiental podría estar relacionada con la sensibilidad al ruido y los olores.

Godás et al. 2014²⁴ a partir de una muestra de pacientes con SFC cuantifican y comparan la intensidad de síntomas del ámbito psicopatológico entre aquellos que tienen un diagnóstico de SQM y los que no lo tienen.

Observan que la puntuación media, en la dimensión de ansiedad fóbica, en personas con SQM es de 116 (puntuación > 80 indica psicopatología grave). En este estudio todas las personas del estudio mostraron puntuaciones que indican presencia de psicopatología, siendo el grupo de pacientes con diagnóstico adicional de SQM, los que muestran mayores alteraciones. Los autores destacan la importancia de tener en cuenta el estado psicopatológico de estos pacientes, especialmente relacionado con ansiedad fóbica, por el aislamiento al que pueden verse inducidos.

Como resumen de estos trabajos, destacar que las personas con SQM presentan mayor frecuencia de alteraciones gastrointestinales, cardiovasculares⁴ y reacciones no alérgicas de tipo cutáneo²⁰. Son varios, los estudios que establecen la asociación entre SQM y alteraciones de la salud mental^{21,22,24}. No puede establecerse una relación entre la afectación de la salud mental y una mayor sensibilidad a ruidos, pero uno de los estudios parece indicar que sí existe una relación entre esta última y una mayor susceptibilidad a olores²³.

Holst et al. 2011, en las dos publicaciones con objetivos distintos y analizadas en el apartado anterior, describen aquellos procesos y manifestaciones clínicas que los participantes refieren según el grupo al que fueron clasificados (ver tabla 2).

Tabla 2: Procesos y manifestaciones clínica referidas a través de encuesta por los participantes en el estudio (Holst et al. 2011a y Holst et al. 2011b)

Proceso	SQM (n=16)	Sanos (controles) (n=29)
Rinitis alérgica	25%	14%
Asma	38%*	3%
Eccema en manos	31%	10%
Alergia a alimentos	13%	10%
Intolerancia a alimentos	38%*	7%
Síntomas de VRA	100%	0%
Síntomas de VRB	63%	0%
Síntomas del SNC	100%	0%
Depresión	25%	0%
Diabetes	0%	0%
FM, SFC y dolor crónico	25%	0%

SQM: sensibilidad química múltiple; VRA: vías respiratorias altas (incluye rinorrea, irritación ocular, sinusitis, ardor en boca y garganta, provocadas por sustancias químicas olorosas); VRB: vías respiratorias bajas (incluye tos provocada por sustancias químicas olorosas); SNC: sistema nervioso central (incluye mareos, agotamiento, problemas de concentración y fatiga provocados por sustancias químicas olorosas); FM: fibromialgia; SFC: síndrome de fatiga crónica.

*: significación estadística entre SQM y controles (p<0,05)

Diagnóstico de la SQM

Dados los numerosos signos y síntomas que comparte con otros procesos, como son los de origen inmunológico, digestivo, cardíaco, respiratorio, neurológico, endocrino o psiquiátrico, resulta complicado realizar un diagnóstico temprano de la SQM.

La sospecha clínica puede iniciarse siguiendo la definición de Cullen de 1987 o la del Consenso Internacional de 1999. Estas definiciones se centran en la relación causal, sin tener en cuenta diversos patrones de síntomas con los que puede presentarse la enfermedad. Como instrumentos de apoyo al diagnóstico, se dispone de diferentes modelos de cuestionarios como: el *University of Toronto Health Survey (UTHS)* que se centra en la presencia de rasgos descritos en las diferentes definiciones de caso, *Idiopathic Environmental Intolerant Symptom Inventory (IEISI)* que analiza la frecuencia de síntomas en personas con SQM, *Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (EESI)* y su versión reducida, *Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (QEESI)* el cual se centra en severidad de síntomas, intolerancia a aerosoles, a otros productos cotidianos y la calidad de vida percibida con sensibilidad y especificidad diagnóstica del 92% y 95% respectivamente.

Se localizaron 104 estudios, de los que se incluyen 2 artículos (ver figura 5). Estos trabajos se centran en valorar la fiabilidad de una escala de medida como es el *Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (QEESI)*.

Alfa de Cronbach es un coeficiente que sirve para medir la fiabilidad de una escala de medida.

La fiabilidad de las escalas de medida, generalmente se evalúa mediante el coeficiente α de Cronbach. Valores superiores a 0,7 ó 0,8 pueden garantizar la fiabilidad de la escala de medida analizada²⁵.

Mena et al. 2013²⁶ traducen, adaptan y comprueban la fiabilidad del cuestionario QEESI en población (77 personas) con diagnóstico de SQM (criterios Bartha) y población general española (154 personas). Estas últimas, son reclutadas en consultas externas de un hospital terciario tras comprobar que no cumplen criterios de SQM (personas que acuden por cualquier motivo y acompañantes). Obtienen valores para las cuatro escalas del QEESI superiores a 0,80, poniendo de manifiesto una buena consistencia interna de esta escala. Los autores consideran a esta escala con un elevado potencial de detección de casos de SQM entre personas que consultan con sintomatología compatible.

Skovbjerg et al. 2012b²⁷ realizan la traducción del cuestionario QEESI para población danesa y comprueban su fiabilidad, así como la sensibilidad y especificidad. Mediante α de Cronbach y correlación de Pearson analizan

la fiabilidad. La consistencia interna es superior a 0,81 (α de Cronbach) en grupo de personas con SQM. Estos valores por escala, en población general y por grupos de edad, variaron entre 0,64 y 0,94, adoptando un valor para el grupo con SQM entre 0,83 y 0,91. La correlación de Pearson, con las determinaciones realizadas al volver a pasar el cuestionario, transcurridos dos meses, muestra una correlación positiva entre alta y muy alta, con valores estadísticamente significativos, comprendidos entre 0,84 y 0,96 ($p < 0,05$). En el mismo trabajo, calculan la sensibilidad y especificidad del cuestionario para las 4 escalas con distintos puntos de corte. La sensibilidad y especificidad, para la escala QEESI en global, es del 92,1% y 93,1% respectivamente. El uso combinado de la escala de intolerancia química de QEESI y la escala del impacto en la vida diaria, demuestra valores de sensibilidad y especificidad del 92,1% y 91,8% respectivamente, cuando se establecen como valores de corte, una puntuación de 35 para la primera escala y de 14 para la segunda. Los autores concluyen que la combinación de estas dos escalas es una alternativa adecuada de aproximación al diagnóstico de SQM, proponiendo su aplicación para ello, dada su buena sensibilidad y especificidad.

Para el diagnóstico de Sensibilidad Química Múltiple, es precisa una primera aproximación clínica mediante la definición de la misma y esta aproximación diagnóstica puede complementarse con cuestionarios como el *UTHS*; *Idiopathic Environmental Intolerant Symptom Inventory (IEISI)*; *Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (EESI)* y su versión reducida, *Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (QEESI)*. Este último ha sido traducido al castellano y adaptado a la población española e incluso algunos autores proponen que se utilice, de manera combinada, las escalas de “*Intolerancia a sustancias química*” e “*Impacto sobre las actividades de la vida diaria*” como alternativa diagnóstica rápida, pero igualmente fiable y válida para el diagnóstico de SQM²⁷.

El ámbito laboral representa un medio donde el manejo de la SQM es crucial para realizar un diagnóstico temprano y un seguimiento de calidad para estas personas, mediante la adecuación del puesto de trabajo a sus necesidades. Pueden crearse protocolos de salud laboral (no mostrado en este informe) que integren la anamnesis, la determinación de parámetros clínicos y fisiológicos y el uso de cuestionarios, con la finalidad de adaptarse a las necesidades de estos pacientes, mejorando la calidad de vida de trabajadores expuestos en el medio laboral²⁸.

Impacto físico, psicológico y social. Calidad de vida

La calidad de vida de las personas con SQM se ve afectada de manera significativa, observándose incluso, peores resultados que los que refieren personas con procesos crónicos o ancianas¹.

La *esperanza* (entendida ésta como la percepción de que es probable que en el futuro sucedan cosas que se desean y se consideran positivas), es una variable utilizada como índice de bienestar en personas con enfermedades crónicas y en aquellas con SQM se encuentra en niveles bajos. Se ha llegado a describir una correlación negativa entre esta variable con la edad (a medida que aumenta la edad de las personas afectadas, disminuye la desesperanza). Son personas que, tal como maniestan ellas mismas, se ven abocadas a suprimir sus verdaderos sentimientos para cubrir las expectativas que el entorno deposita en ellas, con los consiguientes cambios en su identidad como personas, además del limitado soporte social que reciben y perciben¹.

El deterioro de la calidad de vida de estas personas es tal, que pueden llegar a abandonar el empleo, pueden alcanzar un deterioro funcional físico manifiesto y presentar dificultades para relacionarse, sin posibilidad de disfrutar del ocio, tiempo libre, etc¹.

No hay pruebas que aporten información sobre las diferencias observadas entre mujeres y hombres en relación con la SQM, por lo que es preciso atender a variables socioeconómicas y experiencias vitales que ayuden a comprender mejor las causas de la SQM¹.

Puede mejorarse la calidad de vida de estas personas evitando los riesgos de la exposición a las sustancias desecadenantes y destacando la labor que se puede realizar en el medio laboral.

Habitualmente, para evaluar calidad de vida relacionada con la salud, se utiliza el cuestionario *Short Form Health Survey* (SF-36). Cuestionarios como *Congruity Life Satisfaction Measure* (CLS), *Satisfaction with Life Scale* (SWLS) y *Life Satisfaction Index Z* (LSIZ) ayudan a estimar la satisfacción de la calidad de vida. Incluso el cuestionario QEEESI también incluye un apartado para valorar la calidad de vida¹.

Los resultados de la búsqueda recuperaron 92 estudios, de los que fueron seleccionaron 2 estudios (ver figura 6).

Gibson et al. 2011²⁹ analizan una muestra de 26 personas (15 mujeres y 11 hombres) con SQM y con una evolución mínima con esta patología de 5 años, con el objetivo de investigar el impacto de la SQM en sus vidas. Mediante entrevista telefónica y técnicas cualitativas, agrupan contenidos expresados por los participantes en tres temas: **1-Adecuación de espacios:**

donde las personas refieren el aislamiento social y laboral percibido, así como la necesidad de adoptar muchas precauciones para relacionarse. Exponen la necesidad de que la sociedad realice un esfuerzo para crear espacios seguros (tanto en el ámbito lúdico como laboral). **2-Llegando a los demás:** agrupa las percepciones donde expresan la incompreensión, incredulidad e ignorancia mostrada por las personas no afectadas por SQM, con respecto a la dimensión de esta patología. Describen los sentimientos de soledad y autculpabilidad por las exigencias a las que se ven abocados para relacionarse con los demás. Proponen invertir en educar a la población general sobre el SQM. Refieren que las tecnologías de la información y comunicación les permiten mantener contacto con la gente. **3-Viviendo en un mundo diferente:** refieren sentirse al margen del mundo, como meros observadores.

Un segundo estudio, **Soderholm et al. 2011**³⁰, pretende dilucidar cómo experimentan los individuos que viven con hiperreactividad sensorial (HRS), el impacto en la accesibilidad al entorno, seguridad económica y relaciones sociales. A partir de las entrevistas realizadas a 12 mujeres, se agrupan las respuestas en tres áreas temáticas. En el primero se describen aspectos relacionados con las **limitaciones de accesibilidad**, al transporte, a edificios públicos y otras instalaciones, e incluso, la dificultad para localizar un entorno adecuado para vivir. La segunda área abarca aspectos sobre **seguridad económica**, donde se destaca la reducción de ingresos económicos que suelen padecer las personas con SQM, el incremento de gastos por la SQM, la falta de apoyo por las autoridades y las dificultades que todo ello entraña para manejar los recursos económicos. Como tercera área, se describen las **relaciones sociales**, en las que se manifiestan las dificultades para la socialización y lo reducidas o escasas que se vuelven estas. Destacan también, y de manera transversal a las áreas anteriores, la ausencia de comprensión y respeto por otras personas, la inseguridad en la que se encuentran, tener que depender de otras personas (ausencia de autonomía), o tener que elegir entre alternativas que no ofrecen soluciones adecuadas.

Las personas con SQM viven y perciben el mundo desde una perspectiva muy distinta a las personas libres de SQM, con constantes preocupaciones y tendencia al aislamiento social. A ello, se añade la necesidad de fomentar políticas que velen por adecuar los espacios, teniendo presente la compleja situación que, actualmente tienen las personas con SQM. Si evitan la exposición, acaban aislados, lo que afecta negativamente a su calidad de vida, y si deciden exponerse, terminan en la misma situación con el agravante de ver sus capacidades físicas seriamente dañadas.

Hay autores que llegan a recoger la pérdida del puesto de trabajo como consecuencia de la SQM³¹, con las graves consecuencias que se añaden a la difícil existencia de estas personas.

Abordaje terapéutico de la SQM y prevención

La SQM es un proceso complejo y dinámico que requiere de un abordaje terapéutico multidisciplinar y de medidas de intervención que se adapten de manera ágil a los cambios de sintomatología. La inexistencia de un tratamiento etiológico exige la adopción de medidas que mejoren la sintomatología, la calidad de vida y que como medida preventiva, se evite las exposiciones a los factores desencadenantes¹.

Se identificaron 161 estudios, de los que se seleccionan 4 estudios^{5,32-34} (ver figura 7).

Genius 2013⁵ hace una revisión que, entre sus objetivos, persigue proporcionar información sobre el manejo de la SQM. Describe la **inmunoterapia de desensibilización** sin aportar datos de efectividad y seguridad de la intervención. Cita el uso de **esteroides** e **inmunosupresores**, señalando sus inconvenientes y supeditando su uso como una alternativa cuando otras opciones han fallado. Se menciona también la **terapia cognitiva** y la **reconversión neuronal** (*neural retraining*) que ha mostrado variabilidad en los resultados, sin demostrar una clara efectividad. Finaliza con la reacción, por parte de las personas afectas, de alejarse de las actividades sociales, consiguiendo así, evitar la exposición a productos químicos y creando un espacio de vida libre de estas sustancias. Señala la posibilidad de que los resultados observados con el uso de tratamientos no psicológicos sean superiores y mantenidos en el tiempo, frente a otros abordajes terapéuticos. Refuerza el mensaje de la prevención a la exposición y la necesidad de informar a las personas afectas para ayudarlas a mejorar su calidad de vida reduciendo las exposiciones reiteradas.

