

El estudio Multicentro alemán sobre Sensibilidad Química Múltiple (SQM)

Int. J. Hyg. Environ. Health] (]]]]]]]]-]]]

Dieter Eise, Dieter Helma, Tilman Mühlinghaus, Norbert Birkner, Anne Dietela, Thomas Eikmann, Uwe Gielert, Caroline Herrg, Michael Lacourf, Dennis Nowaki, Francisco Pedrosa Gilj, Klaus Podoll, Bertold Rennerk, Gerhard Andreas Wiesmüllerb, Margitta Wormd,e

^A Robert Koch Institute (RKI), Berlin, Germany

^B Institute of Hygiene and Environmental Medicine, University Hospital Aachen, RWTH Aachen University, Aachen, Germany

^C Clinic for Psychiatry and Psychotherapy, University Hospital Aachen, Aachen, Germany

^D Department of Dermatology and Allergy, Charité – University Medicine Berlin, Berlin, Germany

^E Charité-RKI Research Network ‘‘Clinical Environmental Medicine’’, Berlin, Germany

^F Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, University Clinics, Freiburg, Germany

^G Institute of Hygiene and Environmental Medicine, Justus-Liebig University, Giessen, Germany

^H Clinic for Psychosomatics and Psychotherapy, University Hospital Giessen and Marburg, Germany

^I Institute and Outpatient Clinic for Occupational and Environmental Medicine, Ludwig Maximilians University, Munich, Germany

^J Department of Internal Medicine, Psychosomatic Outpatient Clinic, Ludwig-Maximilians University, Munich, Germany

^K Institute of Experimental and Clinical Pharmacology, University Erlangen-Nuremberg, Germany

Corresponding author at: Department for Environmental Medicine, Robert Koch Institute, Seestraße 10, D-13353 Berlin, Germany. Tel.: +4930 4547 3196; fax: +4930 45473109. E-mail address: EisD@rki.de (D. Eis).

Por favor cite este artículo como: Eis, D., et al., The German Multicentre Study on Multiple Chemical Sensitivity (MCS). *Int. J. Hyg. Environ. Health* -- (2008), doi:10.1016/j.ijheh.2008.03.002

www.elsevier.de/ijheh 1438-4639/\$ - see front matter © 2008 Elsevier GmbH. All rights reserved.

doi:10.1016/j.ijheh.2008.03.002

doi:10.1016/j.ijheh.2008.03.002

Recibido 18 Abril 2007; recibido en forma revisada 17 Marzo 2008; aceptado 19 Marzo 2008

Abstracto

En este estudio multicentro sobre Sensibilidad Química Múltiple (SQM) se examinaron 291 pacientes externos consecutivos de medicina ambiental (MA) en varios centros / unidades de medicina ambiental en Alemania en 2000/2003. De los pacientes externos en MA, 89 eran hombres (30.6%) y 202 eran mujeres (69.4%), edades 22–80 (medio 48 años, S.D. ¼ 12 años). La muestra era representativa para los departamentos de pacientes externos en medicina ambiental con base en universidades y representaban un diseño cruzado con un grupo de comparación integrado con base en la clínica (SQM vs. no-SQM). Se utilizaron tres clasificaciones de SQM: SQM auto-informada (sQM), SQM clínicamente diagnosticada MCS (cSQM), y SQM formalizada computadora-asistida MCS con dos variantes (f1SQM, f2SQM). Se reunieron los datos mediante un cuestionario sobre medicina ambiental, cuestionario psicosocial, la versión alemana de la Entrevista ‘‘Composite International Diagnostic Interview’’ (CIDI), documentación médica sobre la situación al comienzo del estudio (‘‘baseline documentation’’), y también exámenes especiales en proyectos parciales sobre el olfato y marcadores de susceptibilidad genética.

La evaluación guiada por la hipótesis del proyecto mostró que las quejas de salud heterogéneas de los pacientes no indicaban un juego característico de síntomas para la SQM. No se pudo observar una conexión sistemática entre las quejas y los desencadenantes implicados, ni tampoco se encontró ninguna evidencia para una predisposición genética, ni deterioros obvios del sistema olfativo. Los diagnósticos psiquiátricos estandarizados que aplican el CIDI demostraron que los MA-pacientes en general, y el subgrupo con SQM en particular sufrían más a menudo de desordenes mentales comparados con una muestra comparables en edad y sexo de la población general y que en la mayoría de pacientes estos desordenes empezaron muchos años antes de las quejas de salud relacionadas con el entorno.

Nuestros resultados no apoyan la presunción de una base toxicogénica-somática del fenómeno SQM. Al contrario, se encontraron numerosos indicadores para la relevancia de acentuaciones conductuales, alteraciones psíquicas o deterioros psicosomáticos en el grupo de pacientes externos con EM con una ‘‘enfermedad ambiental’’ subjetiva.

Palabras clave: CIDI; Enfermedad ambiental; IEI; MCS; Estudio multicentro; SCL-90-R

Introducción

Visión general del Estudio Alemán Multicentro de la SQM

La Red Alemana de Investigaciones en SQM ("The German MCS Research Network") fue constituida en 1999 y condujo el estudio multicentro sobre SQM bajo la dirección del Instituto Robert Koch, patrocinado por la Agencia Federal Ambiental de Alemania ("Federal Environmental Agency of Germany"). La Red de Investigaciones consistió de 6 centros de estudio, todas unidades para pacientes externos en medicina ambiental, enumeradas en Caja 1. Se examinaron pacientes externos consecutivos y se reunieron los datos en el año 2000 y, después de una pausa de 2 años, durante la primera mitad de 2003. La segunda fase de la adquisición de datos se utilizó para añadir más pacientes a la muestra ya que en el 2000 no se habían reclutado suficientes pacientes. Se publicaron dos informes de la investigación sobre los resultados del estudio en alemán (Eis et al., 2003a, 2005a).

Se hizo un sub-proyecto llamado SQM y susceptibilidad ("MCS and susceptibility") en colaboración con el Departamento de Farmacología Clínica de la Universidad de Göttingen. En este módulo se testó parte de la muestra de pacientes en búsqueda de variantes alélicas (polimorfismos), que hipotéticamente podrían estar implicadas en la susceptibilidad química, i.e. debido a variantes genéticas de enzimas metabólicas, proteínas transportadoras, receptores y citocinas. En otros sitios se han publicado los resultados del estudio con más detalles (Brockmüller et al., 2003; Mühlinghaus et al., 2005).

Caja 1. Lista de co-trabajadores y socios en la cooperación

_ *Study centre*: Robert Koch Institute – Section of Environmental Medicine: Dr. D. Eis (Director), Dr. N. Birkner, Dr. A. Dietel, Dr. D. Helm, L. Jordan, Dr. T. Mühlinghaus.

_ *Aachen centre*: RWTH Aachen University, University Hospital, Institute of Hygiene and Environmental Medicine, Prof. Dr. G.A. Wiesmüller, W. Weißbach; in cooperation with Prof. Dr. H.F. Merk (Dermatological Clinic), Dr. K. Podoll (Psychiatric and Psychotherapeutic Clinic).

_ *Berlin centre*: Charité'-RKI Research Network "Clinical Environmental Medicine", Environmental medicine outpatient unit – Medical Polyclinic (Campus Virchow): Dr. T. Mühlinghaus, Dr. A. Dietel, Dr. T. Rupp, Prof. Dr. U. Frei; Department of Dermatology, Venerology and Allergology: Dr. I. Traenckner-Probst, Prof. Dr. M. Worm; in cooperation with PD Dr. M. Rose (Department of Psychosomatic Medicine).

_ *Bredstedt centre*: Speciality Hospital/Fachkrankenhaus Nordfriesland – Environmental medical department and outpatient unit: Dr. E. Schwarz, Dr. C. Mai, R. Tönnies.

_ *Giessen centre*: Justus-Liebig-University, Giessen, Institute of Hygiene and Environmental Medicine: Prof. Dr. T. Eikmann, Prof. Dr. C. Herr, Dr. D. Stinner; in cooperation with Prof. Dr. U. Gieler (Institute for Medical Psychology, Justus-Liebig-University, Giessen and Clinic for Psychosomatics and Psychotherapy, University Hospital Giessen and Marburg).

_ *Munich centre*: Ludwig-Maximilians-University, Munich University Hospital, City Campus, Institute and Outpatient Clinic for Occupational and Environmental Medicine: Prof. Dr. D. Nowak, Dr. E. Scharrer, PD Dr. G. Wiesner; in cooperation with Dr. F. Pedrosa Gil (Psychosomatic Outpatient Clinic).

_ *Further cooperation partners*: Institute of Experimental and Clinical Pharmacology of the University Erlangen-Nuremberg: Dr. B. Renner.

_ *University Hospital Göttingen*, Department of Clinical Pharmacology: Prof. Dr. J. Brockmüller, C. Meineke.

_ *Expertise support and supervision*: Federal Environmental Agency (Berlin), Dr. J. Dürkop, Dr. N. Englert.

_ *Scientific advisory board (study phase I)*: Prof. Dr. M. Bullinger (Hamburg), Prof. Dr. M. Hüppe (Lübeck), Prof. Dr. Dr. Kappos (Hamburg/Frankfurt), Prof. Dr. V. Mersch-Sundermann (Freiburg), Dr. K.E. Müller (Isny), Dr. Ohnsorge (Würzburg), Dr. Suchenwirth (Hannover), PD Dr. Dr. Dr. F. Tretter (Munich).

Ya que algunos autores han vinculado la SQM con una alteración en la sensibilidad olfativa o en intolerancias a olores (Bell et al., 1996; Nethercott, 1993), se efectuó un segundo sub-proyecto, SQM y inflamación neurogénica ("MCS and neurogenic inflammation") en colaboración con el Instituto de Farmacología Experimental y Clínica de la Universidad de Erlangen-Nuremberg. Después de estimulación olfativa se midieron la capacidad para identificar y discriminar entre olores (actuación olfativa), los potenciales olfativamente evocados y los mediadores de inflamación en el fluido del lavado nasal en una sub-muestra de pacientes con sospecha de SQM y en voluntarios sanos. Este proyecto está descrito con ciertos detalles en los informes de la investigación (Eis et al., 2003a, 2005a).

En un tercer subproyecto se hicieron detalladas entrevistas telefónicas de seguimiento en 2003 con los pacientes examinados en 2000. Ya fueron publicados en otro sitio los resultados de este seguimiento (Eis et al., 2005a). El hecho de asignar un paciente – dentro del contexto: un paciente externo de una Unidad de Medicina Ambiental (“MA paciente externo” y ‘unidades MA’) – al grupo de pacientes con SQM o al grupo de pacientes no-SQM, depende muchísimo de los criterios para el caso que se utilizan.

Los problemas relacionados con esta asignación “diagnóstica” han sido frecuentemente discutido, pero hasta la fecha no se pudo resolver satisfactoriamente (e.g. Bolt and Kiesswetter, 2002; Labarge and McCaffrey, 2000; Lacour et al., 2005; Henningsen and Priebe, 2003; Salvaggio and Terr, 1996).

Al otro lado, las (hipotéticas) definiciones de caso en la literatura están predominantemente basadas e las experiencias clínicas personales de sus proponentes; los criterios utilizados describen un fenómeno relativamente indefinido de etiología no-clara, patogénesis desconocida y unidad cuestionable (no es una entidad científicamente aceptada). La base teórica e empírica de las definiciones de caso existentes es insatisfactoria. Un problema es la falta de biomarcadores y de claros parámetros de disfunción.

Los criterios de caso indicados suelen ser vagamente formulado y están abiertos a múltiples interpretaciones.

Este problema ocurre incluso cuando un solo médico hace las asignaciones diagnósticos, pero se intensifica cuando las asignaciones (para varios pacientes) son hechas por varios médicos, tal como se suele hacer en estudios más grandes, en estudio multicentros o entre diferentes estudios. Se pueden discrepancias en las evaluaciones si las asignaciones diagnósticas son hechas por físicos con diferentes actitudes hacia el fenómeno de la SQM. Para abordar este problema hemos elegido una manera pragmática para manejar el fenómeno SQM en forma de un concepto SQM multipasos. Se utilizan de forma paralela diferentes operacionalizaciones SQM. Aparte de la SQM auto-informada por los pacientes (sSQM) y la asignación clínica (cSQM) de los físicos en cargo hemos desarrollado un sistema de clasificación fuertemente operacionalizado y asistido por ordenador que resultó en las categorías fSQM (f ¼ formalizadas).

La presente contribución muestra y discute las metas, métodos, características de la muestra y resultados del Estudio Multicentro Alemán de la SQM. Primariamente es un estudio cruzado basado en pacientes externos con un particular énfasis en la comparación de pacientes con SQM y no-SQM (en un sentido más amplio “casos” y “controles” internos). Abordamos también brevemente los aspectos de una posible predisposición genética para SQM y elevadas disfunciones olfativas, a las que se dedicaron dos de los subproyectos mencionados arriba. En la caja 1 se da una lista completa de todos los co-trabajadores y socios de cooperación implicados.

Metas del estudio y hipótesis

Las metas del estudio multicentro alemán de SQM era describir los datos reunidos (p.ej. las declaraciones de los pacientes sobre la exposición y las quejas, la valoración de los físicos de posibles exposiciones, diagnósticos y juicios), y efectuar un análisis explorador estadístico de posibles subgrupos, y comprobar las hipótesis formuladas de antemano que apoyaban el concepto toxicosomático de la SQM. Se evaluaron y probaron las siguientes hipótesis donde posible bajo las condiciones dadas:

H1. SQM tiene un patrono circunscrito de síntomas o un complejo de síntomas.

H2. Se pueden detectar asociaciones estadísticas entre (subjektivamente incriminados) productos químicos y quejas auto-informadas.

H3. SQM puede ser iniciada y desencadenada por una exposición verificable a químicos ambientales (H3a para una exposición inicial; H3b para exposiciones subsiguientes).

H4. SQM está asociada con una disposición genética definible o con una susceptibilidad incrementada a exposiciones diarias (no elevadas) a xenobióticos.

H5. “Hiperosemia” (incremento de la actuación olfativa) es más frecuente en pacientes con SQM que en los controles.

H6. Los desordenes mentales encontrados en pacientes con SQM son secuelas/complicaciones de la SQM que ocurren después del comienzo de síntomas relacionados con el entorno.

Estas hipótesis conciernen primariamente la fenomenología de la SQM (patronos de síntomas, consistencia de las relaciones entre los agentes subjetivamente incriminados y los síntomas, la prueba ambiental médica del incremento de exposiciones, ocurrencias de conspicuosidad psicológica y los desordenes) y abordan así, los “aspectos superficiales”. Una vez disponible el abordaje del estudio – un estudio cruzado durante la operación rutinaria de las unidades de pacientes expertos – la investigación de elaborados modelos patogénicos psicosociales, psicofisiológicos o psicosomáticos no fue ni posible ni intencionada.

Más restricciones

El problema arriba mencionado de incierta validez y baja fiabilidad de los “diagnósticos de SQM” también fue virulento en el Estudio Multicentro Alemán de SQM aquí descrito. Según las especificaciones de la autoridad que lo contrajo (la Alemana Agencia Ambiental Federal, FEA) se implicó, aparte de centros universitarios, una “clínica ambiental” con una orientación hacia la “Ecología Clínica” (Bredstedt). Hay que tener en cuenta que muchas variables interesantes solamente se pueden derivar con datos proporcionados por los pacientes que refieren parcialmente a situaciones retrospectivas. Por ejemplo, anteriores exposiciones y desordenes de salud normalmente solo se pueden ser extraídos de los historiales médicos de los pacientes. Su evaluación en el contexto de la clarificación del diagnóstico será diferente de un físico al otro (resp. de un centro a otro centro). A pesar de todos los esfuerzos de estandarización hemos intentado ganar una aplicación clínica más uniforme de los blandos criterios diagnósticos para la cSQM por anteriores acuerdos e instrucciones y también para la fSQM mediante un sistema de puntuación apoyado por ordenador. Tales intentos, sin embargo, están muy limitados en los estudios de SQM basados en la clínica, ya que los casos individuales pueden ser muy diferentes respecto lo ambiental-médico y también lo clínico-diagnóstico y se pueden utilizar para cada caso individual unos métodos completamente diferentes de examen, lo cual hace mucho más difícil una estandarización de los procedimientos diagnósticos.

Pacientes, materiales y métodos

Diseño del estudio

Se basó el Estudio Alemán Multicentro de la SQM en un abordaje clínico-epidemiológico en cooperación con seis (más tarde cinco) clínicas/departamentos/unidades de medicina ambiental. De acuerdo con esto fue un estudio “basado en la clínica” y multicentro, con un diseño primariamente cruzado. La división de la población del estudio en grupos SQM y no-SQM, y la comparación de estos se puede ver como estratificación dentro del marco del diseño cruzado-seccional o – en un sentido más amplio – como un segmento nestado de caso-control, ya que el análisis de datos era igual que en un estudio caso-control. En semejante contexto preferimos el término comparación con caso control (“case control comparison”).

