

Síndrome de fatiga crónica e hipersensibilidad química múltiple tras exposición a insecticidas

Joaquim Fernández-Solà^a, Meritxell Lluís Padierna^a, Santiago Nogué Xarau^b y Pere Munné Mas^c

^aServicio de Medicina Interna. Unidad Multidisciplinar de Fatiga Crónica. Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS. Universitat de Barcelona. Barcelona.

^bServicio de Medicina Interna. Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS. Universitat de Barcelona. Barcelona.

^cServicio de Urgencias. Unidad de Toxicología Clínica. Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS. Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

FUNDAMENTO Y OBJETIVO: El síndrome de fatiga crónica (SFC) y la hipersensibilidad química múltiple (HQM) son 2 entidades que se pueden presentar tras la exposición a productos tóxicos.

PACIENTES Y MÉTODO: Se describen las características clínicas y epidemiológicas de una serie consecutiva de 26 pacientes que desarrollaron SFC tras la exposición a insecticidas, asociada a HQM en un tercio de los casos.

RESULTADOS: La exposición se produjo mayoritariamente al reincorporarse al lugar de trabajo habitual después de una fumigación. En un 42% de los casos se constató el incumplimiento de alguna norma de seguridad. La mayoría de los pacientes eran mujeres de mediana edad con sintomatología aguda de irritación de las mucosas en ausencia de manifestaciones muscarínicas o nicotínicas, seguida de síndrome digestivo, neurocognitivo, fibromiálgico y fatiga crónica. La duración de los síntomas fue inferior a 1 año en 5 casos (19%), superior a 1 año en 15 casos (58%) e invalidante en 6 casos (23%).

CONCLUSIONES: Es importante extremar las medidas de aislamiento ambiental y de ventilación después de utilizar insecticidas para evitar el desarrollo de estas enfermedades.

Palabras clave: Síndrome de fatiga crónica. Hipersensibilidad química múltiple. Insecticidas organofosforados. Piretrinas.

Chronic fatigue syndrome and multiple chemical hypersensitivity after insecticide exposition

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Chronic Fatigue Syndrome (CFS) and Multiple Chemical Sensitivity (MCS) are well-defined illnesses that may appear after some toxic exposures.

PATIENTS AND METHOD: We report a consecutive series of 26 patients who developed CFS after exposure to insecticide products. It was associated with MCS in a third of cases.

RESULTS: Toxic exposure was of labour origin after returning to usual work place after a process of fumigation. In 42% of cases there was no fulfilment of fumigation safety rules. The majority of patients were mean-aged women who developed an acute upper airway inflammatory syndrome, without muscarinic or nicotinic manifestations, followed by digestive syndrome, neurocognitive, fibromyalgic and chronic fatigue manifestations. The course of disease was shorter than 1 year in 5 cases (19%), longer than 1 year in 15(58%), and disabling in 6 cases (23%).

CONCLUSIONS: Due to the possible prevention of this toxic exposure, it is very important to carefully follow measures of environment isolation and ventilation after insecticide use in order to avoid the development of these diseases.

Key words: Chronic fatigue syndrome. Multiple chemical sensitivity. Organophosphates. Piretrines.

El síndrome de fatiga crónica (SFC) es una entidad clínica bien establecida que cursa con fatiga de tipo físico y mental persistente e invalidante a pequeños esfuerzos y que resulta insuperable para el paciente¹. Aunque no se conoce cuál es su patogenia, en su historia natural destaca su inicio agudo en una persona previamente sana, habitualmente en relación con diversos factores precipitantes. En más de la mitad de los casos el factor desencadenante es una infección viral intercurrente. En los últimos años se ha descrito el desarrollo de SFC tras la exposición a diversos productos tóxicos (disolventes, monóxido de carbono, ciguatera), incluidos los insecticidas².