El estudio de **Ralph et al. 2011³²**, a propósito de un caso, expone el de una mujer con SQM por permetrina, a la que se le hace un seguimiento desde el momento del diagnóstico, describe las investigaciones realizadas, mediante una anamnesis adecuada y un análisis del domicilio.

Establecen la relación entre exposición a desencadenantes y reagudización de síntomas. Identifican la permetrina como agente desencadenante de la clínica y se propone como intervención-prevención, evitar el contacto con dicha sustancia. La mujer de este estudio es una trabajadora social, que presentaba muy pocas probabilidades de exposición a sustancias desencadenantes en el medio laboral, pero es el contacto con utensilios y objetos domésticos que contienen permetrina el responsable de la clínica manifestada por esta persona.

El trabajo de **Waddick 2011³³**, analiza zonas residenciales para reducir la exposición de contaminantes en población con SQM. Mediante entrevistas

tas personales, telefónicas y visitas a las zonas residenciales, muestra las dificultades que refieren las personas afectas para encontrar viviendas seguras (libres de sustancias desencadenantes), la necesidad que tienen de planificar sus acciones con antelación para hacer frente a los desafíos que éstas pueden suponer, y la importancia del papel que otras personas pueden desempeñar en su vida diaria, la propia economía personal, la necesidad de encontrar financiación y disponer de una vivienda segura mediante un mantenimiento y gestión adecuada. El autor resalta la necesidad de crear y mantener viviendas y entornos saludables que reduzcan la exposición a sustancias desencadenantes de SQM.

Hay **autores**³⁴ que postulan la utilización, vía intranasal, del glutatión reducido (inGSH), bajo la hipótesis de que puede ser de utilidad en personas con diferentes patologías, entre ellas, la SQM. El estudio en el que basan sus conclusiones es de muy baja calidad y de dudosa reproducibilidad. El glutatión reducido no está regulado como medicamento en España. Existen ensayos clínicos en marcha que evalúan su eficacia y seguridad en pacientes con enfermedad de Parkinson y Fibrosis Quística (ClinicaTrials.gov, NCT01398748 y NCT01450267 respectivamente), pero no así para la SQM.

No se han encontrado estudios de calidad que aporten nuevas pruebas sobre intervenciones más eficaces y seguras en el manejo terapéutico de la SQM. Los estudios recuperados revisan el conocimiento científico existente, sin aportar pruebas de eficacia, efectividad y seguridad⁵ de las intervenciones analizadas. Evitar la reexposición a las sustancias desencadenantes de la SQM es una de las medidas más eficaces, de carácter preventivo^{32,33}.

Es aconsejable que las medidas de prevención se acompañen de información sobre SQM y de ayudas para acceder a espacios libres de sustancias desencadenantes.

Conclusiones

En ninguna de las áreas estudiadas se han encontrado nuevas evidencias científicas que mejoren el conocimiento de la SQM.

La SQM se asocia con frecuencia a personas que presentan enfermedades alérgicas⁷.

Se desconoce el origen y causas de la SQM. Se proponen múltiples hipótesis etiopatogénicas que explican parcialmente la variada sintomatología de la SQM. Hay autores que tratan de investigar y establecer una asociación entre SQM con una predisposición individual debido a polimorfismos genéticos^{4,8,9}, exposición laboral¹⁰, rasgos de personalidad y estados de ánimo³⁵, alteraciones de la transmisión de impulsos eléctricos¹²⁻¹⁴ y neurotransmisión¹⁵, mecanismos toxicológicos^{11,16}, alteraciones del sistema inmunitario^{5,18}, y otras hipótesis socioculturales¹⁷. En esta revisión sistemática no se han identificado estudios, con la suficiente calidad metodológica, que permitan decantarse por alguna de las hipótesis citadas.

Las personas aquejadas de SQM suelen presentar afectación de diversos sistemas del organismo como el digestivo, cardiovascular⁴ o cutáneo²⁰, así como alteraciones en la esfera psíquica²¹⁻²⁴.

La amplitud de manifestaciones clínicas, muchas de ellas inespecíficas, dificultan un diagnóstico temprano. A ello hay que añadir las distintas definiciones sobre SQM.

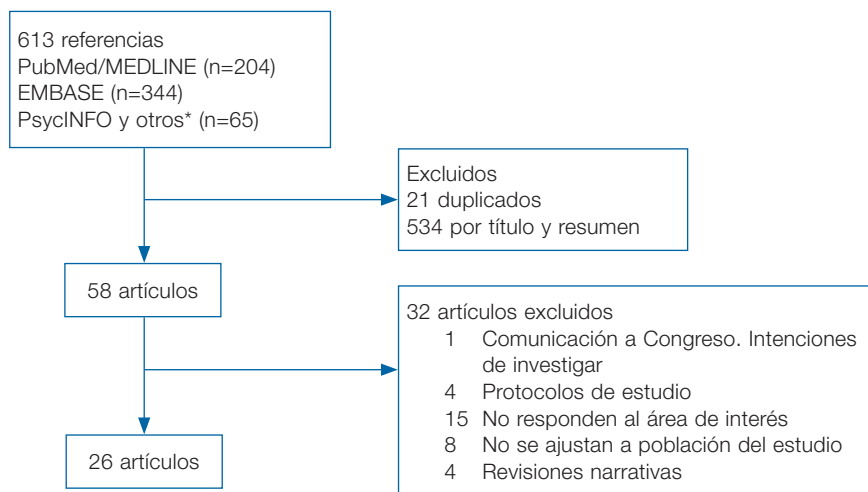
Se cuenta con instrumentos que puede contribuir a un diagnóstico temprano como el *Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (QEESI)*, que permite una aproximación diagnóstica fiable. Se cuenta con una versión en castellano validada²⁶.

La SQM tiene un impacto enorme en la calidad de vida de las personas que la padecen. Estas proponen medidas de sensibilización a la población que ayuden a mitigar la exposición a sustancias desencadenantes y que incrementen el conocimiento sobre esta patología y la comprensión hacia las personas que la padecen.

No se han identificado estudios que aporten nuevas medidas de tratamiento eficaces y seguras para el manejo terapéutico de las personas con SQM, por lo que sigue vigente reforzar todas las acciones encaminadas a reducir la reexposición a sustancias desencadenantes en estas personas como medida de tratamiento preventivo más efectivo en la actualidad.

Figuras

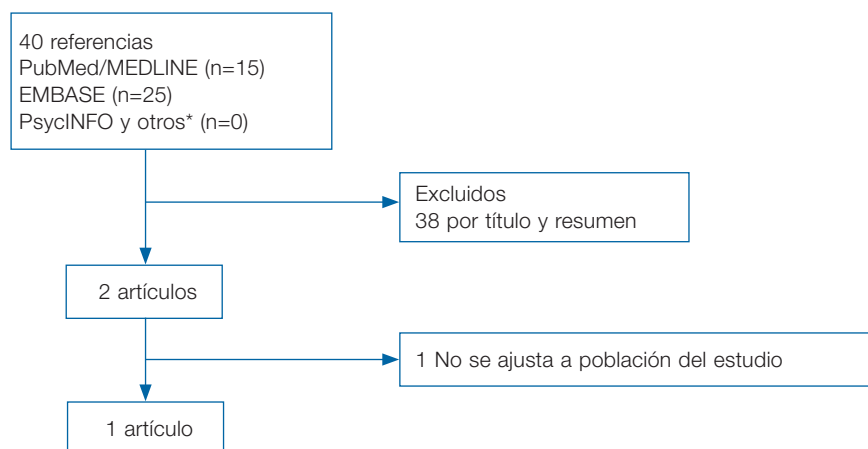
Figura 1. Diagrama de flujo general del informe sobre SQM



*: Pubpsych, Toxline, Cochrane, CRD, IBSST, CISDOC

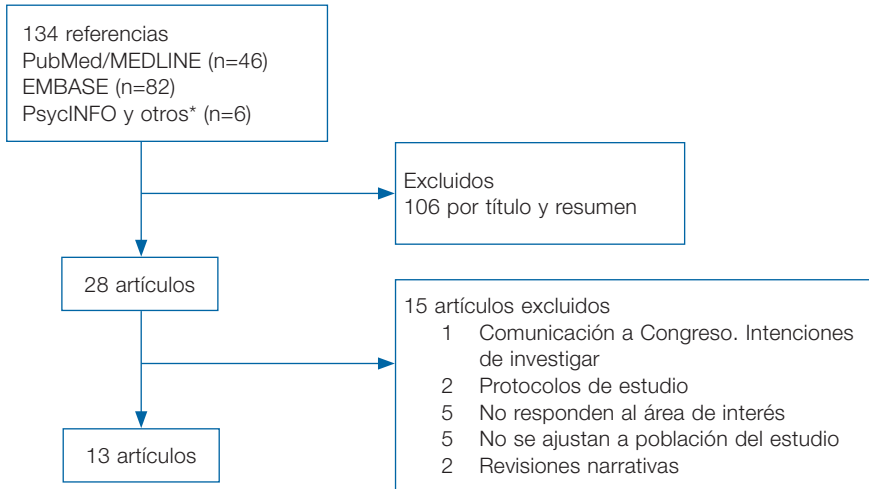
Dos de los 26 artículos seleccionados se han utilizado en una segunda área clínica.

Figura 2. Diagrama de flujo. Epidemiología



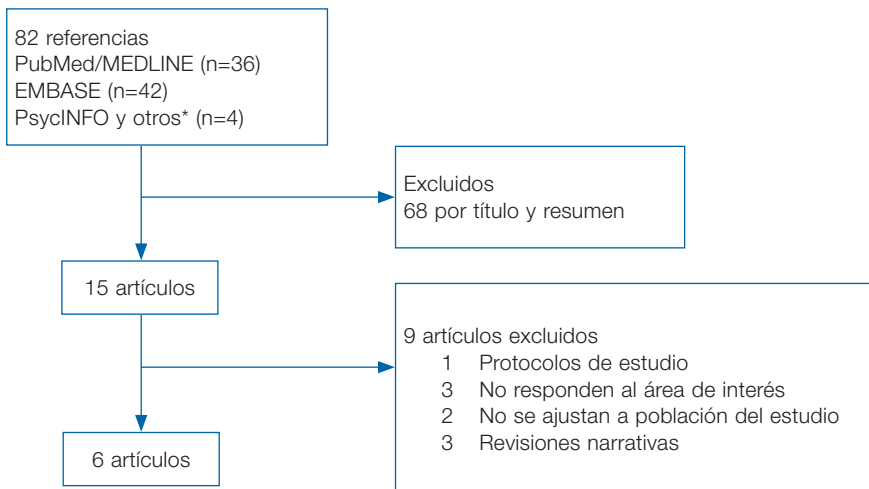
*: Pubpsych, Toxline, Cochrane, CRD, IBSST, CISDOC

Figura 3. Diagrama de flujo. Etiopatogenia y fisiopatología



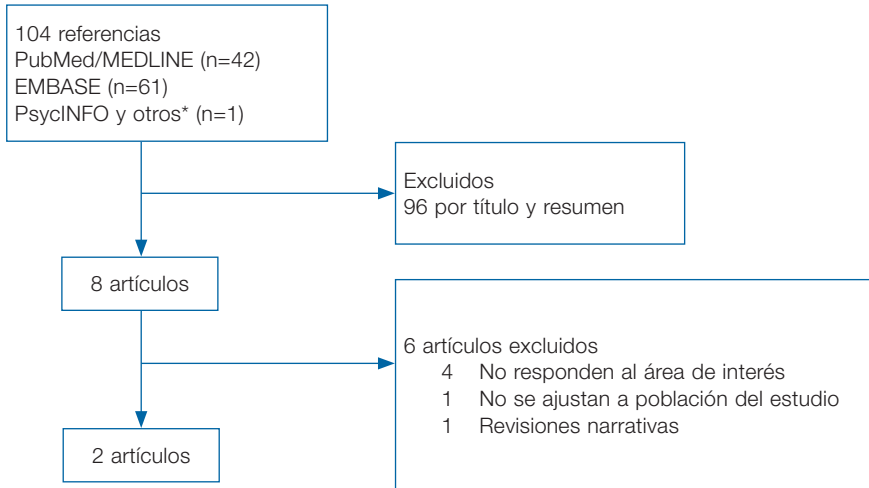
*: Pubpsych, Toxline, Cochrane, CRD, IBSST, CISDOC

Figura 4. Diagrama de flujo. Manifestaciones clínicas y comorbilidad



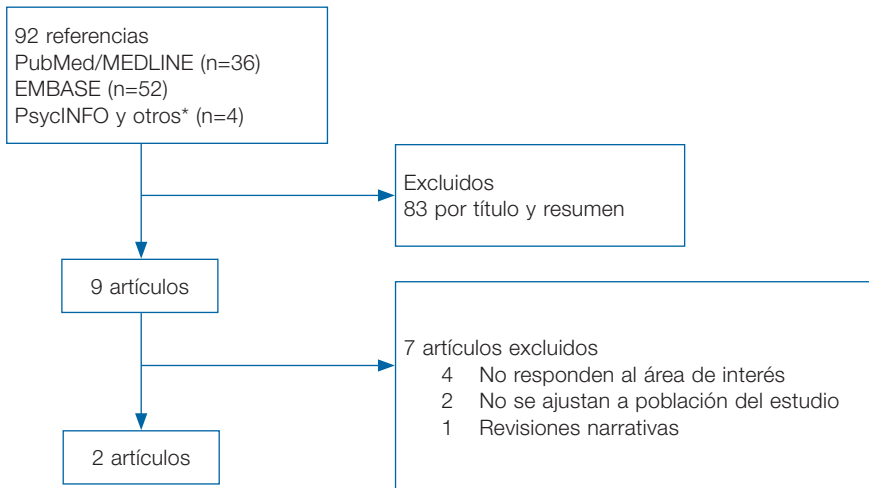
*: Pubpsych, Toxline, Cochrane, CRD, IBSST, CISDOC

