

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



Caracterización fenotípica y patofisiológica del síndrome de sensibilidad química múltiple (SQM) mediante nariz electrónica (eN).

AUTOR: BENCARDINO, FLORENCIA NATALIA.

TUTOR: SEGUÍ RIPOLL, JOSÉ MIGUEL

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de San Juan (Alicante).

Curso académico 2022- 2023

Convocatoria de junio

ÍNDICE	
ABREVIATURAS	2
RESUMEN	3
PALABRAS CLAVE	4
ABSTRACT	5
KEYWORDS	6
1. INTRODUCCIÓN	7
2. PERTINENCIA Y TRASCENDENCIA DEL PROYECTO	14
3. OBJETIVOS	14
4. HIPÓTESIS DE TRABAJO	15
5. MATERIAL Y MÉTODOS	16
5.1 Tipo de estudio	16
5.2 Muestra	16
5.3 eNose (eN)	17
5.4 Procedimientos	18
5.5 Variables	19
5.6 Análisis estadístico	20
5.7 Análisis de datos mediante eN	20
5.8 CRONOGRAMA DEL PROYECTO	24
6. RESULTADOS	26
6.1 Descripción de datos obtenidos mediante eN de la orina de pacientes con SQM	28
7. DISCUSIÓN	32
8. CONCLUSIONES	36
BIBLIOGRAFÍA	38
ANEXO 1: QUICK ENVIRONMENTAL EXPOSURE AND SENSITIVE INVENTORY (QEEI)	42
ANEXO 2: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (CRD) SQM.	48

ABREVIATURAS

- CRD: Cuaderno de Recogida de Datos
- Hg: Mercurio
- QEESI: Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory
- eN: Nariz electrónica
- SFC: Síndrome de Fatiga Crónica
- SNC: Sistema Nervioso Central
- SQM: Sensibilidad Química Múltiple
- IAI: Intolerancia Ambiental Idiopática
- COV: Compuestos Orgánicos Volátiles
- DFT: Transformada Discreta de Fourier
- ACP: Análisis de Componentes Principales
- SVM: Máquinas de Soporte Vectorial
- DM: Diabetes Mellitus
- HTA: Hipertensión arterial
- DLP: Dislipemia
- IMC: Índice de Masa Corporal
- MIN: Medicina Interna
- UMH: Universidad Miguel Hernández
- HUSJ: Hospital Universitario de San Juan

RESUMEN

Introducción: La sensibilidad química múltiple (SQM) es una afección en la que los individuos presentan sintomatología muy variada e inespecífica como respuesta anómala a la exposición a productos químicos medioambientales en concentraciones no nocivas para el resto de la población, con una gran variedad de disruptores. La etiología de la SQM no está clara, de igual manera que no existen herramientas diagnósticas ni marcadores biológicos que confirmen la enfermedad. El diagnóstico es clínico. Actualmente no existe ningún tratamiento específico para la SQM. Se ha desarrollado un dispositivo electrónico llamado eNose, capaz de detectar los compuestos orgánicos volátiles (COV) en fluidos humanos, y obtener así más información sobre su estado fisiopatológico.

Material y métodos: Estudio observacional transversal y retrospectivo de no intervención. Este trabajo es un estudio preliminar con 27 pacientes (de una muestra total de 52) con SQM atendidos en Medicina Interna en el HUSJ hasta abril de 2023. El Departamento de Ingeniería de la UMH ha desarrollado un nuevo instrumento electrónico de nariz de bajo costo, con el objetivo de maximizar la caracterización de gases volátiles liberados en medios biológicos. Se han recogido 27 muestras de orina de estos pacientes con SQM para su posterior procesado con este dispositivo (eN). Se ha utilizado el ACP (Análisis de Componentes Principales) para el análisis de datos. Se ha creado un modelo de clasificación, que junto a la tecnología de la eN, ha clasificado las muestras de orina en función de si pertenecían a un sujeto sano (control) o con SQM. Además, hemos empleado la técnica de análisis de cluster para establecer subgrupos.

Resultados: Se incluyen 23 mujeres (85,2%) y 4 hombres (14,8%) con una media de edad de $53,26 \pm 13$ años (rango: 27-77) y $61,25 \pm 9,4$ años (rango: 54-75) respectivamente. De estos pacientes, únicamente 3 (11,1%) no presentaban comorbilidad, el resto (88,9%) tenían, además, fibromialgia o SFC. Un 55,6% de los pacientes asociaba ansiedad y un 40,7% depresión. La mayoría, un 76,9% relaciona los síntomas con sustancias químicas, un 65,4% refiere intolerancias alimentarias y el 53,8% lo atribuyó al Hg. El modelo de clasificación ha demostrado tener una precisión del 93,75%, una sensibilidad del 83% y una especificidad del 100%. El análisis de cluster ha diferenciado 2 subgrupos de pacientes con SQM.

Conclusión: La clasificación de muestras ha demostrado un alto rendimiento, lo cual indica que el análisis de componentes principales de la orina podría ser una herramienta útil para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con SQM, aunque es necesario realizar más estudios para confirmar estos hallazgos. De esta manera, la eN puede suponer un avance en la evaluación diagnóstica de pacientes con SQM, frente al cuestionario QEESI. Además, la eN podría diferenciar subgrupos de pacientes con SQM, y facilitar así un abordaje más dirigido e individualizado.

PALABRAS CLAVE

Sensibilidad química múltiple, disruptores, nariz electrónica, QEESI.

ABSTRACT

Introduction: Multiple chemical sensitivity (MCS) is a condition in which individuals present highly varied and non-specific symptoms as an abnormal response to exposure to environmental chemicals in concentrations that are not harmful to the rest of the population, with a wide variety of disruptors. The etiology of MCS is not clear, just as there are no diagnostic tools or biological markers to confirm the disease. The diagnosis is clinical. There is currently no specific treatment for MCS. An electronic device called eNose has been developed, capable of detecting volatile organic compounds (VOCs) in human fluids, thus obtaining more information about their pathophysiological status.

Material and methods: Retrospective, transversal, non-intervention observational study. This work is a preliminary study with 27 patients (out of a total sample of 52) with MCS treated in Internal Medicine at the HUSJ until April 2023. The Engineering Department of the UMH has developed a new low-cost eNose instrument, with the aim of maximizing the characterization of volatile gases released in biological media. Twenty-seven urine samples have been collected from these MCS patients for further processing with this device (eN). PCA (Principal Component Analysis) has been used for data analysis. A classification model has been created, which together with the eN technology, has classified the urine samples according to whether they belonged to a healthy subject (control) or with MCS. In addition, we have used the cluster analysis technique to establish subgroups.

Results: 23 women (85.2%) and 4 men (14.8%) were included with a mean age of 53.26 ± 13 years (range: 27-77) and 61.25 ± 9.4 years (range: 54-75) respectively. Of these patients,

only 3 (11.1%) did not present comorbidity, the rest (88.9%) also had fibromyalgia or CFS. 55.6% of the patients associated anxiety and 40.7% depression. The majority, 76.9%, related the symptoms to chemical substances, 65.4% reported food intolerances and 53.8% attributed it to Hg. The classification model has been shown to have an accuracy of 93.75%, a sensitivity of 83%, and a specificity of 100%. The cluster analysis has differentiated 2 subgroups of patients with MCS.

Conclusion: The classification of samples has shown a high performance, which indicates that urine principal component analysis could be a useful tool for the diagnosis and follow-up of patients with MCS, although more studies are necessary to confirm these findings. In this way, the eN may represent an advance in the diagnostic evaluation of patients with MCS, compared to the QEESI questionnaire. In addition, the eN could differentiate subgroups of patients with MCS, thus facilitating a more targeted and individualized approach.

KEYWORDS

Multiple chemical sensitivity, disruptors, electronic nose, QEESI.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Sensibilidad química múltiple

La sensibilidad química múltiple (SQM) es un síndrome crónico que se caracteriza por la aparición de sintomatología variada, con afectación de diferentes aparatos y sistemas del organismo, en respuesta a la exposición del sujeto a productos químicos medioambientales en concentraciones que para el resto de la población general no resultan tóxicas (1). Actualmente, se engloba dentro de la Intolerancia Ambiental Idiopática (IAI), que considera un espectro más amplio de hipersensibilidad a estímulos físicos (2).

La variabilidad clínica que caracteriza a la SQM, su múltiple etiología y la falta de consenso en cuanto al diagnóstico, suponen una dificultad a la hora de estimar la prevalencia de la enfermedad (1,3). Algunos estudios establecen un rango de prevalencia de SQM entre el 3% y 15%. Si se trata de un diagnóstico establecido por un profesional, tras la búsqueda de ayuda por parte del paciente, nos encontramos con una prevalencia del 3,1-6,3%, mientras que al realizar encuestas poblacionales observamos una prevalencia del 12,6%-15,9% de hipersensibilidad a diversos químicos (4,5). En España se encuentra entorno al 0,02% y 0,04% (1,3). El único estudio representativo a nivel nacional se llevó a cabo en Alemania, en el cual se ha obtenido hipersensibilidad a químicos en un 9% de la población de manera autopercebida, frente a un 0,5% de sujetos diagnosticados de SQM (6).

Es más frecuente en mujeres entre 30-50 años, sin diferencias significativas en cuanto a situación económica, etnia o educación (2,7).

La etiología es desconocida, los estudios que se han realizado hasta el momento sugieren un origen multifactorial por la interacción de diferentes factores que disminuyen la tolerancia a diversos productos químicos. Esto, sumado a una predisposición genética, provoca una

modificación de la respuesta inmunológica, así como de la neurotransmisión cerebral (3). Existen diversas hipótesis etiológicas, se discute principalmente si el origen es toxicológico o psicógeno, ya que se ha visto que la psicopatología está relacionada con los síntomas de la SQM en una gran parte de los casos (7). Otras hipótesis se basan en la disfunción del sistema límbico (8), la carga tóxica total (1), el condicionamiento clásico (2,7), y otras engloban la SQM dentro de los “síndromes de sensibilización central” (9). Esta última explica la SQM a partir de la sensibilización del sistema nervioso central (SNC), lo cual provoca una respuesta progresivamente aumentada a diferentes estímulos, generando clínica muy variada que se superpone y puede dar lugar a cuadros sindrómicos con sintomatología común, como pueden ser el síndrome de fatiga crónica (SFC), la fibromialgia, síndrome del edificio enfermo, síndrome de colon irritable, dolor miofascial, síndrome de piernas inquietas, etc. (9).

La patogenia de este síndrome se basa en la pérdida de tolerancia a la exposición a diversos compuestos químicos, inducida por una única exposición tóxica a altas dosis o bien exposiciones repetidas en pequeñas dosis (10). Dicha exposición puede ser laboral, ambiental o doméstica. En los casos de SQM de origen laboral se observa una menor comorbilidad y por lo tanto menos incapacidades permanentes que en aquellos pacientes con SQM de origen no laboral (11).

