

Intolerancia Ambiental Idiopática: realidad científica actual.

Barcelona, 26 de enero de 2023

Emilio Salgado García

Unidad de Toxicología Clínica

Área de Urgencias

Hospital Clínic Barcelona



El ponente afirma no tener ningún conflicto de intereses en relación al tema a continuación expuesto...

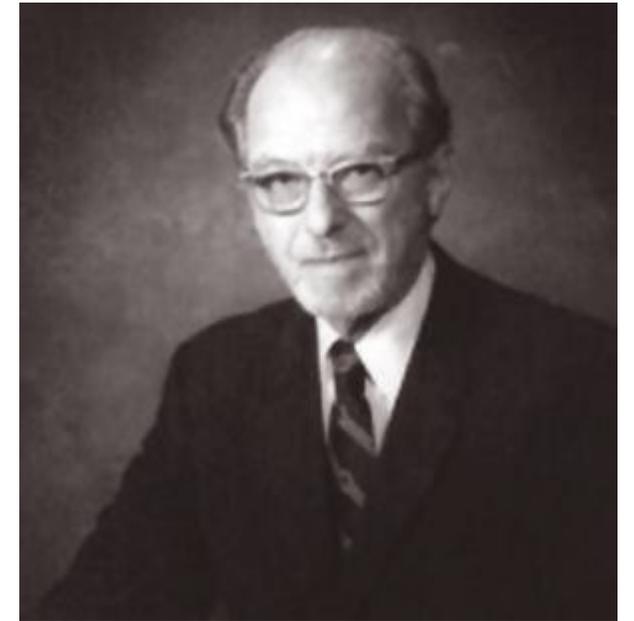
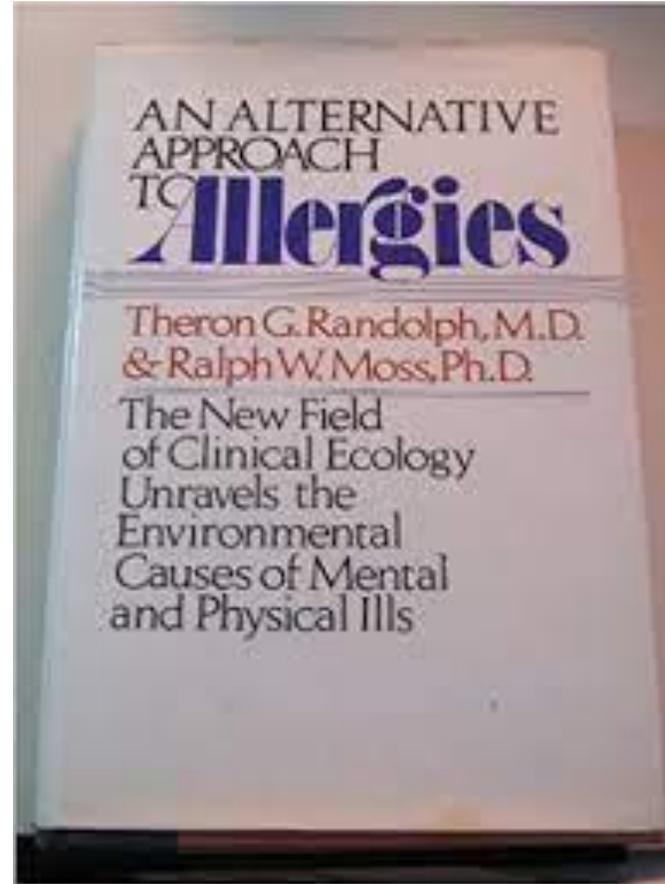
Índice

1. Un poco de historia.
2. El problema “conceptual”.
3. El problema de la definición de “caso”.
4. Epidemiología.
5. Síntomas.
6. Teorías etiológicas.
7. Diagnóstico diferencial.
8. Manejo clínico.
9. Limitaciones.
10. Puntos clave.



1.Un poco de historia

- 50's.
- *Theron G. Randolph.*
- Alergología. *Northwestern University (Evanston, Illinois).*
- “Ecología Clínica”, “Medicina ambiental”...
- Expulsión...
- 300 artículos y 4 libros...



Theron G. Randolph (1906-1995)

Un poco de historia

- 80's.
- *Mark Cullen (1987). Yale University (New Haven, Connecticut).*
- “Sensibilidad Química Múltiple”.
- Primeros estudios epidemiológicos.
- Definición, caso.

MULTIPLE CHEMICAL SENSITIVITIES: Development of Public Policy in the Face of Scientific Uncertainty

By Mark R. Cullen, M.D.

The Numbers Story

Although there are no data available from population surveys, the syndrome of Multiple Chemical Sensitivity (MCS) in its full-blown clinical form is probably uncommon. For example, among more than 2,700 patients treated at Yale's Occupational and Environmental Medicine Clinics since 1986, only 49, or 1.8 percent, had MCS. Of course, it is likely that this figure represents only a fraction of Connecticut cases — many less severe cases or misclassified ones must exist. But MCS remains an unusual syndrome among the millions exposed regularly to chemical irritants and intoxicants.

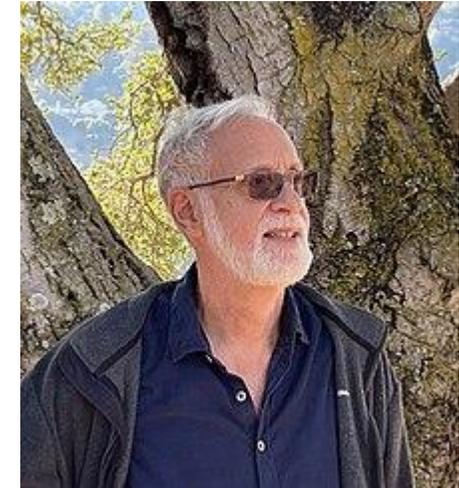
— M.R.C.

THE BELIEF THAT SOME PEOPLE MIGHT BE exquisitely sensitive to chemicals in air, water and food is not new. Early allergists proffered this idea during the 1950s and case descriptions date back probably to antiquity. (1-3) However, it was not until the last decade, when public concern about chemicals and other toxic exposures skyrocketed, that this problem of apparent intolerance to chemicals in very low doses has begun to be taken quite seriously. As our society has begun to control exposures to chemicals to reduce scientifically established risks for morbid and fatal diseases, the special problems of the “sensitive” portion of the population have challenged the concept and basis for defining “safe” limits for exposure. There has been the perception, too, that a larger number of people are experiencing symptoms attributed to low-level chemical exposures than was previously imagined. (4)