Figura 5. Diagrama de flujo. Diagnóstico



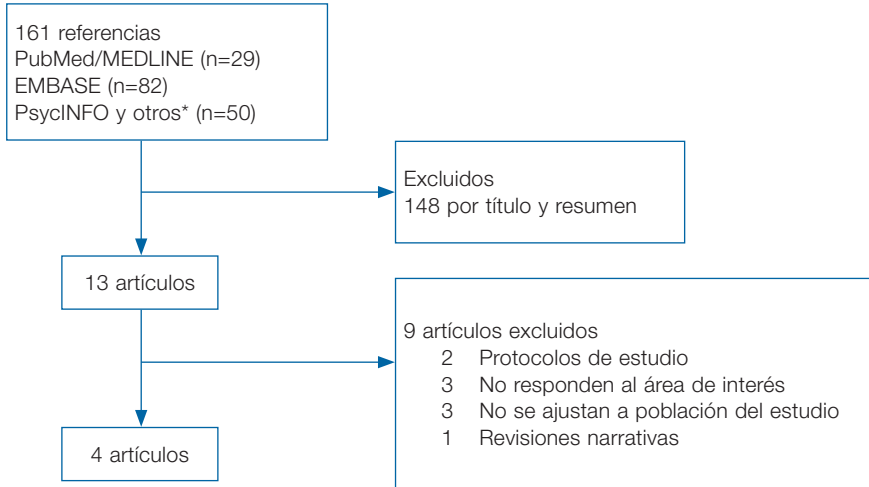
*: Pubpsych, Toxline, Cochrane, CRD, IBSST, CISDOC

Figura 6. Diagrama de flujo. Impacto físico, psicológico y social. Calidad de vida



*: Pubpsych, Toxline, Cochrane, CRD, IBSST, CISDOC

Figura 7. Diagrama de flujo. Abordaje terapéutico y de prevención



*: Pubpsych, Toxline, Cochrane, CRD, IBSST, CISDOC

Anexos

Anexo 1. Tablas de síntesis de evidencia de los artículos incluidos Epidemiología

REFERENCIA	ESTUDIO / POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS
Lee <i>et al.</i> 2013 ⁷ , Corea del Sur	<p>Objetivo Evaluar la prevalencia y los factores relacionados de SQM en pacientes con enfermedades alérgicas.</p> <p>Diseño Estudio observacional.</p> <p>Periodo de realización No indicado.</p> <p>Población 196 pacientes con enfermedades alérgicas.</p>	<p>Clasifican a los pacientes según las puntuaciones obtenidas en cuestionario QEEES;</p> <p>Grupo 1: muy sugestivos de padecer SQM (puntuación severidad síntomas ≥ 40 y de intolerancia química ≥ 40)</p> <p>Grupo 2: poco sugestivos de padecer SQM (puntuaciones menores)</p> <p>Análisis estadístico Posteriormente se realizó un análisis univariante.</p>	<p>Prevalencia de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - asma: 39,4% (n=77) - rinitis alérgica: 70,4% (n=138) - dermatitis atópica: 30,1% (n=59) <p>34 pacientes fueron incluidos en grupo 1.</p> <p>Prevalencia de SQM: 19,1%.</p> <p>Las características demográficas y los patrones de enfermedades alérgicas no fueron diferentes entre ambos grupos.</p> <p>Se relacionó con SQM el cambio de domicilio, OR ajustado [5,29 IC95%: (1,39; 20,09)] y el uso de productos de limpieza del hogar más de una vez por semana, OR ajustado [5,20 IC95%: (1,19; 22,86)].</p>	<p>El riesgo de SQM en pacientes alérgicos es más alto en pacientes que han cambiado de domicilio o que utilizan frecuentemente productos de limpieza del hogar.</p> <p>En este estudio, aunque SQM no depende de las enfermedades alérgicas, ambas son enfermedades ambientales pudiendo estar relacionadas.</p> <p>Hacen falta más estudios para establecer relaciones entre SQM y enfermedades alérgicas.</p>	<p>Falta información sobre el origen de la selección de la muestra, definiciones de variables (cambiar de domicilio, utilizar productos de limpieza del hogar), y prevalencia en SQM de esas enfermedades alérgicas.</p>

Etiopatogenia y fisiopatología

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES COMENTARIOS
Caccamo <i>et al.</i> 2013 ⁴ , Italia	<p>Objetivo Evaluar la distribución de determinados polimorfismos genéticos.</p> <p>Diseño del estudio Casos-contrroles.</p> <p>Periodo de realización No lo indican.</p>	<p>Criterios de inclusión Individuos de diferentes regiones italianas, con hipersensibilidad completa o parcial diagnosticados de SQM, o afectados por fibromialgia o síndrome de fatiga crónica</p> <p>Grupos Grupo SQM: 156 pacientes. Diagnóstico según criterios Cullen y QEESI 20-30 puntos. Edad media (EM): 49 a (SD 11) Grupo sSQM: 94 (79M/15H); QEESI 10-20 puntos. EM: 49 años (SD 12) Grupo FM/SFC: 80 (61M/19H), FM/SFC EM: 47 años (SD10) Grupo control: 113 (90M/23H) Sanos, emparejados por edad y sexo EM: 53 años (SD12)</p>	<p>Comparar la frecuencia de las variantes polimórficas del citocromo P450 y la frecuencia de polimorfismos genéticos del receptor de compuestos ari-hidrocarbonados -AHR- (factor de transcripción activado por unión a ligando que media los efectos tóxicos y carcinogénicos de una amplia variedad de xenobióticos).</p>	<p>1. <u>CYP2C9</u> - SQM: OR (2,4; 7,5) - sSQM: OR (11; 12) - FM/SFC: OR (21; 28)</p> <p>2. <u>CYP2D6</u> - SQM: OR (3; 52) - sSQM: OR (2; 38) - FM/SFC: OR (2; 36)</p> <p>3. <u>CYP2C19</u> - SQM: OR 3</p> <p>Las OR muestran, en función del genotipo, el número de veces que se incrementa el riesgo de desarrollar las entidades nosológicas analizadas.</p> <p>4. <u>AHR</u> - Arg554Lys: más frecuente en FM/SFC y controles que SQM y sSQM</p> <p>5. <u>Haplotipos</u> - Sin diferencias entre grupos</p>	<p>Se propone la inclusión de los genotipos CYP2C9*2 y *3, CYP2C19*2, CYP2D6 *4 y *41, junto con la variante de AHR Arg554Lys como marcadores diagnósticos.</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS
Cui et al. 2013 ⁸ , Japón	<p>Objetivo Investigar si hay asociación entre la sensibilidad química (SQ) y el polimorfismo genético.</p> <p>Diseño del estudio Casos- controles.</p> <p>Periodo de estudio 2002-2006.</p> <p>Criterios de exclusión Diagnostificado de cáncer, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, patología cardiovascular o diabetes.</p>	<p>Muestra 324 varones Empresa productora de pasta de papel. Edad media 46,84 a, SD 8,79.</p> <p>Genotipado Glutation S-transferasa (GST): GSTM1, GSTT1 y GSTP1 Aldehído deshidrogenasa 2 (ALDH2) Citocromo P450 (CYP2E1) N-Acetiltransferasa 2 (NAT2) Superóxido dismutasa 2 (SOD2)</p>	<p>Cuestionario QEESI (versión japonesa): se utilizan 3 subescalas con los siguientes puntos de corte: - SQ: ≥ 40 puntos - gravedad de síntomas: ≥ 20 - impacto en la vida: ≥ 10</p> <p>Clasificación en 4 grupos, según resultados QEESI: SQ baja: 1 subescala supera punto de corte SQ media: 2 subescalas SQ alta: 3 subescalas Grupo Control: Ninguna subescala supera punto de corte</p>	<p>Frecuencia de resultados QEESI: -sensibilidad química (≥ 40): 8,9% (n=29) -síntomas graves (≥ 20): 27,5% (n=89) -impacto en calidad vida (≥ 10): 17,9% (n=58)</p> <p>Grupos: SQ baja: 57,8% (n=67) SQ media: 32,7% (n=38) SQ alta: 9,5% (n=11) Controles: 64,2% (n=208) No se observan diferencias entre grupos para la distribución del genotipado de: CYP2E1, NAT2, GSTP1, ALDH2, SOD2, salvo SQ alta para la SOD2.</p>	<p>Aquellas personas con SQ alta se asociaron de manera estadísticamente significativa con polimorfismos de SOD2.</p>	<p>Estudio sólo realizado en hombres y relacionados con un ambiente de trabajo en particular. Usan puntos de corte del QEESI distintos a los habituales, usando criterios japoneses según un estudio previo (mayor sensibilidad en gravedad de los síntomas y calidad de vida).</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES COMENTARIOS
Fujimori <i>et al.</i> 2012 ⁹ , Japón	<p>Objetivo Evaluar la presencia de SQM o no y analizar cuatro genotipos para identificar factores de susceptibilidad en población japonesa.</p> <p>Diseño del estudio Casos-contrroles.</p> <p>Periodo de estudio Agosto-octubre 2003</p>	<p>Muestra A partir de 2,201 empleados (2 empresas) que responden a cuestionario (90,2%) y aceptan dar muestras genéticas (52,2%).</p> <p>1.084 personas 969 varones 115 mujeres</p> <p>Edad media varones 42,2 (rango entre 19 y 63)</p> <p>Edad media mujeres 32,3 (rango entre 23 y 67)</p>	<p>Cuestionario QEESI (versión japonesa); 3 subescalas - Subescala de SQM (SSQM) - Subescala de severidad de síntomas (SSS) - Subescala de Impacto en la vida (SIV). Puntaje de corte ≥ 10</p> <p>Casos: SSQM ≥ 40 y SSS ≥ 20 47 personas (41 varones y 6 mujeres)</p> <p>Contrroles: Resto de participantes (928 varones y 109 mujeres) Eliminan las subescalas de calidad de vida y enmascaramiento del QEESI</p> <p>Genotipos a estudio: - Glutation S-transferasa M1 (GSTM1) - Glutation S-transferasa T1 (GSTT1) - Aldehido deshidrogenasa 2 (ALDH2) - Paraoxonasa1 (PON1)</p>	<p>GSTM1 Casos: 20 (42,6%); Contróles: 476 (45,9%); OR ajustada*: 1,16 (IC95%: 0,64 y 2,10) Sin que existan diferencias estadísticamente significativas, los controles tienen un 15% más de probabilidades de tener presente el gen de GSTM1</p> <p>GSTT1 Casos: 31 (66,0%); Contróles: 572 (55,2%); OR ajustada*: 0,61 (IC95%: 0,33 y 1,13) Sin que existan diferencias estadísticamente significativas, los controles tienen un 39% más de probabilidades de no tener presente el gen de GSTT1</p> <p>ALDH2 OR ajustada*: 0,63 (IC95%: 0,32 y 1,24)</p> <p>PON1 OR ajustada*: 1,06 (IC95%: 0,58 y 1,94)</p>	<p>No se ha observado una asociación entre SQM y la variación genética en genes candidatos biológicamente plausibles. Es preciso definir mejor SQM para determinar la importancia real de las variantes genéticas en los genes que codifican las enzimas metabólicas. *: OR ajustada por edad (continua), sexo, estado de fumador y consumo alcohol.</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES COMENTARIOS
Corazzini <i>et al.</i> 2013 ¹⁰ , Brasil	<p>Objetivo Evaluar en trabajadoras de gasolinera las concentraciones plasmáticas de marcadores inflamatorios.</p> <p>Diseño del estudio Observacional de cohortes.</p> <p>Periodo de realización No indicado.</p>	<p>Cohortes 20 trabajadoras de gasolinera expuestas laboralmente a altos niveles de compuestos orgánicos volátiles (COV).</p> <p>Control: 16 personas no expuestas laboralmente a COV.</p>	<p>Intervención Se mide en plasma por citometría de flujo, interleucinas (IL-8, IL-1β, IL-6, IL-10, IL-12) y factor de necrosis tumoral (TNF-α).</p> <p>Análisis estadístico Regresión lineal multivariante.</p>	<p>Rango de edad: 20 a 70 años. Media de 12 años trabajando. La exposición a COV influye significativamente en la concentración de IL-12 en trabajadoras de gasolinera (coeficiente 1170.44; p=0,007), ajustado por edad y consumo de tabaco. La concentración de IL-12 fue significativamente más alta en expuestas (1609\pm250) que en controles (720\pm247, p=0,018).</p>	<p>La exposición laboral a COV en gasolineras está asociada con niveles aumentados de marcadores inflamatorios relacionados con una respuesta citotóxica, la cual podría estar relacionada con las reacciones a químicos en humanos. Faltan datos: en relación con los años trabajados y con la aparición de clínica y/o diagnóstico de SGM.</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	HIPÓTESIS	CONCLUSIONES
Hetherington <i>et al.</i> 2013 ¹¹ , Reino Unido	<p>Objetivo Revisar la evidencia para el mecanismo toxicológico de intolerancia idiopática ambiental (IAI).</p> <p>Diseño del estudio Revisión narrativa.</p> <p>Periodo de búsqueda No indicado.</p>	<p>No hay alteración del umbral olfatorio asociado con IAI y cuando produce molestias es por alteración del proceso cognitivo.</p> <p>Evidencia limitada a una respuesta exagerada de receptores vainilloides tanto en IAI diagnosticados como en sujetos a falta de estudios controlados ciegos.</p> <p>No hay evidencia de una respuesta mediada por receptores toxicológicos que produzca una alteración inmunológica.</p> <p>No hay teorías demostradas sobre alteración del receptor GABA ni de hipersensibilidad colinérgica.</p> <p>No demostrada la teoría de la sensibilización con el tiempo.</p> <p>No demostrada una mayor sensibilidad del órgano vomeronasal.</p> <p>No demostrada la relación del estímulo de la actividad de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) por el aumento de óxido nítrico y peroxinitrito con la teoría de la sensibilización con el tiempo.</p> <p>Teoría no demostrada sobre que la estimulación química de mensajeros comunes provoca diversidad de síntomas.</p> <p>La participación de la exposición química en la patogénesis de porfiria en individuos con IAI no está clara.</p> <p>No está claro el mecanismo por el cual los receptores de sustancias químicas pueden producir obstrucción aérea, y por tanto hipoxia e hipercapnia.</p> <p>El futuro podría ser identificar genes relacionados con IAI, aunque no hay evidencia que sugiera una respuesta idiosincrásica.</p>	<p>No hay pruebas de la existencia, en pacientes con SQM, de la mediación por receptor o por un mecanismo idiosincrásico que expliquen la patogenia de la enfermedad.</p> <p>Si hubiera evidencias de causas psicológicas en pacientes con IAI, el futuro sería desarrollo de tratamientos psicológicos para IAI.</p> <p>Abogan por <i>screening</i> genotípico para aclarar las características genotípicas.</p> <p>Proponen que la respuesta del órgano vomeronasal a los olores en personas con intolerancia ambiental idiopática se asocia con la inducción de respuestas endocrinas y neuronales.</p> <p>Revisión narrativa de un amplio número de artículos, muchos de ellos de los años 90.</p>