Existen múltiples sustancias desencadenantes. Los agentes químicos que ocasionan SQM con mayor frecuencia son: productos de limpieza (80%), de higiene personal (gel de baño, jabón, cremas corporales, cosméticos o colonias) (75%), pinturas, barnices y disolventes (50%), humo del tabaco y suavizante para la ropa (21%), insecticidas, gasolina o bebidas alcohólicas (<20%) (10). Algunos trabajos han apuntado hacia la percepción olfativa como desencadenante, y no la sustancia química en sí misma, ya que el nervio olfatorio puede actuar como vector de agentes tóxicos hacia el SNC (12). Azuma et. al. (13) descubrieron una

acentuada activación en la corteza prefrontal en sujetos con SQM al estimular sus nervios olfatorios. Por otro lado, las principales intolerancias ambientales relacionadas con la SQM son la exposición solar (29%), a ondas eléctricas (10%), y a ondas magnéticas y sonoras (<10%) (10). Se describen también estímulos alimentarios, farmacológicos, microbiológicos y metales como el mercurio. Además, se ha estudiado el síndrome de la Guerra del Golfo como cuadro de SQM desencadenado por una situación estresante (1,3).

Se han llevado a cabo numerosos estudios sobre el hidrargirismo por amalgamas dentales (14). Son una mezcla de mercurio (Hg) y aleaciones metálicas, utilizada en odontología como tratamiento de sellado para tratar la caries dental. A pesar de que las amalgamas han sido de elección durante mucho tiempo por su bajo costo y durabilidad, en los últimos años ha disminuido su uso debido a que se ha demostrado que liberan vapores de Hg (por su alta volatilidad a temperatura corporal) sobre todo durante la masticación, absorbiéndose a través de los aparatos respiratorio y digestivo, que pasan a la circulación sistémica y elevan los niveles de Hg en sangre (14,15). Existe una correlación positiva entre los niveles de mercurio en sangre y orina con la cantidad y tamaño de las amalgamas dentales que presenta un sujeto, sin embargo, no hay correlación entre estos niveles y los síntomas tóxicos. Hay estudios que apoyan los efectos tóxicos de la exposición crónica a dosis bajas de mercurio, que pueden desencadenar síntomas compatibles con SQM y enfermedades crónicas como SFC y fibromialgia (síndromes de sensibilización central), depresión, fatiga y ansiedad (15).

Las manifestaciones clínicas de la SQM presentan una gran variabilidad interindividual (2), son sistémicas, variables en gravedad, con frecuencia crónicas y afectan a diversos órganos, pudiendo llegar a ser incapacitantes (10). Los síntomas más frecuentes son hiperosmia y astenia, seguidos de clínica gastrointestinal (náuseas, dispepsia, diarrea, meteorismo), neurológica (cefalea, sensación de confusión, déficit de atención, mareo, parestesias),

respiratoria (disnea, taquipnea, tos), dermatológica (prurito, rash, eritema), así como otros síntomas físicos (fibromialgia, cistitis, falta de coordinación motora, temblores, aumento de la tensión arterial y mareos). Los pacientes con SQM presentan una elevada tasa de comorbilidad psiquiátrica, principalmente en forma de depresión y ansiedad, respecto a la población general. Esta asociación entre SQM y la patología psiquiátrica, puede deberse a alteraciones en las vías de oxido-reducción que producen neuroinflamación cerebral mediante estrés oxidativo, mecanismo que parece estar implicado tanto en la etiología de los trastornos psiquiátricos como en la SQM (2). Debido a esta relación, algunos autores consideran este síndrome como una patología psicósomática o trastorno somatomorfo, lo cual lleva al paciente a sentirse etiquetado y culpable de su trastorno (9). Se han llevado a cabo estudios que sugieren la existencia de factores genéticos, incluyendo CYP2D6, NAT2, PON1, MYHFR y CCK2R, relacionados con un mayor riesgo de desarrollar tanto SQM como alteraciones psiquiátricas, a través de un mecanismo de estrés oxidativo y alteraciones en el metabolismo de xenobióticos (16), aunque es necesario realizar más estudios sobre la implicación genética en este trastorno.

En cuanto al diagnóstico, este es exclusivamente clínico. No existen hallazgos en la exploración física de estos pacientes, ni resultados anómalos en las pruebas complementarias. Debemos realizar un diagnóstico diferencial con alergia, enfermedades respiratorias, inmunológicas y psiquiátricas (1).

Cullen estableció en 1987 los primeros criterios diagnósticos de SQM (2), que fueron posteriormente modificados por Bartha et. al. en 1999 (17). Estos criterios se utilizan en líneas generales para guiar la sospecha clínica de SQM, pero se realizan revisiones continuamente ya que no contemplan la variabilidad sintomática del cuadro (18) (Tabla 1).

Criterios diagnósticos de sensibilidad química y ambiental múltiple
<ol style="list-style-type: none"> 1. Es una enfermedad de curso crónico 2. Las manifestaciones se reproducen al repetir la exposición al agente 3. Los síntomas se presentan ante exposiciones a muy baja concentración 4. Las manifestaciones de sensibilidad mejoran o desaparecen al cesar la exposición 5. La misma respuesta se obtiene al exponerse a productos diversos, no relacionados entre sí 6. Los síntomas afectan a varios aparatos y sistemas del organismo
<p><i>Bartha L, et al. Multiple Chemical Sensitivity: A 1999 Consensus. Arch Environ Health. 1999;54(3):147-9.</i></p>

Tabla 1. Criterios diagnósticos actuales de SQM (17).

Debido a la ausencia de marcadores específicos para el diagnóstico, Miller et al. (19) crearon el cuestionario de autoevaluación QEESI autocumplimentado (Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory) (Anexo 1), el cual valora 5 dimensiones y está validado y adaptado al español. Presenta una sensibilidad del 92% y una especificidad del 95%. Se han establecido como puntos de corte: mayor o igual a 40 en gravedad de los síntomas, mayor o igual a 40 en exposiciones químicas y mayor o igual a 25 en otras intolerancias (19), alcanzando así el máximo grado de especificidad diagnóstica (20).

Dada la dificultad diagnóstica, el tiempo medio que transcurre hasta que se consigue establecer éste es de 4 años (21). El diagnóstico se debe basar por lo tanto en: anamnesis, exploración física y pruebas complementarias para excluir otras causas de enfermedad. Una

vez establecida nuestra sospecha, nos apoyaremos en el cuestionario QEEI como herramienta diagnóstica complementaria (3).

Actualmente no existe un tratamiento específico para la SQM. Los pacientes desarrollan conductas de evitación hacia las sustancias desencadenantes que son autopercibidas o identificadas como disruptores, lo cual produce mejoría sintomática, siendo la medida más eficaz (1,18). No se ha demostrado beneficio terapéutico con ningún fármaco, aunque sí se han utilizado vitaminas, oligoelementos, antioxidantes y aminoácidos para disminuir los síntomas de debilidad y fatiga. El abordaje terapéutico debe ser multidisciplinar, añadiendo a las medidas evitativas el tratamiento de las comorbilidades (analgesia, antiinflamatorios, antidepresivos, relajantes, etc.), así como rehabilitación y psicoterapia para ayudar al paciente a aceptar su enfermedad (3).

Concretamente, la hipersensibilidad por hidrargirismo debida a amalgamas dentales se podría tratar mediante la extracción controlada de estas. Sin embargo, los estudios sobre los efectos de la extracción son escasos, con resultados controvertidos y no concluyentes, si bien es cierto que algunos estudios afirman la mejoría sintomática de los pacientes tras la extracción (15).

La SQM es una patología de curso generalmente crónico, con variaciones en la gravedad sintomática a lo largo del tiempo. Los pacientes con SQM presentan un malestar subjetivo continuo con fases de agudización tras las exposiciones (1,3). Se ha estudiado que estos pacientes presentan un peor estado nutricional que la población general, ya sea por exceso o por defecto. Además, estos sujetos puntúan menos en todas las escalas del cuestionario de calidad de vida SF-36 (21). Esto se explica, entre otras cosas, porque las conductas evitativas pueden llegar a afectar la vida personal, familiar y laboral de estos pacientes, alcanzando

incluso el aislamiento personal. A esto se suma el desconocimiento general y sanitario de esta afección, la incompreensión, y la falta de atención que reciben estos pacientes (3).

1.2 Compuestos Orgánicos Volátiles (COV) y nariz electrónica (eN)

Los COV son sustancias químicas que se liberan durante procesos fisiológicos, fisiopatológicos y microbianos, y se encuentran en estado volátil a temperatura ambiente (22). Pueden ser endógenos o exógenos. Los COV endógenos suelen producirse por estrés oxidativo y procesos inflamatorios. Por otro lado, los COV exógenos se absorben de los alimentos y bebidas que ingerimos, metabolizándose principalmente en los riñones e hígado, participando activamente tanto en el catabolismo como anabolismo de estos COV exógenos. Estos últimos también pueden ser inhalados.

Los niveles de COV proporcionan información sobre el estado fisiológico y fisiopatológico de un sujeto, pudiendo utilizarse como biomarcadores olfativos en algunas enfermedades metabólicas, infecciosas, genéticas u oncológicas entre otras. Estudios recientes sugieren la existencia de 1849 COV en diferentes fluidos como sangre, aliento, sudor, saliva, orina, leche materna o lágrimas (23). Se ha desarrollado un dispositivo electrónico para la detección no invasiva de COV en fluidos humanos, la nariz electrónica (eN), que utiliza algoritmos de reconocimiento que se basan en patrones olfativos (22). Cada COV genera una huella característica al interactuar con la matriz de sensores de la eN, que responde produciendo una huella digital del olor del COV analizado en su conjunto, sin ser capaz de identificar compuestos químicos individuales. Con la eN se pretende reproducir el sentido del olfato de los mamíferos (24).

2. PERTINENCIA Y TRASCENDENCIA DEL PROYECTO

Existe todavía mucho desconocimiento sobre la etiología y la fisiopatología de la SQM, con escasa base científica que permita un correcto diagnóstico y tratamiento. En el Consenso elaborado por grupos de expertos y diferentes sociedades, realizado por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad, se recomienda continuar investigando esta enfermedad, ya que esta falta de información repercute en la calidad de vida de los pacientes afectos de SQM (18,21).