La hipersensibilidad química múltiple (HQM) es un síndrome caracterizado por la presencia de sintomatología crónica y reproducible en respuesta a un bajo grado de exposición a múltiples agentes tóxicos no relacionados entre sí y que mejora o se resuelve cuando se evita esta exposición³. Puede cursar con fenómenos de irritación de las mucosas y de las vías respiratorias, manifestaciones cutáneas o sistémicas e intolerancia digestiva, entre otros síntomas. En su patogenia se sospecha la pérdida de tolerancia a estímulos químicos por la exposición inicial única o repetida a productos tóxicos⁴.

En España, los insecticidas son una fuente habitual de exposición e intoxicación, tanto laboral como accidental⁵. De manera aislada se ha descrito su potencial implicación como factor desencadenante tanto de SFC como de HQM^{2,6,7}. En este estudio se plantea objetivar de forma prospectiva y sistematizada la potencial relación entre una exposición a insecticidas y el desarrollo de SFC y/o HQM. Para ello, se ha recogido una serie consecutiva de pacientes, atendidos en las unidades de referencia de toxicología clínica y fatiga crónica del Hospital Clínic de Barcelona, que han desarrollado SFC, algunos de ellos con HQM asociada. En todos ellos, el único factor precipitante ha sido la exposición corroborada a insecticidas.

Pacientes y método

Durante un período de 4 años (de enero de 2000 a diciembre de 2003), se atendió de manera consecutiva a 273 pacientes en la Unidad de Toxicología del Hospital Clínic de Barcelona. De ellos, 39 (14%) acudieron tras una exposición a insecticidas. A todos se les realizó una recogida de datos epidemiológicos personales y anamnesis clínico-toxicológica, con particular atención a la presencia de sintomatología aguda tras la exposición, síndrome irritativo de mucosas (rinorrea, lagrimeo, tos seca, odinofagia, broncospasmo), manifestaciones muscarínicas o nicotínicas, sintomatología digestiva (náuseas, vómitos, intolerancia alimentaria), trastorno neuropsicológico (astenia, apatía, falta de concentración o pérdida de memoria), fatiga física o mental persistente (superior a 1 mes) no explicable por otros motivos, mialgias con objetivación de criterios de fibromialgia o fenómenos de intolerancia química a diversos productos. Los casos en que había una fatiga inexplicada de más de 6 meses de duración se remitieron a la Unidad de Fatiga Crónica de este mismo centro, donde se realizó un protocolo consensuado de estudio de causas de fatiga prolongada^{1,7}. El diagnóstico de caso de SFC se realizó según los criterios de Fukuda et al¹. Se graduó su afección según la escala semicuantitativa de menor a mayor gravedad (grados I a IV), teniendo en cuenta la interferencia de la enfermedad en las actividades de la vida diaria, la actividad laboral y la calidad de vida. Para ello, se utilizaron los cuestionarios Medical Outcomes Study Short Form (SF-36) y el Stanford Health Assessment Questionnaire (HAQ)⁸. El síndrome de fibromialgia se definió con los criterios del American College of Rheumatology¹. La HQM se diagnosticó según los criterios del consenso internacional sobre esta enfermedad⁹.

Se interrogó a los pacientes específicamente sobre las circunstancias de la exposición ambiental (laboral, accidental) y su posible contexto epidémico en casos de exposición múltiple. Sólo se admitió la exposición a insecticidas tras la corroboración fehaciente del tipo de producto tóxico expuesto. Asimismo, se valoraron las circunstancias de la exposición, el tipo y el método de aplicación del plaguicida (contacto, dispersión ambiental o fumigación). El posible diagnóstico de intoxicación por insecticidas organofosforados se realizó en función de la presencia de manifestaciones muscarínicas y nicotínicas. Se midieron también los valores de actividad plasmática de las coli-

Trabajo realizado parcialmente con el soporte de la Generalitat de Catalunya, CatSalut, programa de atención específica a pacientes con Síndrome de Fatiga Crónica y SRG 279/2001.

Correspondencia: Dr. J. Fernández Solà.
Servicio de Medicina Interna. Unidad de Fatiga Crónica.
Hospital Clínic de Barcelona.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: jfernand@clinic.ub.es

Recibido el 21-7-2004; aceptado para su publicación el 3-11-2004.