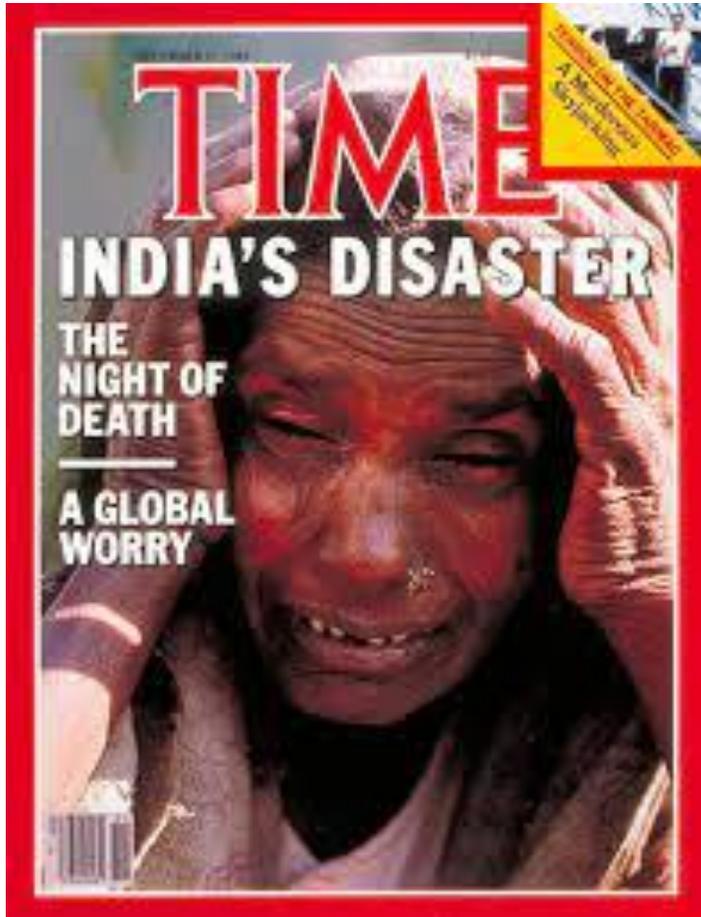
Early in the post-regulatory era, attention to this issue was limited to a small sub-group of medical practitioners who called themselves clinical ecologists. Applying a theoretical framework adapted from the earlier work of clinical allergists such as Randolph and others (5, 6), these practitioners subscribed to the view that a wide range of clinical maladies was caused by an accumulation of chemical agents in air, water, food and medications. Not only patients who had complaints

directly referable to chemical exposures but also many others with ill-defined constitutional, respiratory, gastrointestinal and musculo-skeletal problems were treated using novel diagnostic and therapeutic techniques which involved isolation from contact with any man-made chemicals while attempting to enhance the patient's tolerance to those to which exposure would be inevitable in our society. Calling the illness “Environmental Illness” or “20th Century Disease,” these practitioners at once endeared themselves to a faithful patient population which had failed to get satisfaction from more traditional practitioners and at the same time inspired the wrath of the community of allergists and immunologists and other mainstream groups who were skeptical of the theory and methods of ecology practice. (7) But in any event, the numbers of both patients and clinical ecologists remained relatively small; most physicians were entirely unaware of the clinical problem involved or the medical practices at issue.

In the 1980s, however, three inter-related phenomena occurred which brought the problem of chemically sensitive people “out of the closet.” First, for uncertain reasons, the number of recognized “cases” started to grow, enhancing the likelihood that medical practitioners of every description would start seeing these patients in their practices. Second, as a response to the larger societal interest in chemically induced disease and occupational



Mark Cullen



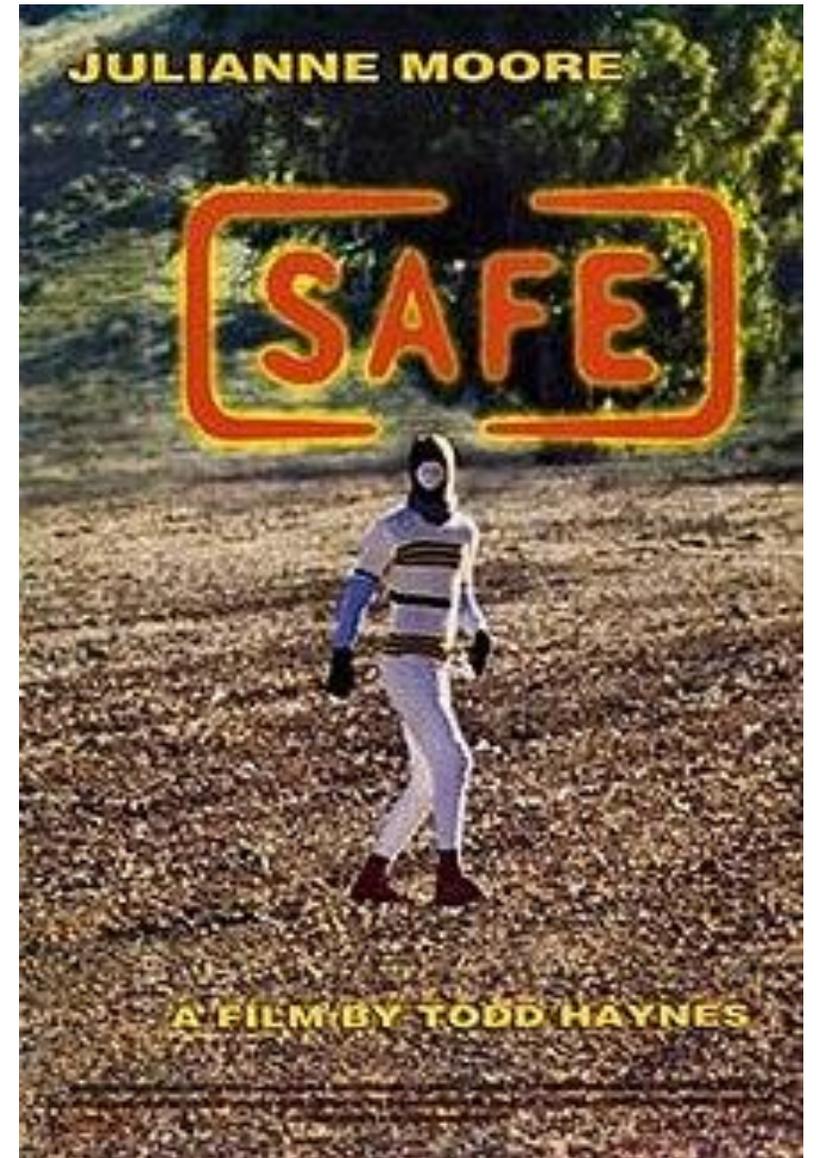
Bhopal(India). 1984



l Guerra del Golfo (1990-91)



Nueva York. 11 septiembre 2001



Safe (1995). Todd Haynes.



World Health Organization

¿¿¿¿Alergia ambiental????

(1996)
“Intolerancia Ambiental Idiopática”



¿¿¿¿Química????

¿QUÉ SON LAS ENFERMEDADES AMBIENTALES?

Se trata de enfermedades crónicas, degenerativas, inflamatorias y de hipersensibilidad. Algunas de ellas son: fibromialgia, fatiga crónica, algunas enfermedades autoinmunes como esclerosis múltiple y ELA, celiaquía, dermatitis atópica, enfermedades del espectro autista, enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer o Parkinson, cáncer y sensibilidad química. Esta última es la punta del iceberg de una situación de hipersensibilidad extrema evidente.





Cátedra Extraordinaria Patología y Medio Ambiente



El 29 de marzo de 2017 tuvo lugar la **firma del acuerdo entre la Fundación Alborada y la Universidad Complutense de Madrid para la creación de la Cátedra Extraordinaria Patología y Medio Ambiente** bajo la codirección de Adela Pelayo, Directora del Departamento de Anatomía Patológica de la UCM, y de Pilar Muñoz-Calero, Presidenta de la Fundación Alborada.

Su objetivo es contribuir a un mejor conocimiento de las enfermedades relacionadas con factores ambientales causados o susceptibles de ser modificados por la acción del hombre. Dicha finalidad se alcanzará a través de la **investigación**, la **formación de profesionales** del área de la salud y la **divulgación a la sociedad** en general para conseguir una reducción en la incidencia de estas patologías por medio de la prevención y de las técnicas de diagnóstico y tratamiento más adecuadas.

La primera actividad llevada a cabo por la Cátedra Patología y Medio Ambiente fue el **IX Congreso Internacional de Medicina Ambiental**, celebrado en la propia Facultad de Medicina de la UCM en junio de 2017 y que fue inaugurado por el Rector de dicha universidad, Carlos Andradás, y el Decano de la Facultad de Medicina, José Luis Álvarez-Sala.