Con este trabajo planteamos la posibilidad de utilizar una herramienta objetiva de utilidad diagnóstica, complementaria al QEESI, a la vez que pueda servir para detectar algún nuevo biomarcador de utilidad diagnóstica en pacientes con sospecha de SQM, mediante la detección de patrones COV urinarios con la eN, y que nos ayuden a discriminar a estos pacientes en subgrupos (exposición laboral, ambiental, etc.) y respecto a la población considerada sana. Se trata de un trabajo inédito, no existe ningún estudio que aborde la SQM mediante la aplicación de la tecnología de la eN.

3. OBJETIVOS

Los objetivos se encuentran recogidos en la Tabla 2.

OBJETIVO PRINCIPAL
Caracterización de la población con SQM atendida en consultas externas de Medicina Interna del Hospital Universitario de San Juan desde el 1 de enero de 2008 hasta el 1 de febrero de 2023, mediante análisis de COV en orina con eN.
OBJETIVOS SECUNDARIOS
Definición de subgrupos de pacientes etiquetados con SQM según perfil de eN.
Valoración del valor predictivo del perfil de eN en pacientes con SQM.
Comparar la eN con el QEESI como herramienta diagnóstica.
Detección de potenciales mecanismos patofisiológicos implicados en la SQM.

Tabla 2. Objetivo principal y secundarios del estudio.

4. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La hipótesis de trabajo viene recogida en la Tabla 3.

HIPÓTESIS 1
H0: No existen diferencias en el perfil de COV establecido mediante eN de individuos con SQM según subgrupos (Electromagnéticos, por amalgamas, alimentos, inhalación...).
H1: Sí existen diferencias en el perfil de COV establecido mediante eN de individuos con SQM según subgrupos (Electromagnéticos, por amalgamas, alimentos, inhalación...).

Tabla 3. Hipótesis de trabajo.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Tipo de estudio

Se trata de un estudio observacional transversal y retrospectivo de no intervención. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital Universitario San Juan de Alicante con el código 22/003. El Código de Investigación Responsable (COIR) es TFG.GME.JMSR.FNB.221121.

5.2 Muestra

Se dispone de un total de 52 pacientes diagnosticados de SQM, todos ellos adultos, atendidos y seguidos en consultas externas de Medicina Interna del Hospital Universitario de San Juan desde enero de 2008, según estándares clínicos de manejo de estos pacientes. Se pretende reclutar y recoger la orina de la totalidad de la muestra. Hasta el momento de plantear este trabajo, se han recogido muestras correspondientes a 27 pacientes diagnosticados de SQM, decidiéndose realizar un estudio y análisis preliminar de los datos existentes. Los criterios de inclusión y exclusión se encuentran recogidos en la Tabla 4.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN
Cumplir criterios diagnósticos de SQM QEESI.
Ser mayor de edad en el momento de la inclusión.
Haber leído la Hoja de información al paciente.
Haber firmado el Consentimiento Informado.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
No cumplir criterios diagnósticos de SQM QEESI.
Ser menor de 18 años en el momento de la inclusión.
No haber leído la Hoja de información al paciente.
No haber firmado el Consentimiento Informado.

Tabla 4. Criterios de inclusión y exclusión en el reclutamiento de los pacientes.

5.3 eNose (eN)

El Departamento de Ingeniería de la UMH ha desarrollado un nuevo instrumento electrónico de nariz de bajo costo, diseñado por la empresa Tele Natura^R bajo el amparo de la Universidad Miguel Hernández de Elche, probado con éxito en la industria agroalimentaria para la detección de infección por hongos en palmeras y evaluación de calidad de aceite y café, basado en algoritmos de reconocimiento de patrones, con una serie de 8 sensores (25), diseñado para maximizar la caracterización de gases volátiles liberados de medios biológicos (Figura 1). Consta de tres componentes principales: una unidad de muestreo que consiste en una cámara de vidrio, una matriz de detección (sensores de gas) y una unidad de procesamiento de datos (software de reconocimiento de patrones). Incluye 8 sensores de gas MQQ diferentes (MQ-2, MQ-3, MQ-4, MQ-5, MQ-7, MQ-8, MQ-9 y MQ-135). Estos responden a una gran variedad de gases como hidrógeno, monóxido de carbono, GLP y amoníaco entre otros. Los sensores tienen resistencias que modifican sus valores en base a la mezcla de gases que detectan. La variación del voltaje en estas resistencias modula el calentamiento del sensor. La unidad de procesamiento de

datos de la eN es un microcontrolador Arduino Nano con conexión en serie USB, que mide las respuestas de los sensores a los cambios de voltaje, trabaja junto con un circuito analógico formado por un DAC (Digital to Analogue Converter) y amplificadores operacionales para vigilar el calentamiento de los sensores.

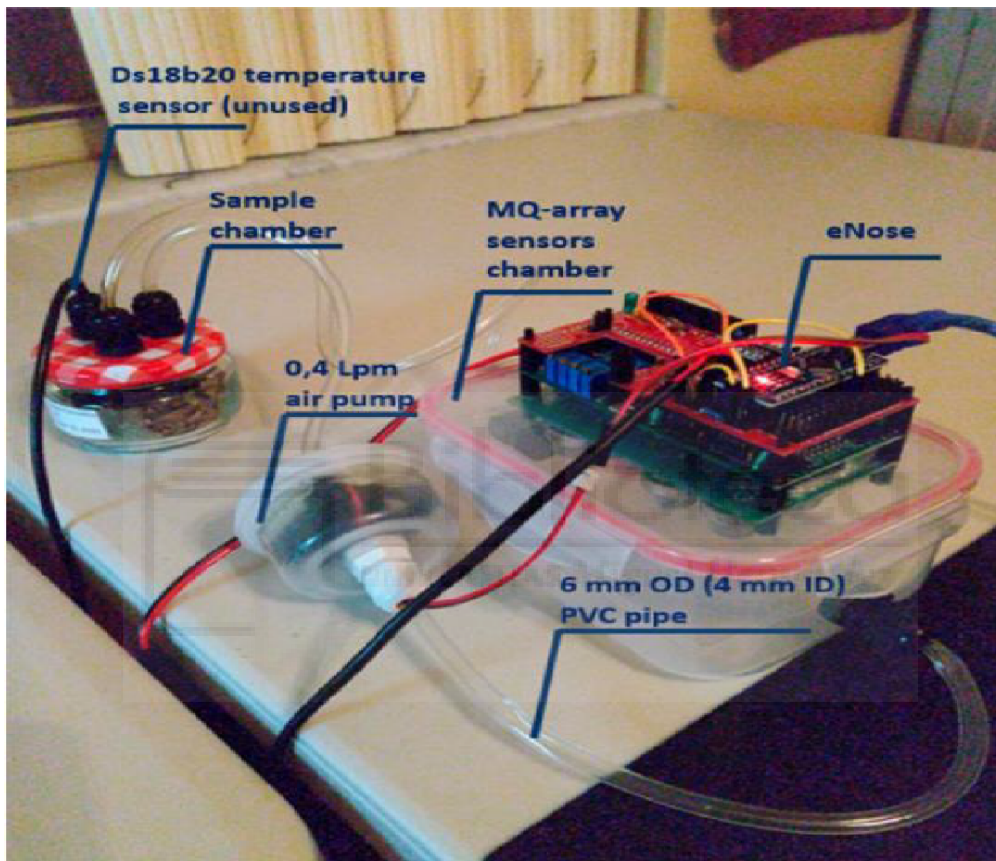


Figura 1. Prototipo nariz electrónica bajo coste (e-Nose) y su conformación.

5.4 Procedimientos

Los pacientes, antes de comenzar el estudio, han completado de nuevo el cuestionario QEESI. Se ha recogido una muestra de orina de cada paciente para su análisis con eN. La recogida ha sido *in situ* (espacio habilitado en 3ª planta Norte del Hospital Universitario de San Juan), para su inmediato transporte y procesamiento electrónico (eN) en uno de los

despachos de Medicina Interna. A cada participante se le han entregado dos botes de orina estéril para la recogida, destinándose la primera recogida de mitad de micción al análisis cualitativo mediante tira reactiva de orina, y la segunda para el estudio de COV (para eliminar así la posible contaminación de la muestra por bacterias de la uretra).

El análisis cualitativo de orina se ha realizado utilizando el método de tira reactiva (Multistix® 10 SG en un analizador Clinitek Status+®, Siemens Healthcare). El análisis de orina anormal se ha definido como un resultado positivo para nitritos y leucocitos. En caso de infección urinaria, la muestra no se procesaba y se citaba al participante en otro momento. Todas las muestras han sido debidamente etiquetadas y marcadas. Tras la recogida, las muestras se procesaban casi de inmediato con un tiempo de procesamiento de cada muestra por la eN de 10 minutos. El aire proveniente de la muestra circula por la matriz de 8 sensores de la eN (sin que exista en ningún momento contacto entre el dispositivo y la orina) y ésta identifica un patrón de COV con análisis frecuencial de la respuesta de los sensores (DFT). Tras el procesamiento de cada muestra, se retiraba y se exponía a los sensores a aire ambiente durante 20 minutos, para reiniciar la eN. Los datos obtenidos se han procesado por el software del dispositivo y combinado con los datos clínicos correspondientes, volcándose a un Excel al final del día.

5.5 Variables

Las variables se encuentran recogidas en el cuaderno de recogida de datos (CRD), constituyendo el Anexo 2.

5.6 Análisis estadístico

Se han utilizado los paquetes estadísticos IBM SPSS Statistics 26. Las variables cualitativas se describen mediante frecuencias absolutas y relativas y las cuantitativas calculando las medias y las desviaciones estándar. Para determinar diferencias entre variables cualitativas se han aplicado los tests de la Chi cuadrado (en caso de no cumplir criterios, se ha utilizado el test exacto de Fisher) y para las variables cuantitativas la t de Student para datos independientes. En pacientes con amalgamas, se han determinado diferencias en medias de los componentes del QEESI, considerando el momento en que tenían todas las amalgamas y a los 2 años de su extracción total (t de Student para datos apareados). Se han construido modelos lineales mixtos con las potencias lineal y cuadrática del tiempo como efectos fijos y al individuo como efectos aleatorios. A través de dichos modelos, se han representado los valores medios a lo largo del tiempo empleando los efectos fijos, para cada uno de los componentes del QEESI. El rendimiento del eN se ha evaluado en términos de sensibilidad y especificidad y mediante el cálculo del área bajo la curva de características de funcionamiento del receptor (ROC). Un valor p de $< 0,05$ se ha considerado estadísticamente significativo. Todos los cálculos se han realizado con un error tipo I del 5%.

5.7 Análisis de datos mediante eN

Para analizar los datos en bruto, se lleva a cabo una extracción de características como primer paso utilizando la transformada discreta de Fourier (DFT) para extraer coeficientes de frecuencia de cada una de las señales temporales recopiladas por los sensores. Este proceso se realizó mediante el mismo software de desarrollo propio. En total, se

obtuvieron 80 coeficientes por cada muestra, los cuales se combinaron con una etiqueta para crear un vector característico. Este vector se almacenó y se utilizó posteriormente para la clasificación de los datos.