REFE-RENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / COMPARACIÓN	CLÍNICA / COMORBILIDAD	CONCLU-SIONES
Holst <i>et al.</i> 2011a ¹² , Dinamarca	<p>Objetivo</p> <p>Evaluar inflamación neurogénica inducida por capsaicina en pacientes SQM y eccema (EC) con síntomas respiratorios provocados por sustancias químicas olorosas.</p> <p>Hipótesis</p> <p>La SQM puede formar parte de un síndrome de sensibilidad central, conllevando la participación del SNC.</p> <p>Asociación entre la sensibilización central y la inflamación neurogénica cutánea local.</p> <p>Diseño del estudio</p> <p>Ensayo clínico.</p> <p>Periodo de realización</p> <p>No lo indican.</p>	<p>Muestra</p> <p>60 mujeres</p> <p>Grupo SQM: 16 m</p> <p>Diagnóstico por criterios de Cullen. Reclutados desde el <i>Danish Research Center for Chemical Sensitivities</i>.</p> <p>Edad media: 51 a ± 9</p> <p>Grupo control: 29 m</p> <p>Reclutamiento por anuncio</p> <p>Edad media: 49 a ± 13</p> <p>Por edades:</p> <p>≤ 30 años: 7 personas (jóvenes)</p> <p>> 30 y ≤ 60 a: 46 p. (<i>edad media</i>)</p> <p>> 60 años: 5 p. (<i>edad avanzada</i>)</p> <p>Criterios de exclusión</p> <p>Neuropatías periféricas, epilepsia, ictus, uso de drogas (opiáceos, lidocaína, antidepresivos tricíclicos y anticoncepción oral >4 meses), embarazo, lactancia y EC, cicatrices o lesiones en el área de realización de la prueba.</p>	<p>Rellenan cuestionario sobre enfermedades. 1 inyección con suero salino y 2 con capsaicina (3,3 µM y 33 µM) en decubito supino y habitación silenciosa</p> <p>Se analiza inflamación neurogénica a partir de:</p> <p>*<i>Intensidad del eritema</i></p> <p>*<i>área de erupción (cm²)</i></p> <p>Patch test con sustancias de perftumes</p> <p>Prick tests con aeroalérgenos estándar</p>	<p><i>Eritema y erupción</i> no presentan diferencias significativas entre casos y controles, y, son dosis dependiente en todos los individuos.</p> <p>Intensidad eritema (dosis baja capsaicina) (3,3 µM):</p> <p>Sin diferencias entre grupos</p> <p>> intensidad del eritema (p<0,05) en jóvenes respecto a edades medias y avanzadas.</p> <p>Intensidad eritema (dosis alta capsaicina) (33 µM):</p> <p>Sin diferencias entre grupos.</p> <p>> intensidad del eritema (p<0,05) en jóvenes respecto a edades medias y avanzadas.</p> <p>A > dosis capsaicina, > intensidad del eritema y > área de erupción.</p> <p>Área de erupción (para 3,3 µM y 33 µM capsaicina)</p> <p>Correlación negativa moderada. A > edad, < área (cm²) de erupción (r=-0,51 y r=-0,60 respectivamente)</p> <p>Patch test positivo para alergia por contacto por perfume: 19% de SQM (p<0,05) y 0% de controles.</p> <p>Al menos un prick test positivo en: 50% de SQM y 45% de controles.</p>	<p>La intensidad del eritema y la erupción no están alteradas en pacientes con SQM en comparación con controles sanos.</p> <p>Sin embargo tanto la intensidad del eritema como la erupción fueron dependientes de la edad.</p> <p>Comentarios</p> <p>Muestra pequeña.</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / COMPARACIÓN	CLÍNICA / COMORBILIDAD	CONCLUSIONES
Holst et al. 2011b ¹³ , Dinamarca	<p>Objetivo Evaluar la reactividad al dolor, la hiperalgesia, el efecto sumatorio temporal e inflamación neurogénica en pacientes con SQM.</p> <p>Diseño del estudio Ensayo clínico.</p> <p>Periodo de realización No lo indican.</p>	<p>Muestra 60 mujeres</p> <p>Grupo SQM: 16 m / 4/16 con diagnóstico de fibromialgia</p> <p>Diagnóstico por criterios de Cullen.</p> <p>Reclutados desde el Danish Research Center for Chemical Sensitivities.</p> <p>Edad media: 51 a ± 9</p> <p>Grupo control: 29 m</p> <p>Reclutamiento por anuncio</p> <p>Edad media: 49 a ± 13</p> <p>Criterios de exclusión Neuropatías periféricas, epilepsia, ecema o lesiones en el lugar de inyección, ictus, uso de drogas (opiáceos, lidocaína y antidepresivos tricíclicos), embarazo, anticoncepción oral (mínimo 4 meses antes) y lactancia materna.</p>	<p>Intervenciones Inyectaron a cada individuo: 1 inyección con suero salino y 2 con capsaicina (3,3 µM y 33 µM respectivamente).</p> <p>Se evalúa: <i>Intensidad del dolor</i> <i>Distribución del dolor</i> <i>Área de la erupción</i> <i>Hiperalgesia secundaria a punción</i> <i>Estimulación repetida</i> en entorno de piel de inyección de capsaicina (se determina máximo dolor evocado y duración del dolor - suma de tiempos)</p> <p><i>Calidad del dolor</i> (valoración subjetiva). Agrupado en componentes sensitivo, afectivo, evaluativo (intensidad del dolor) y miscelánea</p> <p><i>Determinaciones hormonales:</i> hormonas: luteinizante, estradiol y progesterona.</p> <p>Análisis estadístico Se realizan análisis de la varianza y regresión lineal.</p>	<p><i>Intensidad y duración del dolor</i> > intensidad y duración en TODOS los grupos tras inyección de 33 µM de capsaicina.</p> <p>Pico de dolor más intenso y de > duración en SQM tras inyección de 33 µM de capsaicina, respecto a controles</p> <p>Sin diferencias significativas para dosis 3,3 µM e inyección de salino</p> <p>Distribución del dolor y área de la erupción: son dosis dependientes, sin diferencias estadísticamente significativas.</p> <p>Hiperalgesia 2ª a punción: Suero salino: No induce hiperalgesia 2ª a punción en ningún grupo. 3,3 µM y 33 µM: Incremento significativo en SQM respecto a controles. Sin diferencias significativas para pacientes con o sin comorbilidades (FM, SFC y dolor crónico) Sin diferencias por edad en los grupos</p> <p>Estimulación repetida: Induce incremento de máximo dolor evocado y duración del mismo de manera significativa en SQM frente a controles (p<0,01)</p> <p>Calidad del dolor: Sin diferencias estadísticamente significativas entre SQM y controles en componentes sensitivo, afectivo y educativo</p> <p>Valores estadísticamente significativos más elevados en SQM que en control para componente miscelánea (tras inyección 3,3 µM y 33 µM de capsaicina) y en suma de puntuaciones totales de los 4 componentes a dosis de 33 µM de capsaicina.</p> <p>Determinaciones hormonales Sin diferencias estadísticamente significativas entre SQM y controles en niveles de estradiol y progesterona</p> <p>Hormona luteinizante: sin datos</p>	<p>Al menos, parte de los síntomas de SQM podrían estar relacionados con alteraciones del procesamiento a nivel central del dolor.</p> <p>Comentarios Muestra pequeña.</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS
Tran <i>et al.</i> , 2013a ¹⁴ , Dinamarca	<p>Objetivo Estudiar la hiperexcitabilidad nerviosa central y otros aspectos del proceso sensorial central en personas con SQM y sin otras comorbilidades respecto a controles.</p> <p>Diseño del estudio Ensayo clínico controlado y NO aleatorizado.</p> <p>Periodo del estudio No lo indican.</p>	<p>Criterios de inclusión Pacientes con SQM y sin comorbilidad.</p> <p>Criterios de Lacour (2005)</p> <p>Muestra 30 participantes;</p> <p>Casos: 15 pacientes con SQM: 12 mujeres y 3v.</p> <p>Edad media: 52,2 años (SD 8,7).</p> <p>Control: 15 personas, 12 mujeres y 3v.</p> <p>Edad media: 51,9 años (SD 8,0).</p>	<p>Intervenciones Aspectos del dolor evaluados: Hiperalgesia inducida tras inyección con capsaicina. Respuesta a estímulos antes y después inyección de capsaicina. Suma temporal a estímulos puntiformes tras inyección capsaicina Umbral de dolor a: Presión, Calor Otros estímulos Análisis estadístico Regresión múltiple.</p>	<p>Sin diferencias entre casos y controles en determinaciones de la intensidad del dolor, ni en las puntuaciones de intensidad del dolor mediante escala analógico-visual electrónica (eVAS). > área promedio de hiperalgesia secundaria a inyección de capsaicina en SQM respecto a controles, a los 5, 30 y 60 minutos ($p=0,01$). Área entre 1,9 y 2,4 veces más grande. El valor promedio de respuesta a estímulos antes de la inyección de capsaicina era MAYOR en personas SQM que en controles ($p<0,01$). Tras la inyección de capsaicina, las diferencias desaparecieron. Inyección de capsaicina: Control: aumenta intensidad del dolor (mediante eVAS) con OR [3,93, $p<0,001$] Casos (SQM): NO ALTERA intensidad del dolor (mediante eVAS) con OR [1,20, $p=0,43$]. Baño frío: > puntuaciones en valoración del dolor en casos (SQM) que en controles ($p=0,002$). Estimulación con calor: Sin diferencias estadísticamente significativas.</p>	<p>En pacientes con SQM y en condiciones basales, el sistema nervioso presenta un estado de mayor excitabilidad que en controles En pacientes con SQM, se observa hiperexcitabilidad del Sistema Nervioso Central que se pone de manifiesto con el > área promedio de hiperalgesia 2ª a la inyección de capsaicina.</p>	Muestra pequeña.

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES	COMENTARIOS
Hillert <i>et al.</i> 2013 ¹⁵ , Suecia y Estados Unidos Hipótesis: SQM tendría puntuación más alta en evitación del daño, rasgos somáticos y psicóticos de ansiedad vs. con controles. SQM podría mostrar una reducción de la unión potencial al receptor de 5HT _{1A} en amígdala y córtex del cíngulo anterior. Cambios en ese receptor pueden correlacionarse con rasgos diferentes entre SQM y controles. Existen diferencias en la respuesta de modulación emocional de alerta acústica entre SQM vs. controles.	Objetivo Demostrar el aumento de evitación de daño y alteraciones en el sistema serotoninérgico en pacientes con SQM, pudiendo producir intolerancia a olores ambientales. Diseño del estudio Casos- controles. Periodo del estudio No se especifica.	Reclutamiento Anuncio en periódico local. Población Estudiantes o trabajadores sin exposición a sustancias químicas y no fumadores. Entrevista telefónica, si cumplen criterios inclusión: Entrevista con historia clínica Tolerancia a olores (<i>Chemical Odor Intolerance Index</i>) Escala de depresión <i>Montgomery Asberg Depression Scale</i> (MADRS) Exploración física. Muestra Casos: 12 mujeres con SQM. Edad media 32,3 a, rango 22-44. Controles: 12 mujeres sanas. Edad media 30,7 a, rango 24-43	Cuestionarios: <i>Temperament and Character Inventory</i> (TCI): evalúa evitación de daño. <i>Swedish universities Scales of Personality</i> (SSP): evalúa ansiedad. Escala de depresión Test de sobresalto visual PET: medición de unión al receptor de serotonina 5-hidroxitriptamina 1A (5HT _{1A}).	TCI: SQM evitan más el daño que controles (p=0,01) SSP: SQM tienen más características somáticas de ansiedad y psicóticas que controles. (p=0,04 y p=0,006 respectivamente) Escala de depresión: en rango normal y sin diferencias entre grupos Test de sobresalto: SQM redujo alerta tras exposición repetida más que controles (p=0,006) SQM tiene > tendencia a interpretar imágenes de forma más negativa que controles (p=0,03) No se encontraron diferencias por clasificación emocional. PET: SQM < unión a 5HT _{1A} en amígdala (p=0,029), córtex cíngulo anterior (p=0,005) y córtex insular (p=0,003) que controles	Pacientes con SQM presentan: Aumento de evitación del daño Disminución de la unión de serotonina al receptor 5HT _{1A} en amígdala, córtex del cíngulo anterior y córtex insular Tendencia a interpretar negativamente las imágenes. Proporciona una base fisiopatológica para explicar los síntomas de SQM.	Muestra muy pequeña (12 y 12), Uso de escala ≠ a QEESI No se sabe momento realización PET