2. El problema “conceptual”

- OMS (1996).
- “Enfermedad” vs. “Síndrome” vs. **Trastorno**.
- CIE-10. No incluido como enfermedad.
- ¿Síndrome?
- Sparks (2000): "*un **trastorno** adquirido con síntomas recurrentes múltiples, relacionado con múltiples factores ambientales tolerados por la mayor parte de las personas y que no se explica por ningún trastorno médico o psiquiátrico*".
- *Trastorno **subjetivo** caracterizado por episodios polisintomáticos inespecíficos, que se atribuyen a la exposición a bajas concentraciones de agentes químicos, físicos o biológicos, no explicables por otra enfermedad.*

Criterios de Cullen (1987)

- Trastorno **adquirido** tras una documentada exposición ambiental, daño o enfermedad.
- Los síntomas incluyen **más de un órgano** o sistema.
- Los síntomas reaparecen o disminuyen en respuesta a un **estímulo** predecible.
- Los síntomas son provocados por **químicos** de diversas clases estructurales y diferentes mecanismos toxicológicos.
- Los síntomas son provocados por **exposiciones** demostrables.
- Las exposiciones que provocan los síntomas son generalmente **inferiores al 1%** de los umbrales límite establecidos.
- **Ninguna prueba** de función orgánica habitual puede explicar los síntomas.

Criterios de Bartha (1999)

- **Condición** crónica;
- los síntomas son **reproducibles**;
- en respuesta a una exposición **baja**;
- se relaciona con **multitud** de sustancias químicas;
- los síntomas mejoran cuando **cesa** la exposición;
- afecta a **múltiples** órganos y sistemas.

3. El problema de la definición de “caso”.

- No existen **evidencias físicas** ni **marcadores biológicos** objetivos.
- Encuestas.
- Miller (1999). Cuestionario **QEESI**: “*Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory*”.
 1. Exposición inhalatoria a productos químicos (0-100).
 2. Exposición no-inhalatoria a productos químicos. (0-100).
 3. Gravedad de los síntomas (0-100).
 4. Identificación de exposición a productos químicos (0-10).
 5. Impacto de las hipersensibilidades en la vida diaria (0-100).
- Problema: **sesgos**.

4. Epidemiología

- Sociedades industrializadas “occidentales”.
- Disparidad de datos: diagnóstico médico vs. autodiagnóstico.
- Alemania: estudio poblacional: 0,5% vs. 9% ^(a).
- **Mujeres** > hombres (Hospital Clínic: 10%).
- Edad: 40s. Inicio de síntomas antes del diagnóstico: variable.
- Casados.
- Clase media-baja. Nivel de estudios: medio.

(a) Hausteiner C, Bornschein S, Hansen J, et al. Self-reported chemical sensitivity in Germany: a population-based survey. Int J Hyg Environ Health 2005; 208:271.

Authors	Year	Population	Estimated Prevalence (%)	Sample Size	Age (Yrs)	% Male	Medical Diagnosis or Self-Report *
Park and Knudson [115]	2007	Canada: National pop	2.4	643	12 to >65	28	Medical
Berg et al. [116]	2008	Denmark	27	4242	18-69	46	Self-report
Fitzgerald [117]	2008	Australia: South Aust.	0.9	4009	18-75+	23	Self-report *
Caress and Steinemann [118]	2009	US: National Sample	11.6	1057	<20 to >50	35.4	Self-report
Steinemann [95]	2019	US; National Sample	12.8	1137	18-65	58	Medical
Steinemann [95]	2019	Australia: Nat'l Sample	6.5	1098	18-65	48	Medical
Steinemann [95]	2019	England: Nat'l Sample	6.6	1100	18-65	59	Medical
Steinemann [95]	2019	Sweden: Nat'l Sample	3.6	1100	18-65	60	Medical
Petersen et al. [119]	2020	Danish: Nat'l Sample	0.9	1590	44-63	41	Medical
<p>* Based on question of whether a medical doctor has told them they have MCS or related disorders. ** Not available.</p>							

5. Síntomas.

- Difusos, ambiguos e inespecíficos.
- *Hausteiner C, et al (2003): 295 pacientes → 252 síntomas diferentes...*

Hausteiner C, Bornschein S, Bickel H, et al. Psychiatric morbidity and low self-attentiveness in patients with environmental illness. J Nerv Ment Dis 2003; 191:50.

Artículo especial

Sensibilidad química múltiple

Med Clin (Barc). 2011;136(15):683–687

Síntomas agrupados por órganos o sistemas que con mayor frecuencia y en combinaciones diversas presentan los pacientes con sensibilidad química múltiple en determinados ambientes

Otorrinolaringológicos	Sensación de obstrucción o irritación nasal, rinorrea, picor y mucosidad en la garganta, sequedad bucal, disfonía, disgeusia, odinofagia
Sistema nervioso central	Ansiedad, angustia, cefalea, inestabilidad, desorientación, pérdida de memoria, dificultad para la concentración, embotamiento
Respiratorio	Sensación de cierre glótico, disnea, tos seca
Gastrointestinal	Náuseas, vómitos, distensión y dolor abdominal
Cardiovascular	Palpitaciones, dolor torácico
Ocular	Irritación y sequedad ocular
Otros	Mal estado general, fatiga, debilidad, distermia

Symptom group	Frequency (%)			<i>p</i>
	Total sMCS		Non-sMCS	
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

Eis D, Helm D, Mühlinghaus T, et al. The German Multicentre Study on Multiple Chemical Sensitivity (MCS). *Int J Hyg Environ Health* 2008; 211:658.

Principales intolerancias quimicoambientales referidas con mayor frecuencia y en combinaciones diversas por pacientes con sensibilidad química múltiple

Tipo de agente químico intolerado	Porcentaje
Productos de limpieza del hogar (lejía, detergentes, limpiacristales, limpie superficies, friegasuelos, suavizantes, amoníaco, sulfumán, zotal, betún y otros)	89,5
Productos de cosmética e higiene personal (colonias, perfumes, desodorantes, cremas corporales, jabón, gel de baño, champús, cosméticos, lacas y otros)	88,6
En espacios interiores (grandes superficies o supermercados, aire acondicionado, ambientadores, humo de velas, incienso, tinta de periódicos o revistas, sprays de cualquier tipo y otros)	87,3
En la vía pública (gasolina/gasoil, humo de los tubos de escape, alquitrán, asfalto y otros)	63,6
Disolventes y pinturas (acetona, aguarrás, barnices, pinturas, pegamentos y disolventes en general)	50,0
Humos (tabaco, barbacoas, brasas, fritos, fuegos artificiales, incendios y otros)	42,4

TABLA 3. Grados de gravedad. Clasificación SANOXA del Hospital Clínico de Barcelona

Grado I Síntomas tolerables. Es más que un incremento de la percepción fisiológica que una verdadera enfermedad

Puntuación en la escala 1o 3 del QESSI > 40 puntos

Grado II Síntomas leves; no precisa mascarilla ni ha tenido que realizar un cambio de domicilio por ese motivo

Puntuación en la escala 1 y 3 del QESSI > 40 puntos

Grado III Síntomas moderados; usa mascarilla de forma esporádica o ha cambiado de domicilio por ese motivo

Puntuación en la escala 1 y 3 del QESSI > 40 puntos

Puntuación en la escala 4 del QESSI < 6 puntos

Grado IV Gran invalidez. Síntomas ante múltiples productos que le alteran gravemente la salud; precisa mascarilla de forma casi continua y ha cambiado de domicilio por ese motivo. Vive aislado en su domicilio

Puntuación en la escala 1 y 3 del QESSI > 40 puntos

Puntuación en la escala 4 del QESSI < 4 puntos

Se admiten clasificaciones intermedias (I-II, II-III, III-IV).

Si el paciente es fumador o pinta (acuarelas, óleos), se debe restar un grado a la clasificación.