El ACP (Análisis de Componentes Principales) es una técnica estadística muy utilizada para la reducción de dimensiones en el análisis de datos. El objetivo del ACP es identificar la estructura subyacente en datos de alta dimensión encontrando una representación de menor dimensión que capture la mayor parte de la variabilidad de los datos originales. El ACP lo consigue identificando un conjunto de combinaciones lineales de las características originales, denominadas componentes principales, que explican la mayor parte de la varianza de los datos. Estos componentes principales se clasifican por orden de la cantidad de varianza que explican, de modo que el primer componente principal capta la mayor varianza, el segundo capta la segunda mayor varianza, y así sucesivamente.

Reducir el número de variables implica una pérdida de información con respecto al conjunto original. Aunque la cantidad de información perdida es minimizada por ACP, puede en algunos casos afectar a los resultados. Cuanto mayor sea la reducción de la dimensionalidad, mayor será la pérdida de información. En este caso reducimos la dimensión original de 80D a 2D para realizar gráficas en las que podemos observar la agrupación de las muestras. Además, al reducir la dimensionalidad de los datos, el ACP puede ayudar a reducir el ruido y mejorar la precisión de los modelos de predicción que utilizan los datos como entrada. También puede ayudar a identificar las características más importantes de los datos, lo que puede ser útil para la selección de características o la ingeniería de características. El ACP y la representación gráfica se ejecutaron a través del lenguaje Python®, empleando las librerías sklearn y matplotlib.

5.7.1 MODELOS DE CLASIFICACIÓN

Los modelos de clasificación son técnicas utilizadas en el aprendizaje automático para predecir la clase de un objeto o una instancia a partir de sus características o atributos. Es decir, dado un conjunto de variables relacionadas con una muestra podemos clasificar de qué tipo de muestra se trata. Estos modelos se basan en el análisis de un conjunto de datos de entrenamiento, que incluye ejemplos de diferentes clases, y utilizan esta información para aprender a clasificar nuevos objetos o instancias en una o más de estas clases.

La utilización de la tecnología de eN en conjunto con estos modelos ofrece una herramienta muy útil a la hora de clasificar las muestras, en este caso de orina de un paciente según la clase a la que pertenezcan. Las clases que se definen son: orina de paciente control y orina de pacientes con SQM.

En este estudio se han usado modelos de aprendizaje automático basados en Máquinas de Soporte Vectorial (SVM, por sus siglas en inglés). Estos son un tipo de algoritmo de aprendizaje automático utilizado para la clasificación y regresión de datos. Su principal objetivo es encontrar una función que permita separar las diferentes clases de un conjunto de datos. El algoritmo de SVM busca construir una línea o un hiperplano que permita separar las diferentes clases de un conjunto de datos en un espacio de alta dimensión. Esta línea se encuentra de manera que maximice la distancia entre las muestras de cada clase más cercanas, lo que se conoce como el margen. Por lo tanto, SVM es una técnica de aprendizaje supervisado, ya que se necesita un conjunto de datos etiquetados para entrenar el modelo.

Para generar y entrenar los modelos se realiza una búsqueda de los valores óptimos para C y gamma. Mediante un código recursivo usando 5-fold testing y 20% de valores de testeo, se obtienen valores para C y gamma con un puntaje de 0,6. A continuación se

dividen los datos en grupos de entrenamiento y testeo con proporciones del 80-20% respectivamente.

Para el análisis de resultados se realizan matrices de confusión de cada uno de los modelos a través de las cuales se calcula la precisión total de los modelos, la sensibilidad y la especificidad de estos.

Precisión = número de aciertos / número total de predicciones

Sensibilidad = número de aciertos positivos / (número de predicciones positivas)

Especificidad = número de aciertos negativos / (número de predicciones negativas)

5.7.2 ANÁLISIS CLUSTER

Los modelos de clasificación son útiles cuando conocemos las clases a las que pertenecen nuestros datos de entrada, y podemos etiquetarlos acorde con esta información. Por ejemplo, para separar entre orina control y orina con SQM, tal y como se ha discutido previamente.

En cambio, cuando no conocemos las clases a las que pertenecen los datos, o queremos obtener más información de qué agrupaciones se pueden formar en éstos, se pueden aplicar análisis exploratorios. Los análisis exploratorios son técnicas utilizadas en estadística y en el análisis de datos para obtener mayor comprensión de los datos y para detectar patrones, tendencias o irregularidades que puedan ser útiles en la toma de decisiones o para guiar futuros análisis. El análisis de cluster es una técnica de análisis exploratorio de datos utilizada en el aprendizaje automático y la minería de datos, que busca encontrar grupos o clusters de objetos o instancias similares dentro de un conjunto de datos.

La técnica de análisis de cluster se basa en la idea de que las muestras dentro de un cluster tienen una alta similitud entre sí, mientras que las muestras de diferentes clusters son más diferentes. El objetivo del análisis de cluster es encontrar la estructura oculta dentro de los datos y agruparlos de acuerdo a su similitud. Para realizar un análisis de cluster, se necesita definir una medida de similitud o distancia entre los objetos del conjunto de datos. Luego se utiliza un algoritmo de agrupamiento que busca encontrar grupos de objetos que sean similares entre sí y diferentes de los otros grupos. Existen varios algoritmos de agrupamiento, como el algoritmo K-means, el algoritmo de agrupamiento jerárquico, entre otros.

El análisis cluster se utiliza en una variedad de áreas, como la biología, la medicina, la psicología, la investigación de mercado, entre otros, para identificar patrones en grandes conjuntos de datos y agrupar objetos similares. Por ejemplo, en medicina, se puede utilizar para agrupar pacientes en diferentes grupos según sus características clínicas, lo que puede ayudar a personalizar el tratamiento y mejorar la atención médica.

En este estudio se aplica el algoritmo de clustering K-means, que se utiliza para agrupar un conjunto de datos en k grupos distintos (donde k es un número predefinido). El objetivo del algoritmo es encontrar k centroides (puntos centrales) para los k grupos, de modo que cada punto de datos se asigne al grupo cuyo centroide es más cercano. Este algoritmo es útil para descubrir patrones o estructuras ocultas en un conjunto de datos. Se pretende con este análisis, encontrar o reconocer subagrupaciones que puedan existir dentro de las muestras etiquetadas como orina de pacientes con SQM.

5.8 CRONOGRAMA DEL PROYECTO

Se encuentra recogido en la Tabla 5.

ACTIVIDAD DEL PROYECTO							
	Ene	Feb	Mar	Abr-Jul	Sept	Nov	Dic
	2023	2023	2023	2023	2023	2023	2023
<p>Confección, protocolo y documentación del proyecto.</p> <p><i>José Miguel Seguí Ripoll, Florencia Natalia Bencardino, Antonio Ruíz Canales.</i></p>							
<p>Presentación del proyecto a Comité Ética de Investigación (CEI).</p> <p><i>José Miguel Seguí Ripoll.</i></p>							
<p>Reclutamiento.</p> <p><i>José Miguel Seguí Ripoll.</i></p>							
<p>Análisis eN en orina y recogida de datos.</p> <p><i>Lucía Castaño Soler, Rosa M^a Bustos Martínez, José Miguel Seguí Ripoll, Florencia Natalia Bencardino.</i></p>							
<p>Análisis e interpretación de los resultados.</p> <p><i>José Miguel Seguí Ripoll, Agustín Conesa Celdrán, Gemma Martínez Muñoz y Antonio Ruíz Canales.</i></p>							
<p>Elaboración de material científico con resultados. Envío para publicación en Revista Indexada de Alto Impacto Q1 o Q2.</p> <p><i>José Miguel Seguí Ripoll, Florencia Natalia Bencardino, Agustín Conesa Celdrán, Gemma Martínez Muñoz y Antonio Ruíz Canales.</i></p>							

Tabla 5. Cronograma del proyecto, que abarca desde enero de 2023 hasta diciembre de 2023.

6. RESULTADOS

Presentamos los datos preliminares de 27 pacientes, con 23 mujeres (85,2%) y 4 hombres (14,8%) y una media de edad de $53,26 \pm 13$ años (rango: 27-77) y $61,25 \pm 9,4$ años (rango: 54-75) respectivamente, de un estudio aún en marcha y en fase de reclutamiento hasta alcanzar la totalidad de pacientes (N=52) con SQM atendidos en Medicina Interna hasta abril de 2023.

De los 27 pacientes, ninguno consumía alcohol, 17 (63%) nunca habían fumado, 6 (22%) eran exfumadores (media de años sin fumar: 16 años; consumo acumulado medio: $14,6 \pm 7,7$ años-paquete) y 4 (14,8%) fumadores (consumo acumulado medio: $19 \pm 17,4$ años-paquete). La media del IMC en nuestra muestra fue de $25,3 \pm 5,95$ kg/m². La HTA y dislipemia estaban presentes en 5 (18,5%) pacientes. Ningún caso de DM.

De estos 27 pacientes con SQM estudiados, 3 (11,1%) no presentaban ninguna comorbilidad. Los 24 restantes (88,9%) tenían, además, 13 (48,15%) fibromialgia (100% mujeres; $p=0,1$), y 9 (33,3%) síndrome de fatiga crónica (SFC) (100% mujeres; $p=0,12$). La ansiedad se objetivó en 15 (55,6%) pacientes (12 mujeres (80%); $p=0,4$); y la depresión en 11 (40,7%) pacientes (9 mujeres (81,8%); $p=0,9$). Ningún paciente requirió ingreso ni se registraron fallecimientos.

Respecto al tipo de SQM (N=26): 20 (76,9%) eran debidas a sustancias químicas, en 14 (53,8%) se atribuyó al Hg, 8 (30,8%) a hipersensibilidad electromagnética y 17 (65,4%) a intolerancia alimentaria.

El tiempo medio de diagnóstico referido (N=22) es de $147,2 \pm 42,6$ meses, con marcada diferencia (57 meses) entre hombres ($96 \pm 28,4$; N=4) y mujeres ($153 \pm 36,6$; N=18) ($p=0,12$).

Durante el periodo previo a establecer el diagnóstico de SQM, el número de consultas médicas realizadas fueron de media anual (N=24): 23 consultas a AP (95,8%; $23,8 \pm 13,2$ en mujeres y $9,3 \pm 6,5$ en hombres; $p=0,06$), 7,5 (31,25%; $5,8 \pm 3$ en mujeres y $3,1 \pm 2$ en hombres; $p=0,34$) a USM (psiquiatra y/o psicólogo) y 9,6 (40%; $10,4 \pm 7$ en mujeres y $3,5 \pm 2,8$ en hombres; $p=0,01$) a otros especialistas (Reumatología, Alergología, Digestivo, MIN, Neumología). El número de consultas es menor en hombres que en mujeres en todas las especialidades estudiadas. 11 pacientes (40,7%) estuvieron de baja laboral. El promedio de días de baja fue de $392,45 \pm 258,3$ días. No se observó ninguna baja laboral entre los hombres.