REFERENCIA	ESTUDIO	HIPÓTESIS	CONCLUSIONES
De Luca <i>et al.</i> 2011 ¹⁶ , Italia y Malasia	<p>Objetivo Revisar grupos de hipersensibilidad ambiental e investigaciones sobre biomarcadores.</p> <p>Diseño del estudio Revisión narrativa.</p> <p>Periodo de búsqueda No indicado.</p>	<p>Relación con intoxicación crónica con mercurio debido a los empastes con amalgama</p> <p>Posible asociación entre SQM y la sensibilización intra-útero</p>	<p>Conclusiones generalizadas sobre falta de estructuras y grupos de investigación ambiental para garantizar avances en esta patología.</p>
Bamig <i>et al.</i> 2013 ¹⁷ , Francia	<p>Objetivo Revisión de hipótesis de la fisiopatología de SQM.</p> <p>Diseño del estudio Revisión narrativa.</p> <p>Periodo de búsqueda No incluido.</p>	<p>H inmunológica: Propone existencia de alteraciones cuantitativas y cualitativas de la inmunidad celular.</p> <p>H neurológica: PET y SPECT muestran hipermetabolismo del sistema límbico y modificaciones funcionales de la corteza olfativa. Valor diagnóstico de PET y SPECT controvertido. Presencia de inflamación neurogénica.</p> <p>H metabólica: Polimorfismos de genes codificadores de enzimas implicadas en metabolismo de xenobióticos, sus receptores u otros factores de transcripción. No confirmado con otros estudios.</p> <p>H psicológica: Trastorno neurótico con fobia química como origen de una creencia irracional a la toxicidad de determinados compuestos químicos. Otras teorías: hiperventilación asociada a ansiedad, síndrome de estrés posttraumático, reflejo condicionado, de aprendizaje. Alta prevalencia de trastornos psicológicos (trastornos del humor, de la personalidad y ansiedad) en diversos estudios.</p> <p>H sociocultural: Factores socioculturales que presentan un aumento de la preocupación sobre la relación entre salud y ambiente así como la búsqueda de explicaciones para esta clínica.</p>	<p>SQM conlleva un gran número de síntomas no específicos desencadenados por la exposición a diversas sustancias químicas a concentraciones inferiores al umbral tóxico.</p> <p>El mecanismo fisiopatológico del SQM es desconocido actualmente.</p> <p>Existen numerosas hipótesis etiológicas: inmunológica, neurológica, metabólica, psicológica y sociocultural, pero ninguna está confirmada.</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	HIPÓTESIS	CONCLUSIONES
<p>Genuis 2013⁵, Canadá</p>	<p>Objetivo Proporcionar una revisión sobre patogenia de la SQM</p> <p>Diseño del estudio Revisión narrativa.</p> <p>Periodo de búsqueda No especificado.</p> <p>Bases de datos revisadas MEDLINE, libros, revistas de toxicología, salud ambiental, comunicaciones a congresos, publicaciones estatales.</p>	<p>Teoría etiopatogénica inmunogénica: Inicio mediante la carga del organismo con sustancias tóxicas externas (xenobióticos) como tóxicos químicos, implantes, y mohos.</p> <p>Se genera una pérdida de tolerancia y alteraciones del sistema inmunitario que reduce su umbral de hipersensibilidad. Posteriormente, y con la exposición a un tóxico desencadenante como perfumes, tabaco o ambientadores, se inicia una respuesta inmune con liberación de anticuerpos y citokinas causantes de la sintomatología clínica.</p>	<p>Como condición prevenible y reversible, la SQM requiere la atención de la salud pública para evitar la exposición de sustancias tóxicas y promover una atención clínica informada para aliviar el sufrimiento asociado con SQM, y para adelantarse a la cronicidad potencial de este trastorno.</p>

Manifestaciones clínicas y comorbilidad

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / COMPARACIÓN	CLÍNICA / COMORBILIDAD	CONCLUSIONES	COMENTARIOS
Caccamo <i>et al.</i> 2013 ⁴ , Italia	<p>Objetivo Comparar la distribución del polimorfismo genético del citocromo P450 y del receptor Aryl hidrocarbonado (sensor xenobiótico) en 3 cohortes.</p> <p>Diseño del estudio Casos-contrroles.</p> <p>Periodo de realización No lo indican.</p>	<p>Criterios de inclusión Personas de diferentes regiones italianas, con hipersensibilidad completa o parcial diagnosticados de SQM.</p> <p>Grupos Grupo SQM: 156 pacientes diagnosticados según criterios de Cullen y QEESI 20-30 puntos. Edad media (EM): 49 a (DE 11) Grupo sSQM: 94 (79M/15H); QEESI 10-20 puntos. EM: 49 años (DE 12)</p>	<p>Descripción comparativa de las comorbilidades registradas en el grupo de SQM y en el grupo sSQM</p>	<p>Grupo SQM (cifras aproximadas*) ≈ 50% neurológicas-cefalea ≈ 50% respiratorias ≈ 42% músculo-esquelética ≈ 37% inmunológicas ≈ 33% gastrointestinales ≈ 30% cardiovascular ≈ 29% cutáneas ≈ 30% SIN comorbilidades</p> <p>Grupo sSQM (cifras aproximadas*) ≈ 58% neurológicas-cefalea ≈ 62% respiratorias ≈ 42% músculo-esquelética ≈ 40% inmunológicas ≈ 26% gastrointestinales ≈ 16% cardiovascular ≈ 39% cutáneas ≈ 6% SIN comorbilidades</p>	NO APLICA	<p>El estudio no tiene como objetivos el análisis de las diferencias de comorbilidades entre grupos.</p> <p>Sólo aproximadamente un 30% de las personas con diagnóstico de SQM no presentan comorbilidades asociadas, pero esta cifra se reduce aproximadamente a un 6% en el caso de las personas con sospecha de SQM.</p> <p>Datos clínicos extraídos a partir de un gráfico</p>

*: Cifras extraídas a partir de un gráfico. No son ofrecidas por los autores en el texto.

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / COMPARACIÓN	CLÍNICA / COMORBILIDAD	CONCLUSIONES	COMENTARIOS
Berg et al. 2011 ²⁰ , Dinamarca	<p>Objetivo Investigar en población general la relación entre las reacciones cutáneas a varias sustancias químicas, y la sensibilidad referida por el propio paciente a la inhalación de sustancias químicas transportadas por aire.</p> <p>Diseño del estudio Ensayo clínico.</p> <p>Periodo de realización Junio 2006- Junio 2008</p>	<p>Reclutamiento A partir de 7.931 personas del registro civil. Área de Copenhagen. Incluidas 3.471 (43,8%).</p> <p>Rango edad: entre 18 y 69 a.</p> <p>Invitación a participar en un examen general de salud (Health 2006)</p>	<p>Intervenciones Patch test: clasifican la respuesta como (3.460 personas): <i>Respuesta Cutánea Alérgica</i> (RCA): enrojecimiento e infiltración dermis <i>Respuesta Cutánea No Alérgica</i> (RCNA): respuesta irritativa, folicular, o una dudosa. Prick test: (2.232 personas) Positivo: diámetro del habón ≥ 3mm</p> <p>4 grupos según consecuencias (severidad) atribuidas a inhalación de químicos en suspensión en el aire Grupo 1: sin molestias a exposiciones incluidas en el cuestionario. Grupo 2: síntomas relacionados con exposición pero sin impacto en vida diaria. Grupo 3: refiere ajustes en estilos de vida. Grupo 4: refiere ajustes en la vida social o laboral.</p>	<p>Patch test: <i>RCA (análisis univariante):</i> A > severidad de síntomas (grupos de 1 a 4), > RCA. Estadísticamente significativo ($p < 0,05$) para grupos 3 y 4 respecto referencia (grupo 1) <i>Grupo 3:</i> OR 1,37 (IC95%: 1,04 a 1,81) <i>Grupo 4:</i> OR 2,03 (IC95%: 1,10 a 3,74) <i>RCA (análisis multivariante):</i> No hay asociación entre la severidad de síntomas y RCA. Sin significación estadística ($p > 0,05$) RCNA: <i>RCNA (análisis univariante):</i> A > severidad de síntomas (grupos de 1 a 4), > RCNA. Estadísticamente significativo ($p < 0,05$) para grupos 3 y 4 respecto referencia (grupo 1) <i>Grupo 3:</i> OR 1,55 (IC95%: 1,15 a 2,08) <i>Grupo 4:</i> OR 2,83 (IC95%: 1,55 a 5,15) <i>RCNA (análisis multivariante):</i> Se aprecia asociación, con > severidad de síntomas (grupo 4) y > RCNA. <i>Grupo 4:</i> OR 2,63 (IC95%: 1,39 a 5,01) $p = 0,003$ No se observa asociación entre severidad de síntomas y RCNA para el resto de grupos ($p > 0,05$) Prick Test: No se identifica asociación entre resultados de la prueba y severidad de síntomas (por grupos). Resultados NO incluidos en análisis multivariante y NO mostrados</p>	<p>Las personas que refieren sensibilidad química, muestran un incremento de las reacciones cutáneas NO alérgicas, basando esta información en la lectura del patch test a las 48 horas.</p>	<p>Posible limitación descrita por autores debida a la lectura del patch test a las 48 horas y no a las 72 horas. *: Se describe la información del modelo mas completo que incluye las siguientes variables de ajuste: RCA y RCNA, sexo, edad, eczema, dermatitis atópica, asma, depresión, ansiedad, fumador, estatus social y nivel educativo.</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / COMPARACIÓN	CLÍNICA / COMORBILIDAD	CONCLUSIONES / COMENTARIOS
Katerndahl et al. 2012 ²¹ , Estados Unidos	<p>Objetivo Evaluar comorbilidades médicas y psiquiátricas en una comunidad de personas con o sin SQM</p> <p>Diseño del estudio Estudio transversal.</p> <p>Periodo de realización No lo indican</p>	<p>Reclutamiento 2 centros de Atención Primaria:</p> <p>Centro A: población hispana con escasos ingresos</p> <p>Centro B: población hispana de clase media y no hispana</p> <p>Muestra 400 pacientes ≥ 18 años de edad:</p> <p>Centro A: 270 (68%)</p> <p>Centro B: 130 (32%)</p> <p>Motivo consulta: afecciones no agudas</p> <p>Características Edad media: 47,4 años, DE 14,7</p> <p>148 (37%) varones, 252 (63%) mujeres</p> <p>Grupos SQM (G1): 81 (20,3%) personas Sin SQM (G2): 319 (79,7%) personas</p>	<p>Intervención Todos rellenan cuestionarios: Características socio-demográficas Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (QEESI). Definen SQM si puntuación ≥ 40 para escala de intolerancia química y escala severidad de síntomas.</p> <p>Contemplan indistintamente, intolerancia química y SQM Primary Care Evaluation of Mental Disorders (PRIME-MD). Detección de alteraciones psiquiátricas en el mes previo.</p> <p>Análisis estadístico <i>Descriptivo</i> Se explora antecedentes personales y familiares</p> <p>referidos de: asma, alergias, autismo, esclerosis múltiple, artritis, diabetes, alteraciones gastro-intestinales, del estado de ánimo, intolerancia química, lupus eritemático sistémico. Depresión mayor, ansiedad generalizada, ataques de pánico, abuso de alcohol y alteraciones de somatización.</p>	<p>Solo se muestran resultados con diferencias estadísticamente significativas</p> <p>G1 vs. G2: (antecedentes personales): Alergias: 43 (53%) vs. 129 (40%) Alteración estado ánimo: 44 (54%) vs. 64 (20%)</p> <p>Intolerancia química: 19 (24%) vs. 24 (8%)</p> <p>G1 vs. G2: (antecedentes familiares): Alteraciones gastro-intestinales: 21 (26%) vs. 31 (10%)</p> <p>Alteración estado ánimo: 31 (38%) vs. 56 (18%)</p> <p>Intolerancia química: 16 (20%) vs. 24 (8%)</p> <p>Lupus eritematoso sistémico: 7 (9%) vs. 9 (3%)</p> <p>G1 vs. G2: (clínica mental): Depresión mayor: 69 (85%) vs. 106 (33%) Ansiedad generalizada: 63 (78%) vs. 67 (21%)</p> <p>Ataques de pánico: 44 (54%) vs. 53 (17%) Abuso de alcohol: 30, 37%) vs. 63 (20%) Alteraciones de somatización: 74 (91%) vs. 218 (68%)</p> <p>Relación salud mental e intolerancia química: A > prevalencia de SQM, > nº de posibles alteraciones mentales</p>	<p>1 de cada 5 personas que utilizan los servicios sanitarios de Atención Primaria (en EEUU) por afecciones no agudas, presenta SQM.</p> <p>Las alteraciones mentales son más frecuentes en personas con SQM, así como alergias y otras alteraciones del estado del ánimo.</p> <p>Las alteraciones gastro-intestinales, del estado del ánimo, intolerancia química y lupus son antecedentes familiares más frecuentemente referidos por personas con SQM</p> <p>Comentarios Uso de autoquestionarios para obtener información. Hay una selección previa de aquellas personas que acuden por afecciones no agudas</p> <p>La participación en el estudio es remunerada (5\$)</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / COMPARACIÓN	CLÍNICA / COMORBILIDAD	CONCLUSIONES
Skovbjerg et al. 2012a ² , Dinamarca	<p>Objetivo Analizar la asociación entre trastornos psicológicos e intolerancia ambiental idiopática* (IAI) y determinar si el apoyo social y los principales acontecimientos de la vida pudieran ser factores confusores</p> <p>Diseño del estudio Estudio transversal</p> <p>Periodo de realización No lo indican.</p> <p>*: IAI: trastorno caracterizado por síntomas inespecíficos de varios órganos atribuidos por la persona a la exposición a productos químicos comunes en el aire.</p>	<p>Reclutamiento 1.024 personas invitadas a participar.</p> <p>Grupo 1 (G1): población general. 787 personas</p> <p>Grupo 2 (G2): 237 personas. Del Centro de investigación danés por síntomas a aerosoles comunes. y por diagnóstico de IAI.</p> <p>% de respuesta 71,5% (732 personas)</p> <p>Análisis G1: 571 personas ♂: 194; ♀: 377</p> <p>Edad media 48,1 (DE 12,4)</p> <p>G2: 161 personas ♂: 21; ♀: 140</p> <p>Edad media 53 (DE 10,6)</p> <p>G2 de > edad que G1 (p<0,001)</p>	<p>Intervenciones <i>Envío de autocuestionarios por correo postal.</i> Evaluación de depresión mediante Symptom Checklist 92 (Subescala SCL-de) Apoyo Social percibido (ASP) Acontecimientos vitales recientes (AVR) Escala de: Síntomas del Sistema Nervioso Central (ESSNC). Puntuación entre 0 y 8. Síntomas Mucosos (ESM). Puntuación entre 0 y 6. Hipersensibilidad química (EHQ). Puntuación entre 0 y 33. Consecuencias para Actividades Sociales (ECAS). Puntuación entre 0 y 14. Análisis estadístico Análisis comparativo Análisis de correlación</p>	<p>Comparativo SCL-de: > síntomas en G2 (p<0,001) ASP: < apoyo social percibido en G2 (p<0,001) AVR: Sin diferencias entre grupos ESSNC: > afectación en G2 (p<0,001) ESM: > afectación en G2 (p<0,001) EHQ: > afectación en G2 (p<0,001) ECAS: > afectación en G2 (p<0,001) Correlación entre variables Correlación positiva moderada significativa entre: ESM y ESSNC ESM y ECAS ESM y EHQ ESSNC y ECAS ESSNC y EHQ ECAS y EHQ Resto de correlaciones positivas son bajas o muy bajas; todas significativas excepto entre: ECAS y AVR ESSNC y Edad ASP y Edad Correlación negativa muy baja entre: SCL-de y Edad AVR y Edad (p=0,01)</p>	<p>La asociación entre IAI y alteraciones psicológicas (síntomas de depresión) no se explica por factores de riesgo conocidos en la depresión severa, como son el apoyo social y acontecimientos vitales recientes Las diferencias entre población y grupo pacientes que se encuentra en el estudio sugieren que las alteraciones psicológicas pueden ser un factor de riesgo o de parte de los estados más graves de la IAI, posiblemente añadiendo al nivel de discapacidad, es decir, las consecuencias sociales y laborales.</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / COMPARACIÓN	CLÍNICA / COMORBILIDAD	CONCLUSIONES
Nordin <i>et al.</i> 2013 ²³ , Reino Unido	<p>Objetivo Investigar el estrés percibido, focalizado en factores emocionales y en la sensibilidad a olores ambientales en personas con sensibilidad muy alta al ruido en comparación con personas con sensibilidad baja al ruido.</p> <p>Diseño del estudio Estudio transversal.</p> <p>Periodo de realización No lo indican.</p>	<p>Reclutamiento 134 varones estudiantes universitarios. Responden cuestionario <i>Weinsein's Noise Sensitivity Scale</i> (NSS) (clasifica la sensibilidad al ruido según las reacciones afectivas negativas y las alteraciones del comportamiento causadas por ruido) Rango entre 1 y 105 (a > puntuación > sensibilidad)</p> <p>Grupos Grupo 1 (G1): 16 personas <i>Alta sensibilidad</i> Edad media: 23a (DE 2,5) Puntuación Media NSS: 85,4 (DE 7,5)</p> <p>Grupo 2 (G2): 16 personas <i>Baja sensibilidad</i> Edad media: 24a(DE 2,9) Puntuación Media NSS: 55,2 (DE 6,1)</p>	<p>Intervenciones Estrés percibido <i>Perceived Stress Questionnaire</i> (PSQ): Rango entre 0 y 1 (a > valor, > stress)</p> <p>Sensibilidad a olores <i>Chemical Sensitivity Scale</i> (CSS): Rango entre 1 y 105 (a > valor, > sensibilidad)</p> <p>Análisis estadístico Análisis de la varianza Correlación de Spearman</p>	<p>Estrés percibido (PSQ): G1 > estrés que G2 (p>0,05)</p> <p>Sensibilidad a olores (CSS): G1 > sensibilidad que G2 (p>0,05)</p> <p>Correlación entre: NSS y PSQ: correlación positiva baja 0,35 (p<0,05) NSS y CSS: correlación positiva moderada 0,48 (p<0,01) PSQ y CSS: correlación positiva moderada 0,58 (p<0,001)</p>	Se plantea la cuestión de si la relación entre el ruido y la susceptibilidad a los olores refleja una sensibilidad ambiental general