TABLA 1

Características clínicas y epidemiológicas de la serie de 26 pacientes afectados de SFC y/o HQM tras exposición a insecticidas

Caso	Edad	Sexo	Exposición		Producto	Contexto epidémico	Síndrome irritativo de la mucosa	Síndrome neurocognitivo	Síndrome de fibromialgia	Síndrome digestivo	HQM	SFC, grado (I a IV)
			Ambiente	Tipo								
1	44	F	Laboral	Fumigación	OF	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	I
2	49	F	Laboral	Fumigación	OF	Sí	Sí	Sí	No	No	No	I
3	17	F	Laboral	Fumigación	OF + P	No	Sí	Sí	No	Sí	Sí	I
4	50	M	Laboral	Fumigación	P1	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	II
5	38	F	Laboral	Fumigación	OF + P	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	II
6	46	F	Laboral	Fumigación	OF + P	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	I
7	50	F	Laboral	Fumigación	OF + P	Sí	Sí	No	No	Sí	No	I
8	41	F	Laboral	Fumigación	OF + P	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	I
9	46	F	Laboral	Fumigación	OF + P	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	II
10	45	F	Laboral	Fumigación	P1	Sí	No	Sí	No	No	No	I
11	42	F	Laboral	Fumigación	P1	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	I
12	33	F	Laboral	Fumigación	P1	Sí	Sí	Sí	No	No	No	I
13	45	F	Laboral	Fumigación	P1	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	I
14	45	M	Laboral	Fumigación	P1	Sí	No	Sí	No	No	No	I
15	45	F	Laboral	Fumigación	P1	Sí	No	Sí	Sí	No	No	II
16	42	F	Laboral	Fumigación	P1	Sí	No	Sí	No	No	No	I
17	54	F	Laboral	Fumigación	OF + P	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	II
18	51	F	Laboral	Fumigación	OF + P	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	II
19	50	M	Laboral	Accidental	OF	No	Sí	Sí	No	Sí	No	I
20	34	M	Laboral	Accidental	OF	No	Sí	Sí	No	Sí	No	I
21	46	F	Laboral	Accidental	OF	No	Sí	Sí	No	No	Sí	I
22	25	F	Laboral	Fumigación	OF	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	I
23	46	F	Laboral	Fumigación	OF	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	II
24	50	F	Laboral	Fumigación	OF	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	I
25	52	F	Laboral	Fumigación	OF	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	II
26	52	F	Laboral	Fumigación	OF + P	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	II

OF: insecticidas organofosforados; P: insecticidas piretroides; P1: insecticidas piretrinas; M: masculino; F: femenino; HQM: hipersensibilidad química múltiple; SFC: síndrome de fatiga crónica.

nesterasas. Finalmente, se valoró la repercusión funcional y laboral del SFC y/o la HQM durante un tiempo medio de seguimiento de 2,5 años desde el diagnóstico.

Resultados

De los 39 pacientes evaluados, 29 (74%) presentaban fatiga persistente y 26 (67%) cumplían los criterios de caso de SFC. De ellos, 9 (35%) reunían además los criterios de HQM. La edad media (desviación estándar) fue de 44 (9) años (intervalo, 17-54). Había un predominio de mujeres, con una relación de 6,5 a 1 respecto a los varones (p = 0,000). Sólo 4 de los 26 pacientes (15%) eran varones, con una edad media similar a la del grupo global 45 (8) años (intervalo, 34-50). En 9 casos (35%) la exposición fue a insecticidas organofosforados, en 8 (30%) a piretrinas y en los restantes 9 casos fue combinada a organofosforados y piretroides. Las circunstancias de la exposición a los insecticidas fueron de tipo laboral en 23 casos, al reincorporarse a su lugar de trabajo tras fumigación por desinsectación. En otros 3 casos la exposición fue accidental por inhalación y/o contacto cutáneo. El tiempo transcurrido entre la fumigación y la exposición de los pacientes fue inferior a las 24 h en 11 casos (42%). En 21 casos (81%) se objetivó un contexto de exposición epidémica, que afectaba a una media de 4,2 pacientes por brote. En 5 casos la exposición se limitó a una persona. Veintidós (85%) de los 26 pacientes presentaron un síndrome agudo con irritación de las mucosas y