Las puntuaciones medias (\pm DE) fueron (Tabla 6): subescala de exposición inhalatoria $63,8 \pm 24,4$ (extremos: 3-100); exposición no inhalatoria $53,6 \pm 22,7$ (extremos: 3-97); severidad de los síntomas $64,1 \pm 18,3$ (extremos: 20-100); identificación de la exposición $4,1 \pm 1,82$ (extremos: 1-8); y de impacto sobre las actividades de la vida diaria $64 \pm 29,3$ (extremos: 8-100). La puntuación en hombres fue mayor en las subescalas de exposición inhalatoria (media \pm DE: $73,7 \pm 27,4$ frente a $59,65 \pm 21,2$; $p=0,32$) y en el impacto sobre las actividades de la vida diaria ($68,2 \pm 23,8$ frente a $61,7 \pm 29,4$; $p=0,29$). Las mujeres puntuaron más en el resto de las subescalas: exposición no inhalatoria ($55,3 \pm 22,3$ frente a 43 ± 16 ; $p=0,54$); severidad de los síntomas ($65,8 \pm 18,3$ frente a $54,8 \pm 13,7$; $p=0,47$); y la identificación de la exposición ($4,3 \pm 1,8$ frente a $2,8 \pm 1,2$; $p=0,87$).

Tabla 6: Puntuación media QEESI					
	Subescala 1: Exposición inhalatoria	Subescala 2: Exposición no inhalatoria	Subescala 3: Severidad síntomas	Subescala 4: Identificación exposición	Subescala 5: Impacto actividades de la vida diaria
GENERAL (N=27)	63,8 ± 24,4 (3-100)	53,6 ± 22,7 (3-97)	64,1 ± 18,3 (20-100)	4,1 ± 1,82 (1-8)	64 ± 29,3 (8-100)
MUJERES (N=23)	59,65 ± 21,2	55,3 ± 22,3	65,8 ± 18,3	4,3 ± 1,8	61,7 ± 29,4
HOMBRES (N=4)	73,7 ± 27,4	43 ± 16	54,8 ± 13,7	2,8 ± 1,2	68,2 ± 23,8

Tabla 6. Puntuación media QEESI de los 27 pacientes estudiados.

En la evolución temporal del QEESI se observó: aumento de 6 puntos en la subescala 1; 17 puntos en la subescala 2 y de 11 puntos en la subescala 5. En la subescala 3, el resultado en un primer momento descendió 3 puntos para, posteriormente, aumentar hasta 6 puntos. Finalmente, en la subescala 4 se observó una disminución de 2 puntos.

6.1 Descripción de datos obtenidos mediante eN de la orina de pacientes con SQM

Los resultados de los dos primeros coeficientes principales (PCs) obtenidos tras el análisis se representan en la Figura 2. Cada punto en morado representa cada una de las 50 muestras de orina de una población considerada sana, los 27 puntos en amarillo representan las muestras de orina de pacientes con SQM. La distancia que se representa entre cada uno de los puntos y su posición son una medida de la similitud entre ellos. Es decir, aquellas muestras que se agrupan en un conjunto o cluster se pueden ver como más similares entre sí que las demás.

Podemos observar un conjunto de muestras delimitado por las líneas pasantes por 1.0 en PC1 y 0.0 en PC2, el cual contiene la mayor parte de las muestras control, con una intrusión de algunas muestras SQM en amarillo. Por otro lado, vemos que, la mayoría de las muestras SQM se agrupan en la parte superior izquierda del anterior conjunto limitado por las líneas pasantes por 0.0 y 0.4 en PC2. En este caso observamos que en este cluster hay un gran número de muestras control indistinguible del anterior.

Por último, se ven 4 muestras más de SQM separadas completamente del resto en la parte derecha de la figura. Estas están a una distancia mucho mayor que las anteriores entre sí y del resto.

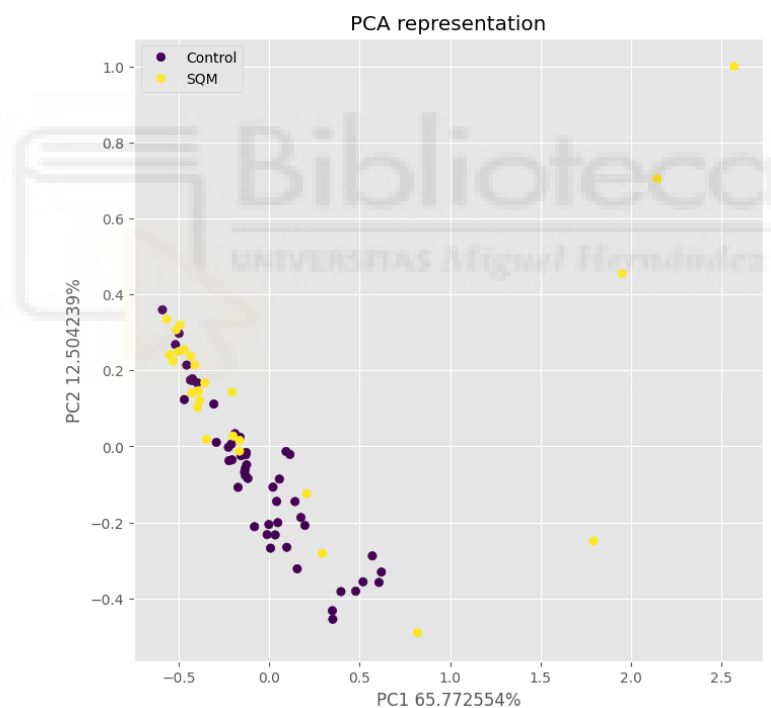


Figura 2. Representación de los dos primeros coeficientes principales que contienen el 72% de la varianza del conjunto de los datos en un gráfico 2D.

Para evaluar el funcionamiento del modelo SVM entrenado para distinguir entre muestras de orina de pacientes control (considerados sanos) y de pacientes con SQM, se han realizado

matrices de confusión de las predicciones realizadas por el modelo con el conjunto de datos de validación. Una matriz de confusión es una herramienta útil para evaluar el rendimiento de un modelo de clasificación. En general, una matriz de confusión ideal tendría valores altos en la diagonal principal y valores bajos en las otras celdas. La matriz resultante se muestra en la Figura 3, con las etiquetas correspondientes a la clase verdadera en el eje Y, y a la clase predicha en el eje X. La diagonal principal indica el número de muestras correctamente clasificadas, mientras que las otras celdas indican el número de muestras clasificadas erróneamente.

En este estudio, la matriz de confusión indica que el modelo SVM clasificó correctamente 10 muestras de orina como sanas y 5 muestras como enfermas. Además, el modelo SVM no clasificó erróneamente ninguna muestra sana como enferma (0 falsos positivos) y clasificó erróneamente 1 muestra enferma como sana (1 falso negativo). Los valores de evaluación quedarían: Precisión = 93,75%; Sensibilidad = 83% y Especificidad = 100%.

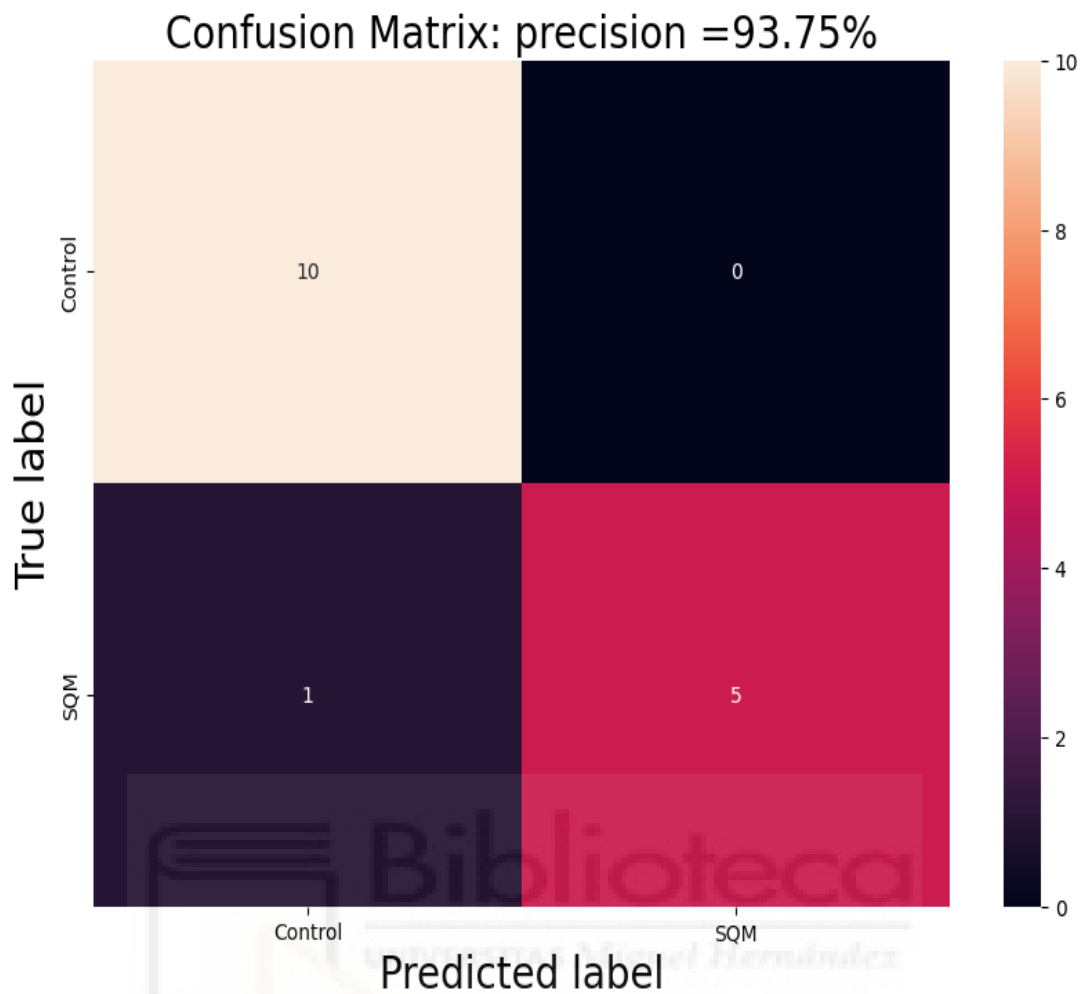


Figura 3. Matriz de confusión resultado de la validación del modelo SVM.