Población del estudio

La población del estudio (muestra) debería ser representativa de los pacientes que habían sido desviados a y examinados en departamentos de medicina ambiental en Alemania (población diana). Se incluyeron cinco centros universitarios para medicina ambiental (Aachen, Berlín, Freiburg,¹ Giessen, Munich) y la unidad de medicina ambiental de un hospital de especialistas (Bredstedt). En total participaron en el estudio más o menos la mitad de todos los centros universitarios de medicina ambiental en Alemania, permitiendo un ratio alto del muestrario. Todos los nuevos pacientes que fueron desviados a las unidades de pacientes externos durante el periodo de investigación fueron invitados a participar en el estudio. Ya que el estudio despertó un interés extraordinariamente grande en los pacientes, se consiguió un ratio de participación de un 80%. Sin embargo, la cantidad de pacientes que contactaron las unidades de pacientes externos por primera vez (por teléfono o por correo) era muy diferente, y la proporción de los que se apuntaron para el examen varió de una unidad a la otra, dependiendo de las capacidades personales y técnicas. Adicionalmente, en el 2000 las unidades participantes fueron contactadas por menos pacientes que se esperaba, de manera que hubo que ampliar la fase de reclutamiento otros 6 meses, para conseguir las cantidades requeridas de participantes (debido a razones económicas no se pudo hacer el segundo reclutamiento hasta la primera mitad del 2003).

Un total de 291 pacientes consintió participar y reunió las condiciones requeridas, i.e. completar dos cuestionarios y la documentación médica del comienzo. De estos pacientes, el 30.2% fue reclutado en el centro de medicina ambiental en Berlin, 24.7% en Bredstedt, 17.5% en Giessen, 13.7% en Munich, 9.3% en Aachen y 4.5% en Freiburg (para la distribución por edad y sexo vea [Tabla 2](#)). Los pacientes de menos de 18 años fueron excluidos del estudio. El participante más joven tenía 22, el más viejo 80; la media era de 48 años (S.D. $\frac{1}{4}$ 12 años). La muestra completa consistió en 202 mujeres (69.4%) y 89 hombres (30.6%).

Cuestionarios y pruebas psicométricas

Debido a las condiciones restringidas del estudio y las reducidas metas solo se pudo aplicar un muy limitado juego de datos médicos ambientales reunidos, documentación y cuestionarios psicométricos. Para cada paciente completó la Documentación Médica de Base ("Medical Baseline Documentation = MBD") el mismo físico que tomó el historial médico, efectuó el examen físico y discutió cualquier paciente en una conferencia de caso médico con especialistas de cada Centro Médico.

†Centre Freiburg solo fue enrolado en 2000.

La MBD contiene 58 preguntas, predominantemente sobre las quejas del paciente relacionada y no relacionada con la exposición (de acuerdo con la declaración del paciente), comportamiento para evitar exposiciones, la puntuación del físico sobre anteriores y presentes exposiciones y su relevancia clínica, la puntuación del físico de la causalidad entre los productos químicos ambientales y las quejas informadas, y también los juicios diagnósticos concluidos, incluyendo la enfermedad causada por el ambiente, especialmente cSQM (clínica SQM).

Los resultados de laboratorio y otros hallazgos clínicos que constituyeron los juicios diagnósticos no estaban disponibles para la evaluación estadística en el centro de estudio (RKI).

El paciente rellenaba en su casa el cuestionario de medicina ambiental ("Environmental Medicine Questionnaire =EMQ"). Este cuestionario auto-administrado cubría 163 preguntas sobre el porqué el paciente había sido referido a la unidad de medicina ambiental, sobre las quejas respecto la salud y su alegada relación con los químicos ambientales, el estado actual de salud, enfermedades anteriores y actuales, materiales dentales, nutrición, fumar activo y pasivo, medicación, condiciones domésticas y de entorno (incl. Dentro y fuera de casa), condiciones del lugar de trabajo, diagnósticos previos, terapias aplicadas y otros tópicos.

El cuestionario SQM, adoptado de [Hüppe et al. \(2000\)](#), se utilizó para grabar agentes y síntomas ambientales SQM-relacionados. Este cuestionario auto-administrado solamente está disponible en alemán y contiene dos listas. La primera lista se refiere a 42 agentes ambientales que evocan síntomas (incluyendo alérgenos e ítems de control). Se pregunta al paciente sobre la intensidad con la que se desencadenan las quejas por las sustancias en la lista, cuando ocurren en concentraciones demasiado bajas para causar quejas en otras personas (formatos de respuesta: 0 $\frac{1}{4}$ no quejas, 1 $\frac{1}{4}$ quejas muy leves, y 5 $\frac{1}{4}$ quejas muy fuertes). La otra lista se refiere a síntomas que son evocados por contacto con agentes ambientales. Se pregunta al paciente sobre la probabilidad de tener quejas evocadas por agentes ambientales que ocurren en concentraciones demasiado bajas para causar quejas en otras personas en una escala de 5-pasos, puntuando de 0 $\frac{1}{4}$ ninguna, 1 $\frac{1}{4}$ apenas hasta 4 $\frac{1}{4}$ muy probablemente.

Para la valoración de los problemas psicosociales, deterioro de salud y estrategias de manejo los pacientes también completaron en su casa los siguientes cuestionarios psicométricos:

__ B-L, "Beschwerden-Liste"/Complaint List CL, adaptado por [Zerssen \(1976\)](#).

__ SCL-90-R, Symptom Checklist 90 – revisado, adoptado por [Derogatis \(1977\)](#), versión alemana por [Franke \(1995\)](#).

__ SF-36, versión alemana, adoptada por [Bullinger y Kirchberger \(1998\)](#), para la valoración de la calidad de vida percibida relacionada con la salud.

__ SAQ, Somatosensory Amplification Questionnaire, adoptado por [Barsky et al. \(1990\)](#).

__ SUB, "Skala für Umweltbesorgnis"/Environmental Worry Scale, adoptado por [Hodapp et al. \(1996\)](#). (n.t.: escala de preocupación ambiental)

__ WI, Whiteley-Index para la Hipocondriasis, adoptado por [Pilowsky \(1967\)](#).

Se aplicó, para la valoración de desordenes mentales, según las definiciones y criterios de la ICD-10 (10ª Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades) y la DSM-IV (Manual Estadístico y Diagnóstico de Desordenes Mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría), una versión alemana modificada de la Entrevista Compuesta Internacional Diagnóstica (“Composite International Diagnostic Interview =CIDI”) (Wittchen and Pfister, 1997). La versión de la CIDI que se utilizó en nuestro estudio comprendió los módulos A para las características demográficas; C, D, E para los desordenes somatoformes/ansiedad/depresivos; K para desordenes obsesivos compulsivos; G para desordenes psicóticos y las mínimas variantes de B, I y L para desordenes de abuso de sustancia (nicotina, alcohol, sustancias ilícitas). La sección para desordenes de estrés post-traumático (PTSD) no se utilizó porque el módulo para PTSD facilita diagnósticos formales de desordenes clínicos-psiquiátricos relativamente serios, pero no es apto para desordenes sub-umbrales en el contexto de desordenes ambiente-relacionado.

Los diagnósticos conseguidos con la CIDI están de acuerdo con las definiciones y los criterios de ICD-10 y DSM-IV. La entrevista CIDI era parte inherente de la rutina del estudio y fue aplicada a todos los pacientes que dieron su consentimiento. La CIDI y su versión alemana (distribuida bajo la denotación DIA-X, Diagnostic Expert System) tienen, según los autores, una fiabilidad de inter-puntuación muy alta, una fiabilidad satisfactoria de test–retest y una validez suficiente para ser utilizada en estudios epidemiológicos (Wittchen y Pfister, 1997). La versión de la CIDI utilizada en nuestro estudio multicentro es compatible con la aplicada en la Encuesta Nacional Alemana de Salud y Exámenes 1998, de manera que es posible hacer comparaciones con los datos de referencia conseguidos en la Encuesta (ver diagnóstico psiquiátrico Computerizado-asistido).

Sistema de puntuación de SQM

Ya que la auto-valoración de un(a) paciente para determinar si sufre de SQM (la llamada sSQM) era altamente subjetiva, y ya que el juicio clínico del físico (la llamada cSQM, basada en los criterios de Cullen) variaban porque había considerable diferencias entre los juicios de físicos individuales, y por esto también entre los centros implicados (cf. Eis et al., 2003a, b), se realizó una clasificación más formalizada de la clasificación de la SQM. Con este fin, el centro del estudio desarrolló un sistema de puntuación para la clasificación formalizada computerizada-asistida (f-SQM) con dos variantes (f1SQM y f2SQM). Mientras que la f1SQM solamente estaba basada en la información proporcionada por los cuestionarios del paciente, la f2SQM utilizaba además también información documentada en los MBD por el físico (cf. Tabla 1).

Mientras que la f1SQM es más cerca de la auto-valoración (sSQM), la f2SQM es más cerca de la SQM clínicamente estimada (cSQM) basada en los criterios del caso de Cullen (Cullen, 1987). Este abordaje fue un intento para mejorar la fiabilidad del diagnóstico de manera pragmática.

Las dos clasificaciones de la SQM computerizada-asistidas fueron creadas con un proceso en dos pasos por un juicio de expertos. En el primer paso se seleccionaron preguntas de los cuestionarios del estudio que mejor correspondían a los criterios del caso de SQM. Las preguntas seleccionadas estaban relacionadas con la exposición inicial anterior, las exposiciones/desencadenantes actuales, la cantidad de químicos sospechados de ser razonable para las quejas, cantidad de dominio de quejas, comportamiento de evitación, valoración etiológica, cronicidad (X6 meses), y criterios de exclusión negativos (p.ej. fumar actualmente, diagnósticos que explican). Se puntuó, basado en la utilidad y valor de los criterios/ítems. Las características que promueven la SQM reciben puntos positivos, características contra la SQM puntos negativos (ver Tabla 1). El criterio del caso “múltiples sustancias, química no-relacionadas” o “diversos factores ambientales” fueron operacionalizado puntuándolas. Los diferentes tipos de preguntas (formatos de respuestas abiertas vs. cerradas) justificaron la asignación de diferentes puntuaciones según la opinión de los expertos. En el segundo paso los valores del umbral (cut-off) fueron derivadas para subdividir los pacientes en categorías fSQM y nofSQM. Los valores del umbral fueron definidos de manera pragmática de tal manera que las resultantes proporciones de f1SQM y f2SQM estaban entre los de sSQM y cSQM. Por esto, f1SQM estaba más cerca de sSQM, mientras que f2SQM estaba más cerca de cSQM. En vez de reconocer el “verdadero” síndrome de SQM (lo que parecía imposible), el sistema de puntuación intenta poner un equilibrio entre la auto-valoración del paciente (“Yo sufro SQM”/ “Yo no sufro SQM”) y la valoración clínica del físico (“El/la paciente sufre SQM”/“El/la paciente no sufre SQM”).

Table 1. Formalised computer-aided scoring system for judgement of MCS status (f1MCS: only highlighted rows; f2MCS: all rows)

Question/item	Answer	Score
<i>Former exposure/initial exposure</i>		
Former exposure of hygienic relevance ^a (MBD)	Yes	+1
Former exposure of toxic relevance (MBD)	Yes	+2
Initial exposure (MBD)	Yes	+1
<i>Current exposure/trigger</i>		
General intolerance (EMQ)	No	-1
	Yes	+1
Environmental factors responsible for complaints (EMQ)	Surely/probably responsible	+1
Current exposure of hygienic relevance ^a (MBD)	Yes	+1
Current exposure of toxic relevance (MBD)	Yes	+2
<i>Number of chemicals suspected</i>		
According to EMQ	0-1 substances	-2
	2 substances	-1
	3 substances	0
	4 substances	+1
	5 substances and more	+2
According to MCS questionnaire	Less than 5 substances	-1
	5 substances and more	+1
<i>Number of complaint domains^c</i>		
According to MBD	No or 1 domain	-1
	2 domains	0
	≥ 3 domains	+1
According to MCS questionnaire (complaints per suspected substance)	< 7 complaints	-1
	≥ 7 complaints	+1
<i>Avoidance behaviour</i>		
Ranging from 'not at all' = (1) to 'extraordinarily' = (6) (MBD)	(1)-(2)	0
	(3)-(4)	+1
	(5)-(6)	+2
<i>Etiological assessment</i>		
Judgement of causality (MBD)	Improbable	-2
	Possible	-1
	Probable	+1
	Very probable	+2
Environmental exposure causal for reported health complaints (MBD)	No	-2
	Yes	+1
	Extra score if diagnosed as MCS	+1
<i>Negative criteria^d</i>		
Partially mental causation/mental cocausation (EMQ)	Yes	-2

Table 1. (continued)

Question/item	Answer	Score
Explanatory diagnosis ^b (MBD)	Yes	-2
Smoking (EMQ)	Current smoking	-2
<i>Chronicity</i>		
Duration of disorder (EMQ)	< 6 months → exclusion	
Sum of scores		

^aExposure that justifies preventive measures even if toxicological thresholds are not surpassed.

^bExcept diagnosis of "MCS".

^cIn this paper we define 'complaint domains' as complaints referring to the same organ or organ system.

^dYielding negative scores when fulfilled; EMQ, environmental medicine questionnaire; MBD, medical baseline documentation.

Tabla 1. Sistema de puntuación formalizada computerizada-asistida para juzgar el estado de la SQM (f1MCS: solo líneas resaltadas; f2MCS: todas las líneas)

A Exposición que justifica medidas preventivas incluso sin sobrepasar los umbrales toxicológicos.

B Excepto diagnósticos de "SQM".

C En este papel definimos 'dominios de quejas' como quejas que se refieren al mismo órgano o sistema de órganos.

D Producen puntuaciones negativas si se cumplen; EMQ, cuestionario de medicina ambiental; MBD, documentación médica al comienzo.

La forma corta del sistema de puntuación, f1SQM, consiste en 8 ítems y 1 criterio de exclusión (Tabla 1).

Se calculó una puntuación sumada cuando no más de 1 ítem tenía falta de valores (i.e. no respuesta o 'no sé'). La puntuación sumada resultante tenía un rango teórico entre -10 y $+7$; no obstante hemos observado un rango entre -8 y $+7$. Ya que la SQM constituye predominantemente en criterios positivos, el valor del umbral tenía que ser positivo. La selección del valor del umbral se efectuó de forma pragmática: la resultante proporción de f1SQM debía ser más baja que la de la sSQM, pero más alta que la de la subsuma más estricta de f2SQM. Esto se debe conseguir con un umbral de 4 o 5. Ya que un umbral de 4 llevaba a una proporción más alta de f1SQM positivos, un hecho facilitador por la evaluación estadística, nos decidimos por este valor.

La forma larga, f2SQM, consiste en 17 ítems y un criterio de exclusión (Tabla 1). La puntuación sumada era computada cuando no había más de 2 ítems con falta de valores (o sin respuesta, o 'no sé'). El rango teórico estaba entre -16 y $+20$, pero observamos solo valores entre -13 y $+19$. Un valor de umbral tenía, además, tenía que ser definido para separar el grupo f2SQM del grupo no-f2SQM. Ya que no había un Gold Standard disponible para la comprobación de la SQM, aquí no era posible una fiable validación del sistema de puntuación. Teniendo en cuenta esto, se eligió pragmáticamente el valor del umbral para el sistema de puntuación para la f2SQM de tal forma que todos los centros que participaban tenían pacientes con SQM ($n=40$) y la proporción total resultante de f2SQM estaba entre los obtenidos por cSQM y f1SQM. Estas precondiciones se cumplían con un valor de umbral de 4 o 5. Ya que un umbral de 4 resultó en una proporción más alta de f2SQM positivos que un 5, lo que a su vez facilitaba la evaluación estadística, elegimos un valor de umbral de 4 en vez de 5.

Para cada participante en el estudio se sumaron las puntuaciones hasta un total. Se hizo esto tanto para el esquema f1SQM, como para el esquema f2SQM. Después se comparaba la puntuación personal total con el correspondiente cut-off y se clasificaba el paciente según las siguientes reglas (detalles en Eis et al., 2005a, c):

_ f1-esquema: f1SQM si suma puntuación ≥ 4 ; no-f1SQM si suma puntuación ≤ 3 .

_ f2-esquema: f2SQM si suma puntuación ≥ 4 ; no-f2SQM si suma puntuación ≤ 3 .

Cuestionario SQM y análisis del patrono de contaminantes/ síntomas

Para poder examinar si los pacientes con SQM se pueden distinguir de no-SQM pacientes mediante ciertos patronos de contaminantes y/o ciertos patronos de síntomas, y si ciertas combinaciones de contaminantes ocurren más frecuentemente que otros, hemos tomado dos diferentes abordajes.