Dr. Santiago Nogué Xarau

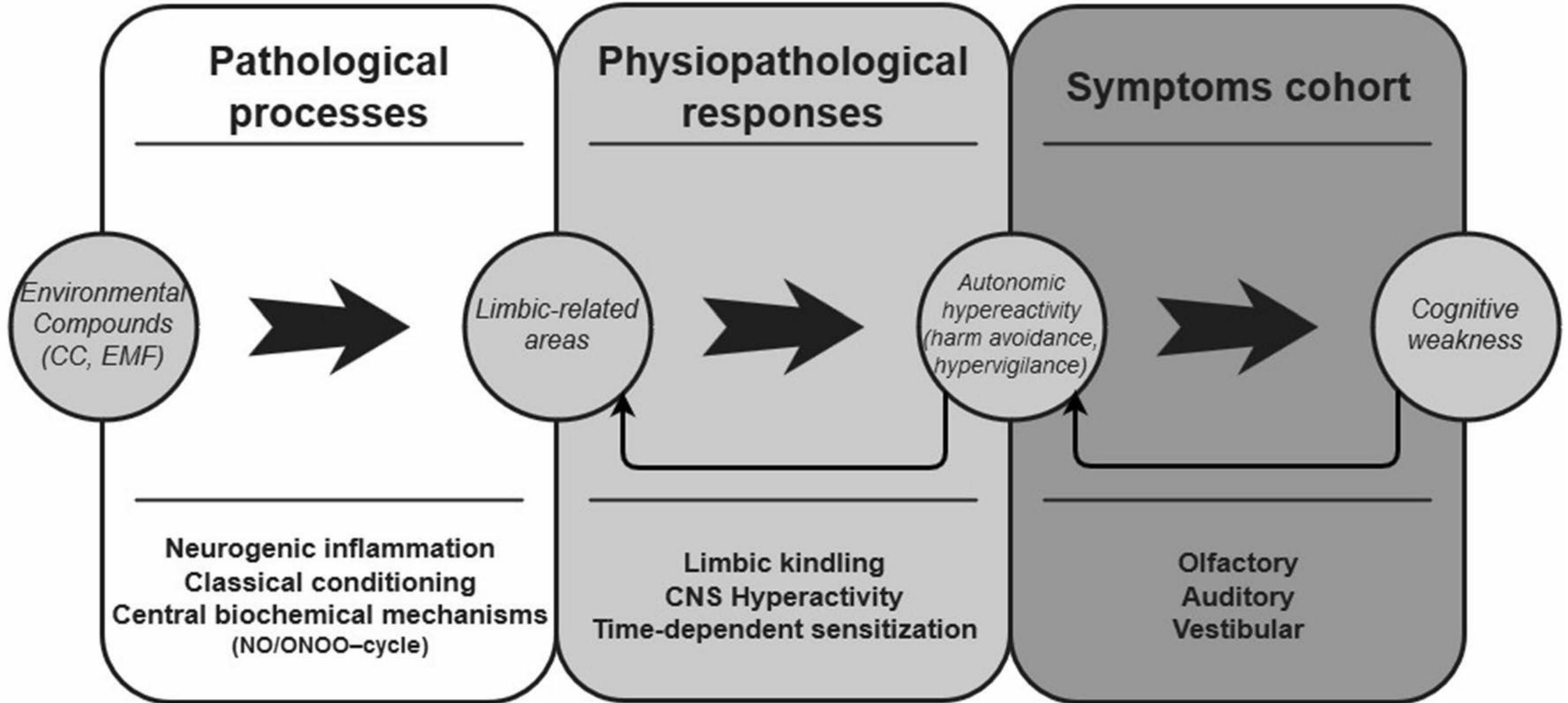
6. Teorías etiopatogénicas



Teorías biológicas

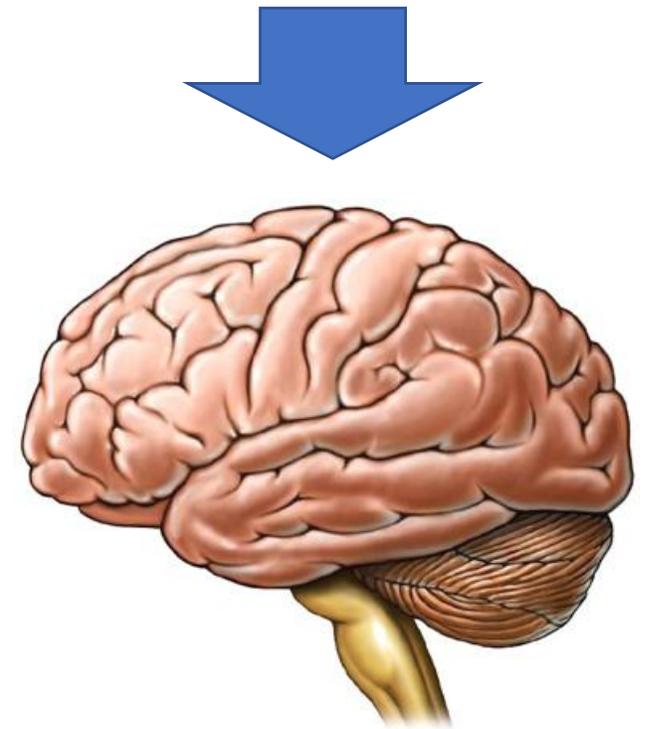
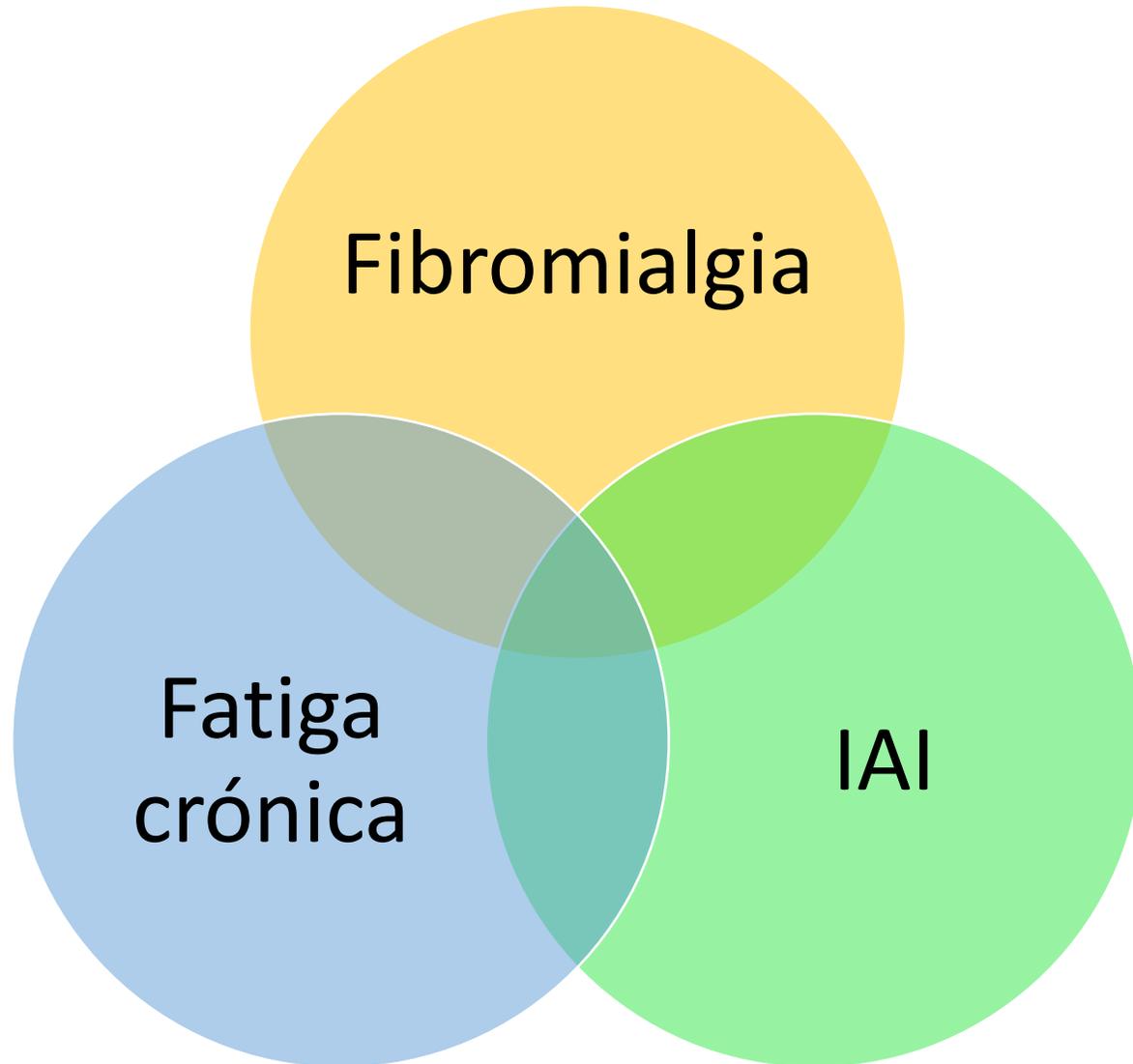
- Inflamación neurogénica.
- Disfunción del sistema límbico.
- Sensibilización neural e hiperrespuesta.
- *Disregulación sistema inmunitario.*
- *Hipótesis del estrés oxidativo.*
- *Teorías genéticas.*
- **Problemas:** sesgo de selección, reproducibilidad, aleatorización, “ciego”, sin evidencias en estudios poblacionales.