Para el análisis cluster se muestra una gráfica 2D representando los dos primeros PCs para el conjunto de 27 muestras SQM (Figura 4). Cada color indica a qué grupo se ha asociado cada muestra según el algoritmo K-means. Se forman 2 clusters, uno situado a la izquierda con un mayor número de muestras y otro situado a la derecha con 4 muestras.

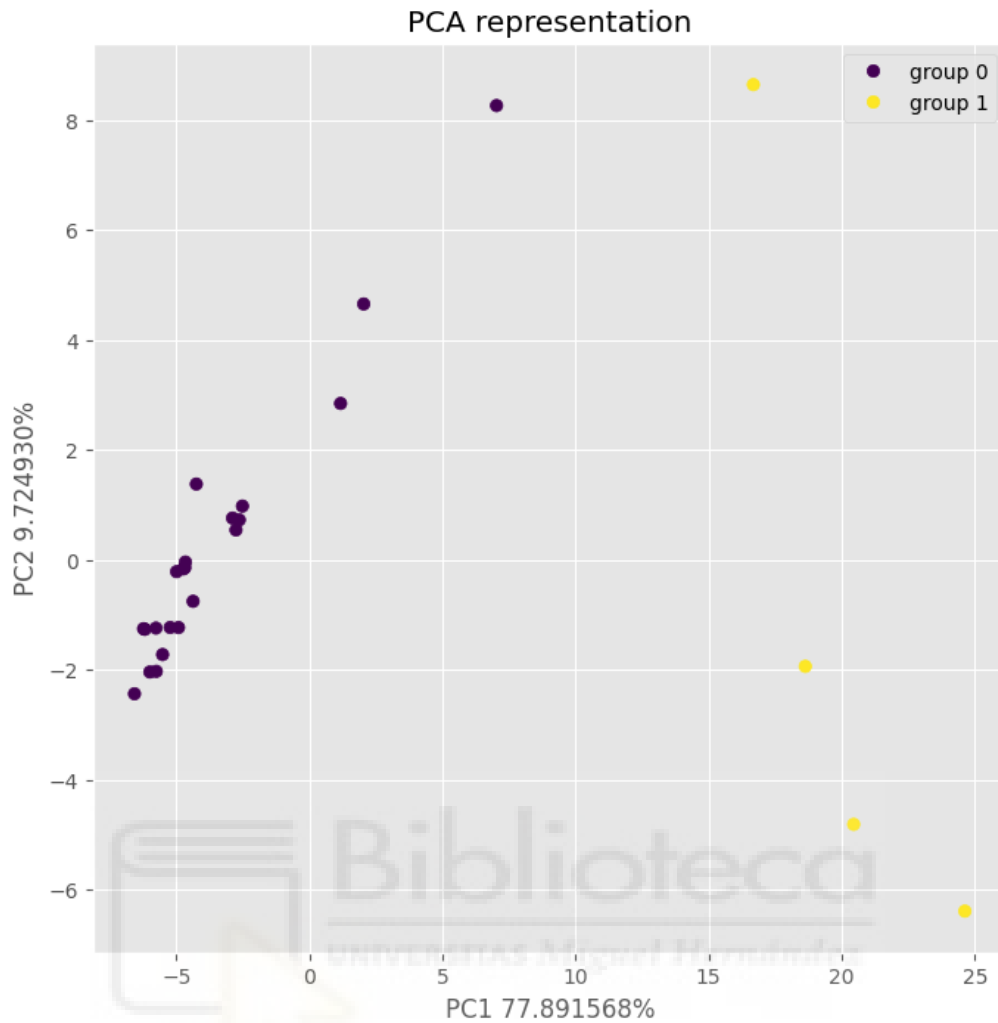


Figura 4. Representación de los dos primeros coeficientes principales del conjunto de 27 muestras de pacientes con SQM. Cada color corresponde a cada uno de los 2 grupos formados por el algoritmo K-means.

7. DISCUSIÓN

En este estudio preliminar hemos recogido y analizado 27 de 52 pacientes diagnosticados de SQM atendidos en consultas externas de Medicina Interna del Hospital de San Juan para su caracterización mediante análisis de COV en orina con eN (objetivo principal de nuestro estudio). Es un estudio inédito que pretende ser completado a lo largo del año 2023 con el resto de objetivos propuestos.

Las mujeres de mediana edad representan la mayoría de la muestra estudiada, coincidiendo con la literatura (1-4), sin hábitos tóxicos (estilos saludables de vida) y activos laboralmente. Durante el seguimiento, el 47,8% presentaron baja laboral, con un tiempo medio de unos 10,9 meses. En algunos casos se llegó al despido, a la renuncia o a la solicitud de incapacidad temporal o permanente, con la carga emocional y de aislamiento que conlleva. Un estudio prospectivo durante un año, que incluía 49 pacientes con síntomas de SQM y 54 controles encontró que los pacientes tenían significativamente más probabilidades de haber perdido un trabajo o dejado de trabajar (22% frente a un 0%) (7).

Hemos observado, al igual que otros trabajos (1,3,7), una alta prevalencia de trastornos ansioso-depresivos, fibromialgia y SFC asociados. No obstante, como la SQM es una enfermedad infradiagnosticada, nuestros datos pueden estar limitados por el tamaño muestral e infravalorar dichas comorbilidades, coincidiendo con la variabilidad en la prevalencia descrita en la literatura (36-80%) (2, 9, 11, 18). El tratamiento y manejo de la depresión y ansiedad en estos pacientes no es distinto de aquellos sin SQM (1, 3, 18).

Aunque más de la mitad de los pacientes describen síntomas psiquiátricos (59,3%), solo un tercio había acudido a USM (31,25%), mientras que el 95,8% y 40% acudieron a AP y otras especialidades respectivamente. Este número de visitas a USM menor que a otros servicios podría deberse a la dificultad para acudir a USM por lista de espera, autoinhibición por las connotaciones sociales o por considerar que la sintomatología ansioso-depresiva es secundaria a la SQM, por lo que el paciente se centra en resolver ésta. Este aspecto no ha sido estudiado en la literatura. Respecto al número de consultas, es menor en los hombres para todas las especialidades analizadas. Aunque el amplio recorrido que hacen los pacientes por distintos servicios médicos en busca del diagnóstico ha sido descrito en la literatura (3, 11, 18, 20), no ha sido estudiado en profundidad ni cuantificado. El tiempo de retraso entre el inicio

de los síntomas y el diagnóstico de 147,2 meses es superior al descrito previamente (69 meses de media) (20, 21). Es destacable la diferencia de 57 meses entre el diagnóstico en mujeres y en hombres, no descrito en la literatura, y podría atribuirse al perfil de las pacientes, las manifestaciones clínicas inespecíficas y subjetivas y las comorbilidades asociadas. En este escenario, el médico puede dirigir el diagnóstico hacia una patología psiquiátrica, reumática o alérgica. Al ser una enfermedad poco identificada y reconocida, pocos profesionales pueden contemplarla en el diagnóstico diferencial. Esto ocasionaría un consumo de recursos, visitas innecesarias y un sentimiento de frustración del paciente ante la falta de atención, provocando un empeoramiento afectivo y una desconfianza en el sistema.

Las comorbilidades psiquiátricas y sindrómicas más frecuentes observadas fueron: ansiedad (55,6%), fibromialgia (48,15%) y depresión (40,7%). La fibromialgia y el SFC (33,3%) sólo se presentó en mujeres. La prevalencia hallada de trastornos ansioso-depresivos es comparable con otros estudios (40-80%) (18, 19, 20).

Las puntuaciones elevadas del QEESI en las subescalas inhalatoria y no inhalatoria constatan el carácter progresivo de la enfermedad. Estos datos apoyan la teoría de la sensibilización central (3,9). La puntuación alta en la severidad de los síntomas a pesar de las conductas evitativas podría deberse a la progresiva afectación o reclutamiento de más sistemas orgánicos afectados. La elevada valoración en el impacto sobre la vida diaria concuerda con la limitación que supone la enfermedad obligando a realizar cambios para no favorecer la incapacidad (3,18,20,21). Las comorbilidades dificultan la recuperación. Estos resultados son consecuentes con la evolución irreversible y progresiva de la enfermedad (1,3). En la escala que identifica la exposición hay una pequeña disminución (3 puntos). Esta circunstancia podría justificarse porque los pacientes, tras el período largo de latencia diagnóstica, al realizar el

QEESI basal ya habrían identificado algunos disruptores que les afectan y los habrían eliminado, pudiendo justificar el pequeño descenso observado.

Respecto a los resultados obtenidos mediante eN con el análisis de componentes principales de la orina de los pacientes con SQM (Figura 2), observamos una clara separación entre las muestras de orina entre pacientes control (considerados sanos) y los pacientes con SQM, cuyas muestras se agrupan en la parte superior izquierda del gráfico, lo que indica que hay características únicas en estas muestras que las hacen diferentes de las muestras de orina de pacientes control. La separación de 4 muestras de SQM en la parte derecha de la figura indica que estas muestras tienen características muy distintivas en comparación con el resto de las muestras de orina, lo que sugiere que podrían pertenecer a un subgrupo de pacientes con SQM. A falta de completar el estudio, la eN podría ayudarnos en la valoración diagnóstica, e incluso etiológica, ante la posibilidad de detectar posibles subgrupos de pacientes con SQM.

La matriz de confusión en la Figura 3 muestra que el modelo SVM entrenado para distinguir entre muestras de orina de pacientes control y pacientes con SQM tiene una alta precisión del 93,75% y una especificidad del 100%, lo que indica que el modelo es muy bueno en la detección de muestras de orina de pacientes con SQM. Por otro lado, la sensibilidad es del 83%, ya que el modelo clasificó erróneamente una muestra de orina de un paciente con SQM como control (falso negativo). Estos son datos inéditos utilizando la eN como herramienta complementaria en el diagnóstico de pacientes con SQM (Precisión = 93,75%; Sensibilidad = 83% y Especificidad = 100%), superiores en especificidad con menor sensibilidad respecto al cuestionario QEESI validado (sensibilidad = 92% y especificidad = 95%), por lo cual, podría ser una nueva exploración diagnóstica, con la ventaja de eliminar la subjetividad en la autocumplimentación del QEESI, dependiendo del momento en el que se aplique y del tipo o

etiología causante del cuadro de SQM (electromagnética, químicos, alimentario, hidrargirismo, etc.).