El primer abordaje estaba basado en datos del cuestionario estandarizado para SQM (MCS-Q, adoptado por Hüppe et al., 2000) con una lista de 42-ítems sobre agentes que evocan síntomas, incluyendo "SQM agentes", alérgenos y ítems control (escalas de puntuación de 6-pasos), y una lista de 48-ítems sobre síntomas relacionados con el entorno (puntuación de 5-pasos). Primero se hizo metódicamente un análisis de componente de principio que consideraba todos los ítems de síntomas. Después se calculó para cada componente de principio una regresión lineal múltiple con el método paso a paso de inclusión, donde los componentes obtenidos sirvieron como variables de criterio, que debería poder ser predicho con los 42 ítems contaminantes. Se incluyeron en el análisis posibles confundidores de la categoría f1SQM, edad y género.

El segundo abordaje estaba basado en las respuestas de texto libre de los pacientes (en el EMQ) sobre sus quejas más importantes (relacionadas por ellos con el entorno) y los agentes sospechados (contaminantes, químicos). Los agentes nocivos informados por los pacientes fueron concentrados en 7 categorías (contaminantes dentro de casa, contaminantes fuera, materiales dentales, productos de la vida diaria, componentes biogénicos, influencias físicas, biocidas) por un físico ambiental en el centro del estudio. Cada agente solo podía asignarse a una de estas categorías.

Las quejas más importantes informadas por los pacientes fueron clasificadas en el centro del estudio por un físico clínicamente experimentado. Se deben diferenciar siete categorías de síntomas, basado en los sistemas de órganos afectados. Un síntoma mayor puede ser asignado a una (y solo una) de las clases de síntomas mencionadas. Para mantener la cantidad de posibles

combinaciones de categorías tóxicas por categorías de síntomas manejable (y, a consecuencia analizable dado el pequeño tamaño de la muestra), a la hora de conducir este paso de la evaluación, fue necesaria reducir aún más hasta cinco categorías de agentes (combinando las categorías “materiales dentales” y “productos de la vida diaria”) y a cuatro categorías de síntomas (cabeza, sistema musculoesquelético, sistema cardiovascular, piel y mucosas, incluyendo el tracto intestinal). Al hacer esta clasificación, se perdió inevitablemente información, pero este abordaje ofreció la posibilidad de evaluar de manera paciente cruzado. Hay que analizar de forma crítica, no obstante, hasta qué punto este alto nivel de agregación sea justificable (ver Discusión).

Tests olfativos y análisis de genes

En un proyecto parcial respecto las funciones olfativas, una sub-muestra de 45 pacientes externos consecutivos del centro de Berlín efectuaron la prueba de oler palitos “Sniffin’ Sticks” con sus tres secciones (umbral de oler, discriminación y identificación); los resultados de la prueba se pueden comparar con los valores de referencia de la población (Kobal et al., 2000). Más exámenes consistían en potenciales olfativos evocados y el análisis de mediadores en la inflamación (prostaglandina E2 y sustancia P) en el fluido del lavado nasal después de provocación con 2-propanol.

En otro proyecto parcial “SQM y susceptibilidad” se examinaron 26 variantes de 17 genes candidatos por su susceptibilidad (enzimas metabolizadoras xenobióticas, receptores relevantes de toxicología, proteínas transportadoras y mediadores de inflamación). Se efectuó el genotipado por secuenciación del ADN (Sanger’s chain termination method using fluorescence labelled dideoxynucleotides) y con análisis de fragmentos (con o sin restriction enzyme splitting) con real-time Taqman[®] PCR.

Análisis estadísticos

Se compararon las frecuencias con el Chi-square test; para las frecuencias esperadas debajo de 5 se utilizó el Haldane-Dawson test. Para juzgar las diferencias entre las frecuencias observadas y esperadas se consideraron los residuos estandarizados: cuando el residuo estandarizado es mayor o igual a 2 y la frecuencia esperada es mayor o igual a 5, la frecuencia observada es estadísticamente significativamente y diferente de la frecuencia esperada.

Los datos ordinales se compararon con la prueba Mann-Whitney U; para las diferencias entre los medios se calculó también el tamaño del efecto por la *d* de Cohen donde un valor de 0.2 es considerado un efecto pequeño, 0.5 uno mediano, y 0.8 un gran tamaño de efecto (Cohen, 1988).

El análisis de cluster jerárquico tenía como meta detectar los grupos de pacientes que mostraban una máxima similitud entre ellos y donde estos grupos muestran simultáneamente las diferencias máximas.

Para identificar posibles subgrupos de pacientes con patrones de síntomas distintos y distinguibles hemos resumido las respuestas de texto libre respecto las quejas en siete categorías y hemos intentado identificar característicos patrones de síntomas o “síndromes”. Para poder revelar patrones de síntomas y patrones de exposiciones alegadas, y también las relaciones entre ellos, se hicieron análisis de componentes principales y análisis de regresión (método ¼ paso a paso, pin ¼ 0.05, pout ¼ 0.10). Se aceptó el significado estadístico a nivel de α ¼ 5% (pp0.05). Todos los cálculos se hicieron con SPSS[®] para Windows 12.0.

Aprobación ética

La comisión de ética del hospital de la Universidad Charité aprobó las fases I y II del estudio y los sub-proyectos sin requisitos adicionales. No se pagaron incentivos monetarios a los participantes.

Resultados

Características demográficas y frecuencias de las diferentes SQM categorías

En la Tabla 2 se dan la distribución de edad y género de la población del estudio. Como en muchos otros estudios en pacientes ambientales, la proporción de mujeres es más o menos 70%. La edad media era de 48.2 yr (media: 40 años) y no se pudieron observar diferencias estadísticamente significativas entre los centros, ni respecto las proporciones de edad o género. Respecto las diferentes categorías de SQM (sSQM, f1SQM, f2SQM y cSQM) tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas. Aproximadamente 40% de los pacientes externos de medicina ambiental informaron sufrir de SQM (sSQM), pero las proporciones diferían considerablemente de

un centro al otro. Se observaron diferencias incluso más pronunciadas para la cSQM. Aquí las proporciones variaban entre 0% (Berlín, Giessen) y más de 80% (Bredstedt), a pesar de la especificación de criterios del caso uniformes. La aplicación del sistema de puntuación desarrollado (fSQM constructo) llevó, en comparación con la estimación clínica, a una remarcable reducción de las diferencias entre los centros (ver [Tabla 3](#)).

El orden disminuyendo de las proporciones de la SQM (sMCS4f1MCS4f2MCS4cMCS), que intentamos obtener con el desarrollo de nuestro sistema de puntuación solo fue observable para los centros en Berlín y Giessen, mientras en Bredstedt y Munich las altas proporciones de sSQM y cSQM tuvieron una fuerte influencia sobre los resultados de las puntuaciones de la fSQM, de manera que en estos centros el orden esperado no fue evidente. Aquí no se tiene en cuenta a Aachen, debido a la pequeña cantidad de casos. Hay que denotar, además, que los porcentajes que figuran en [Tabla 3](#) son por cientos válidos; i.e. el porcentaje base (100%) para el cálculo son los pacientes sin valores que faltan. La cantidad de pacientes sin valores que faltan incrementaron desde sSQM, pasando por f1SQM y f2SQM a cSQM.

Tabla 2. Proporción de género y edad de los pacientes

Centro	N	Género ^a		Edad ^b		
		Hombres (%)	Mujeres (%)	Media	S.D.	Media
Aachen	27	29.6	70.4	44.4	12.0	44.0
Berlín	88	29.5	70.5	50.2	12.0	51.0
Bredstedt	72	27.8	72.2	48.4	11.7	48.0
Freiburg	13	30.8	69.2	47.2	11.8	46.0
Giessen	51	41.2	58.8	46.9	11.6	48.0
Munich	40	25.0	75.0	48.0	11.2	49.5
Total	291	30.6	69.4	48.2	11.8	49.0

^a Chi-square test, $p \frac{1}{4} 0.61$.

^b Kruskal-Wallis test, $p \frac{1}{4} 0.19$.

Grupos de síntomas

Como en muchos otros estudios sobre Intolerancia Ambiental Idiopática (IAI) o SQM, más de dos tercios de los pacientes experimentaban síntomas más bien inespecíficos y generales, seguidos por quejas del sistema musculoesqueléticos u otros dominios de quejas.²

Pero como muestra la [Tabla 4](#), no se pudieron encontrar esenciales diferencias entre SQM y no-SQM pacientes respecto a los grupos de síntomas, ya que solo uno de los siete grupos de síntomas mostró una significativa diferencia, síntomas generales en nivel f1 y, respectivamente, síntomas relacionados con el tracto GI en nivel f2. Esto es un resultado inconsistente. Además, cuando teníamos en cuenta el problema de "múltiple tests" y aplicábamos las apropiadas correcciones, no había ninguna significativa diferencia. Por esto, no se apoyó la hipótesis H1 (SQM viene junto con un patrono circunscrito de síntomas o complejo de síntomas).

Asociaciones entre grupos de contaminantes y grupos de síntomas

Además, queríamos clarificar si se podían detectar asociaciones estadísticas entre los contaminantes subjetivamente incriminados y los grupos de síntomas (hipótesis H2). Los pacientes externos con EM proporcionaron información sobre sus quejas y los contaminantes alegados cuando respondían el SQM cuestionario, adoptado por [Hüppe et al. \(2000\)](#). Este cuestionario consistía en una lista de 48 diferentes quejas (puntuación de cinco puntos) y una lista de 42 contaminantes (puntuación sobre seis puntos).

Tabla 3. Proporciones de sSQM, f1SQM, f2SQM y cSQM

Las cifras de los porcentajes siempre son válidos, i.e. sin tener en cuenta los valores que faltan. sSQM $\frac{1}{4}$ es SQM auto-informada. f1MCS $\frac{1}{4}$ formalizado sistema de puntuación computerizado-asistido, formulario corto (puntuación sumada X4). f2SQM $\frac{1}{4}$ formalizado sistema de puntuación computerizado-asistido, formulario largo (puntuación sumada X4). cSQM $\frac{1}{4}$ SQM clínicamente estimada, concluyendo valoración médica (basada en los criterios del caso de Cullen).

^a Sin Freiburg porque solo participó en el año 2000 con 13 pacientes.

Table 3. Proportions of sMCS, f1MCS, f2MCS and cMCS

MCS category	Total (N = 278) ^a		Aachen (N ₁ = 27)		Berlin (N ₂ = 88)		Bredstedt (N ₃ = 72)		Giessen (N ₄ = 51)		Munich (N ₅ = 40)	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
sMCS	109	40.1	9	33.3	28	31.8	35	50.0	11	21.6	26	72.2
f1MCS	76	28.9	3	11.5	21	25.3	30	42.9	6	13.0	16	42.1
f2MCS	83	33.9	3	13.6	12	15.0	48	72.7	4	10.3	16	42.1
cMCS	76	27.9	2	7.7	0	0	56	81.2	0	0	18	47.4

Percentage figures are always valid percents, i.e. disregarding missing values. sMCS = self-reported MCS. f1MCS = formalised computer-aided scoring system, short form (sum score ≥ 4). f2MCS = formalised computer-aided scoring system, long form (sum score ≥ 4). cMCS = clinically estimated MCS, concluding medical assessment (on the basis of Cullen's case criteria).

^aWithout Freiburg, because it participated only in the year 2000 with 13 patients.

Tabla 4. Frecuencias de grupos de síntomas, dadas para la muestra total, SQM y no-SQM pacientes

Table 4. Frequencies of symptom groups, given for the total sample, MCS and non-MCS patients

Symptom group	Frequency (%)			p
	Total sMCS	Non-sMCS	Total f1MCS	
1. Respiratory system	28.1	24.6	30.4	0.28
2. Musculoskeletal system	38.6	42.1	36.3	0.32
3. Cardiovascular system	11.6	14.9	9.4	0.15
4. Gastrointestinal tract	29.5	36.8	24.6	0.03
5. Skin or mucosa	24.9	21.9	26.9	0.34
6. Head/sensory system	36.1	38.6	34.5	0.48
7. General symptoms	69.1	72.8	66.7	0.27
	Total f1MCS	Non-f1MCS	Total f2MCS	p
1. Respiratory system	27.9	26.9	28.3	0.82
2. Musculoskeletal system	38.4	37.2	38.9	0.79
3. Cardiovascular system	11.6	12.8	11.1	0.69
4. Gastrointestinal tract	30.4	41.0	26.3	0.02
5. Skin or mucosa	25.7	24.4	26.3	0.75
6. Head/sensory system	34.8	39.7	32.8	0.28
7. General symptoms	70.3	82.1	65.7	<0.01
	Total f2MCS	Non-f2MCS	Total cMCS	p
1. Respiratory system	27.1	26.2	27.6	0.81
2. Musculoskeletal system	38.4	35.7	39.7	0.54
3. Cardiovascular system	10.9	11.9	10.3	0.71
4. Gastrointestinal tract	30.6	44.0	24.1	0.001
5. Skin or mucosa	26.4	23.8	27.6	0.52
6. Head/sensory system	33.3	34.5	32.8	0.78
7. General symptoms	70.2	78.6	66.1	0.04
	Total cMCS	Non-cMCS	Total cSQM	p
1. Respiratory system	29.5	28.8	29.8	0.87
2. Musculoskeletal system	37.9	35.0	39.0	0.53
3. Cardiovascular system	11.9	13.8	11.2	0.55
4. Gastrointestinal tract	29.5	37.5	26.3	0.06
5. Skin or mucosa	25.3	23.8	25.9	0.71
6. Head/sensory system	35.1	33.8	35.6	0.77
7. General symptoms	69.5	73.8	67.8	0.33

p = result of Pearson's Chi-square test.

Total sSQM No-sSQM

1. Sistema Respiratorio
2. Sistema Musculo-esquelético
3. Sistema Cardiovascular
4. Tracto Gastrointestinal
5. Piel o mucosa
6. Cabeza/sistema sensorial
7. Síntomas Generales

Total f1SQM No-f1SQM

1. Sistema Respiratorio
2. Sistema Musculo-esquelético
3. Sistema Cardiovascular
4. Tracto Gastrointestinal
5. Piel o mucosa
6. Cabeza/Sistema sensorial
7. Síntomas Generales

Total f2SQM No-f2SQM

1. Sistema Respiratorio
2. Sistema Musculo-esquelético
3. Sistema Cardiovascular
4. Tracto Gastrointestinal
5. Piel o mucosa
6. Cabeza/sistema sensorial
7. Síntomas Generales

Total cSQM No-cSQM

1. Sistema Respiratorio
2. Sistema Musculo-esquelético
3. Sistema Cardiovascular
4. Tracto Gastrointestinal
5. Piel o mucosa
6. Cabeza/sistema sensorial
7. Síntomas Generales

p ¹/₄ resultado del Pearson Chi-square test.

² En este papel definimos 'dominios de quejas' como quejas que se refieren al mismo órgano o sistema de órganos.

Un análisis de principales componentes (PCA) de los datos de las quejas encontró nueve componentes lo que explicó 65.8% de la variancia de la muestra total. Seis de ellos, consistiendo en las cantidades de variancias más altas explicadas se podían interpretar y describir como sigue: F1, estar enfermo psíquicamente (11.5% de la variación explicada); F2, quejas gastrointestinales (10.4%); F3, malfuncionamiento o disfunción neurológico (10.0%); F4, irritación de la mucosa del tracto respiratorio superior (7.5%); F5, alteración en la percepción (7.3%); F6, quejas de respiración (6.7%).

Los análisis de regresión múltiple lineal con inclusión paso a paso se efectuaron utilizando cada uno de estos principales componentes como variable de criterio y los 42 contaminantes como variables predictor plus los tres variables potencial confounder de f1SQM, edad y género; i.e. nuestra meta era predecir un cierto componente principal (F1–F6) dependiente de las variables ambientales. Los modelos resultantes explicaban entre 19.0% (F3) y 32.9% (F4) de la variación. La mayoría de contaminantes, como el olor a gasolina, interior de coche nuevo, laca de uñas, perfume, desodorante, frescos productos de imprenta, disolventes y/o pegamento, biocidas, alfombras y humo de tabaco no contribuyeron significativamente a la variación explicada y son, por esto, no en la lista de la [Tabla 5](#). Solamente se observaron significativas contribuciones a la cantidad de variación explicada (i.e. 41%, pp0.05) con emisiones de gases de escape, plastificantes y la fragancia de fresas frescas para F1 (“psíquicamente enfermo”), alcohol y agua mineral para F2 (“quejas gastrointestinales”), pintura fresca y pelos animales para F3 (“quejas neuropsicológicas”), polvo de casa (-mitas), nuevos muebles y sustancias desconocidas para F4 (“irritación de la mucosa del tracto respiratorio superior”), limpiadores, mould fungi, fragancia de vainilla y polen para F5 (“percepción alterada”), aire de montaña y olor a alquitrán (10.4%) para F6 (“quejas de respiración”).