la vía respiratoria. Todos los pacientes excepto uno manifestaron afección neurocognitiva de intensidad leve o moderada que se presentó una media de 3,5 semanas después de la exposición. Trece pacientes (50%) desarrollaron dolor osteomuscular crónico con criterios de fibromialgia que se inició progresivamente una media de 1,5 meses tras la exposición. Respecto al grado de afección del SFC, 17 pacientes (65%) presentaron un grado I y 9 (35%) un grado II, sobre 4 grados potenciales de afección. Ningún paciente presentó un grado III o IV de afección en esta misma escala. Nueve pacientes (35%) desarrollaron, además del SFC, un síndrome de HQM. De ellos sólo 1 era varón. Cinco de ellos tenían un grado II/IV y 4 un grado I/IV de SFC. Ningún paciente expuesto a organofosforados presentó una sintomatología clínica muscarínica o nicotínica, y las determinaciones de colinesterasa séricas fueron normales en todos ellos. El tratamiento aplicado para los pacientes con SFC consistió en medidas sintomáticas con analgésicos y antiinflamatorios, pautas de ejercicio físico adaptado y terapia de soporte psicológico, con una aproximación cognitivo-conductual, mientras que los pacientes con HQM recibían también tratamiento sintomático al tiempo que se les aconsejaba que evitasen nuevas exposiciones a los productos químicos para los que eran hipersensibles. En el seguimiento evolutivo, el tiempo medio de persistencia de los síntomas de SFC tras la exposición fue de 2,5 (0,9)

años. Al finalizar el estudio, 6 pacientes con SFC de grado II (un 23% del total) estaban en situación de incapacidad laboral permanente legalmente reconocida y otros 14 (56%) seguían en situación de baja laboral prolongada. En 5 casos (19%) la enfermedad tuvo un curso autolimitado, inferior a 1 año, sin que se hallase ningún factor asociado a esta mejor evolución.

Discusión

En esta serie de 39 pacientes que consultaron a una unidad de referencia de toxicología tras una exposición a insecticidas organofosforados, piretrinas o piretroides, se constata clínicamente el desarrollo de SFC en un 66% y de HQM asociada en un 23% de casos. Al valorar estas cifras debe tenerse en cuenta que a nuestras unidades fueron remitidos sólo los pacientes más graves o con sintomatología más persistente. La exposición tuvo lugar mayoritariamente en el ámbito laboral tras un proceso de fumigación para desinsectar. En casi la mitad (42%) de estas fumigaciones se constata el incumplimiento de alguna normativa de seguridad, en particular la referida al período que debe transcurrir entre la fumigación y la reocupación de los locales previa ventilación. Ninguno de los pacientes presentó un auténtico cuadro de intoxicación por organofosforados, lo que sugiere que la exposición a bajas dosis de estos insecticidas es suficiente para desencadenar un SFC-HQM^{4,9}. Con anterioridad, el desencadenamiento de SFC y/o HQM por insectici-

das había sido descrito de forma aislada en diversos contextos epidemiológicos (agrícola, industrial, accidental), pero no había series amplias en la bibliografía médica⁵⁻⁷. En la serie actual ninguno de los pacientes presentó una exposición crónica a insecticidas.

La patogenia de este fenómeno es compleja^{1,8}, aunque se sugiere un nexo entre los efectos tóxicos de los insecticidas y los mecanismos desencadenantes tanto del SFC como de la HQM. En el caso de los organofosforados, la disminución de actividad de las esterasas que provocan y la disfunción vascular, endotelial y neurológica secundarias que se desarrollan pueden ser el nexo entre ellas. Así, en el SFC se han detectado anomalías en el sistema colinérgico del endotelio vascular¹⁰, con inhibición de la colinesterasa vascular, fenómeno semejante al que se produce tras la exposición a organofosforados. Sin embargo, en la serie actual, no se ha podido demostrar esta disminución de actividad colinesterasa. En el caso de los piretroides, el mecanismo es menos conocido, y puede estar relacionado con la alteración vascular y la disfunción de las membranas celulares que provocan⁷. En todo caso, estos mecanismos patogénicos justificarían la precipitación pero no el mantenimiento del SFC; además, puede haber fenómenos de hipersensibilidad o predisposición personal y de comorbilidad con otros factores patogénicos^{1,7}.