Finalmente, tal como hemos mostrado en la Figura 4 con el análisis de cluster de las muestras de orina de pacientes con SQM, el algoritmo K-means ha identificado 2 grupos diferentes de muestras de orina de pacientes con SQM, lo que sugiere que hay subgrupos de pacientes con SQM que pueden ser identificados utilizando análisis de cluster. Esto podría ser de utilidad para distinguir y agrupar a pacientes con distintos disruptores causantes de su SQM, identificar posibles exposiciones nocivas aún no determinadas, iniciar medidas de evitación pre-exposición, e incluso estratificar pacientes dentro de una misma causa (por ejemplo, intoxicación por Hg debido a amalgamas en período de sustitución por sellados inertes), establecer grados de gravedad o servir como herramienta de control evolutivo en estos pacientes.

8. CONCLUSIONES

El modelo SVM entrenado para distinguir entre muestras de orina de pacientes sanos-control y con SQM muestra un alto rendimiento en la clasificación de las muestras de validación (precisión del 93.75%, sensibilidad del 83% y especificidad del 100%) y sugiere que el análisis de componentes principales de la orina puede ser una herramienta útil para el diagnóstico y seguimiento de pacientes con SQM, aunque es necesario continuar con el reclutamiento programado y realizar más estudios para confirmar estos hallazgos.

La eN puede ser útil como exploración complementaria, dada su alta precisión, al cuestionario QEEI en la evaluación diagnóstica de pacientes con SQM, pudiendo eliminar el componente de subjetividad de autocumplimentación del QEEI.

La eN puede ayudar a distinguir diferentes clusters dentro de los pacientes diagnosticados de SQM y contextualizar las diferentes causas, así como estratificar la gravedad o establecer medidas de evitación pre-exposición.



BIBLIOGRAFÍA

1. Nogué Xarau S, Dueñas Laita A, Ferrer Dufol A, Fernández Solà J. Multiple chemical sensitivity. *Med Clin (Barc)*. 2011 May 28;136(15):683–7.
2. Del Casale A, Ferracuti S, Mosca A, Pomes LM, Fiaschè F, Bonanni L, et al. Multiple chemical sensitivity syndrome: A principal component analysis of symptoms. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 2;17(18):1–12.
3. Paredes Rizo ML. Sensibilidad Química Múltiple: análisis de un caso registrado en un Hospital de referencia. 2018;64(251):217–40.
4. Kreutzer R, Neutra RR, Lashuay N. Prevalence of People Reporting Sensitivities to Chemicals in a Population-based Survey. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1999;150(1). Available from: <https://academic.oup.com/aje/article/150/1/1/64216>
5. Caress SM, Steinemann AC. Prevalence of Multiple Chemical Sensitivities: A Population-Based Study in the Southwestern United States. 2004;94:746–7.
6. Hausteiner C, Bornschein S, Hansen J, Zilker T, Förstl H. Self-reported chemical sensitivity in Germany: A population-based survey. *Int J Hyg Environ Health*. 2005 Jul 20;208(4):271–8.
7. Black DW, Temple S. Idiopathic environmental intolerance (multiple chemical sensitivity) [Internet]. UpToDate. 2021 [cited 2023 Feb 5]. Available from: [#">https://www.uptodate.com/contents/idiopathic-environmental-intolerance-multiple-chemical-sensitivity?source=search_result&search=sensibilidad%20qu%C3%ADmica%20m%C3%ADltiple&selectedTitle=1~9\)#](https://www.uptodate.com/contents/idiopathic-environmental-intolerance-multiple-chemical-sensitivity?source=search_result&search=sensibilidad%20qu%C3%ADmica%20m%C3%ADltiple&selectedTitle=1~9)

8. Bell IR. Clinically relevant EEG studies and psychophysiological findings: possible neural mechanisms for multiple chemical sensitivity. 1996.
9. Yunus MB. Central Sensitivity Syndromes: A New Paradigm and Group Nosology for Fibromyalgia and Overlapping Conditions, and the Related Issue of Disease versus Illness. *Semin Arthritis Rheum*. 2008 Jun;37(6):339–52.
10. Fernandez-Solà J, Nogué Xarau S. Sensibilidad química y ambiental múltiple. 2007.
11. Nogué Xarau S, Romay MA, Martínez JMM, Clanchet JD, Prat ER, Solà JF. Sensibilidad química múltiple: diferencias epidemiológicas, clínicas y pronósticas entre la de origen laboral y la de origen no laboral. *Med Clin (Barc)*. 2010 Jun 12;135(2):52–8.
12. Palmieri B, Corazzari V, Vadala M, Vallelunga A, Morales-Medina JC, Iannitti T. The role of sensory and olfactory pathways in multiple chemical sensitivity. *Rev Environ Health*. 2021 Sep 1;36(3):319–26.
13. Azuma K, Uchiyama I, Tanigawa M, Bamba I, Azuma M, Takano H, et al. Assessment of cerebral blood flow in patients with multiple chemical sensitivity using near-infrared spectroscopy—recovery after olfactory stimulation: a case–control study. *Environ Health Prev Med*. 2015 May 18;20(3):185–94.
14. Patini R, Spagnuolo G, Guglielmi F, Staderini E, Simeone M, Camodeca A, et al. Clinical Effects of Mercury in Conservative Dentistry: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. Vol. 2020, *International Journal of Dentistry*. Hindawi Limited; 2020.
15. Kern JK, Geier DA, Bjørklund G, King PG, Homme KG, Haley BE, et al. Evidence supporting a link between dental amalgams and chronic illness, fatigue, depression, anxiety, and suicide. *Neuroendocrinology Letters* [Internet]. 2014;35(7):25617876–350714. Available from: www.nel.edu

16. McKeown-Eyssen G, Baines C, Cole DEC, Riley N, Tyndale RF, Marshall L, et al. Case-control study of genotypes in multiple chemical sensitivity: CYP2D6, NAT1, NAT2, PON1, PON2 and MTHFR. *Int J Epidemiol*. 2004 Oct;33(5):971–8.
17. Bartha L, Baumzweiger W, Buscher DS, Callender T, Dahl KA, Davidoff A, et al. Multiple Chemical Sensitivity: A 1999 Consensus. *Arch Environ Health*. 1999;54(3):147–9.
18. Grupo experto de trabajo sobre Sensibilidad Química Múltiple. Documento de consenso. *Sensibilidad Química Múltiple*. Madrid; 2011.
19. Miller CS, Prihoda TJ. The Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (EESI): a standardized approach for measuring chemical intolerances for research and clinical applications { [Internet]. 1999. Available from: <http://www.stockton-press.co.uk>
20. Nogué S, Fernández-Solá J, Rovira E, Montori E, Manuel Fernández-Huerta J, Munné P. Sensibilidad química múltiple: análisis de 52 casos. *Med Clin (Barc)*. 2007;129(3):96–9.
21. Loria-Kohen V, Marcos-Pasero H, de la Iglesia R, Aguilar-Aguilar E, Espinosa-Salinas I, Herranz J, et al. Sensibilidad química múltiple: caracterización genotípica, estado nutricional y calidad de vida de 52 pacientes. *Med Clin (Barc)*. 2017 Aug 22;149(4):141–6.
22. Visser EH, Berkhout DJC, Singh J, Vermeulen A, Ashtiani N, de Boer NK, et al. Smell—adding a new dimension to urinalysis. *Biosensors (Basel)*. 2020;10(5).
23. Jalal AH, Alam F, Roychoudhury S, Umasankar Y, Pala N, Bhansali S. Prospects and Challenges of Volatile Organic Compound Sensors in Human Healthcare. Vol. 3, *ACS Sensors*. American Chemical Society; 2018. p. 1246–63.
24. Capelli L, Taverna G, Bellini A, Eusebio L, Buffi N, Lazzeri M, et al. Application and uses of electronic noses for clinical diagnosis on urine samples: A review. Vol. 16, *Sensors (Switzerland)*. MDPI AG; 2016.

25. Oates MJ, Abu-Khalaf N, Molina-Cabrera C, Ruiz-Canales A, Ramos J, Bahder BW. Detection of lethal bronzing disease in cabbage palms (*Sabal palmetto*) using a low-cost electronic nose. *Biosensors (Basel)*. 2020 Nov 1;10(11).



ANEXO 1: QUICK ENVIRONMENTAL EXPOSURE AND SENSITIVE INVENTORY (QEESI)

1ª Escala. Exposición inhalatoria a productos químicos

Indique si alguno de los siguientes olores o exposiciones ambientales le hace sentir mal, es decir, si le provoca dolor de cabeza, dificultades para pensar, debilidad, dificultad para respirar, náuseas, mareos, etc.

Puntúe cada respuesta del 0 al 10: 0 significa que no hay ningún problema, 5 que tiene unos síntomas moderados y 10 que se siente muy mal. Conteste a todas las preguntas poniendo una cruz (X) en la columna numerada que mejor se adapte a sus sensaciones frente a estos productos

Exposición	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. Gasoil, gasolina o humos procedentes del tubo de escape de un coche autobús o de un barco.											
2. Humo del tabaco											
3. Insecticidas en sprays de uso doméstico											
4. Pasar por delante de una gasolinera.											
5. Pintura o disolventes de pinturas.											
6. Lejía otros limpiadores y desinfectantes domésticos.											
7. Perfumes y ambientadores.											
8. Alquitrán o asfalto recién puesto.											
9. Esmalte de uñas, quitaesmalte o laca para el pelo.											

10. Moqueta nueva, cortina de plástico nueva o coche nuevo.																				
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

2ª Escala. Otras intolerancias

Ahora se le pregunta por otros productos que ingiere por vía oral (alimentos o bebidas) o que contactan con su piel. Indique si alguno de ellos le hace sentir mal (dolor de cabeza, dificultades para pensar, debilidad, dificultades para respirar, náuseas, mareos, erupciones en la piel, etc.).

Puntúe cada respuesta del 0 al 10: 0 significa que no hay ningún problema, 5 que tiene unos síntomas moderados y 10 que se siente muy mal. Conteste a todas las preguntas poniendo una cruz (X) en la columna numerada que mejor se adapte a sus sensaciones frente a estos productos

Exposición	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. ¿Cómo me siento si bebo agua corriente del grifo?											
2. ¿Cómo me siento si como azúcar, pizza, comida grasa, carne, cebolla, alimentos cocinados en una barbacoa, comida muy especiada, comida con glutamato o si bebo leche?											
3. ¿Cómo me siento si no puedo comer aquella comida que me gusta mucho, o si no puedo comer?											
4. ¿Cómo me siento después de comer?											
5. ¿Cómo me siento después de tomar café, té, coca-cola o chocolate? Si hace años que no toma estos productos márkelo aquí...											
6. ¿Cómo me siento si no tomo mi cantidad habitual de café, té, coca-cola o chocolate? Si hace años que no toma estos productos márkelo aquí...											