Respecto a los predictores edad, género y SQM, que fueron considerados como potenciales confoundors, solamente la edad contribuía a la variación explicada (4.1% en el modelo para F2, y 3.2% en el modelo para F3); para los resultados mostrados en la [Tabla 5](#) se utilizó el potencial predictor f1SQM. No se incluyen en la tabla los estandarizados coeficientes de regresión b y zero-orden correlación. En su conjunto el análisis proporcionó resultados interpretables más bien heterogéneos, a veces contradictorios e inconcluyentes.

Cuando repetimos el PCA para el subgrupo de los pacientes f1SQM-positivos conseguimos 13 principales componentes que contaron por 75.7% de la variación total. Cinco de los seis primeros componentes se pudieron interpretar bien y estaban muy de acuerdo con los componentes del PCA para la muestra completa. El sexto componente, sin embargo, que explicó la mayoría de la variación, es decir 75%, solamente fue malamente interpretable. Correspondía con la arriba mencionada F2 (quejas gastrointestinales), pero también incluía el ítem dolor articular/muscular, que cargaba lo más alto en este componente. En los análisis con pequeñas muestras y muchos predictores se sobre-estimarán las actuales múltiples asociaciones, por esto fue necesario aplicar una shrinkage formula para la corrección. Utilizamos la shrinkage formula de Carter ([Carter, 1979](#)) y después de su aplicación la máxima R2 bajó de 75% a 48%. El otro extremo fue el principal componente F5 que no se pudo explicar suficientemente con ninguna combinación de predictores. Los restantes cuatro componentes consiguieron las explicadas variaciones entre 25.0% y 41.9%. Ya que no se consiguieron plausibles interrelaciones para los SQM pacientes y que f1SQM no fue predictor en el primer modelo de regresión ([Tabla 5](#)) los resultados no apoyaron la hipótesis H2.

Además del análisis de datos arriba mencionado que estaba basado en el SQM cuestionario, hemos utilizado las respuestas de texto libre del Cuestionario Médico Ambiental (EMQ) para comprobar si ciertas combinaciones de síntomas (estrictamente hablando: combinaciones de categorías/grupos/ clases de síntomas) son estadísticamente asociadas con ciertas combinaciones de contaminantes (estrictamente hablando: combinaciones de categorías/grupos/clases de contaminantes) para los pacientes EM externos.

Para conseguir una cantidad manejable de combinaciones hemos restringido nuestro análisis a cuatro patronos de quejas y cinco grupos de contaminantes alegados. Con una cantidad de cuatro grupos de síntomas son posibles $2^4 = 16$ combinaciones y hemos observado todas. Las ocho combinaciones más frecuentes contaron por aprox. 72% de la muestra completa. Al contrario, con

cinco grupos de contaminantes, son posibles $2^5 \times 32$ combinaciones de las que solo se realizaron 26. Las nueve combinaciones más frecuentes de grupos de contaminantes contaron por aprox. 81%.

Se efectuó un análisis cruzado (cross-table) con las ocho “combinaciones de síntomas” con las nueve arriba-mencionadas “combinaciones de contaminantes” y el Haldane-Dawson test para la comprobación global de independencia de ambas variables. Los resultados de las pruebas mostraron que ambas variables eran independientes entre ellas ($u \times 1.06$, $p \times 0.85$). Respecto los atributos que se consideraron aquí no hubo una asociación global determinable entre los grupos de síntomas y los grupos de contaminantes. Testamos además para cada casilla de la tabla cruzada si los residuales estandarizados (diferencias entre la frecuencia esperada y la observada) eran iguales a o mayores que el valor (absoluto) de 2. Un residual estandarizado mayor que +2 (o más pequeño que -2) y una frecuencia esperada igual a o mayor que 5 indican una asociación entre la correspondiente columna y línea. Ninguna de las casillas cumplió ambas condiciones. No que se pudieron demostrar, para los pacientes externos EM (muestra total), asociaciones estadísticamente obvias entre las combinaciones de grupos de síntomas y contaminantes. Debido al pequeño tamaño de la muestra no se pudo hacer este análisis para los pacientes con SQM.

Valoración médica ambiental

Para más o menos 10% de los EM pacientes externos los físicos de los centros encontraron suficientes pistas para una exposición relevante inicial a contaminantes, mientras que Bredstedt con aprox. 20% y Munich con aprox. 28% fueron significativamente llamativos. Nuestro análisis no mostró significativas diferencias entre f1SQM y no-f1SQM, teniendo ambas aprox. 14% de exposición inicial, donde para f2SQM y no-f2SQM fue 24% y 6%, respectivamente, y para cSQM y no-cSQM 28% y 4%, respectivamente (cada uno con $p < 0.01$). Los pacientes que fueron, según la valoración de los físicos, inicialmente expuestos vinieron sobre todo de Bredstedt (i.e. 10 de 17 pacientes con f2SQM, 12 de 21 pacientes con cSQM). Consecuentemente, no se pudo confirmar la hipótesis H3a, que postulaba que el comienzo de SQM está vinculado a una exposición inicial, para sSQM y f1SQM. No se pudo probar debidamente la hipótesis para f2SQM y cSQM en este estudio.

La cantidad de pacientes con exposiciones de “relevancia higiénica” fue más alta que la cantidad de pacientes con exposición de “relevancia tóxica” (ambas según la valoración de los físicos; [Tabla 6](#)).³ Ya que para ambos grupos las exposiciones fueron, para la mayoría de los casos en el pasado, solamente se pudieron evaluar mediante el historial de la exposición. Es más, se observaron considerables diferencias entre los centros con las cantidades más altas para Bredstedt. Si la valoración de la exposición se diferenciaba para las categorías de SQM, se obtenía el resultado dibujado en la [Fig. 1](#). Con excepción del grupo sSQM, en la mayoría de los casos, la exposición era más a menudo asumida para los pacientes de la categoría con SQM que para los pacientes con la correspondiente categoría no-SQM. Estas diferencias aumentaban continuamente de f1SQM a cSQM para todas las exposiciones (actual o pasada, higiénica o tóxica).

Por esto no se puede confirmar la hipótesis H3b respecto la sSQM vs. no-sSQM (grupo de comparación interno). Para los restantes constructos de SQM, en particular para f2SQM y cSQM, no fue posible hacer adecuadamente una comprobación de la hipótesis H3b en el contexto del estudio, ya que debido a la definición de los criterios del caso una persona con una supuesta exposición tenía más posibilidad de ser asignada a una de las categorías SQM (razonamiento circular).

Tabla 5. Modelos de análisis de regresión para los principales componentes de quejas (F1–F6) explicados por agentes de exposición (predictores) para relevantes proporciones de variación explicada (41%, $p < 0.05$); las casillas vacías no representan valores significativos.

Variables de predictor (agentes de exposición). Variables de criterio (principales componentes de quejas)

Exhaust emissions = Emisión de gases de tubo de escape

Plasticisers = Plastificados

Fragrance of fresh strawberries = fragancia de fresas frescas

Alcohol = alcohol

Mineral water = agua mineral
 Fresh paintwork = pintura fresca
 Animal hair = pelos de animal
 House dust/house mites = ácaros en casa /mitas en casa
 Pollen = pólen
 New furniture = nuevos muebles
 Unknown substances = sustancias desconocidas
 Mountain air = aire de montaña
 Cleansers = productos de limpieza
 Fragrance of vanilla pod = fragancia de vainilla
 Mould fungi = setas hongos
 Smell of tar = olor de alquitrán
 Age = edad
 Abreviaciones: Var ¼ cantidad de explicada variación; p ¼ p valor (resultado del F test).

En este estudio se aplicaron las siguientes reglas que hay que tener en consideración por los físicos ambientales que juzgaron en los centros implicados (según la MBD ¼ Medical Baseline Documentation): (A) Relevancia higiénica: Incremento de la exposición a xenobióticos sin relevancia clínica (sin efectos adversos demostrables/plausibles); aquí químicos primariamente significaba en el sentido de químicos/contaminantes ambientales, p.ej. contaminantes interiores, contaminantes químicos agua de grifo, pero también constituyentes de productos primarios y materiales dentales (pero no medicamentos, alérgenos clásicos, no setas hongo). (B) Relevancia toxicológica/clínica: Incremento de la exposición a xenobióticos, que podían responsabilizarse, con suficiente evidencia, para hallazgos patológicos y/o síntomas del paciente (estimación del experto – conferencia de caso regional). Si se afirma (B), ¡(A) tiene que ser respondido en negativo! “Exposición actual” significa que la exposición seguía presente en el momento de la investigación; “exposición pasada” significa que hubo en un tiempo pasado un episodio de exposición (actualmente ya no existente) que no es sinónimo de “exposición inicial”.

Table 5. Regression analysis models for the principal complaint components (F1–F6) explained by exposure agents (predictors) for relevant proportions of explained variance (> 1%, $p \leq 0.05$); not significant values are represented by empty cells

Predictor variables (exposure agents)	Criterion variables (principle components of complaints)											
	F1		F2		F3		F4		F5		F6	
	Var	p	Var	p	Var	p	Var	P	Var	p	Var	p
Exhaust emissions	8.1%	0.038										
Plasticisers	8.4%	0.022										
Fragrance of fresh strawberries	4.3%	0.023										
Alcohol			14.8%	<0.001								
Mineral water			6.1%	0.006								
Fresh paintwork					13.9%	<0.001						
Animal hair					1.9%	0.024						
House dust/house mites							9.1%	0.012				
Pollen							8.7%	0.003	2.6%	0.02		
New furniture							8.2%	0.010				
Unknown substances							7.1%	0.018				
Mountain air											14.3%	<0.001
Cleansers									10.2%	0.001		
Fragrance of vanilla pod									3.9%	0.026		
Mould fungi									4.8%	0.029		
Smell of tar											10.4%	0.002
Age			4.1%	0.017	3.2%	0.016						

Abbreviations: Var = amount of variance explained; p = p value (result of F test).

Los análisis múltiples logísticos de regresión, no obstante mostraron que las diferencias respecto a la valoración médica de la exposición - como presentado en Fig. 1 - se debían a un claro efecto pronunciado del centro (Bredstedt vs. Todos los otros) más que a la subyacente definición de la SQM.

Respecto a la valoración del físico de la causalidad entre la exposición y las quejas de los pacientes o entre la exposición y los diagnósticos encontramos una imagen similar. Las categorías ‘muy probable’ y ‘probable’ incrementaron desde sSQM a cSQM, mientras que las categorías ‘improbable’ y ‘posible, pero no muy probable’ disminuyeron (Fig. 2; por favor note que las líneas dibujadas para conectar los valores categóricos de los atributos solo sirven para leerlos mejor). Y,

otra vez, la múltiple logística regresión indicaba que aparte del factor del centro (Bredstedt vs. no-Bredstedt), que determinaba la valoración de la causalidad, el factor f2SQM (positivo vs. negativo) contribuía, como esperado, a la cantidad de variación explicada. Una vez más, la categoría cSQM es fuertemente afectada por el factor 'centro' mientras que el factor de la definición de SQM es de influencia más débil.

Análisis de susceptibilidad

Los posibles marcadores de la susceptibilidad (hipótesis H4) analizaron hasta que punto los pacientes con SQM tenían un aumento de la susceptibilidad somática a los xenobióticos.

En total se seleccionaron 26 variantes alélicas de 17 diferentes genes candidato para este análisis. Las muestras de sangre de 205 EM pacientes externos fueron evaluadas molecular-genéticamente. No encontramos significativamente diferentes frecuencias entre ninguno de los grupos con SQM y el correspondiente no-SQM grupo para ninguno de los alelos investigados aquí. Los pacientes ambientales no diferían de la población general respecto a estas frecuencias aleles. Las diferencias diagnósticas relevantes hubieran sido detectables con suficiente fuerza de test de 80% y suficiente significado estadístico ($\alpha \frac{1}{4} 0.05$). Para más detalles vean Brockmüller et al. (2003), Eis et al. (2005a) y Mühlhngaus et al. (2005).

Tabla 6. Cantidad de pacientes con exposición anterior o actual

Former exposure of = exposición anterior a -- Hygienic relevance = relevancia higiénica

Toxicol. relevance = relevancia toxicológica -- Current exposure of = exposición actual a

Chi-square test: $p < 0.001$ para los 4 criterios. Las cifras *italicas* diferían explícitamente del valor esperado; residuo estandarizado estaba fuera del intervalo de [-2, +2]. Para las categorías higiénico/toxicológico hay dos casos posibles: exposición anterior o actual (en ambos casos solamente una categoría posible).

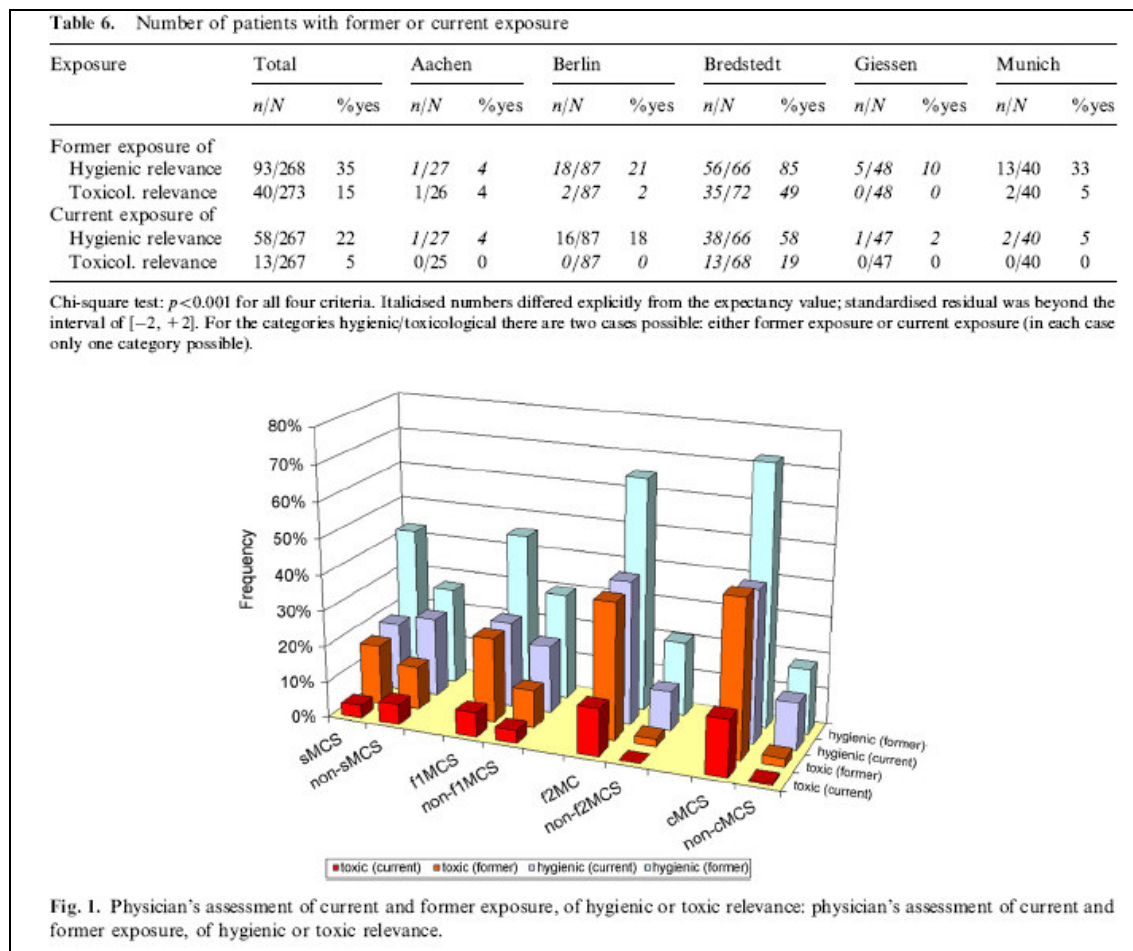


Fig. 1 La valoración del físico de la exposición en pasado y actual, de la relevancia higiénica o tóxica.

Hallazgos olfativos

¿Es la “hiperosmia” (incremento de la actuación olfativa), como postulado en la hipótesis H5, un síntoma que se observa más frecuentemente en pacientes con SQM? ¿y es siquiera factor de riesgo para SQM? Más o menos 93% de los sSQM pacientes (f1SQM: 97%, f2SQM: 93%, cSQM: 94%) auto-informaron de hiperosmia, pero también lo hicieron casi dos tercios de los otros pacientes ambientales. 45 consecutivamente reclutados pacientes de la unidad EM de Berlín fueron sometidos al test de olor “Sniffin’ Sticks” (n.t. tiras con olores). Los pacientes positivos por SQM no mostraron una actuación olfativa consistente mejor que los pacientes negativos por SQM. E fue verdad para las categorías sSQM, f1SQM y f2SQM. Los positivos por SQM eran solamente significativamente diferentes de los SQM negativos para la identificación de olores, porque consiguieron identificar un por medio de 1 olor más (14 de 16 vs. 13 de 16) mientras que los no-SQM pacientes podían identificar un olor menos que el grupo de referencia (13 de 16 en vez de 14 de 16).