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN / COMPARACIÓN	CLÍNICA / COMORBILIDAD	CONCLUSIONES / COMENTARIOS
Godás et al. 2014 ²⁴ España	<p>Objetivo En pacientes con síndrome de fatiga crónica (SFC), describir las diferencias de síntomas psicopatológicos entre pacientes con SQM y pacientes sin SQM</p> <p>Diseño del estudio Transversal</p>	<p>Reclutamiento 70 pacientes (58 mujeres) con SFC Edad entre 18 y 60 a. 51 pacientes con diagnóstico de SQM mediante <i>Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory</i> (QEESI) Seguidos en consultas externas hospitalarias</p>	<p>Intervenciones Determinación de estado psicopatológico (cuantificación de síntomas) mediante <i>Symptom Checklist-90</i> (SCL-90) Valora presencia de 90 síntomas y determina su intensidad (0: ausencia total y 4: máxima intensidad) Agrupa resultados en 9 dimensiones: 1. Somatización (SOM) 2. Obsesiones y compulsiones (OBS) 3. Sensitividad interpersonal (SI) 4. Depresión (DEP) 5. Ansiedad (ANS) 6. Hostilidad (HOS) 7. Ansiedad fóbica (FOB) 8. Ideación paranoide (PAR) 9. Psicoticismo (PSIC) Puntuaciones > 80 indican psicopatología grave.</p>	<p>Comparan puntuaciones medias entre personas con SQM y personas sin SQM Personas con SQM obtienen valores medios de 116 en dimensión FOB. Se encuentran diferencias estadísticamente significativas para las siguientes dimensiones (P<0,05): SOM, SI, ANS, FOB y PAR</p>	<p>En el manejo de pacientes con SQM, es recomendable tener en cuenta los estados psicopatológicos alterados frecuentemente en este perfil de personas, especialmente en los de carácter fóbico, que induce conductas de evitación, lo que incrementa su aislamiento e inadecuación social.</p>

Diagnóstico

REFERENCIA	ESTUDIO / POBLACIÓN	INDICADOR	RESULTADOS	CONCLUSIONES / COMENTARIOS
Mena <i>et al.</i> 2013 ²⁶ Barcelona. España	<p>Objetivo Traducir y adaptar el QEESEI al castellano y población española y analizar su fiabilidad en personas con SQM diagnosticados en Hospital Terciario.</p> <p>Diseño del estudio Estudio transversal.</p> <p>Muestra Grupo 1 (G1): 77 (74 mujeres) personas diagnosticadas de SQM. Edad media: 54,2 años (DE 6,5). Grupo 2 (G2): 154 personas. Reclutados de consultas externas sin criterios SQM. Edad media: 52,3 años (DE 8,7).</p>	<p>Intervenciones Traducción del QEESEI al castellano, retrotraducción, discusión en comité y pilotaje.</p> <p>Análisis estadístico Para valuación de la consistencia interna de las escalas: α de Cronbach.</p>	<p>α de Cronbach: Intolerancia a sustancias químicas: 0,81 Otras intolerancias: 0,85 Gravedad de los síntomas: 0,81 Impacto actividades vida diaria: 0,87</p>	<p>Esta versión adaptada del QEESEI presenta, en términos de fiabilidad, una buena consistencia interna.</p> <p>Comentarios Consideran necesario estudios longitudinales prospectivos para calcular las curvas ROC (área bajo la curva) que permita establecer puntos de corte para cada escala Proponen otros estudios para el diseño de instrumentos con mejor capacidad para diagnosticar SQM.</p>

REFERENCIA	ESTUDIO / POBLACIÓN	INDICADOR	RESULTADOS	CONCLUSIONES / COMENTARIOS
Skovbjerg et al. 2012b ²⁷ , Dinamarca	<p>Objetivo Evaluar la traducción del QEESI para población danesa.</p> <p>Diseño del estudio Estudio transversal.</p> <p>Periodo de realización Ver a continuación.</p> <p>Participan</p> <p>Grupo 1 (G1): 1.º envío cuestionario: 2.000 personas (entre 18 y 69 años) 2.º envío cuestionario: 200 personas</p> <p>Proceden del Registro Civil danés (Enero de 2010)</p> <p>Grupo 2 (G2): 1.º envío cuestionario: 315 personas. 183 tras contacto con <i>Danish Research Centre for Chemical Sensitivities</i> (entre enero 2006 y enero de 2010). 132 personas con diagnóstico hospitalario de SQM, entre enero de 1990 y enero 2009</p> <p>2.º envío cuestionario: 140 personas.</p>	<p>Intervenciones Traducción con pilotaje. Cuestionario enviado 2 veces (inicio y a dos meses)</p> <p>Respuestas al 1.º cuestionario: Global: 64,5% G1: 65,3% (1305/2000) G2: 60% (189/315)</p> <p>Respuestas al 2.º cuestionario: G1: 61% (122/200) G2: 80% (112/140)</p> <p>Análisis estadístico</p> <p>Fiabilidad: <i>Consistencia interna:</i> α de Cronbach</p> <p><i>Test-retest</i> (mismo test a personas en dos momentos distintos – inicio y 2 meses): Correlación de Pearson</p> <p>Sensibilidad y especificidad: Área bajo la curva</p>	<p>Consistencia interna: G1: entre 0,64 y 0,94 (x grupos edad) G2: entre 0,83 y 0,91</p> <p>Test-retest: Entre 0,84 y 0,96. Correlación positiva entre alta y muy alta ($p < 0,05$)</p> <p>Sensibilidad global (S): 92,1% Especificidad global (E): 93,1%</p> <p>Escala Intolerancia química (IQ): S: 89,3% (para punto corte escala 47) E: 89,4% (para punto corte escala 47)</p> <p>Escala impacto en vida diaria (IVD): S: 91,0% (para punto corte escala 21) E: 90,9% (para punto corte escala 21)</p> <p>Uso combinado IQ e IVD: S: 92,1% (punto corte IQ 35 e IVD 14) E: 91,8% (punto corte IQ 35 e IVD 14)</p>	<p>Traducción danesa del QEESI muestra una buena fiabilidad y validez.</p> <p>Recomiendan usar las escalas “<i>Intolerancia a sustancias químicas</i>” e “<i>Impacto sobre las actividades de la vida diaria</i>” ya que es una alternativa más corta con buena S y E.</p>

Impacto físico, psicológico y social. Calidad de vida

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	REPERCUSIONES	CONCLUSIONES / COMENTARIOS
Gibson <i>et al.</i> 2011 ²⁹ , Estados Unidos	<p>Objetivo Investigar el impacto a largo plazo, de la SQM, en la vida de pacientes con SQM, centrándose en las relaciones.</p> <p>Diseño del estudio Estudio cualitativo.</p>	<p>Criterios de inclusión SQM mínimo de 5 a.</p> <p>Reclutamiento Anuncios.</p> <p>Muestra 15 mujeres 11 hombres</p> <p>Características Edad media: 59 años Rango: de 31 a 82 Duración media síntomas: 23,5 años Rango: 5 a 51 años</p>	<p>Metodología Entrevista telefónica: Si, y, cómo sus relaciones con los demás se han afectado por tener SQM La forma en que ellos pensaban que eran percibidos por los demás y si existen conceptos erróneos acerca de su discapacidad Si alguna vez se sintieron desconectados de la sociedad debido a SQM</p> <p>Lectura, transcripción, grupo de discusión y re-lectura. Agrupación de contenidos por temas: Adecuación de espacios ("privacy of spatiality") Llegando a los demás ("reaching for others") Viviendo en un mundo diferente (abarca temas anteriores)</p>	<p>Adecuación de espacios: Aislamiento social y laboral Necesidad de adoptar muchas precauciones para relacionarse. Se precisa un esfuerzo cultural para crear espacios seguros (trabajo, cine, deportes, etc.) donde poder interrelacionarse con otras personas. Llegando a los demás: Incomprensión, incredulidad, ignorancia por personas no enfermas. Soledad, culpabilidad por la alta exigencia para mantener relaciones. Una solución puede ser educar a la población general sobre SQM, aunque no todos la comparten. Internet y teléfono permiten mantener el contacto con la gente. Viviendo en un mundo diferente: Se sienten al margen del mundo, como meros observadores.</p>	<p>Los entrevistados viven vidas muy diferentes y ven el mundo desde una perspectiva notablemente diferente que los que no presentan SQM. Precisan constantes precauciones, tendencia al aislamiento social, se pone de relieve la importancia de la adecuación de los espacios. Los proveedores de atención sanitaria deben ampliar sus perspectivas y crear espacios seguros para las personas con SQM.</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	REPERCUSIONES	CONCLUSIONES / COMENTARIOS
Soderholm et al. 2011 ³⁰ , Suecia	<p>Objetivo Aclarar cómo experimentan los individuos que viven con hiperreactividad sensorial (HRS), el impacto en accesibilidad, seguridad económica y relaciones sociales.</p> <p>Diseño del estudio Estudio cualitativo.</p>	<p>Según los autores, la HRS es una forma de intolerancia a olores, incluyendo SQM e IAI.</p> <p>Criterios de inclusión Estar diagnosticado de HRS por un médico con la prueba de provocación de la capsicina, ser ≥ 18 años de edad y vivir en Suecia.</p> <p>Reclutamiento Anuncio en web específica.</p> <p>Muestra 16 voluntarios 12 mujeres cumplen criterios inclusión</p> <p>Características Rango edad: 23 a 64a Rango duración síntomas: 1 a 20a</p>	<p>Metodología Relato contestando a tres preguntas escritas: ¿Cómo experimenta el impacto de esta condición en su accesibilidad a la sociedad; en sus relaciones sociales; en su seguridad económica?</p> <p>Utilizan una escala de sensibilidad química-hiperreactividad sensorial para cuantificar reacciones afectivas y trastornos de conducta en la vida diaria por olores.</p> <p>Punto de corte para HRS es ≥ 43 puntos.</p> <p>Agrupación por temas: Accesibilidad Seguridad económica Relaciones sociales</p>	<p>Todos obtuvieron en la escala de sensibilidad química-HRS ≥ 43</p> <p>Media 52,3, rango (44 a 55)</p> <p>Categorías identificadas por temas:</p> <p>Accesibilidad: Coger un transporte es difícil. Visitar edificios públicos e instalaciones es difícil. Encontrar un lugar adecuado para vivir es casi imposible.</p> <p>Seguridad económica: Disminución de ingresos debido a la dificultad para ganarse la vida. Aumento de gastos por tener HRS Ausencia de apoyo por parte de las autoridades. Dificultades para manejar las finanzas.</p> <p>Relaciones sociales: Socializarse se ha vuelto difícil y traumático. Limitación para realizar actividades sociales. Conseguir apoyo de algunas personas sabiendo que esto limita a la gente. Negarse a cambiar su propia interacción social. <i>Se identificaron seis temas comunes para las tres áreas de contenido:</i> Limitación a participar en la sociedad Obligación a comportarse de forma incompatible con la propia personalidad Experimentar ausencia de comprensión y respeto por otros Ser dependiente de otros Obligados a elegir entre peste y cólera. Las alternativas, en ocasiones, son igual de negativas.</p>	<p>Si optan por evitar olores: Determinantes de salud (accesibilidad, seguridad financiera, relaciones sociales) se ven afectadas negativamente Si deciden exponerse a olores: Determinantes de salud se pueden ver afectados de manera positiva, pero van a enfermar con síntomas HRS, con pérdida de lo ganado, por no ser físicamente capaz de trabajar, viajar y participar en actividades y reuniones sociales.</p>