7. ¿Cómo me siento si bebo una cerveza, un vaso de vino o una copa de cava? Si hace años que no toma estos productos márkelo aquí...																				
8. ¿Cómo me siento si mi piel contacta con el textil, las joyas, las cremas corporales o los cosméticos?																				
9. ¿Cómo me siento si tomo un antibiótico o un analgésico, o si me ponen una vacuna?																				
10. ¿Cómo me siento si me expongo al polen de los árboles, al polvo, o a la picadura de un insecto?																				

3ª Escala. Severidad de los síntomas

Las siguientes preguntas hacen referencia a los síntomas que usted viene notando en estos últimos meses.

Puntúe cada respuesta del 0 al 10: 0 significa que no hay ningún problema, 5 que tiene unos síntomas moderados y 10 que se siente muy mal. Conteste a todas las preguntas poniendo una cruz (X) en la columna numerada que mejor se adapte a sus sensaciones.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. Tengo problemas con mis músculos o mis articulaciones, como dolor, rampas, rigidez o debilidad.											
2. Los ojos me queman o están irritados. Me cuesta respirar, tengo tos, tengo mucha mucosidad o tengo infecciones respiratorias.											
3. El corazón se acelera, el ritmo de mi corazón es irregular, tengo palpitaciones o malestar en el tórax.											

4. Tengo dolor de estómago, calambres intestinales, se me mueven las tripas, se me hincha la barriga, tengo náuseas, diarreas o estreñimiento.																				
5. Tengo problemas para pensar, me cuesta concentrarme, no recuerdo las cosas, me desoriento, me cuesta tomar decisiones.																				
6. Me siento nervioso, irritable, deprimido, tengo ataques de ira, he perdido la motivación por cosas que me interesaban.																				
7. Tengo problemas de equilibrio y coordinación, las piernas se me duermen, me cuesta fijar la mirada.																				
8. Tengo dolor de cabeza, me pesa la cabeza o la cara.																				
9. Me salen erupciones en la piel, urticaria o tengo la piel muy seca.																				
10. Tengo dolor en el bajo vientre, tengo que orinar muy frecuentemente, me urge orinar. Si Ud es mujer, ¿Tiene trastornos en relación con la menstruación?																				

4ª Escala. Enmascaramiento

En la siguiente tabla, pretendemos conocer si está actualmente expuesto a una serie de productos. Marque con un círculo el NO si no está expuesto o si no sabe si está expuesto. Marque con un círculo el SI, si sabe con seguridad que está expuesto.

1. Fumo, por lo menos, una vez por semana.	No	Si
2. Bebo cerveza, vino, cava, whisky, ron, ginebra u otras bebidas alcohólicas, al menos una vez por semana.	No	Si

3. Tomo café, cortado, café con leche, té o Coca-Cola, al menos, una vez por semana.	No	Si
4. Me pongo perfume, laca para el pelo, colonia, desodorante o after shave, al menos, una vez por semana.	No	Si
5. En mi casa o en mi lugar de trabajo, se ha realizado una fumigación con insecticidas en los últimos meses.	No	Si
6. En mi casa o en mi lugar de trabajo o en otras actividades, estoy expuesto a productos químicos, humos, gases o vapores.	No	Si
7. En mi casa hay personas que fuman.	No	Si
8. Mi cocina funciona con gas natural, o gas butano o gas propano.	No	Si
9. Utilizo suavizantes para la ropa de vestir o de la cama.	No	Si
10. Tomo, al menos una vez por semana, alguna pastilla de cortisona, de algún antiinflamatorio, antidepresivo, para la ansiedad o para dormir, o alguna droga.	No	Si

5ª Escala. Impacto en las actividades de la vida diaria

Se trata ahora de ver cómo repercute en su vida diaria, la posible hipersensibilidad que tenga a algunos productos químicos o alimentos. Es decir, se trata de saber si estas hipersensibilidades están influyendo o no, en una serie de actividades cotidianas. Puntúe cada respuesta del 0 al 10: 0 significa que no hay ninguna influencia o repercusión, 5 que hay una repercusión moderada y 10 que influye mucho. Conteste a todas las preguntas poniendo una cruz (x) en la columna que mejor se adapte a sus sensaciones.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. Mi hipersensibilidad (si las tiene), han hecho modificar lo que como habitualmente.											

<p>2. Mis hipersensibilidades, han reducido mi capacidad para ir al trabajo o a la escuela. Si actualmente está de baja laboral, márkelo aquí:</p>																				
<p>3. Mis hipersensibilidades me han obligado a cambiar algunos muebles de mi casa o no comprar algunos muebles que tenía previsto o hubiera querido comprar.</p>																				
<p>4. Mis hipersensibilidades me han obligado a hacer cambios en la ropa que elijo para vestirme.</p>																				
<p>5. Mis hipersensibilidades me han hecho modificar los medios de transporte que utilizo en mis desplazamientos.</p>																				
<p>6. Mis hipersensibilidades me han hecho modificar la elección de mis productos de aseo personal.</p>																				
<p>7. Mis hipersensibilidades han reducido mi capacidad para encontrarme con otras personas en restaurantes, bares, teatros, cine, iglesia u otros lugares de reunión.</p>																				
<p>8. Mis hipersensibilidades han modificado mis hobbies o distracciones.</p>																				
<p>9. Mis hipersensibilidades influyen negativamente en las relaciones con mi familia o con mi pareja.</p>																				
<p>10. Mis hipersensibilidades influyen negativamente en mi capacidad para limpiar la casa, planchar o cortar el césped del jardín.</p>																				

En este espacio, puede añadir cualquier comentario ampliar alguna información relevante para su salud y relacionada con la exposición a productos químicos, y que no le hemos preguntado previamente:

Gracias por su colaboración

ANEXO 2: CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS (CRD) SQM.

Código paciente:	Fecha inclusión:
------------------	------------------

Paciente y sociodemográficas:

1. Criterios de inclusión: Si / No
2. Criterios de exclusión: Si / No
3. Fecha de nacimiento:
4. Sexo: Hombre / Mujer
5. Raza: Caucásica [] Negra [] Latina [] Gitana []
6. Nivel de estudios: [] Sin estudios. [] EGB/ESO [] Bachillerato/FP
[] Universitario
7. Profesión:
8. Lugar de trabajo:
9. Situación laboral actual: Activa Desempleo Baja laboral Jubilación
10. Lugar de residencia: Fijo Si / No
 Rural (< 10.000 habitantes) Urbano
11. Convivientes: No/ Pareja Pareja-hijos Hijos Padres Abuelos Compañeros/as
12. Estado civil: Soltero/a Casado/a Separado/a Viudo/a
13. Alergias: No/ Sí (Fármacos [] Alimentos [] Polen, olivo y gramíneas [] Epitelios [])
14. Alcohol: Si / No
15. Tabaquismo:
 Fumador: Años/paquete: _____
 Exfumador: Años exfumador/años/paquete: _____
 Nunca fumador:

Antropométricas:

1. Peso: _____ kg
2. Talla: _____ m

3. IMC: _____ kg/m²

Comorbilidades:

1. Hipertensión arterial: Si / No

2. Diabetes mellitus: Si / No

3. Dislipemia: Si / No

4. Fibromialgia: Si / No

5. Fatiga crónica: Si / No

6. Ansiedad: Si / No

7. Depresión: Si / No

8. Hipotiroidismo: Si / No Hipertiroidismo: Si / No

9. EPOC: Si / No

10. Asma: Si / No

11. Cardiopatía isquémica crónica: Si / No

12. Arritmias cardíacas: Si / No

13. Insuficiencia renal crónica: Si / No

14. Enfermedad celíaca: Si / No

15. Enfermedad Inflamatoria Intestinal: No / Sí CU/EC

16. Otras (texto libre): _____

17. Fármacos:

Metformina: Si No. Sulfonilureas: Si No iDPP-4: Si No

GLP1: Si No. SGLT2: Si No. Insulina: Si No

Estatinas: Si No. Ezetimiba: Si No. Fibratos: Si No. iPSK9 Si No

IECA: Si No. ARAll: Si No. Diuréticos: Si No. B-bloq: Si No

Calcioantagonistas: Si No. Alfa-bloqueantes: Si No

AINE: Si No. IBP: Si No

Antidepresivos: Sí No. Ansiolíticos: Sí No

Otros: _____

Hipersensibilidad:

1. *Química:* Sí / No

2. *Mercurio:* Sí / No

3. *Electromagnética:* Sí / No

4. *Alimentaria:* Sí / No

5. *Otros:* No / Sí (especificar, texto libre) _____

6. *Duración desde el inicio de los síntomas hasta la actualidad:* _____ meses

7. *Baja laboral:* Sí / No

a) *Si la respuesta es sí, ¿cuánto tiempo ha estado de baja?* _____ meses.

8. *Ingreso hospitalario:* Sí / No

a) *Si la respuesta es sí, ¿cuánto tiempo estuvo ingresado?* _____ días.

Visitas especialista (Nº de visitas):

1. *Consultas a Atención Primaria :* _____

2. *Consultas a Salud Mental (Psiquiatría y Psicología):* Psiquiatría _____ Psicología: _____

3. *Consultas a otros especialistas:*

Reumatología: ___ *Neurología:* ___ *Digestivo* ___ *Neumología* ___ *MIN* ___

Otros (especificar y Nº): _____

QEESI: A cumplimentar con el QEESI que rellene el paciente en cada visita

1. *Exposición inhalatoria:* _____ (0-100)

2. *Exposición no inhalatoria:* _____ (0-100)

3. *Gravedad de los síntomas:* _____ (0-100)

4. Identificación de la exposición: _____ (0-10)

5. Impacto de la hipersensibilidad sobre las actividades de la vida diaria: _____ (0-100)

Laboratorio:

1. Hg en orina de 24 h (pg/ml):

2. Hg en sangre (pg/ml):

Tratamiento:

1. Dieta de evitación: Si / No

2. Dieta ecológica: Si / No

3. Medidas de adaptación laboral: Si / No

4. Suplementos de vitaminas o antioxidantes: Si / No

5. Traslado de domicilio: Si / No

6. Uso de mascarilla: Si / No

7. Desensibilización: Si / No

8. Antibiótico: Si / No

9. Extracción de amalgamas: Si / No

10. Quelantes: Si / No

Especificar quelante usado:

Resultado final:

1. Fallecimiento durante el estudio: Si / No

b) Causa de mortalidad: _____

2. Autopercepción (respecto hace 1 año) : Empeoramiento Igual Mejoría.

3. Deterioro:

Ninguno Laboral Familiar Social Personal Físico Emocional

Análisis de Compuestos Orgánicos Volátiles mediante NE:

(Datos recogidos y volcados automáticamente en la Excel específica)