Además, intentamos testar una hipótesis que surge repetidamente en el debate respecto la SQM – es decir la hipótesis de inflamación neurogénica – con un estudio de caso-control con 19 casos y la misma cantidad de voluntarios sanos de misma edad y género. El análisis de mediadores de inflamación en el lavado nasal después de provocación con 2-propanol no encontró significativas diferencias entre los casos y los controles. La única diferencia que se constató fueron valores más altos para prostaglandina E2 (pero no para la sustancia P), que se observó independientemente de la provocación y del lado de la nariz que se provocaba. Aparte de posibles cambios en la degradación de la quinética de la prostaglandina E2 en las muestras almacenadas, también hay que considerar causas ENT-específicas. Por ejemplo, algunos pacientes del grupo de casos habían sido diagnosticados con enfermedades paranasales inflamatorias. No se pudieron encontrar ideas substanciales sobre eventos con inflamación neurogénica.

Ya en la fase I del estudio los potenciales olfativamente evocados encontraron resultados que fueron borderline conspicuos para el grupo caso. Debido el pequeño tamaño de la muestra no fue posible descifrar si se trata de una diferencia sistemática o de una posibilidad aleatoria. Si lo primero es verdad, son posibles una alteración en la habituación o un cambio en el procesamiento cognitivo (cf. [Eis et al., 2003b](#)).

Hallazgos psicométricos

Como ya quedó demostrado en informes previos de nuestro estudio los pacientes ambientales muestran más a menudo peculiaridades psicométricas y desordenes mentales que la población general o los pacientes con enfermedades físicas definidas ([Eis et al., 2003a, b](#)). Los pacientes con SQM auto-informada generalmente puntúan más altos que otros pacientes ambientales, pero estas diferencias no son muy serias en la mayoría de casos. Se obtuvieron similares resultados con respecto a las categorías de SQM formalizadas (f1SQM, f2SQM).

Cuando estaban calculados los tamaños de los efectos para todas las escalas, subescalas y las puntuaciones para los ítems para los tests psicométricos (B-L, SCL-90-R, WI, SF-36), los pacientes con sSQM, f1SQM y f2SQM generalmente muestran un deterioro más fuerte que los grupos no-SQM correspondientes (los grupos cSQM no se consideraron aquí debido al serio efecto de los centros). Esto se muestra como ejemplo en [Fig. 3](#) para f1SQM; para las diferencias entre los por medios se calculó el tamaño del efecto como Cohen d donde se considera un valor de 0.2 un pequeño efecto, 0.5 medio, y 0.8 un efecto de tamaño grande. Los pacientes f1SQM positivos (i) tenían puntuaciones de síntomas más altas (especialmente alta en ‘escala de somatización’) comparado con los pacientes f1SQM negativos, (ii) tendían a atribuir sus quejas a factores ambientales, (iii) sufrían mucho en comparación de su desorden y (iv) reaccionaban, según sus propia valoración subjetiva, a menores exposiciones con deterioros de salud. El cuestionario SQM resultó cumplir las expectativas ya que el instrumento utilizado asignaba aquellas personas que proporcionaban muchos datos sobre quejas o factores ambientales a la categoría SQM cuando se excedía un umbral (cut-off). Edad y género no parecían tener influencia, ya que las estadísticas (desviación mediana, media y estándar) de las distribuciones respectivas son virtualmente idénticas o no difieren significativamente respecto la comparación discutida aquí (f1SQM vs. no f1SQM).

Se utilizaron los datos SCL-90-R para efectuar un análisis de cluster que resultó en la separación de los grupos con diferente estrés mental ([Fig. 4](#)). Al principio se hizo el análisis cluster con los

datos de todos los pacientes externos de clínicas de medicina ambiental, i.e. todos los pacientes con problemas de salud relacionados con el entorno.

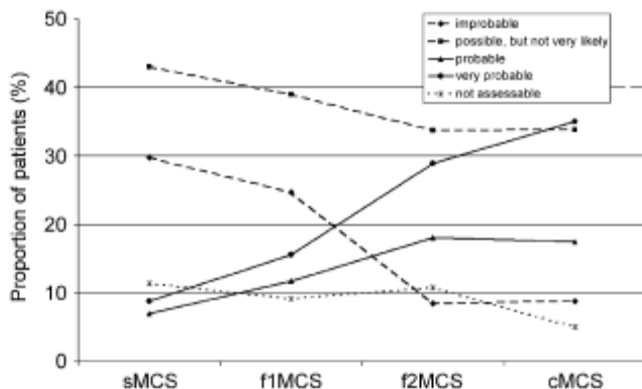


Fig. 2. Physician's assessment of causality between exposure and complaints or diagnoses.

Fig. 2. Valoración del físico de causalidad entre exposición y quejas o diagnósticos.

Asumimos que este grupo de pacientes es muy heterogéneo (compuesto de diferentes subgrupos) con respecto a sus perfiles psicométricos. El análisis de cluster consiguió resultados en tres clusters bien-definidos. El grupo más grande (cl2; n ¼ 140) estaba caracterizado por puntuaciones parcialmente más altas en las dimensiones somatización, compulsión obsesiva, depresión e ansiedad en comparación con la población general. El segundo grupo más grande (cl1; n ¼ 76) tenía un perfil medio SCL-90-R que no difería esencialmente del de la población general. El tercer grupo (cl3; n ¼ 55) era un cluster juntado. Consistía en subgrupos con diferentes perfiles cuyas puntuaciones eran no obstante claramente más altas que las de la población general. Con fines de comparación y aparte del perfil de una muestra norma se incluyeron (a), los perfiles SCL-90-R de pacientes de una clínica para medicina psicosomática y (b) pacientes con desordenes somatoformes (c) en Fig. 4. Las muestras de la comparación eran similares a las de pacientes ambientales respecto a distribuciones de edad y género.

En la Fig. 4 hemos insertado los perfiles SCL-90 para f1SQM y no-f1SQM. Solo la dimensión de somatización muestra una clara diferencia (lo mismo vale para sSQM vs. no-sSQM). En contraste con esto, los perfiles de los f2-grupos, más fuertemente alineados con la estimación clínica (concepto SQM noxigeno), no diferían respecto a la dimensión "somatización". La partición de los cluster fue apoyada por los resultados obtenidos con otros tests psicométricos. B-L, SAQ y WI también encontraron puntuaciones que incrementaban desde cl1 por cl2b a cl3, y SF-36 encontró puntuaciones disminuyentes.

Por ejemplo, más del 70% de los pacientes en cl3 se consideraron hipocondríacos según los resultados de WI. Particularmente impresionantes fueron los resultados de CIDI, lo que confirmó esta tendencia. Se han encontrado desordenes somatoformes (incluyendo desordenes somatoformes no diferenciados) en más o menos 50% de los cl1 pacientes, donde el mismo diagnóstico resultó para casi 90% de los pacientes en cl3.

En cada uno de los clusters de pacientes (cl1-cl3) las proporciones de SQM positivos eran uniformemente distribuidos para todas las SQM categorías (sSQM, f1SQM, f2SQM y cSQM; test Pearson Chi-square: p=0.25). Los centros que participaron en este estudio también estaban equilibrados en tres cluster grupos (p ¼ 0.48; Pearson Chi-square test). En la Tabla 7 se dan las proporciones de SQM pacientes y no-SQM pacientes (excepto los cSQM por la pequeña cantidad de casos) para los 3 clusters.

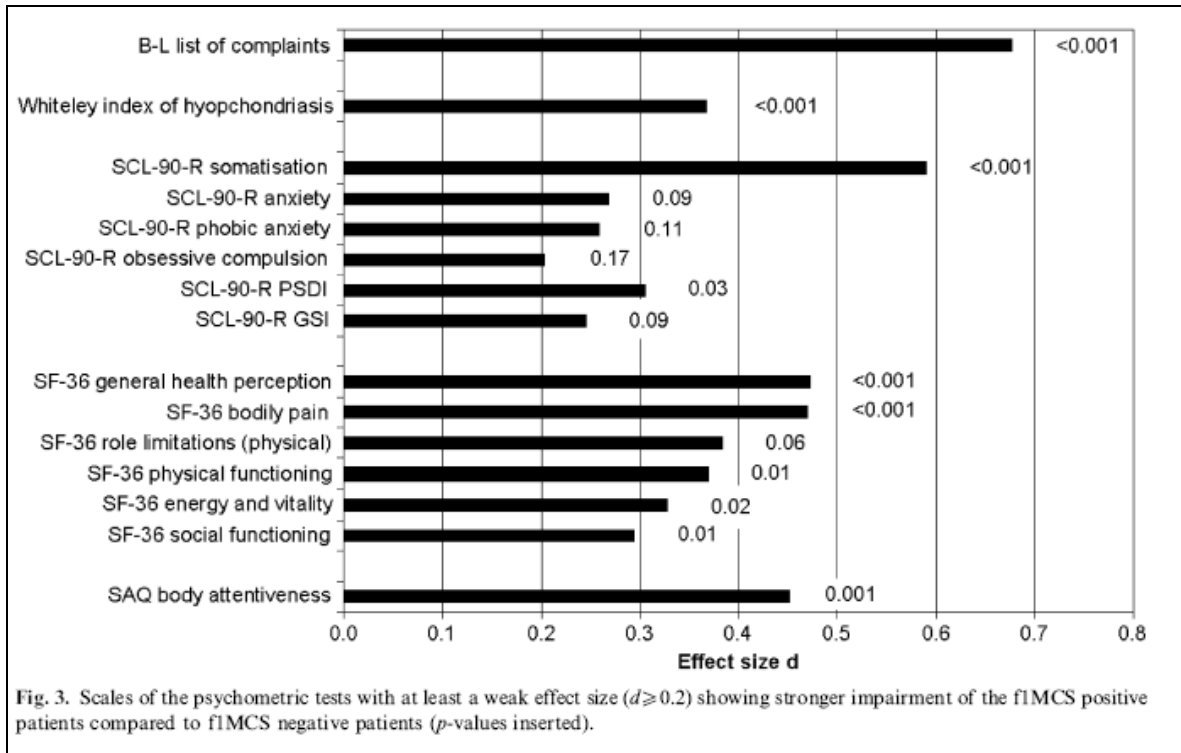


Fig. 3. Escalas de los tests psicométricos con al menos un débil tamaño de efecto ($d \geq 0.2$) mostrando deterioro más fuerte de los pacientes f1MCS positivos en comparación con los pacientes f1MCS negativos (p-valores insertados).

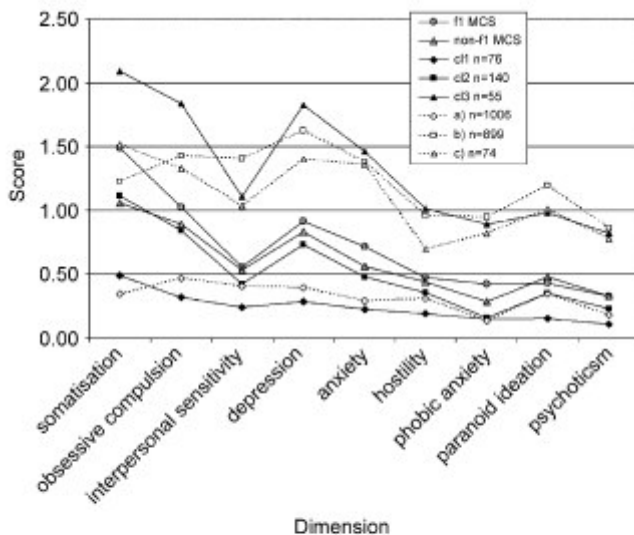


Fig. 4. Score values for SCL-90-R dimensions of the clusters found and of reference groups: (a) norm sample (Franke, 1992), (b) psychosomatic patients (Rief et al., 1991) and (c) patients with somatoform disorders (Faltermaier-Temizel and Zaudig, 2002).

Fig. 4. Valores de puntuaciones para las dimensiones SCL-90-R de los clusters y de los grupos de referencia: (a) muestra de norma (Franke, 1992), (b) pacientes psicósomáticos (Rief et al., 1991) y (c) pacientes con desórdenes somatoformes (Faltermaier-Temizel and Zaudig, 2002).

Como era de esperar, cluster cl3 tenía relativamente altas proporciones de sSQM y f1SQM (y, de acuerdo con ello, bajas proporciones de no-sSQM y no-f1SQM), mientras lo contrario es verdad para f2SQM. Se debe tener en cuenta aquí que los desordenes psíquicos pueden funcionar como diagnósticos de exclusión cuando se aplica el concepto de SQM noxígena, por lo que las bajas proporciones de f2SQM son bastante comprensibles (ver Discusión).

Entrevista psiquiátrica computerizada-asistida ("Computer-assisted psychiatric diagnostic Interview = CIDI")

251 de los 291 pacientes ambientales (86%) acordaron tomar parte en la CIDI. Durante su vida, 84% de los pacientes cumplieron los criterios de al menos un desorden psíquico en comparación con aprox. 50% de la población general de Alemania (German National Health Interview and Examination Survey). Se obtuvieron similares resultados para la prevalencia de 12 meses y de 4 semanas (Fig. 5). No se encontraron significativas diferencias en las frecuencias diagnósticas para los diferentes centros. El diagnóstico sencillo más frecuente fue el de 'desorden no-diferenciado somatoforme' (F45.1) o 'desorden sub-umbral somatoforme' (SSI 4/6) con una prevalencia durante la vida de 52% seguido por el 'desorden de dolor persistente somatoforme' (18%) y el 'episodio depresivo severo sin síndrome psicótico' (14%). Con una prevalencia durante la vida de 72% los desordenes somatoformes fueron el grupo diagnóstico más frecuente. Se encontraron significativamente más a menudo en los pacientes SQM positivos que en los SQM negativos. Para más detalles vean Dietel et al. (2006) y Eis et al. (2005b).

Según la hipótesis H6 surgió la pregunta si los desordenes mentales observados fueron una consecuencia de las quejas ambientalmente asociadas informadas por los pacientes ambientales o si los problemas mentales precedían las que las relacionadas con el ambiente.

Para esto comparamos el tiempo del comienzo para todos los pacientes con desordenes mentales (de acuerdo con CIDI) con las declaraciones de los pacientes sobre la duración de las quejas relacionadas con el ambiente (de acuerdo con EMQ).

El comienzo más importante del desorden mental que más tiempo había persistido fue hace 25 años, mientras que las quejas relacionadas con el ambiente habían persistido desde hace aprox. 8 años. Para más o menos 80% de los pacientes el desorden mental persistió más tiempo que el desorden ambiental, y para 18% de los pacientes el desorden ambientalmente relacionado empezó antes que el desorden mental o ambos tuvieron el mismo comienzo. Solo se observaron diferencias marginales entre los centros. Un por medio de 17 años estaba entre el comienzo de los problemas mentales y el comienzo del desorden ambientalmente relacionado. O sea, los desordenes mentales precedían en mucho los desordenes que se atribuían al ambiente (Fig. 6). Para el grupo sSQM y el f1SQM la media de la diferencia temporal es también de 17 años, para el grupo f2SQM 15 años.

Table 7. Distribution of MCS and non-MCS in the SCL 90-R clusters (cl = cluster, see Fig. 4)

	sMCS (%)	Non-sMCS (%)	f1MCS (%)	Non-f1MCS (%)	f2MCS (%)	Non-f2MCS (%)
cl1	33.3	66.7	25.0	75.0	38.1	61.9
cl2	41.0	59.0	29.1	70.9	30.4	69.6
cl3	43.4	56.6	33.3	66.7	32.7	67.3
Total	39.3	60.7	28.9	71.1	38.9	67.1

Chi-square test: none was statistically significant.

Tabla 7. Distribución de SQM y no-SQM en los clusters SCL 90-R clusters (cl ¼ cluster, ver Fig. 4)

Chi-square test: ninguna fue estadísticamente significativa.

Fig. 5. Frecuencia de pacientes con al menos un CIDI diagnóstico, comparación entre Encuesta de Salud de 1998 (German National Health Interview and Examination Survey) y pacientes ambientales.