Physiopathological model of processes leading to sensorial inflow disorders in Multiple Chemical Sensitivity



Viziano A, Micarelli A, Pasquantonio G, Della-Morte D, Alessandrini M. *Perspectives on multisensory perception disruption in idiopathic environmental intolerance: a systematic review*. Int Arch Occup Environ Health. 2018 Nov;91(8):923-935.

Hipótesis de la “sensibilización central”



Sistema nervioso autónomo

Review

Multiple Chemical Sensitivity

Gesualdo M. Zucco ^{1,*} and Richard L. Doty ²

In the future, more research is needed to accurately establish the specific chemicals responsible for MCS symptoms, as well as their relative potencies, and to better differentiate between psychological and organic causes via paradigms such as the one described by Zucco, Militello and Doty [8]. As noted by Rossi and Pitidis [9], carefully controlled longitudinal exposure studies are sorely needed to define offending agents and identify persons with difficulties in bioaccumulation and detoxification.

Teorías psicogénicas

- Estudios poblacionales, enmascarados, observacionales.
- Relación con trastornos somatomorfos, trastornos del ánimo, de la ansiedad y estrés post-traumático.
- **Críticas:** *secundarios* al trastorno.

The German Multicentre Study on Multiple Chemical Sensitivity (MCS)

Dieter Eis^{a,e,*}, Dieter Helm^a, Tilman Mühlhous^{a,e}, Norbert Birkner^a, Anne Dietel^{a,e},
Thomas Eikmann^g, Uwe Gieler^h, Caroline Herr^g, Michael Lacour^f,
Dennis Nowakⁱ, Francisco Pedrosa Gil^j, Klaus Podoll^c, Bertold Renner^k,
Gerhard Andreas Wiesmüller^b, Margitta Worm^{d,e}

- Estudio multicéntrico prospectivo observacional (2000-2003).
- 291 casos y controles (excluidos < 18 años).
- Conclusiones: **no se hallaron evidencias** de una causa orgánica-toxicológica.
- Evidencias de una explicación psiquiátrica en el **70%** de los casos.

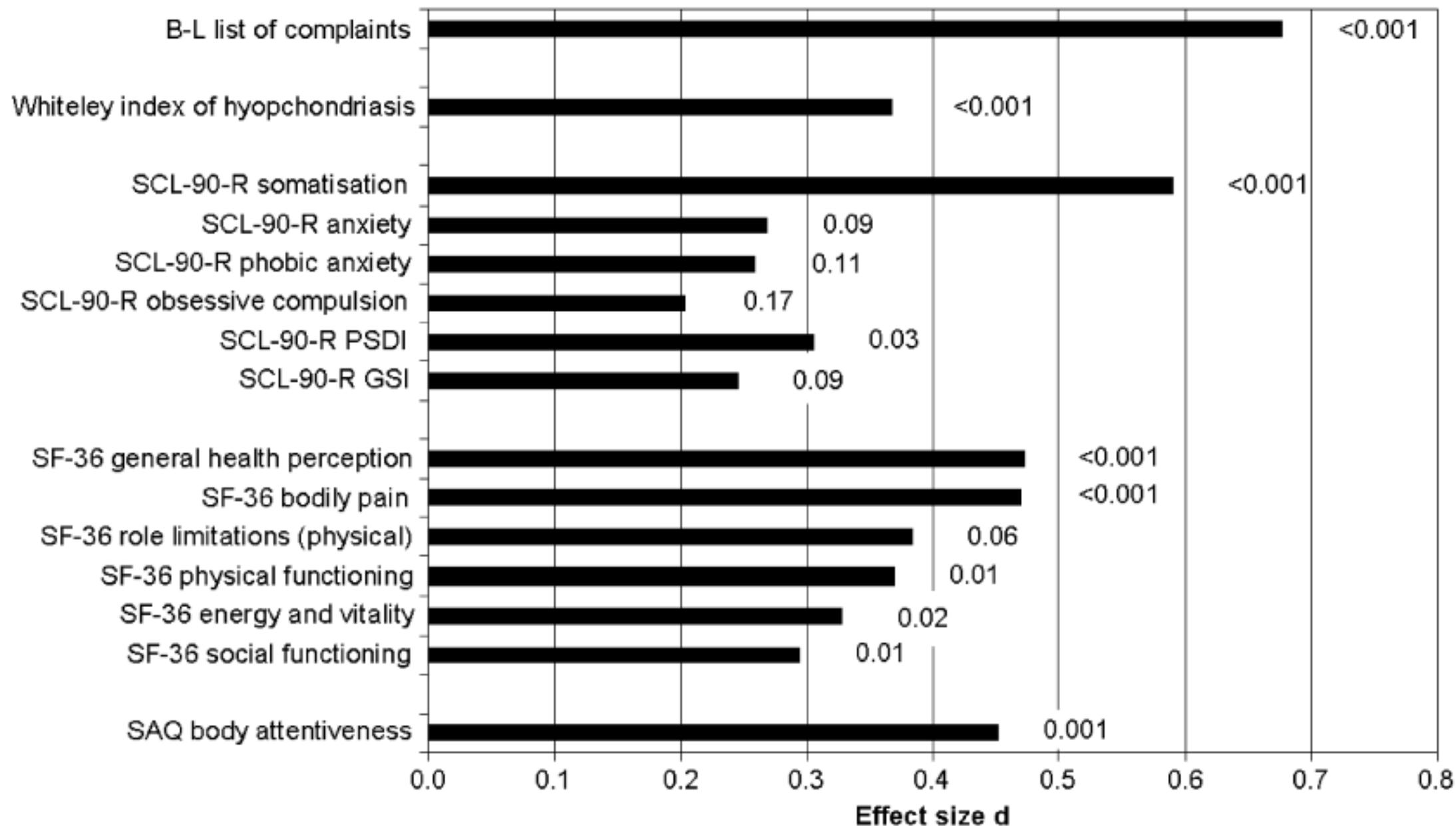


Fig. 3. Scales of the psychometric tests with at least a weak effect size ($d \geq 0.2$) showing stronger impairment of the fIMCS positive patients compared to fIMCS negative patients (p -values inserted).