Abordaje terapéutico y prevención

REFERENCIA	ESTUDIO	RESULTADOS	CONCLUSIONES / COMENTARIOS
Genius, 2013 ⁵ , Canadá	<p>Objetivo Proporcionar información sobre el manejo de la SQM.</p> <p>Diseño del estudio Revisión</p> <p>Período de búsqueda No especificado</p> <p>Bases de datos revisadas MEDLINE, libros, revistas de toxicología, comunicaciones de congresos, publicaciones estatales y revistas de salud ambiental.</p>	<p>Inmunoterapia de desensibilización</p> <p>Esteroides. Alternativa que no es de primera línea.</p> <p>Terapia cognitiva y Reversión neuronal: técnica que a partir de la premisa de la neuroplasticidad y afectación del sistema límbico en la SQM, propone una formación mediante instrucciones dirigidas a reestructurar y modificar el funcionamiento del sistema límbico. Resultados variables sin una clara efectividad.</p> <p>Alejarse de actividades sociales (evitar químicos y crear un espacio de vida libre de químicos)</p>	<p>Tratamientos fisiológicos parecen tener resultados superiores y sostenibles comparados con terapias psicológicas.</p> <p>Como condición prevenible y reversible, las personas con SQM precisan de atención dirigida a evitar la exposición a sustancias desencadenantes y atención dirigida a informar a estas personas.</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES / COMENTARIOS
Ralph <i>et al.</i> 2011 ³² , Luxemburgo y Francia (estudio que aborda prevención como medida terapéutica)	<p>Objetivo Seguimiento de un caso desde su diagnóstico, investigando los cambios en la clínica en relación con los cambios en la exposición.</p> <p>Diseño Descriptivo, a propósito de un caso.</p> <p>Periodo de realización A partir de 2007.</p>	<p>Mujer</p> <p>Trabajadora social</p> <p>Exposición laboral poco probable</p> <p>Desde 2004 a agosto 2007:</p> <p>Síntomas desconcertantes con múltiples investigaciones médicas</p> <p>Dolores cabeza severos con afectación visual</p> <p>24-28 horas tras restauración muebles en fin de semana.</p> <p>Se alternan mejorías y exacerbaciones según reexposiciones</p>	<p>Diagnóstico de los productos desencadenantes de síntomas y reducción o eliminación de la exposición.</p> <p>Productos identificados en casa:</p> <p>Biocidas (17 productos): Azaconazole, chlorothalonil, chlorpyrifos, 4,4'-DDE, 4,4'-DDT, dichlofluanid, dieldrin, endosulfan, Eulan, lindan, methoxychlor, pentachlorophenol, propiconazol, tetrachlorvinphos, tolyfluand and tribromophenol, tebuconazol</p> <p>Piretrinas (8 productos): <i>Permethrin</i>, cyfluthrin, cypermethrin, deltamethrin, fenvalerate, phenothrin, tetramethrin and piperonyl butoxid</p> <p>Retardantes de la combustión (8 productos): 2-ethylhexyl-diphenyl-phosphate EHDPP, tributyl-phosphate TBP, triphenyl-phosphate TPP, tris(2-butoxyethyl)-phosphate TBEP, tris(2-chloroethyl)-phosphate TCEP, tris(3-chloropropyl)-phosphate TCPP; tris(1,3-dichloro-2-propyl)-phosphate TDCP or TDCPP and tris(2-ethylhexyl)-phosphate TEHP.</p> <p>Colchón de la cama: Niveles de <i>permetrina</i> muy elevados (30 mg/Kg de espuma). Modificaciones notables de la clínica según exposición a <i>permetrina</i> del colchón.</p>	<p>Reparación de síntomas tras reexposición a <i>permetrina</i>.</p> <p>Se excluyen síndromes por disolventes y síndrome olfativo (<i>permetrina</i> es inodora)</p> <p>La sustitución del colchón supuso una mejoría en sintomatología de la mujer</p>	<p>La reparación de síntomas de SQM después de una reexposición accidental a <i>permetrina</i> corrobora la relación causal-efecto.</p> <p>Las investigaciones toxicológicas ambientales garantizaron un diagnóstico de las sustancias existentes a la vez que se pudieron implementar las medidas de tratamiento encaminadas a evitar la reexposición.</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES / COMENTARIOS
Waddick, 2011 ³³ . Estados Unidos	<p>Objetivo Analizar zonas residenciales para reducir la exposición de contaminantes en población con SQM vulnerable.</p> <p>Diseño del estudio Estudios de casos</p> <p>Periodo de realización No indicado.</p>	Dos zonas residenciales saludables	<p>Entrevistas: 1- Personales 2- Telefónicas</p> <p>Visitas a las zonas residenciales</p>	<p>Dificultades para encontrar vivienda segura</p> <p>Planificar acciones (para hacer frente a estos desafíos)</p> <p>Papel de las personas</p> <p>Economía personal y financiación</p> <p>Mantenimiento y gestión segura de la propiedad (vivienda)</p> <p>Acceso a vivienda asequible y segura para poblaciones vulnerables.</p>	<p>A falta de tratamientos etiológicos, es preciso seguir investigando en métodos para crear y sostener zonas residenciales saludables, comprender y reducir las fuentes de exposición que inician y desencadenan la SQM y aprender de experiencias y estrategias aplicadas en otros países.</p>

REFERENCIA	ESTUDIO	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	RESULTADOS	CONCLUSIONES / COMENTARIOS
Mischley <i>et al.</i> 2013 ³⁴ , Estados Unidos	Objetivo Describir resultados aportados por personas con prescripción de glutatión reducido intranasal (inGSH).	Criterios de inclusión Haber recibido una o más prescripciones de inGSH entre abril 2009 y abril 2011. Reclutamiento Base de datos farmacéutica. Muestra 300 individuos seleccionados por aleatorización	Cuestionario remitido por correo. Percepciones individuales sobre: Efectos adversos Beneficios en salud	Tasa de respuesta: 23,3% (n=70) Confirmar prescripción 94,3% (n=66) SQM Prescripción inGSH por SQM: 42% (n=29) Tiempo de uso de inGSH en SQM - meses: Mediana (p25; p75); 32,5 (16; 65) Efectos negativos descritos: 20,7% (n=6) Beneficios en salud descritos: 62,1% (n=18) Mejora de la energía: 17,2% (n=5) Se sienten bien: 31,0% (n=9) Mejora del olfato: 10,3% (n=3) Mejora de síntomas de SQM: 44,8% (n=13) ↓ frecuencia dolor cabeza: 13,8% (n=4) ↓ sinusitis: 13,8% (n=4) ↓ otitis: 3,4% (n=1) Efectos adversos Irritación de senos o conducto nasal: 31% (n=9) Cefaleas: 20,7% (n=6) Empeoramiento síntomas SQM: 3,4% (n=1) Epistaxis: 13,8% (n=4)	inGSH es fácil de administrar, con pocos efectos adversos percibidos y con mejoras en la salud Futuros estudios podrían estar dirigidos a determinar si la percepción individual de mejora puede ser objetivamente verificada y si estos beneficios son generalizables una mayor población. Estudio de muy baja calidad. Reproducibilidad comprometida.

Anexo 2. Estudios excluidos por áreas clínicas

REFERENCIA	MOTIVOS DE EXCLUSIÓN
EPIDEMIOLOGÍA	
Baliatsas <i>et al.</i> 2014 ³⁶ , Holanda	No se ajusta a la población del estudio.
ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA	
Cornell Kärnekull <i>et al.</i> 2011 ³⁵ , Suecia	No se ajusta a la población del estudio.
Bogers <i>et al.</i> 2013 ³⁷ , Holanda	Protocolo del estudio.
Dupas <i>et al.</i> 2013 ³¹ , Francia	Revisión narrativa.
Hurley 2013 ³⁸ , Estados Unidos	Protocolo del estudio.
Pall 2013 ³⁹ , Estados Unidos	No aborda la intervención de interés.
Sabando <i>et al.</i> 2013 ⁴⁰ , España	Revisión narrativa.
Witthoft <i>et al.</i> 2013 ⁴¹ , Reino Unido y Alemania	No se ajusta a la población del estudio.
Baliatsas <i>et al.</i> 2012 ⁴² , Holanda	No se ajusta a la población del estudio.
Bakker 2011 ⁴³ , Holanda	No aborda la intervención de interés.
Fuller-Thomson <i>et al.</i> 2011 ⁴⁴ , Canadá	No aborda la intervención de interés.
Goldstein <i>et al.</i> 2011 ⁴⁵ , Estados Unidos	No aborda la intervención de interés.
Leer <i>et al.</i> 2011 ⁴⁶ , Holanda	No aborda la intervención de interés.
Rubin <i>et al.</i> 2011 ⁴⁷ , Reino Unido, Suecia, Holanda y Noruega	No se ajusta a la población del estudio.
Francesco <i>et al.</i> 2012 ⁴⁹ , Reino Unido e Italia	Comunicación a congreso. Intenciones de investigación.
Zaitseva <i>et al.</i> 2011 ⁴⁸ , Rusia	No se ajusta a la población del estudio.

Estudios excluidos por áreas clínicas (cont.)

REFERENCIA	MOTIVOS DE EXCLUSIÓN
MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMORBILIDAD	
Baliatsas <i>et al.</i> 2014 ³⁶ , Holanda	No se ajusta a la población del estudio.
Genuis 2013 ⁵ , Canadá	Revisión narrativa.
Tran <i>et al.</i> 2013b ⁴⁹ , Dinamarca	Protocolo del estudio.
De Luca <i>et al.</i> 2011 ¹⁶ , Italia y Malasia	Revisión narrativa.
Goldstein <i>et al.</i> 2011 ⁴⁵ , Estados Unidos	No aborda la intervención de interés.
Leer <i>et al.</i> 2011 ⁴⁶ , Holanda	No aborda la intervención de interés.
Skovbjerg <i>et al.</i> 2012c ⁵⁰ , Dinamarca	No aborda la intervención de interés.
Skovbjerg <i>et al.</i> 2012d ⁵¹ , Dinamarca	No se ajusta a la población del estudio.
Nogué <i>et al.</i> 2011 ⁶ , España	Revisión narrativa.
DIAGNÓSTICO DE LA SQM	
Dupas <i>et al.</i> 2013 ³¹ , Francia	Revisión narrativa.
Mazzatenta <i>et al.</i> 2013 ³² , Italia	No aborda la intervención de interés.
Nordin <i>et al.</i> 2013 ²³ , Reino Unido	No aborda la intervención de interés.
Tran <i>et al.</i> 2013a ¹⁴ , Dinamarca	No aborda la intervención de interés.
Baliatsas <i>et al.</i> 2012 ⁴² , Holanda	No se ajusta a la población del estudio.
Fujimori <i>et al.</i> 2012 ⁹ , Japón	No aborda la intervención de interés.

Estudios excluidos por áreas clínicas (cont.)

REFERENCIA	MOTIVOS DE EXCLUSIÓN
IMPACTO FÍSICO, PSICOLÓGICO Y SOCIAL. CALIDAD DE VIDA	
Baliatsas <i>et al.</i> 2014 ³⁶ , Holanda	No se ajusta a la población del estudio.
Heinonen-Guzejev <i>et al.</i> 2012 ³³ , Finlandia	No aborda la intervención de interés.
Skovbjerg <i>et al.</i> 2012b ²⁷ , Dinamarca	No aborda la intervención de interés.
Skovbjerg <i>et al.</i> 2012c ²² , Dinamarca	No se ajusta a la población del estudio.
Skovbjerg <i>et al.</i> 2012d ⁵⁰ , Dinamarca	No aborda la intervención de interés.
De Luca <i>et al.</i> 2011 ¹⁶ , Italia y Malasia	Revisión narrativa.
Waddick 2011 ³⁵ , Estados Unidos	No aborda la intervención de interés..
ABORDAJE TERAPÉUTICO Y PREVENCIÓN	
Baliatsas <i>et al.</i> 2014 ³⁶ , Holanda	No se ajusta a la población del estudio.
Tran <i>et al.</i> 2013b ⁴⁹ , Dinamarca	Protocolo del estudio.
Araki <i>et al.</i> 2012 ⁵⁴ , Japón	No aborda la intervención de interés.
Hauge <i>et al.</i> 2012 ⁵⁵ , Dinamarca	Protocolo del estudio.
De Luca <i>et al.</i> 2011 ¹⁶ , Italia y Malasia	Revisión narrativa.
Stoppe <i>et al.</i> 2011 ⁵⁶ , Alemania	No se ajusta a la población del estudio.
Williams <i>et al.</i> 2011 ⁵⁷ , Canadá	No aborda la intervención de interés.
Withthoff <i>et al.</i> 2013 ⁴¹ , Reino Unido y Alemania	No aborda la intervención de interés.
Zaitseva <i>et al.</i> 2011 ⁴⁸ , Rusia	No se ajusta a la población del estudio.