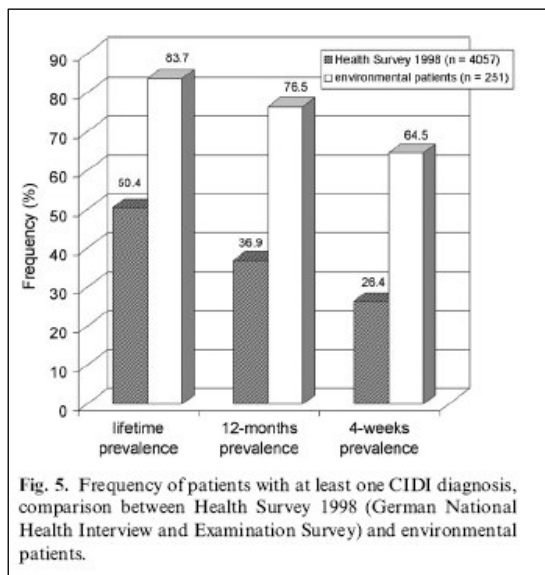


Fig. 5. Frecuencia de pacientes con al menos un CIDI diagnóstico, comparación entre Encuesta de Salud de 1998 (German National Health Interview and Examination Survey) y pacientes ambientales.

Discusión

Diferentes constructos de SQM

Siempre cuando los análisis estaban enfocados en las diferentes SQM categorías había problemas de validez y fiabilidad, relacionados con los inciertos criterios del caso. La categoría de sSQM está basada en la auto-valoración del paciente y, a su vez, depende del debate público sobre "SQM" y la información disponible para el paciente. Los pacientes externos que jamás han oído de "SQM" no son capaces de clasificarse explícitamente como sufriendo de "SQM". Es más, la auto-valoración de los pacientes evidentemente no dan evidencia sobre su actual estado de diagnóstico. Por esto la categoría de sSQM es de poca utilidad por esta sola razón. Ya que no existe un estándar de oro diagnóstico para el diagnóstico del físico de la cSQM, hay que arreglárselas con otros constructos que permiten un abordaje al fenómeno todavía incierto de "SQM".

Aquí los criterios de Cullen pueden ser útiles. La validez diagnóstica de estos criterios es, no obstante, vaga. Es más, todavía hay que responder la pregunta sobre cómo podrían surgir significativas diferencias en las proporciones de cSQM entre los centros implicados en el estudio multicentro, a pesar de definiciones uniformemente dadas para la SQM. No había estadística evidencia para los casos más severos en el hospital especializado. En vez de ello, los pacientes que recibieron la etiqueta "cSQM" en Bredstedt fueron asignados al grupo no-cSQM por los centros universitarios (resultados de una joint case conferencia, Berlín 2003, hasta ahora datos no publicados). Los puntos cruciales fueron el juicio médico diferente de la exposición y las declaraciones de los síntomas proporcionadas por los pacientes y también las serias diferencias del diagnóstico diferencial y de la evaluación etiológica de los síntomas para los mismos pacientes por diferentes físicos. Esto sugiere que las diferencias entre centros fueron sobre todo causadas por diferencias en el juicio. Al contrario no se pudo encontrar evidencia de un significativo error en la selección (consecutivos pacientes de la muestra).

Dada la pobre fiabilidad del diagnóstico cSQM hicimos una formalizada clasificación de los EM pacientes externos con un sistema de puntuación computerizado-asistido para SQM. De esta manera se consiguió una significativa reducción de las diferencias entre los centros. Esto es particularmente cierto para la categoría f1SQM. Se observó un buen acuerdo para los diagnósticos de los centros universitarios respecto f1SQM y f2SQM mientras el hospital clínica-ecológicamente orientado sigue encontrando más proporciones desviadas de f2SQM.

A pesar de notables mejoras que pudimos conseguir para examinar las hipótesis del fenómeno SQM es necesario remarcar que no conseguimos una astringencia completamente satisfactoria a

la hora de testar las hipótesis. Con respecto a esto el estudio quedó dificultado por el moderado tamaño de la muestra, el marco general de las unidades de pacientes externos, la operación rutinaria que había que seguir trabajando, y el diseño clínico multicentro con valoraciones de los físicos mencionados arriba que diferían. En las siguientes secciones se discuten algunos puntos con más detalle.

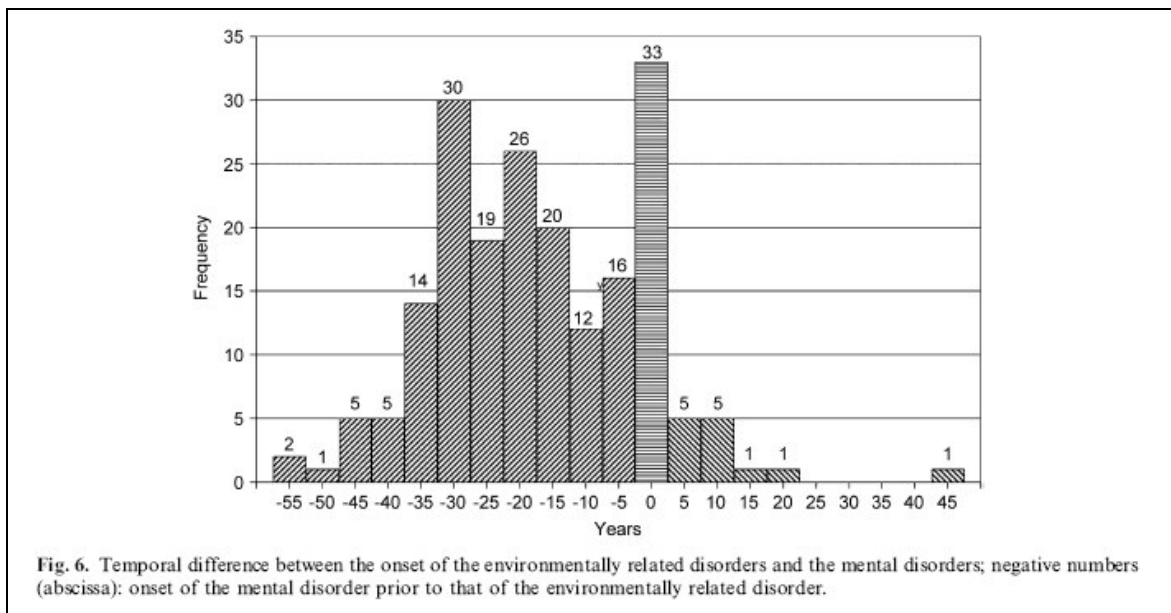


Fig. 6. Diferencia temporal entre el comienzo de los desordenes ambientalmente relacionados y los desordenes mentales; cifras negativas (abscissa): comienzo de los desordenes mentales anterior al desorden relacionado con el ambiente.

Patronos de síntomas

Las enfermedades son caracterizadas por patronos definidos de síntomas, signos y hallazgos en el laboratorio. Incluso los complejos de síntomas son caracterizados por un patrono discreto de síntomas que se pueden especificar clínicamente. Para la SQM también se debe tener un aparente y característico complejo de síntomas, irrespectivo de una cierta variación intra- o interindividual. Solo cuando se cumple esto podremos considerar la SQM como entidad sintomatológica. La pregunta si se pueden detectar subgrupos con patronos de síntomas definidos y delimitables entre los pacientes ambientales y, en caso positivo, si estos subgrupos corresponden con las diferentes categorías de SQM (sSQM, f1SQM, f2SQM, cSQM) no fue fácil de responder, por las siguientes razones. Primero, el espectro de quejas de salud es enormemente multiforme, incluso si se considera solamente las 'quejas más importantes presentadas'. Deberíamos, sin embargo, seguir cautelosos ya que los datos fueron considerablemente condensados en categorías altamente agregadas (ver Tabla 4). Segundo, la necesaria categorización está vinculada a una pérdida de información, y el grado de pérdida depende de la cantidad de categorías y de la fiabilidad del sistema de categorías. Y, tercero, cuando el tamaño de la muestra disminuye, hay que reducir la cantidad de categoría (en otras palabras, hay que incrementar extensión de las categoría) para obtener estadísticamente suficientes pacientes por casilla en la tabla. En este estudio también hubo que agregar sucesivas quejas debido al pequeño tamaño de la muestra. Los análisis de los patronos de síntomas no tuvieron éxito. No se puede excluir que se encontrarían claves para ciertos patronos de síntomas si se utiliza una muestra más grande. No obstante, hubiese sido reconocible un complejo de síntomas característicos para la SQM, incluso con una muestra tan pequeña. Además, los diferentes grupos de SQM no diferían sustancialmente de los grupos no-SQM correspondientes respecto su espectro de quejas.

Se hubieran esperado diferencias más claramente pronunciadas si el fenómeno SQM fuese un desorden sintomatológicamente delimitable.

Todavía se puede hacer de manera diferente la búsqueda de características constelaciones de síntomas (síndromes), es decir, el análisis estadística de las quejas entre ellas. Por ejemplo con un análisis de las estructuras latentes de las quejas relacionadas con el ambiente en base a modelos de clases latentes. Este abordaje, tamaño de muestra suficiente y cuidadosa grabación de los síntomas asumidos, puede clarificar si se puede encontrar un patrono configuracional para la estructura de las quejas o si existen clases latentes ordenadas y, por esto, escalas ordinarias variables de categorías de una personalidad cualitativa (en respecto metódico cf. Rost, 2004).

Asociaciones entre contaminantes y quejas

El análisis estadística de las categorías quejas-contaminantes que, debido a la multitud de posibles combinaciones fueron reducidas a 4 categorías de quejas y 5 categorías de contaminantes, no proporcionaron inter-relaciones estadísticamente significativas entre las categorías de síntoma y de contaminantes. Por esto, bajo las condiciones dadas no fue detectable un patrono típico contaminante-queja.

Además del análisis de las preguntas estandarizadas respecto a contaminantes y quejas (SQM-cuestionario) con PCA, la regresión múltiple logística no ofreció sugerencias para sistemáticas inter-relaciones entre las categorías de contaminantes y de quejas, ni para todos los pacientes ambientales, ni para los SQM grupos en comparación con los grupos no-SQM. El análisis de datos no proporcionó un claro apoyo para asociaciones entre las quejas y los contaminantes.

Estos resultados causan que surja incertidumbre para la evidencia de la hipótesis H2, incluso aunque no se pueden sacar conclusiones inequívocas debido a las limitaciones metódicas de este estudio.

Tanto las preguntas estandarizadas, como las de libre texto sobre los contaminantes y las quejas tienen recíprocas ventajas y desventajas. La especificación de falta de respuesta (“default answers”) en “preguntas cerradas” puede influenciar las respuestas (aparte de la influencia del investigador inevitablemente inherente en las respuestas) mientras que las “preguntas abiertas” pueden no influenciar en las respuestas. NO obstante, debido al gran espectro de respuestas resultantes, siempre es necesidad agregar o categorizar, lo que a su vez también está influenciado por el investigador. Se necesitan urgentemente análisis comparativos de respuestas estandarizadas y de libre texto sobre las quejas y los contaminantes para la medicina clínica ambiental para tener un punto de vista metódico.

¿Es la SQM inducida o desencadenada por taras elevadas demostrables de contaminantes?

La mayoría de definiciones de SQM incluye un criterio según el cual se adquiere esta condición, por lo cual la existencia de una exposición inicial no se ve como pre-condición esencial. Pero un criterio de caso que es facultativo es posiblemente inadecuado para una determinación de caso. Solo un 10% de los pacientes ambientales tuvieron una exposición inicial aprobada por los físicos, lo que reduce aún más la importancia de este criterio. Estas valoraciones dependen predominantemente de los datos del historial médico proporcionado por los pacientes. En la mayoría de los casos, no había medidas disponibles, ya que casi todos los escenarios de las exposiciones ocurrieron en el pasado. Por esto no fue posible la verificación o falsificación de la hipótesis H3a en base a datos objetivos. No obstante, para aquellas concepciones de SQM para la que una exposición inicial jugó cierto papel (f2SQM, cSQM), el grupo SQM tendrá una proporción de exposición inicial incrementada respecto al correspondiente grupo no-SQM.

Al contrario de exposiciones pasadas, los factores que actualmente desencadenan las quejas tienen más probabilidad de ser grabados y de ser cuantativamente medida la exposición actual. Pero incluso en estos casos nos podemos ver confrontados con restricciones metódicas. Por ejemplo, las exposiciones alegadas frecuentemente son temporales ‘impactos olfativos’ (fuera de la casa del paciente), que no pueden ser grabados de forma analítica o ya no son grabables en el momento de la investigación (debido a, p.ej. eliminación de las fuentes, mudanza de casa) o no se pueden distinguir del nivel de antecedentes. Teóricamente puede jugar una exposición elevada a largo plazo sin típicos rasgos desencadenantes. Colegas del centro de Bredstedt postularon que la influencia a corto plazo de contaminantes puede verse disfrazada como resultado del curso crónico del desorden. Resumiendo, hay una considerable opacidad en la valoración y el juicio de las actuales exposiciones, que puede influenciar fuertemente la evaluación ambiental-médica.

Se reveló hasta que extensión las opiniones difieren respecto la valoración y el juicio de las exposiciones durante una "joint case" conferencia en la que participaron todos los centros. La hipótesis que la SQM es iniciada o desencadenada por exposiciones sospechadamente o demostrablemente elevadas es difícil de verificar, ya que la pregunta no es independiente de los criterios del caso SQM que determinaron el grupo del caso. En otras palabras, los pacientes cuyos físicos declararon una exposición elevada en MBD tenían mayor posibilidad de ser asignados al grupo SQM, en el que otra vez se encontrará una 'elevada exposición' (predispuesta por la definición del caso). Este problema no es fácil de solucionar metódicamente.

En el mejor de los casos se podría utilizar un diseño paralelo para asegurarse si la valoración del físico de la exposición está basada en una exposición demostrable. Esto no es factible con los datos del presente estudio. Subsiguientemente se encontró que los físicos grabaron valores elevados para los SQM pacientes, especialmente para las raramente detectables 'exposiciones anteriores' y el grado de atestación incrementó en el orden f1SQM, f2SQM, cSQM. Esto a su vez indica una influencia por parte del investigador, lo que correlacionaba especialmente con el efecto del centro y estaba particularmente pronunciado en la categoría cSQM.

En conclusión, hay insuficiente evidencia para probar que la SQM está inducida por una posiblemente elevada tara de contaminantes. No obstante, si asumimos temporalmente elevadas, apenas detectables exposiciones, esto haría surgir la pregunta principal si estas exposiciones encontrarían 'reacciones somáticas' inmediatamente o, en vez de ello, efectos mediados por el sistema nervioso central vía percepciones sensoriales que son sujetas a la vez por impactos cognitivos e emocionales.

¿Se pueden encontrar índices de una genéticamente condicionada susceptibilidad de los pacientes con SQM?

Las convencionales definiciones de caso para SQM asumen que las quejas son provocadas por exposiciones muy bajas a contaminantes (que no inducen quejas en otras personas). Para estos individuos se supone una particular susceptibilidad a contaminantes ambientales, lo que puede tener parcialmente una base genética. Variantes en los genes, asociados con ciertos polimorfismos enzimáticos relacionados con el metabolismo de xenobióticos, pueden formar un factor riesgo para la SQM, y se pueden utilizar estos polimorfismos como marcadores de susceptibilidad para el diagnóstico de SQM (para una revisión crítica vea [RKI, 2004](#)). Dentro del marco del German Multicentre Study no se pudo detectar una significativa acumulación de tales variantes genéticas con relevancia diagnóstica para los pacientes ambientales o para los pacientes con SQM (sSQM, f1SQM, f2SQM, cSQM) ([Brockmüller et al., 2003](#); [Eis et al., 2005a](#); [Mühlinghaus et al., 2005](#)).

¿Es la 'hiperosmia' un factor de riesgo para la SQM?

Los pacientes SQM auto-informados reaccionan a multitud de factores químicos que incluyen, al menos olores y cosas con fragancias. Según [Davidoff y Keyl \(1996\)](#) 85% de los SQM pacientes (en nuestro estudio 95%) se queja de intolerancias a olores químicos. Pueden exhibir una percepción alterada a olores, o incrementada o cualitativamente alterada. Esto contrasta con los resultados de los tests olfativos del estudio multicentro de la SQM que utilizó palitos para oler ('sniffin' sticks'). Los pacientes ambientales en general y los con SQM en particular no exhibían una actuación olfativa significativamente mejorada en comparación con una muestra normal. La actuación marginalmente mejor en la identificación de olores, que fue observada en los SQM pacientes en comparación con los no-SQM pacientes, se podía deber al incremento de la atención sensorial. Otros estudios tampoco encontraron evidencia de un aumento de la sensibilidad olfativa o de una actuación del oler más alta que la media en 'SQM pacientes' ([Caccappolo et al., 2000](#); [Dalton y Hummel, 2000](#); [Doty et al., 1988](#); [Hummel, 1996](#)). En el informe final del proyecto hay una elaborada discusión de nuestros resultados respecto la sensibilidad olfativa ([Eis et al., 2005a](#)). Aspectos psico-diagnósticos: ¿Son los desordenes mentales observados consecuencia de la SQM?