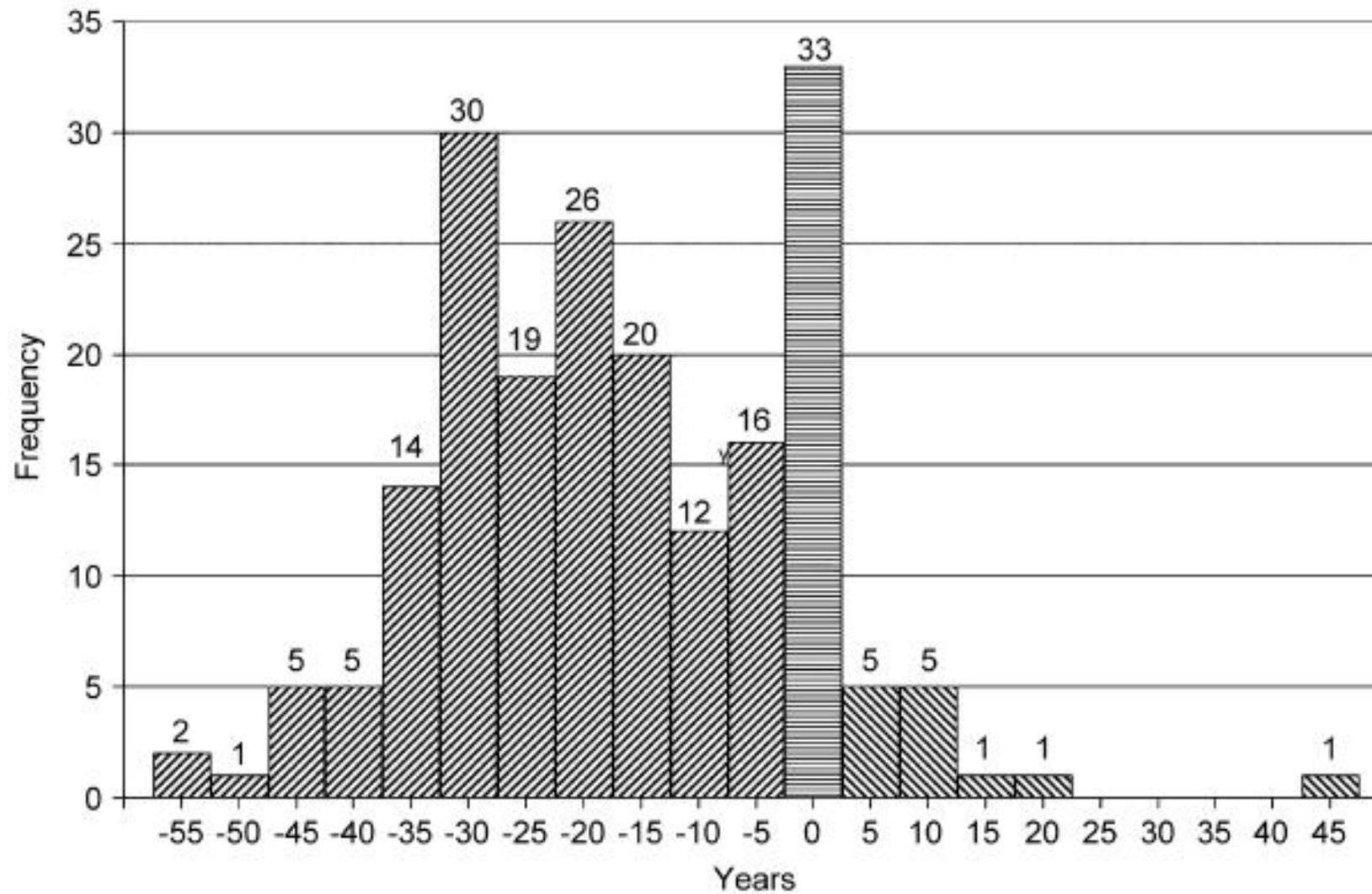


Fig. 6. Temporal difference between the onset of the environmentally related disorders and the mental disorders; negative numbers (abscissa): onset of the mental disorder prior to that of the environmentally related disorder.

n = 20 vs 17

Table 2. Reactions: target criterion

	TP	FP	TN	FN	sum
reactions of controls % (n)	44.1 (45)	43.1 (44)	6.9 (7)	5.9 (6)	100 (102)
reactions of patients % (n)	44.1 (52)	42.4 (50)	7.6 (9)	5.9 (7)	100 (118)

TP = true positive, FP = false positive, TN = true negative, FN = false negative.

Table 3. Reactions: self rating

	TP	FP	TN	FN	sum
answers of controls % (n)	15.7 (16)	16.7 (17)	33.3 (34)	34.3 (35)	100 (102)
answers of patients % (n)	28.2 (33)	23.9 (28)	25.6 (30)	22.2 (26)	100 (117)

TP = true positive, FP = false positive, TN = true negative, FN = false negative.

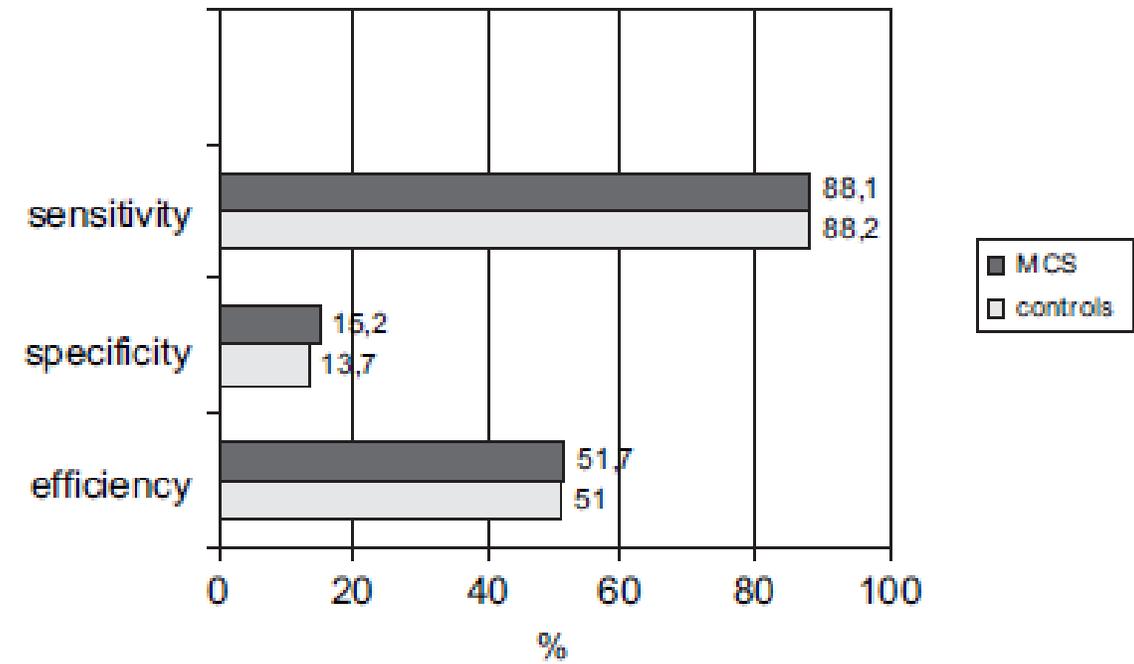


Fig. 1. Sensitivity, specificity and efficiency of the responses according to target criterion (criterion 1, 2, or 3 fulfilled) in patients with MCS and controls.



7. Diagnóstico diferencial.

- El diagnóstico de la IAI es de **exclusión**.
- Urticaria crónica idiopática, dermatitis de contacto...
- Síndromes de hiperrespuesta laríngea.
- Rinitis intrínseca, hiperreactividad bronquial inespecífica, *RADS*.
- Enfermedades inflamatorias intestinales, celiaquía.
- Esclerosis múltiple.