En el caso de la HQM, muchos pacientes con intolerancia química subclínica manifiestan su enfermedad tras una exposición específica, aguda y bien caracterizada a un producto tóxico. En este sentido, la exposición a organofosforados es un factor precipitante ampliamente reconocido de HQM^{3,4}. Además, la HQM se admite como parte sindrómica del SFC, en el que hay un estado de hiperergia inmunológica con hipersensibilidad cutánea y activación de respuesta linfocitaria tipo Th2⁸.

La repercusión del SFC en estos pacientes fue notable, ya que supuso el inicio de una enfermedad crónica de la que no se dispone de tratamiento etiológico y que conlleva una elevada tasa de comorbilidad e invalidez. Es destacable que el grado de SFC que presentaron estos pacientes fue moderado, ya que ninguno de los casos referidos llegó a los grados III o IV de la escala de fatiga. El hecho de que esta situación predomine más en mujeres no difiere de lo que sucede en las series generales de SFC^{1,7}. Dada la posible prevención de esta exposición, es importante controlar las normas de utilización y extremar las medidas de aislamiento y ventilación tras la utilización de insecticidas, con el fin de evitar la exposición inadecuada de las personas y el desarrollo de estas enfermedades potencialmente invalidantes. Además, la notificación de estos síndromes a las autoridades laborales y judiciales correspondientes es obligatoria. Un estudio de casos y controles

permitiría determinar los factores de riesgo tras la exposición a insecticidas y cuantificar sus asociaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alijotas J, Alegre J, Fernández-Solà J, Cots JM, Panisello J, Peri JM, et al. Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento del síndrome de fatiga crónica en Catalunya. *Med Clin (Barc)*. 2002;118:73-6.
2. Racciatti D, Vecchiet J, Ceccomancini A, Ricci F, Pizzigallo E. Chronic fatigue syndrome following a toxic exposure. *Sci Total Environ*. 2001;270:27-31.
3. Eisenberg J. Multiple chemical sensitivity: a 1999 consensus. *Archiv Environ Health*. 1999;54:147-149.
4. Miller CS. Toxicant-induced loss of tolerance. *Addiction*. 2001;96:115-37.
5. Obiols J, López F. Documentación NTP 595. Plaguicidas: riesgo en las aplicaciones en interiores de locales. Centro Nacional de Seguridad y Condiciones de Salud en el Trabajo. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales [revista electrónica] [citado 26 oct 2004]. Disponible en: http://www.mtas.es/insht/ntp/ntp_595.htm
6. Tahmaz N, Soutar A, Cherrie JW. Chronic fatigue and organophosphate pesticides in sheep farming: a retrospective study amongst people reporting to a UK pharmacovigilance scheme. *Ann Occup Hyg*. 2003;47:261-7.
7. Müller-Mohnsen H. Chronic sequelae and irreversible injuries following acute pyrethroid intoxication. *Toxicol Lett*. 1999;107:161-75.
8. Fernández Solà J. Sobrevivir al cansancio. Una aproximación al síndrome de fatiga crónica. 2.ª ed. Barcelona: Viena-Oxygen; 2003.
9. Ray DE, Richards PG. The potential for toxic effects of chronic, low-dose exposure to organophosphates. *Toxicol Lett*. 2001;120:343-51.
10. Khan F, Kennedy G, Spence VA, Newton DJ, Belch JJ. Peripheral cholinergic function in humans with chronic fatigue syndrome, Gulf War syndrome and with illness following organophosphate exposure. *Clin Sci (Lond)*. 2004;106:183-9.