Aparte del estudio multicentro en SQM presentado aquí, otros estudios han mostrado que los pacientes ambientales y, en particular, los pacientes con 'EI/IEI/SQM' sufren frecuentemente de desordenes mentales. Las prevalencias anunciadas puntúan entre más o menos 40% y más de 90% ([Black, 1993](#); [Bornschein et al., 2002](#); [Fiedler et al., 1996](#); [Hausteiner et al., 2006](#); [Huss et al.,](#)

2004a; Simon et al., 1993; Tarlo et al., 2002; Terr, 1989), dependiendo de los diseños de los estudios, tamaño de las muestras y métodos psicodiagnósticos. La mayoría de estudios de los años 1980 y 1990 estaban basados en muestras muy pequeñas de menos de 100 o incluso 50 sujetos con quejas de salud relacionadas con el ambiente (Black, 2000). En nuestro estudio esta proporción era de aprox. 76% para todos los pacientes ambientales (para los SQM positivos aprox. 80%), comparado con 37% para una muestra parecida de edad y género de la población general, ambas determinadas con CIDI (prevalencia de 12-mese).

Es remarcable que las diferencias entre los SQM grupos mirados en el estudio y los correspondientes no-SQM grupos no eran particularmente pronunciadas. Una observación similar fue informada por Hausteiner et al. (2006). Por ejemplo la proporción de desordenes somatoformes (prevalencia de 12-meses) en los SQM grupos llegó a 72–74% comparado con aproximadamente 60% en los no-SQM grupos. Hay que denotar que la CIDI también incluye desordenes somatoformes sub-umbral (vía “Somatic Symptom Index”, SSI 4/6, según Escobar et al., 1987), que podría explicar la relativamente alta prevalencia, pero sin embargo no la pequeña diferencia de prevalencias entre los grupos SQM y no-SQM (en todos los SQM constructor utilizados aquí). De manera parecida, los hallazgos psicométricos (SAQ, SCL-90-R, WI, etc.) no mostraron profundas diferencias entre los grupos SQM y no-SQM. Se observaron tamaños de efecto medio solo para los grupos SQM para las quejas (BL/por Zerssen) y para la SCL-90-R dimensión “somatización”. Significativamente fue la disminución de ser conspicuos del grupo sSQM al f1SQM y f2SQM. La razón clave de esto probablemente esté en los criterios diagnósticos de exclusión para SQM. Para los pacientes con desordenes mentales no-ambiguos, la posibilidad de ser asignado al grupo f2SQM es reducida; esto es incluso más cierto para el grupo cSQM (concepto de SQM noxigénica). Significativo es que en dos de los seis centros ambientales no se confirmó ni un solo caso de cSQM, mientras que, al contrario más o menos 80% de los pacientes externos EM del centro clínicamente-ecológicamente orientado de Bredstedt fueron clasificados como cSQM (a pesar de los mismos criterios del caso SQM). Importante respecto a esto son las valoraciones entre-específicas diagnósticas, como las actitudes implícitas de los clínicos investigadores, ya que no se encontró evidencia de una significativa predisposición de selección, porque se encontró que los casos severos no fueron más frecuentemente al hospital especializado de Bredstedt (ver diferentes SQM constructos).

Debido a los estudios, que resultaron en altas prevalencias de desordenes psíquicos para los pacientes con EI/IEI/SQM, se desarrolló en el pasado la impresión que esta observación era característica para el “SQM síndrome”.

Con esta interpretación indudablemente se pasó por alto que en los estudios en cuestión solo se examinaron pacientes con IEI/SQM (y/o personas que eran consideradas como tal), pero no otros pacientes médicos ambientales. O sea que escapó que altas prevalencias para desordenes psíquicos también surgen en los subgrupos no-SQM de muestras de pacientes de medicina ambiental. Hay que asumir, además, que ciertos estudios habían operado con un término relativamente generalizado de IEI/SQM por lo cual las personas con (subjetivamente) quejas de salud relacionadas con el ambiente o “enfermedad ambiental” (en un sentido más amplio) fueron consideradas como pacientes “IEI/SQM”. Entre estas había inevitablemente también personas que, en nuestro estudio, se hubieran clasificado en el grupo no-SQM.

Finalmente también hay que considerar que los desordenes mentales posiblemente se consideran como diagnósticos de exclusión – dependiendo de la definición/compreensión de SQM. En este aspecto la situación es oscura, ya que no todos los estudios han informado qué criterios de inclusión y de exclusión se aplicaron respecto los desordenes mentales. Pero incluso su la definición de SQM utilizada incluye una especificación para esto, no está claro cómo se implementó esta especificación en el contexto de un estudio. De todos modos, para los diagnósticos de los desordenes mentales y su peso diferencial-diagnóstico en el contexto de SQM existe una considerable latitud de juicio.

Por esto se habla mucho del hecho que en muchos estudios (ver arriba) con pacientes con “SQM” la alta prevalencia observada para desordenes mentales también vale para otros pacientes de medicina ambiental (con estado no-SQM).

Pudimos además, mostrar en nuestro estudio que hay un subgrupo entre los pacientes de medicina ambiental (un 20% de los pacientes externos de EM) con perfiles psicométricos que se

parecen a los de las poblaciones clínica psicosomáticas/psiquiátricas, particularmente con los desordenes de somatización. No se puede retirar la hipótesis que los síndromes EM son variantes de desordenes somatoformes (e.g. see Bailer et al., 2005; Bornschein et al., 2006; Göthe et al., 1995; Hausteiner et al., 2003; Henningsen, 2002; Kraus et al., 1995; Wiesmüller et al., 2003) pero también hay que tener esto en cuenta para al grupo no-SQM entre los pacientes externos de medicina ambiental.

En esta característica hay que apuntar a un problema adicional. Mediante el CIDI se incluyen los desordenes somatoformes sub-umbral (vía "Somatic Symptom Index", SSI 4/6, según Escobar et al., 1987) lo que contribuye de forma crucial a la relativamente alta prevalencia de los llamados "desordenes somatoformes" en pacientes externos de medicina ambiental (dependiendo del rango de tiempo que se considera: 65–72%). Para la población general la prevalencia durante la vida es aprox. 20%, después de ajustar por género y edad (Dietel et al., 2006). Hay que asumir que según los criterios diagnósticos clínicos más estrictos, la proporción de personas con desorden psiquiátrico serio sería claramente más baja entre los pacientes EM externos. Otro argumento para esto es que aprox. 30% de los pacientes de medicina ambiental exhiben perfiles psicométricos más bien comunes y más o menos 50% tiene solo leves a medias características sin relevancia clínica-psiquiátrica.

En esto, las dimensiones (¡no diagnósticos!) somatización, hipocondriasis, depresión, compulsión obsesiva e ansiedad parecen jugar cierto papel, tal como prestar más atención al cuerpo y la percepción de la salud.

Es más, Staudenmayer (1996) asumió que eventos de la vida estresantes, como un historial de traumatización desordenes de estrés post-traumático (PSTD) pueden ser patogenéticamente importantes para algunos pacientes IE/SQM. Un grupo de investigación canadiense informó de un vínculo entre IEI y respuestas de pánico (Poonai et al., 2000; Tarlo et al., 2002). Los sujetos con IEI puntuaron significativamente más alto que los controles sobre medidas auto-informadas de ansiedad, síntomas de agorafobia, estrés y depresión (Poonai et al., 2001), pero no se utilizaron cuestionarios de somatización y altas puntuaciones para síntomas agorafóbicos no es sorprendente porque los pacientes con IEI evitan sitios con 'contaminantes ambientales'. Los científicos canadienses concluyen que los sujetos IEI pueden representar un grupo cuyo deterioro es intermedio entre una población psiquiátrica clínica y una población no-clínica.

Sigue siendo tema de debate si los desordenes mentales son una secuela de SQM o, al contrario la preceden de tal manera que la SQM se puede ver como expresión de un desorden mental o psicosomático (cf. Henningsen, 2002). Preguntas así solamente se podrán clarificar fiablemente con estudios prospectivos. Al contrario, la identificación retrospectiva del comienzo del desorden es sujeta a fallos de memoria, pero debería explicar quejas tanto mentales, como ambientalmente relacionadas.

Errores así son menos problemáticos cuanto más tiempo haya pasado entre el comienzo de las quejas mentales y el comienzo de las quejas ambientalmente relacionadas (o vice versa). Como quedó mostrado en el presente estudio, para más o menos 80% de los pacientes ambientales los problemas mentales preceden en muchos años las quejas informadas en el examen de medicina ambiental (medio de 17 años). Lo mismo es cierto para los pacientes con sSQM y fSQM. Aunque esto solo es una estimación preliminar, por los diferentes instrumentos utilizados (CIDI y EMQ) y por la inevitable predisposición de los recuerdos, la diferencia observada es no obstante tan considerable que no puede ser ignorada a pesar de la incertidumbre de los datos existentes.

Esto es, no obstante, como mucho una indicación adicional pero no estricta evidencia para una teoría psicomédica de la SQM (ver Staudenmayer et al., 2003a, b).

Los resultados claramente no apoyan la hipótesis que los desordenes mentales son solamente un fenómeno concomitante o incluso una secuela de la 'enfermedad ambiental'. Un estudio conducido en el hospital especializado en Bredstedt (Bauer et al., 2003) mostró que aprox. 30% de los pacientes con SQM tenía un desorden psiquiátrico o psicosomático precedente. Según la opinión del grupo de trabajo de Bredstedt una predisposición de este tipo es un factor de 'vulnerabilidad' para la SQM si ocurre adicionalmente una carga de contaminantes.

Conclusiones

A pesar de una uniforme definición del caso y apropiadas instrucciones diagnósticas, la valoración médica respecto a cSQM (sí/no/no claro) resultó no ser muy fiable porque estaba significativamente influenciada por los puntos de vista patogénico, nosológico y diagnóstico de los examinadores y por la “cultura diagnóstica” de la unidad ambiental.

Si solamente miramos los centros universitarios y, así, restringimos nuestra vista al paradigma diagnóstico de la medicina ambiental basada en la evidencia, entonces solo se observan relativamente pequeñas, pero no obstante existentes entre los centros que se deben, por lo que sabemos, a la indeterminación médica del fenómeno SQM. Al implementar una categoría formal de fSQM conseguimos, en vista de los centros universitarios, reducciones satisfactorias de las diferencias entre los centros.

Una vez elegido el abordaje del estudio (primariamente un diseño cross-seccional, basado en EM pacientes externos, secundariamente con comparación interna SQM/no-SQM) y respecto a la pragmática SQM categorización y la muestra no particularmente grande, solo representativa para pacientes externos EM, solo pudimos investigar hasta cierto punto las preguntas subyacentes del estudio, respectivamente, las hipótesis H1–H6 (ver metas y hipótesis del estudio).

No pensaremos demasiado en la categoría “SQM clínica” (cSQM) que para nada fue diagnosticada en los centros de Berlín y Huyesen, pero sumaba más del 80% de los EM pacientes externos en Bredstedt (cf. En vez de f1SQM y f2SQM).

Los resultados del Estudio Multicentro Alemán sobre SQM (German Multicentre Study on MCS) no apoyan las seis hipótesis que habían sido formuladas respecto a un asumido concepto de SQM toxicogénico-somático. Encontramos:

- _ no evidencia para un patrono circunscrito de síntomas o un complejo de síntomas en referencia con sSQM, f1SQM o f2SQM vs. grupos no-SQM (H1);
- _ no asociaciones consistentes y estadísticamente significativas entre quejas (subjetivamente incriminadas) químicas y auto-informadas en la muestra de paciente externos EM o en los subgrupos fSQM (H2);
- _ no evidencia estadística que sSQM y f1SQM pueden ser causadas por una verificable “exposición inicial” (H3a), aunque no se pudo probar debidamente la hipótesis para f2SQM y cSQM, porque “exposición inicial” sirve como criterio de definición para estas categorías de SQM;
- _ no evidencia estadística para un incremento de subsiguientes exposiciones desencadenantes en el grupo de pacientes sSQM. (H3b respecto a sSQM); para los restantes constructos de SQM, en particular para f2SQM y cSQM, no fue posible testar la hipótesis H3b de manera adecuada (elemento de la definición del caso), pero análisis logística de múltiple regresión mostró que las diferencias respecto las valoraciones de los médicos sobre las exposiciones se debían a un claro efecto de los centros (Bredstedt vs. todos los otros) en vez de la definición SQM subyacente;
- _ no significativamente diferentes frecuencias entre cualquiera de los SQM grupos y los correspondientes no-SQM grupos o grupos de comparación de la población general para cualquiera de los 26 variantes de genes investigados, que parcialmente hacen de marcadores de la susceptibilidad (H4);
- _ no significativamente mejor actuación olfativa para sSQM, f1SQM o f2SQM pacientes (prueba con palitos para oler = Sniffin’ Sticks test) en comparación con los correspondientes grupos no-SQM (SQM pacientes tenían solo una ligeramente mejor identificación de los olores que los no-SQM pacientes o un grupo externo de referencia);
- _ una alta proporción de personas con “desordenes mentales” (aproximadamente 70%) entre los pacientes externos EM, donde los pacientes sSQM y f1SQM tenían significativamente más probabilidad de ser afectados que los correspondientes no-SQM grupos. Tales diferencias no se pudieron examinar de forma intencionada para las categorías f2SQM y cSQM debido a su definición (excluyendo diagnósticos); en general existieron desde hacía mucho más tiempo los desordenes mentales de los pacientes externos EM y también en los subgrupos sSQM y f1SQM – un por medio de 17 años – que las quejas relacionadas con el ambiente, de manera que la H6 (“los desordenes mentales encontrados en los pacientes con SQM son secuelas de la SQM y ocurren

por esto después del comienzo de los síntomas relacionados con el ambiente”) no está apoyada por los resultados de nuestro estudio.

Como calificación quisiéramos poner énfasis que los resultados conseguidos solo se aplican en los SQM constructor que se utilizaron aquí debido a las limitaciones metodológicas del estudio. No se puede excluir que hay personas con una particular sensibilidad química entre los pacientes externos EM o en poblaciones que no se ven en EM unidades, que tienen, por esto, una intolerancia a sustancias ambientales hasta ahora médicamente no especificadas (toxicológicas/inmunológicas). Hay que denotar que los pacientes externos EM son un grupo muy heterogéneo según los resultados de las medidas psico-diagnósticas (BL, SCL-90-R, SAQ, WI) y del diagnóstico CIDI. No obstante entre un cuarto y un tercio de estos pacientes han sido psico-diagnosticado sin sospecharlo.

Los otros mostraron puntuaciones psicométricos moderadamente incrementadas (más o menos 50% de los pacientes externos EM) o severamente elevadas como se encuentran en pacientes psicósomáticos (más o menos 20% de los pacientes externos EM). Predominaron la somatización, ánimo depresivo, ansiedad y tendencia hipocondríaca o, además, los correspondientes desordenes.

En general encontramos trastornos mentales/psicósomáticos más bien moderados y desordenes sub-umbrales (p.ej. como desorden somatoforme no-diferenciado o el Índice de Síntomas Somáticos según Escobar), y raras veces ocurrieron en los pacientes externos EM los desordenes mentales más severos, como conocidos para la población psiquiátrica clínica.

En nuestra opinión las categorías psico-diagnósticas convencionales (incluyendo convencionales desordenes de somatización) no proporcionan suficiente base de clasificación para la SQM y comparables desordenes atribuidos al ambiente.

En futuras investigaciones sofisticadas habrá que examinar hasta que punto IEI/SQM o “síndromes ambientales” relacionados sean variantes de desordenes somatoformes, como sugieren este y otros estudios. En nuestro punto de vista solo se podrá conseguir más comprensión en el alcance de complejos modelos socio-psicósomáticos con la consideración de componentes como aspectos perceptuales, cognitivos e emocionales, influencias persuasivas (médicos ambientales, grupos de apoyo, medios de comunicación), opiniones, centro de atención, procesos de acondicionamiento, centro de sensaciones autonómicas, auto-atención e alexitimia, procesos de atribuciones e externalización y la evaluación de características neuro-conductuales utilizando métodos de diagnóstico SCN-funcionales.

De acuerdo con todos los datos disponibles, deberían recibir prioridad en futuros estudios, los abordajes de investigaciones ambiente - psicósomático.

Los puntos de atención alergológicos - inmunológicos también parecen necesarios para la explicación de las correlaciones de susceptibilidad somática.

Por encima de todo, se necesitan urgentemente estudios clínico-experimentales en base a estudios doble-ciego, placebo-controlados e aleatorizados. Aunque harán surgir, además de problemas étnicos, una cantidad de problemas para examinar que para nada son triviales, y resultan de diversos problemas del ciego (“blinding”) y de la necesidad de escenarios de exposiciones complejos en el dominio de dosis bajas (Bornschein et al., 2004; Devriese et al., 2004; Eis et al., 2003a; Haumann et al., 2003; Österberg et al., 2003; para revisar la literatura más vieja ver Staudenmayer, 2001).

No obstante, no hay alternativa a tales estudios desde el punto de vista metódico. Los exámenes experimentales y no-experimentales en las investigaciones sobre IEI/SQM tienen que complementarse con sentido.