Table 1. Chronic Inducible Urticaria Syndromes.				
Syndrome	Provoking Factors	Recommended Challenge Procedure	Confirmatory Result	Comments
Aquagenic urticaria	Hot or cold water	Water compress at 35°C applied to skin of upper body for 30 min	Urticaria (perifollicular wheals 1–3 mm in diameter) at challenge site	Very rare, heterogeneous; pathogenesis not well understood
Cholinergic urticaria	Rise in core body temperature (e.g., from hot bath or shower, sweating, exercise, emotion)	Methacholine intradermal challenge (low sensitivity); partial immersion in hot water (42°C)	Appearance of “satellite wheal”; provocation of “punctate” wheals, 1–3 mm in diameter, with or without large flares	Common; may provoke generalized mediator release and serious reaction; selected cases may warrant epinephrine prescription
Dermatographia	Rubbing or scratching	Stroking of skin with firm object (e.g., tongue blade)	Wheal at site of stroking within 1–3 min	Most common chronic inducible urticaria syndrome
Delayed pressure urticaria	Pressure or trauma (e.g., from belt or bra)	7-kg weight hung over shoulder for 10 or 15 min	Area of angioedema 2–12 hr later (peak, 4–6.5 hr)	Tends to be antihistamine-resistant; chronic spontaneous urticaria also present in many cases
Vibratory urticaria	Vibrating device (e.g., drills or musical instrument)	Vortex mixer applied to forearm for 4 min	Area of angioedema sharply demarcated from unaffected skin	Rare; management entails avoidance of provocative stimuli
Cold urticaria	Cold objects, cold wind, lakes or pools	Cold provocation testing (e.g., ice cubes or ice pack) on forearm for 5 min	Urticaria at challenge site during rewarming	Risk of generalized reaction with aquatic sports or cold-weather activities; selected cases may warrant epinephrine prescription
Solar urticaria	Sunlight	Phototesting with specific wavelengths of ultraviolet (A or B) or visible light	Urticaria at challenge site	Urticaria affects sun-exposed skin; severity is based on intensity or duration of exposure
Exercise-induced urticaria	Exertional activity	Exercise (treadmill) challenge	Symptoms (e.g., pruritus, urticaria, angioedema) reflecting systemic mediator release	Injectable epinephrine prescription indicated; exertional activity should be undertaken with a cell phone and a “buddy”

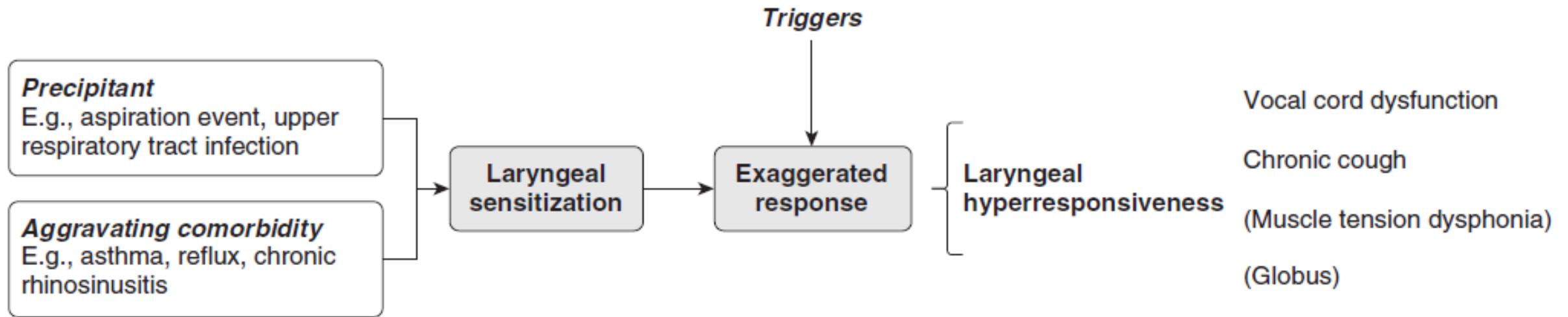


Figure 2. Schematic outlining the proposed relationship between etiological factors, hypersensitivity, triggers, and hyperreactivity.

Table. Selected recent updates in work-related asthma

Factors	Recent updates
Causes	New chemical causes of sensitizer-induced OA ⁵⁻⁸ include 3-(Bromomethyl)-2-chloro-4-(methylsulfonyl)- benzoic acid in a chemical factory producing this, ⁵ tafenoquine in the pharmaceutical industry ⁷ and triclosan in a cleaning product. ⁸
Genetic factors	Ongoing genetic studies in OA from diisocyanates show associations but these are not sufficient to be implemented for screening of workers. ⁵⁹⁻⁶¹
Changing prevalence	Review of work-related asthma patients in a tertiary clinic over a 15-year period showed a reduction in numbers of both OA and WEA but an increase over time in the proportion attributed to cleaning products. ¹³
Delays to diagnosis	Patients' fear of job loss and perceived inability to find a solution may contribute to delays in diagnosis ²⁴ while physicians often fail to ask asthmatics for a history of possible work-related symptoms. ^{25,26}
Investigations	Sensitivity of methacholine challenge for occupational asthma is highest with recent exposure, and may increase further with the addition of induced sputum and exhaled nitric oxide as diagnostic tools. ^{36,37,40}
Specialized clinics	Addition of an occupational hygienist and return to work specialist ^{45,46} can be useful in better identifying possible causative agents, and in facilitating future work.
Outcome	Health care utilization is reduced for WEA and OA after diagnosis and management ⁵⁰ but there are significant socio-economic impacts even with compensation support. ⁵²
Treatment	Omalizumab may have benefit in treating severe OA in patients with persistent symptoms despite maximum conventional therapy. ^{55,56}

OA, occupational asthma; WEA, work-exacerbated asthma.

Medicina del Trabajo Neumología Alergología ORL Atención Primaria

SOSPECHA CLÍNICA IAI

Diagnóstico diferencial

Síntomas ORL

Síntomas respiratorios

Síntomas cutáneos

Síntomas digestivos

Síntomas neurológicos

Síndromes de hiper-respuesta laríngea

Rinitis vasomotora
Hiperreactividad bronquial inespecífica

Urticaria-angioedema crónico

EII
Celiaquía

EM

ESTUDIOS NORMALES

Cuestionarios QEESI y Nijmegen



Psiquiatría

PSICOLOGÍA

Medicina Interna

8. Manejo clínico

- **No existe** ningún tratamiento específico.
- Valoración individual.
- Evitar la **confrontación**.
- Evitar la **iatrogenia**.
- Enfoque psicológico **cognitivo-conductual**.
- Trastorno **crónico**, de curso estable, con agudizaciones puntuales.
- No afecta a los años de vida, pero sí su calidad.