Anexo 3. Estrategias de búsqueda

MEDLINE

Mayo 2014

- #1 “Multiple Chemical Sensitivity”[Mesh]
- #2 Multiple[tiab] AND (Chemical Sensitivit*[tiab] OR chemical hypersensit*[tiab])
- #3 Multiple[ti] AND chemica*[ti] AND (sensitivit*[ti] OR hypersensitivit*[ti])
- #4 Idiopathic Environmental Intoleranc*[tiab]
- #5 (#1 OR #2 OR #3 OR #4)
 (“2011/01/01”[PDat] : “2014/05/31”[PDat])

Epidemiología

incidenc* OR prevalenc* OR epidemiol*

Etiología

risk OR group* OR cohort OR etio* OR caus* OR factor* OR pathogen*
OR physiopathol* OR pathol*

Manifestaciones clínicas y comorbilidad

symptoms* OR signs* OR manifestat* OR comorbidit*

Diagnóstico

diagnos* OR prognos* OR screen* OR specific*

Calidad de vida

quality* OR lif* OR impact* OR psychol*

Tratamiento

therap* OR trial*

Prevención

prevent* OR control*

EMBASE

Mayo 2014

- #1 “Multiple Chemical Sensitivity”/exp
- #2 Multiple:ab AND (“Chemical Sensitivity”:ab OR “chemical hypersensitivity”:ab)
- #3 Multiple:ti AND chemica*:ti AND (sensitivit*:ti OR hypersensitivit*:ti)
- #4 “Idiopathic Environmental Intolerance”:ab,ti
- #5 (#1 OR #2 OR #3 OR #4)

Epidemiología

incidenc* OR prevalenc* OR epidemiol* AND [embase]/lim AND [2011-2014]/py

Etiología

risk or group* or cohort or etio* or caus* or factor* or pathogen* or physio-pathol* or pathol* AND [embase]/lim AND [2011-2014]/py

Comorbilidad

symptoms* or signs* or manifestat* or comorbidit* AND [embase]/lim AND [2011-2014]/py

Diagnóstico

diagnos* OR prognos* OR screen* OR specific* AND [embase]/lim AND [2011-2014]/py

Calidad de vida

quality or lif* or impact* or psychol* AND [embase]/lim AND [2011-2014]/py

Tratamiento

therap* or trial* AND [embase]/lim AND [2011-2014]/py

Prevención

prevent* or control* AND [embase]/lim AND [2011-2014]/py

PUBPSYCH

Mayo 2014

- #1 multiple chemical sensitivity
 - #2 idiopathic environmental intolerance
 - #3 #1 OR #2
- Filtro de fecha: 2011-2014

PSYCINFO

Mayo 2014

- S1 - AB "chemical sensitivit*"
- S2 - AB "chemical hypersensit*"
- S3 - AB "multiple"
- S4 - S1 OR S2
- S5 - S3 AND S4
- S6 - TI multiple
- S7 - TI "chemica*"
- S8 - TI "sensitivit*"
- S9 - TI "hypersensitivit*"
- S10 - S8 OR S9
- S11 - S6 AND S7 AND S10
- S12 - TI "idiopathic environmental intoleranc*"
- S13 - AB "idiopathic environmental intoleranc*"
- S14 - S12 OR S13
- S15 - TI "multiple chemical sensitivity"
- S16 - AB "multiple chemical sensitivity"
- S18 - S15 OR S16
- S19 - S5 OR S11 OR S14 OR S17, Limiters - Publication Year: 2011-2014

The COCHRANE LIBRARY

Mayo 2014

- #1 MeSH descriptor: [Multiple Chemical Sensitivity] explode all trees
- #2 idiopathic environmental intoleranc* (Word variations have been searched)
- #3 multiple chemical intolerance (Word variations have been searched)
- #4 #1 OR #2 OR #3

Tratamiento

therap* or trial*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)

CRD:

Mayo 2014

- #1 (multiple AND chemical AND sensitivity)
- #2 (idiopathic AND environmental AND intolerance)
- #3 (multiple AND chemical AND hypersensitivity)
- #4 #1 OR #2 OR #3 FROM 2011 TO 2014

TOXLINE:

Mayo 2014

- # 1 “idiopathic environmental intolerance” AND 2011:2014 [yr] [not] PubMed [org] [not] pubdart [org]
- # 2 “multiple chemical sensitivity” AND 2011:2014 [yr] [not] PubMed [org] [not] pubdart [org]

Índice Bibliográfico de Salud y Seguridad en el Trabajo (IBSST)

((Sensibilidad AND química AND multiple): ti,ab) OR ((Intolerancia AND ambiental AND idiopática): ti,ab)

CISDOC database

Mayo 2014

- #1 multiple chemical sensitivity
- #2 idiopathic environmental intolerance

Bibliografía

- 1 Grupo experto de trabajo sobre Sensibilidad Química Múltiple. Agencia de Calidad del Sistema Nacional de Salud. Observatorio de Salud de las Mujeres. Documento de consenso sobre Sensibilidad Química Múltiple 2011. Madrid (España): Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2011.
- 2 Comisión Europea. Comunicación de la Comisión al Consejo. Efectos de la combinación de productos químicos. Mezclas de productos químicos. Bruselas. COM (2012) 252 final.
- 3 López de Argumedo M, Reviriego E, Andrio E, Rico R, Sobradillo N, Hurtado de Saracho I. Revisión externa y validación de instrumentos metodológicos para la Lectura Crítica y la síntesis de la evidencia científica. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba); 2006. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA Nº 2006/02.
- 4 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.
- 5 Genuis SJ. Chemical sensitivity: pathophysiology or pathopsychology? *Clin Ther*. 2013;35(5):572-7.
- 6 Nogué S, Duenas A, Ferrer A, Fernández J. Sensibilidad química múltiple. *Med Clin (Barc)*. 2011;136(15):683-7.
- 7 Lee JH, Jeong I, Kim I. Prevalence and related factors of multiple chemical sensitivity in patients having allergic diseases [Abstract]. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013;131(2):AB163.
- 8 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.
- 9 Fujimori S, Hiura M, Yi CX, Xi L, Katoh T. Factors in genetic susceptibility in a chemical sensitive population using QEESI. *Environ Health Prev Med*. 2012;17(5):357-63.
- 10 Corazzini R, Gonçalves G, Bonetti T, Garcia DM, Fonseca FLA, Carvalho C. Effect of exposure to volatile organic compounds (VOCs) on inflammatory response in gas station attendant [Abstract]. *FASEB Journal*. 2013;27.
- 11 Hetherington L, Battershill J. Review of evidence for a toxicological mechanism of idiopathic environmental intolerance. *Hum Exp Toxicol*. 2013;32(1):3-17.
- 12 Holst H, Arendt-Nielsen L, Mosbech H, Serup J, Elberling J. Capsaicin-induced neurogenic inflammation in the skin in patients with symptoms induced by odorous chemicals. *Skin Res Technol*. 2011;17(1):82-90.

- 13 Holst H, Arendt-Nielsen L, Mosbech H, Elberling J. Increased capsaicin-induced secondary hyperalgesia in patients with multiple chemical sensitivity. *Clin J Pain*. 2011;27(2):156-62.
- 14 Tran MT, Arendt-Nielsen L, Kupers R, Elberling J. Multiple chemical sensitivity: on the scent of central sensitization. *Int J Hyg Environ Health*. 2013;216(2):202-10.
- 15 Hillert L, Jovanovic H, Ahs F, Savic I. Women with multiple chemical sensitivity have increased harm avoidance and reduced 5-HT(1A) receptor binding potential in the anterior cingulate and amygdala. *PLoS One*. 2013;8(1):e54781.
- 16 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.
- 17 Barnig C, de Blay F. [Pathophysiology of multiple chemical sensitivity]. *Rev Mal Respir*. 2013;30(6):446-50.
- 18 Theoharides TC. Atopic conditions in search of pathogenesis and therapy. *Clin Ther*. 2013;35(5):544-7.
- 19 Francesco C, Concetta GM. Environmental diseases, oxidative stress and genetic polymorphism [Abstract]. *Eur J Integr Med*. 2012;4(121).
- 20 Berg ND, Linneberg A, Thyssen JP, Dirksen A, Elberling J. Non-allergic cutaneous reactions in airborne chemical sensitivity--a population based study. *Int J Hyg Environ Health*. 2011;214(3):239-45.
- 21 Katerndahl DA, Bell IR, Palmer RF, Miller CS. Chemical intolerance in primary care settings: prevalence, comorbidity, and outcomes. *Ann Fam Med*. 2012;10(4):357-65.
- 22 Skovbjerg S, Rasmussen A, Zachariae R, Schmidt L, Lund R, Elberling J. The association between idiopathic environmental intolerance and psychological distress, and the influence of social support and recent major life events. *Environ Health Prev Med*. 2012;17(1):2-9.
- 23 Nordin S, Ljungberg JK, Claeson AS, Neely G. Stress and odor sensitivity in persons with noise sensitivity. *Noise Health*. 2013;15(64):173-7.
- 24 Godás T, Nogué S, Salamero M, Fernández J. Estados psicopatológicos en pacientes con síndrome de fatiga crónica, asociada a sensibilidad química múltiple o no. *Med Clin (Barc)*. 2014;143(10):467-8.
- 25 Cronbach LJ. Coefficient alpha and the internal structure of test. *Psychometrika*. 1951;16(3):297-334.
- 26 Mena G, Sequera VG, Nogue-Xarau S, Rios J, Bertran MJ, Trilla A. [Translation and cross-cultural adaptation of the Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory for use in the Spanish population]. *Med Clin (Barc)*. 2013;140(7):302-4.
- 27 Skovbjerg S, Berg ND, Elberling J, Christensen KB. Evaluation of the quick environmental exposure and sensitivity inventory in a Danish population. *J Environ Public Health*. 2012;2012:304314.

- 28 Martini A, Iavicoli S, Corso L. Multiple chemical sensitivity and the workplace: current position and need for an occupational health surveillance protocol. *Oxid Med Cell Longev*. 2013;2013:351457.
- 29 Gibson PR, Sledd LG, McEnroe WH, Vos AP. Isolation and lack of access in multiple chemical sensitivity: A qualitative study. *Nurs Health Sci*. 2011;13(3):232-7.
- 30 Soderholm A, Soderberg A, Nordin S. The experience of living with sensory hyperreactivity-accessibility, financial security, and social relationships. *Health Care Women Int*. 2011;32(8):686-707.
- 31 Dupas D, Dagorne MA. [Multiple chemical sensitivity: a diagnosis not to be missed]. *Rev Mal Respir*. 2013;30(2):99-104.
- 32 Ralph B, Martine O, Jacques R. Double-blind non-controlled chemical challenge with environmental toxicological assessment in a Multiple Chemical Sensitivity case. *J Neurol Sci*. 2011;306(1-2):154-6.
- 33 Waddick CJ. Healthy residential developments: Reducing pollutant exposures for vulnerable populations with multiple chemical sensitivities [Abstract]. *Dissertation Abstracts International Section A: Humanities and Social Sciences*. 2011;72(6-A):
- 34 Mischley LK, Vespignani MF, Finnell JS. Safety survey of intranasal glutathione. *J Altern Complement Med*. 2013;19(5):459-63.
- 35 Cornell Kärnekull S, Jönsson FU, Larsson M, Olofsson JK. Affected by smells? Environmental chemical responsivity predicts odor perception. *Chem Senses*. 2011;36(7):641-8.
- 36 Baliatsas C, van Kamp I, Hooiveld M, Yzermans J, Lebet E. Comparing non-specific physical symptoms in environmentally sensitive patients: Prevalence, duration, functional status and illness behavior. *J Psychosom Res*. 2014.
- 37 Bogers RP, Bolte JFB, Houtveen JH, Lebet E, van Strien RT, Schipper CMA, et al. Design of an ecological momentary assessment study of exposure to radiofrequency electromagnetic fields and non-specific physical symptoms. *BMJ Open*. 2013;3(8).
- 38 Hurley JH. Role of TRP Channels in Environmental Irritant-Induced Headache. *RePORTER Database National Institutes of Health*. 2013.
- 39 Pall ML. Two fragrance chemicals may act as toxicants via TRPA1 stimulation rather than via direct mitochondrial action. *Toxicol Vitro*. 2013;27(6): 2021-2.
- 40 Sabando JA, Carrasco DC. La enfermedad invisible. *FMC*. 2013;20(7):383-90.
- 41 Witthoft M, Rubin GJ. Are media warnings about the adverse health effects of modern life self-fulfilling? An experimental study on idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (IEI-EMF). *J Psychosom Res*. 2013;74(3):206-12.
- 42 Baliatsas C, van K, I, Lebet E, Rubin GJ. Idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields (IEI-EMF): a systematic review of identifying criteria. *BMC Public Health*. 2012;12:643.

- 43 Bakker JG. Skin and mucous membrane complaints related to indoor climate problems. *Dermatitis*. 2011;22(5):282-3.
- 44 Fuller-Thomson E, Sulman J, Brennenstuhl S, Merchant M. Functional somatic syndromes and childhood physical abuse in women: Data from a representative community-based sample. *Journal of Aggression, Maltreatment & Trauma*. 2011;20(4):445-69.
- 45 Goldstein G, Incagnoli TM, Puente AE. Contemporary neurobehavioral syndromes. New York, NY US: Psychology Press; 2011.
- 46 Leer A, Smeets MA, Bulsing PJ, van den Hout MA. Odors eliciting fear: a conditioning approach to Idiopathic Environmental Intolerances. *J Behav Ther Exp Psychiatry*. 2011;42(2):240-9.
- 47 Rubin GJ, Hillert L, Nieto-Hernandez R, van RE, Oftedal G. Do people with idiopathic environmental intolerance attributed to electromagnetic fields display physiological effects when exposed to electromagnetic fields? A systematic review of provocation studies. *Bioelectromagnetics*. 2011;32(8):593-609.
- 48 Zaitseva NV, Dolgikh OV, Dianova DG. [Peculiarities of immune disorders in workers of activated carbon production] [Abstract]. *Med Tr Prom Ekol*. 2011;(2):21-3.
- 49 Tran MT, Skovbjerg S, Arendt-Nielsen L, Christensen KB, Elberling J. Cranial pulsed electromagnetic fields for multiple chemical sensitivity: study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials*. 2013;14:256.
- 50 Skovbjerg S, Hauge CR, Rasmussen A, Winkel P, Elberling J. Mindfulness-based cognitive therapy to treat multiple chemical sensitivities: a randomized pilot trial. *Scand J Psychol*. 2012;53(3):233-8.
- 51 Skovbjerg S, Topp A, Carlsen K. Relatives perspectives on multiple chemical sensitivity: I feel like a nullwatchdog. *J Psychosom Res*. 2012;72(6):502-3.
- 52 Mazzatenta A, Pokorski M, Cozzutto S, Barbieri P, Veratti V, Di GC. Non-invasive assessment of exhaled breath pattern in patients with multiple chemical sensibility disorder. *Adv Exp Med Biol*. 2013;756:179-88.
- 53 Heinonen-Guzejev M, Koskenvuo M, Mussalo-Rauhamaa H, Vuorinen HS, Heikkilä K, Kaprio J. Noise sensitivity and multiple chemical sensitivity scales: properties in a population based epidemiological study. *Noise Health*. 2012;14(60):215-23.
- 54 Araki A, Watanabe K, Eitaki Y, Kawai T, Kishi R. The feasibility of aromatherapy massage to reduce symptoms of Idiopathic Environmental Intolerance: a pilot study. *Complement Ther Med*. 2012;20(6):400-8.
- 55 Hauge CR, Bonde PJ, Rasmussen A, Skovbjerg S. Mindfulness-based cognitive therapy for multiple chemical sensitivity: a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2012;13:179.

- 56 Stoppe C, Cremer J, Rex S, Schalte G, Fahlenkamp AV, Rossaint R, et al. Xenon anaesthesia for laparoscopic cholecystectomy in a patient with multiple chemical sensitivity. *Br J Anaesth.* 2011;107(4):645-7.
- 57 Williams AM, Kitchen P, Eby J. Alternative health care consultations in Ontario, Canada: A geographic and socio-demographic analysis. *BMC Complement Altern Med.* 2011;11.