Resumiendo, el resultado de las investigaciones no respalda la suposición de una base toxicogénica-somática para el fenómeno SQM.

Al contrario, se encontraron numerosos indicadores para la relevancia de acentuaciones conductuales, alteraciones psíquicas o deterioros psicósomáticos en el grupo de pacientes externos EM con una subjetiva “enfermedad ambiental”.

Dadas las limitaciones metodológicas del estudio, estos resultados se deben considerar como meras indicaciones.

Sin embargo, su importancia incrementa cuando se tiene en cuenta el conjunto de la multitud de otros estudios relevantes con similares resultados y con muchas opiniones de expertos.

Agradecimientos

El estudio fue económicamente apoyado por la Agencia Federal Ambiental Agency (FEA) con fondos del Ministerio Federal para el Entorno, Conservación de la Naturaleza y Seguridad Nuclear (UFOPLAN 201 61 218/04).

Los autores quieren agradecer Dr. Jutta Dürkop y Dr. Norbert Englert de la FEA de Alemania para su apoyo como expertos y supervisión. Por último queremos agradecer los miembros del consejo científico de la fase I del estudio: Prof. Dr. M. Bullinger (Hamburg), Prof. Dr. M. Hüppe (Lübeck), Prof. Dr. Dr. A. Kappos (Frankfurt), Prof. Dr. V. Mersch-Sundermann (Giessen/Freiburg), Dr. K.E. Müller (Isny), Dr. P. Ohnsorge (Würzburg), Dr. R. Suchenwirth (Hannover), PD Dr. Dr. Dr. F. Tretter (Munich/Haar).

Referencias

- Bailer, J., Witthöft, M., Paul, C., Bayerl, C., Rist, F., 2005. Evidence for overlap between idiopathic environmental intolerance and somatoform disorders. *Psychosom. Med.* 67, 921–929.
- Barsky, A.J., Wyshak, G., Klerman, G.L., 1990. The somatosensory amplification scale and its relationship to hypochondriasis. *J. Psychiat. Res.* 24 (4), 323–334.
- Bauer, A., Schwarz, E., Martens, U., Buck, U., Bobrowski, D., Hauf, O., Leister, J., Mai, C., Tönnies, R., 2003. [Investigation about the predictors of pathogenesis and long-term course with ambulatory and stationary environmental patients of the speciality hospital Nordfriesland] [German]. Fachkrankenhaus Nordfriesland, Bredstedt.
- Bell, I.R., Schwartz, G.E., Baldwin, C.M., Hardin, E.H., 1996. Neural sensitization and physiological markers in multiple chemical sensitivity. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 24, S39–S47.
- Black, D.W., 1993. Measures of distress in 26 'environmentally ill' subjects. *Psychosomatics* 34, 131–138.
- Black, D.W., 2000. The relationship of mental disorders and idiopathic environmental intolerance. *Occup. Med.* 15, 557–570.
- Bolt, H.M., Kiesswetter, E., 2002. Is multiple chemical sensitivity a clinically defined entity? *Toxicol. Lett.* 128, 99–106.
- Bornschein, S., Hausteiner, C., Zilker, T., Förstl, H., 2002. Psychiatric and somatic disorders and multiple chemical sensitivity (MCS) in 264 'environmental patients'. *Psychol. Med.* 32, 1387–1394.
- Bornschein, S., Hausteiner, C., Römmlert, H., Förstl, H., Nowak, D., Zilker, T., 2004. [Double-blind exposure trial with MCS patients][German, with English abstract]. *Umweltmed. Forsch. Prax.* 9, 195–196.
- Bornschein, S., Hausteiner, C., Conrad, F., Förstl, H., Zilker, T., 2006. Psychiatric morbidity and toxic burden in patients with environmental illness: a controlled study. *Psychosom. Med.* 68, 104–109.
- Brockmöller, J., Eis, D., Mühlinghaus, T., Meineke, C., Birkner, N., 2003. [Investigations about susceptibility and differential diagnosis in MCS-Study Report][German]. Robert Koch-Institut, Berlin.
- Bullinger, M., Kirchberger, I., 1998. [SF-36. The Health Status Questionnaire][German]. Hogrefe, Göttingen.
- Caccappolo, E., Kipen, H., Kelly-McNeil, K., Knasko, S., Hamer, R.M., Natelson, B., Fiedler, N., 2000. Odor perception: multiple chemical sensitivities, chronic fatigue, and asthma. *J. Occup. Environ. Med.* 42, 629–638.
- Carter, D.S., 1979. Comparison of different shrinkage formulas in estimating population multiple correlation coefficients. *Educ. Psychol. Meas.* 39, 261–266.
- Cohen, J., 1988. *Statistical Power Analysis for the Behavioural Sciences*. Erlbaum, New York.
- Cullen, M.R., 1987. Multiple chemical sensitivities: summary and directions for future investigators. *Occup. Med.* 2, 801–804.
- Dalton, P., Hummel, T., 2000. Chemosensory function and response in idiopathic environmental intolerance. *Occup. Med.* 15, 539–556.
- Davidoff, A.L., Keyl, P.M., 1996. Symptoms and health status in individuals with multiple chemical sensitivities syndrome from four reported sensitizing exposures and a general population comparison group. *Arch. Environ. Health* 51, 201–213.
- Derogatis, L.R., 1977. Confirmation of the dimensional structure of the SCL-90: a study in construct validation. *J. Clin. Psychol.* 33, 981–989.
- Devriese, S., Winters, W., van Diest, I., de Peuter, S., Vos, G., van de Woestijne, K., van den Bergh, O., 2004. Perceived relation between odors and a negative event determines learning of symptoms in response to chemicals. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 77, 200–204.
- Dietel, A., Jordan, L., Mühlinghaus, T., Eikmann, T.F., Herr, C.E.W., Nowak, D., Pedrosa Gil, F., Podoll, K., Wiesmuller, G.A., Eis, D., 2006. [Psychiatric disorders of environmental outpatients: results of the standardized psychiatric interview (CIDI) from the German Multi-Centre Study on Multiple Chemical Sensitivity (MCS)][German, with English abstract]. *Psychother. Psych. Med.* 56, 162–171.
- Doty, R.L., Deems, D.A., Frye, R.E., Pelberg, R., Shapiro, A., 1988. Olfactory sensitivity, nasal resistance, and autonomic function in patients with multiple chemical sensitivities. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 114,

1422–1427.

Eis, D., Beckel, T., Birkner, N., Renner, B., 2003a. [Multicentre Study on MCS: Examinations for the causes of the MCS-syndrome (Multiple Chemical Sensitivity) or IEI (Idiopathic Environmental Intolerances) under special consideration of the contribution of environmental chemicals][German, with English abstract, pp. 31–43].

WaBoLu-Hefte 02/03, 343 pages, Umweltbundesamt, Berlin. Eis, D., Mühlhlinghaus, T., Birkner, N., Bullinger, M., Ebel, H., Eikmann, T., et al., 2003b. [Multicentre Study on MCS. Study Design and first results][German, with English abstract]. *Umweltmed. Forsch. Prax.* 8, 133–145.

Eis, D., Dietel, A., Mühlhlinghaus, T., Birkner, N., Jordan, L., Meineke, C., Renner, B., 2005a. [Study on course and prognosis of the MCS syndrome – extension of the sample and follow-up] [German, with English abstract, pp. 23–32].

WaBoLu-Hefte 01/05, 227 pages, Umweltbundesamt, Berlin. Eis, D., Mühlhlinghaus, T., Birkner, N., Dietel, A., Eikmann, T., Gieler, U., Herr, C., Nowak, D., Ottova, V., Podoll, K., Renner, B., Schwarz, E., Tönnies, R., Wiesmüller, G.A.,

Worm, M., 2005b. [The German Multicentre Study on Multiple Chemical Sensitivity (MCS) – results from Phase II] [German, with English abstract]. *Umweltmed. Forsch. Prax.* 10, 359–376.

Eis, D., Birkner, N., Dietel, A., Eikmann, T., Herr, C., Mühlhlinghaus, T., Nowak, D., Schwarz, E., Tönnies, R., Wiesmüller, G.A., 2005c. [The MCS scoring system of the German Multicenter Study on multiple chemical sensitivity] [German, with English abstract]. *Umweltmed. Forsch. Prax.* 10, 377–385.

Escobar, J.I., Burnam, M.A., Karno, M., et al., 1987. Somatization in the community. *Arch. Gen. Psychiatry* 44, 713–718.

Faltermaier-Temizel, M., Zaudig, M., 2002. Actual data in table version (personal communication).

Fiedler, N., Kipen, H.M., DeLuca, J., Kelly-McNeill, K., Natelson, B., 1996. A controlled comparison of multiple chemical sensitivities and chronic fatigue syndrome. *Psychosom. Med.* 58, 38–49.

Franke, G.H., 1992. [Further verification of the symptom check list (SCL-90-R) as a research instrument] [German]. *Diagnostica* 38, 160–167.

Franke, G.H., 1995. SCL-90-R. [Derogatis' Symptom Check List – German Version]. Beltz, Gottingen.

Gothe, C.J., Molin, C., Nilsson, C.G., 1995. The environmental somatization syndrome. *Psychosomatics* 36, 1–11.

Haumann, K., Kiesswetter, E., van Thriel, C., Blaszkewicz, M., Golka, K., Seeber, A., 2003. Breathing and heart rate during experimental solvent exposure of young adults with self-reported multiple chemical sensitivity (sMCS). *Neurotoxicology* 24, 179–186.

Hausteiner, C., Bornschein, S., Bickel, H., Zilker, T., Forstel, H., 2003. Psychiatric morbidity and low self-attentiveness in patients with environmental illness. *J. Nerv. Ment. Dis.* 191, 50–55.

Hausteiner, C., Mergeay, A., Bornschein, S., Zilker, T., Förstl, H., 2006. New aspects of psychiatric morbidity in idiopathic environmental intolerances. *J. Occup. Environ. Med.* 48, 76–82.

Henningsen, P., 2002. Umweltbezogene Körperbeschwerden [Environmentally related somatic complaints]. In: Henningsen, P., Hartkamp, N., Loew, T., Sack, M., Scheidt, C.E., Rudolf, G. (Eds.), [Somatoform Disorders. Guidance and References][German]. Schattauer, Stuttgart–New York, pp. 237–258.

Henningsen, P., Priebe, S., 2003. New environmental illnesses: what are their characteristics? *Psychother. Psychosom.* 72, 231–234.

Hodapp, V., Neuhaus, H.F., Reinschmidt, U., 1996. [Evaluation of a questionnaire for assessing environmental worry] [German]. *Z. Gesundheitspsychol.* 4 (1), 22–36.

Hummel, T., 1996. Intranasal chemoreception in patients with multiple chemical sensitivities: a double-blind investigation. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 24, 79–86.

Huss, A., Kuchenhoff, J., Bircher, A., Heller, P., Kuster, H., Niederer, M., Scartazzini, G., Schwarzenbach, S., Waeber, R., Wegmann, L., Braun-Fahrlander, C., 2004a. Symptoms attributed to the environment — a systematic, interdisciplinary assessment. *Int. J. Hyg. Environ. Health* 207, 245–254.

Hüppe, M., Ohnsorge, P., Krauß, B., Schmucker, P., 2000. [The MCS-Questionnaire: First results of a new measurement for describing environmental agents and MCS symptoms] [German, with English abstract]. *Umweltmed. Forsch. Prax.* 5, 143–153.

Kobal, G., Klimek, L., Wolfensberger, M., Gudziol, H., Temmel, A., Owen, C.M., Seeber, H., Pauli, E., Hummel, T., 2000. Multicentre investigation of 1,036 subjects using a standardized method for the assessment of olfactory function combining tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 257, 205–211.

Kraus, T., Anders, M., Weber, A., Hermer, P., Zschiesche, W., 1995. The frequency of environmental related somatisation disorders [German, with English abstract]. *Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed.* 30, 147–152.

Labarge, A.S., McCaffrey, R.J., 2000. Multiple chemical sensitivity: a review of the theoretical and research literature. *Neuropsychol. Rev.* 10 (4), 183–211.

- Lacour, M., Zunder, T., Schmidtke, K., Vaith, P., Scheidt, C., 2005. Multiple Chemical Sensitivity Syndrome (MCS) – suggestions for an extension of the US MCS-case definition. *Int. J. Hyg. Environ Health* 208, 141–151.
- Mühlinghaus, T., Eis, D., Meineke, C., Brockmüller, J., 2005. [Frequencies of some enzyme polymorphisms in outpatients of environmental medicine clinics and self-reported MCS patients compared with published frequencies – first results of the MCS study of the Robert Koch Institute] [German, with English abstract]. *Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed.* 40, 253–259.
- Nethercott, J.R., 1993. Multiple chemical sensitivities syndrome: toward a working case definition. *Arch. Environ. Health* 48, 19–26.
- Osterberg, K., Orbaek, P., Karlson, B., Akesson, B., Bergendorf, U., 2003. Annoyance and performance during the experimental chemical challenge of subjects with multiple chemical sensitivity. *Scand. J. Work Environ. Health* 29, 40–50.
- Pilowsky, I., 1967. Dimensions of hypochondriases. *Br. J. Psychiatry* 113, 89–93.
- Poonai, N., Antony, M.M., Binkley, K.E., Stenn, P., Swinson, R.P., Corey, P., Silverman, F.S., Tarlo, S.M., 2000. Carbon dioxide inhalation challenges in idiopathic environmental intolerance. *J. Allergy Clin. Immunol.* 105, 358–363.
- Poonai, N.P., Antony, M.M., Binkley, K.E., Stenn, P., Swinson, R.P., Corey, P., Silverman, F.S., Tarlo, S.M., 2001. Psychological features of subjects with idiopathic environmental intolerance. *J. Psychosom. Res.* 51, 537–541.
- Rief, W., Greitemeyer, M., Fichter, 1991. [Short reports about new diagnostic methods. The symptom checklist SCL-90-R: verification with 900 psychosomatic patients][German]. *Diagnostica* 37, 58–65.
- RKI, 2004. Genetische Polymorphismen (Sequenzvariationen) von Fremdstoff-metabolisierenden Enzymen und ihre Bedeutung in der Umweltmedizin. Mitteilung der Kommission "Methoden und Qualitätssicherung in der Umweltmedizin" am Robert Koch-Institut (RKI). *Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz* 47, 1115–1123.
- Rost, J., 2004. *Lehrbuch Testtheorie – Testkonstruktion* [Textbook Test Theory – Test Construction]. Verlag Hans Huber, Bern, Göttingen, Toronto, Seattle.
- Salvaggio, J.E., Terr, A.I., 1996. Multiple chemical sensitivity, multiorgan dysesthesia, multiple symptom complex, and multiple confusion: problems in diagnosing the patients presenting with unexplained multisystemic symptoms. *Crit. Rev. Toxicol.* 26 (6), 617–631.
- Simon, G.E., Daniell, W., Stockbridge, H., Claypoole, K., Rosenstock, L., 1993. Immunologic, psychological, and neuropsychological factors in multiple chemical sensitivity: a controlled study. *Ann. Intern. Med.* 19, 97–103.
- Staudenmayer, H., 1996. Clinical consequences of the EI/MCS "diagnosis": two paths. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 24, S96–S110.
- Staudenmayer, H., 2001. Idiopathic environmental intolerances (IEI): myth and reality. *Toxicol. Lett.* 120, 333–342.
- Staudenmayer, H., Binkley, K.E., Leznoff, A., Phillips, S., 2003a. Idiopathic environmental intolerance: Part 1: A causation analysis applying Bradford Hill's criteria to the toxicogenic theory. *Toxicol. Rev.* 22, 235–246.
- Staudenmayer, H., Binkley, K.E., Leznoff, A., Phillips, S., 2003b. Idiopathic environmental intolerance: Part 2: A causation analysis applying Bradford Hill's criteria to the psychogenic theory. *Toxicol. Rev.* 22, 247–261.
- Tarlo, S.M., Poonai, N., Binkley, K., Antony, M.M., Swinson, R.P., 2002. Responses to panic induction procedures in subjects with multiple chemical sensitivity/idiopathic environmental intolerance: understanding the relationship with panic disorder. *Environ. Health Perspect.* 110, 669–671.
- Terr, A.I., 1989. Clinical ecology in the workplace. *J. Occup. Med.* 31, 257–261.
- Wiesmüller, G.A., Ebel, H., Hornberg, C., Kwan, O., Friel, J., 2003. Are syndromes in environmental medicine variants of somatoform disorders? *Med. Hypotheses* 61 (4), 419–430.
- Wittchen, H.U., Pfister, H., 1997. DIA-X: Expertensystem zur Diagnostik Psychischer Störungen [Expert System for the Diagnosis of Psychic Disorders (CIDI)]. Swets Test Services, Frankfurt a.M.
- von Zerssen, D., 1976. *Die Beschwerdenliste* [The List of Complaints]. Beltz, Weinheim.