8. Manejo clínico

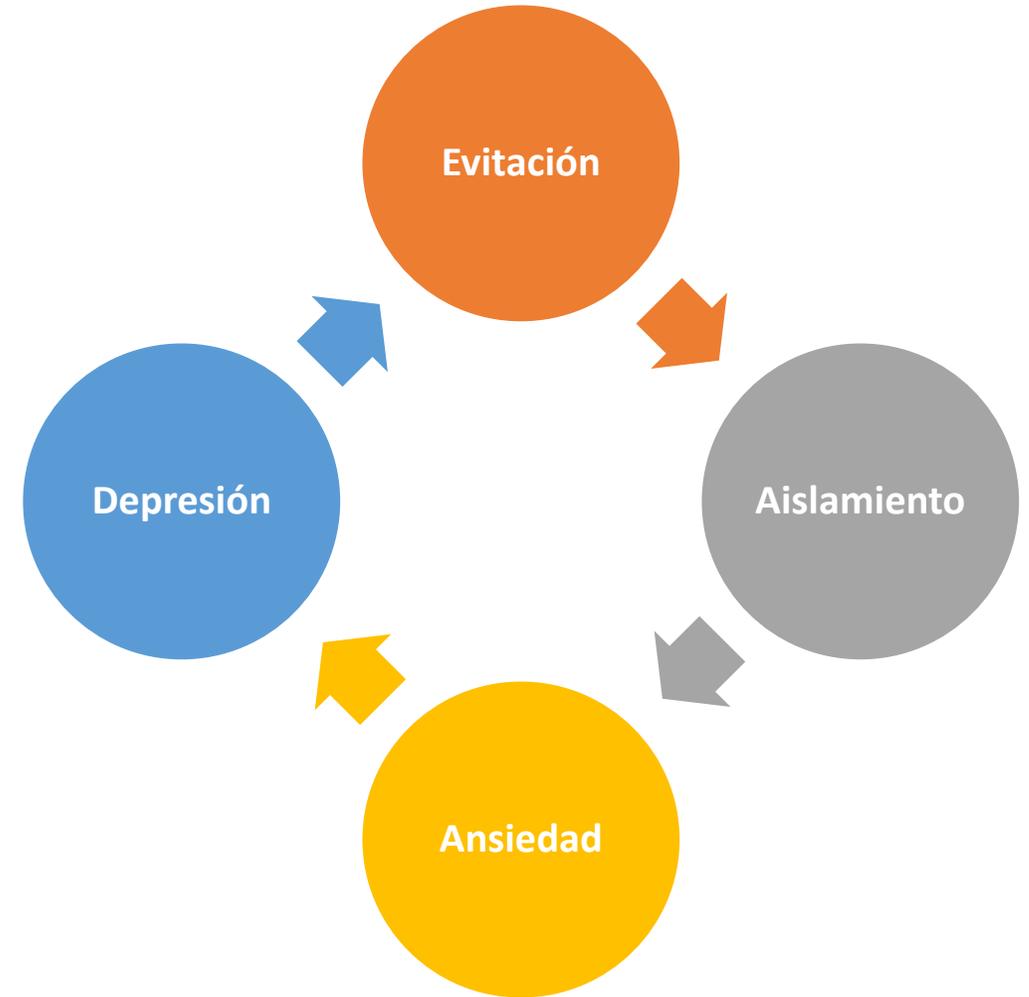
- Evitar términos como “simulación” o “psicopatía”.
- **Gran sufrimiento.**
- Ganar la **confianza** del paciente.
- Hacer entender la naturaleza de su trastorno, con las evidencias **científicas** actuales.
- Seguimiento de los progresos.
- Tratamiento ansiedad y depresión.



The Nightmare. John Henry Fuseli (1781)

Evitar la iatrogenia

- No estigmatizar.
- El aislamiento lleva a **mayores aislamientos**.
- El aislamiento desencadena una mayor morbilidad psíquica.
- Objetivo: **reinserción** en una vida lo más activa posible, con las limitaciones derivadas del trastorno.



9. Limitaciones

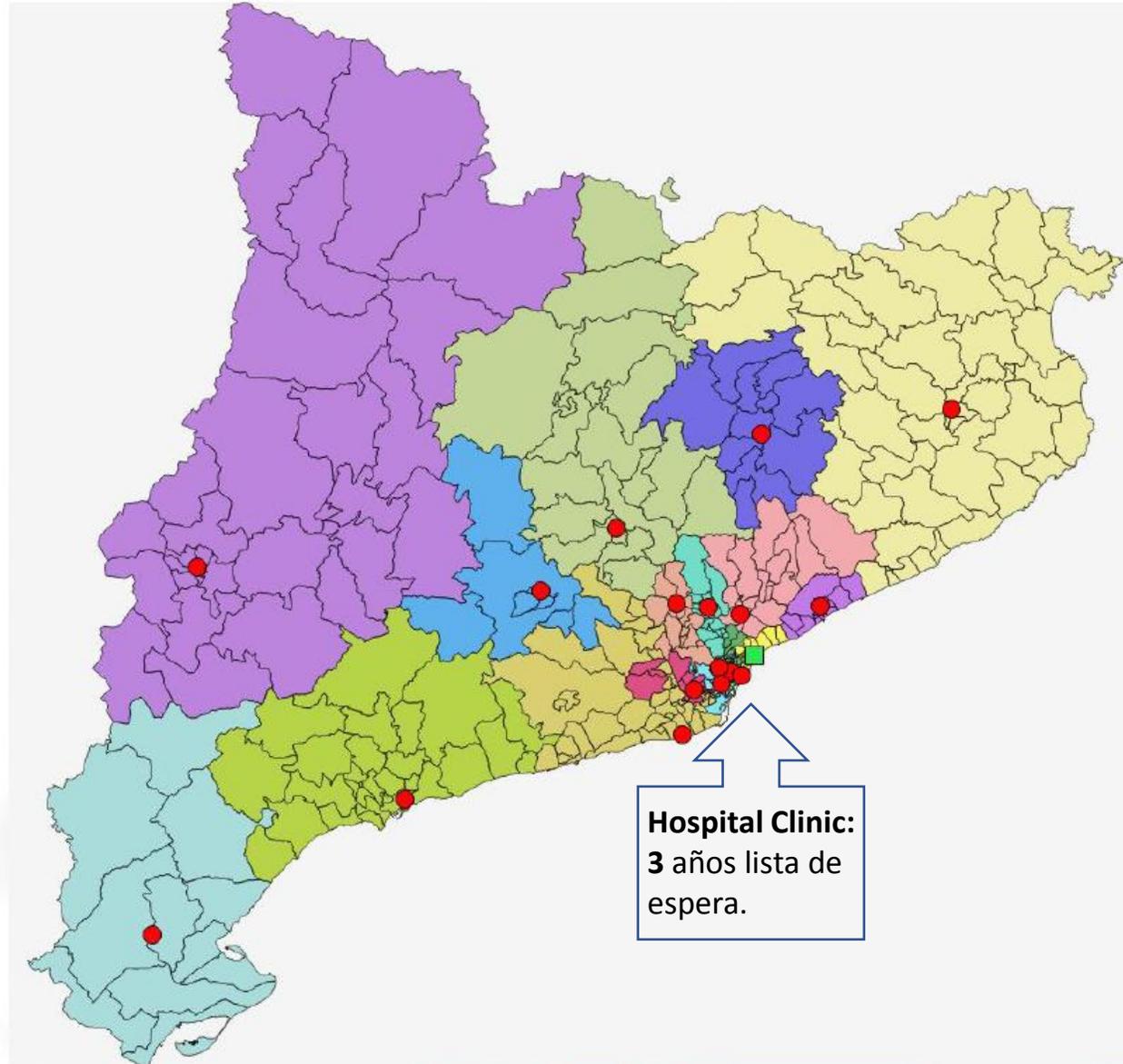


Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Pla d'atenció a les persones afectades per les síndromes de sensibilització central

Departament de Salut, 26 de maig de 2017

● Unitat d'expertesa territorial (UET)



10.Puntos clave:

- Trastorno ***subjetivo*** y de clínica polimorfa, atribuido a la exposición a productos químicos y otros agentes físicos ambientales.
- Limitación social, familiar y laboral.
- Sin evidencias sólidas de una causa orgánica.
- Ausencia de pruebas diagnósticas objetivas. Diagnóstico de **exclusión**.
- Necesidad de ***identificación precoz*** de los casos.
- **Evitar la confrontación, la estigmatización y la iatrogenia.**
- Intervención precoz **psicológica**.
- Necesidad de una red sanitaria adecuada de atención.

