



## SINDROME TOXICO. AÑOS DESPUES

P. Martín Escribano y M. J. Díaz de Atauri

Hospital 12 de Octubre. Madrid.

El síndrome del aceite tóxico (SAT) supuso en su día un importante e imprevisto reto médico, dirigido fundamentalmente en dos sentidos: su manejo epidemiológico y asistencial, y, en segundo lugar, su estudio patogénico y terapéutico. Siete años después de su comienzo, se puede considerar este fenómeno con perspectiva suficiente como para analizar pasado, presente y formular hipótesis sobre su futuro.

Desde el primer punto de vista, el SAT evidenció importantes carencias epidemiológicas en nuestra sanidad, aunque pudo ofrecer un adecuado soporte asistencial; la repercusión social de esta epidemia requirió una muy importante atención administrativa que aportó suficiente infraestructura, como la red hospitalaria y la inmediata creación de unidades de seguimiento además de la constitución del Plan Nacional para el Síndrome Tóxico; así se aseguró la atención continuada de los pacientes y también la colaboración necesaria de entidades como la Organización Mundial de la Salud que creó un comité «ad hoc», o individual, mediante concursos de trabajos de investigación en múltiples convocatorias.

La situación de este aspecto en el momento actual podría resumirse en: desaparición del Plan Nacional, reconversión de las Unidades de Seguimiento en Centros de Salud, paso de la asistencia a estas unidades y a las otras de asistencia primaria, y traslado de las responsabilidades de la investigación al Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social; quedan algunas unidades asistenciales aún, con carácter monográfico, aunque la tendencia es a la absorción por las correspondientes unidades de cada especialidad.

El segundo gran reto de este síndrome fue el puramente médico y sobre todo el de la investigación patogénica. Se presentó como una enfermedad aguda pulmonar, con un primer diagnóstico tentativo de neumonía epidémica y posteriormente fueron añadiéndose manifestaciones multisistémicas. Este carácter monográfico inicial hizo que la atención médica se polarizara inicialmente a ésta y después a otras especialidades, haciendo que el síndrome fuera mayoritariamente estudiado desde perspectivas particulares y no tanto, como quizás debiera haber sido, de una forma integradora a través de la medicina interna; este enfoque, en parte, fue corregido con la creación de una Comisión Clínica centralizada que organizó y

coordinó toda la información parcial que iba apareciendo. Al año de comienzo del SAT se efectuó un Simposio Nacional, con la puesta al día de toda la información presente en ese momento<sup>1</sup> y posteriormente se han emitido diversos informes globales<sup>2-4</sup>.

También fue parcelar la investigación patogénica realizada por clínicos y por investigadores puros. Sucesivas reuniones de comités nacionales e internacionales, consiguieron recopilar y ordenar todos los datos, coordinar toda la información y orientar las investigaciones futuras. En el momento actual, el conjunto de todos estos estudios parece bastante homogéneo y regular, aunque prevalece, en nuestra opinión de forma excesiva, el carácter parcelar antes citado.

Epidemiológicamente se ha demostrado una muy fuerte correlación entre la enfermedad y la ingestión de aceite adulterado<sup>5-8</sup>; no se ha podido determinar el específico agente causante y se considera a las anilinas y anilidas como marcadores del aceite tóxico más que el propio agente, dada su baja concentración en él, y la diferencia entre el cuadro clínico observado y el característico de su toxicidad específica<sup>8</sup>. No se ha podido reproducir el síndrome en el animal de experimentación por múltiples causas: diversidad de las muestras de aceite empleadas, retraso en la investigación que les ha hecho perder su carácter tóxico, o no elección del animal idóneo para la experiencia<sup>9</sup>.

Los datos disponibles tampoco permiten establecer una teoría patogénica definitivamente clara; se han invocado las siguientes hipótesis<sup>6,10-35</sup>:

1. Acción directa del tóxico o de sus metabolitos<sup>2,5</sup>.
2. Diferente metabolización del tóxico en el hígado<sup>10,11</sup>.
3. Dependencia de la relación dosis efecto<sup>6,8</sup>.
4. Liberación de los radicales libres por interacción de los componentes tóxicos<sup>12,13</sup>.
5. Inactivación por el tóxico de sistemas enzimáticos protectores, particulares, sólo presentes en los vasos pulmonares<sup>14</sup>.
6. Vasculitis generalizada, en pulmón<sup>3</sup>, hígado<sup>15</sup>, sistema nervioso central<sup>16</sup>, esófago<sup>17</sup>, piel<sup>18</sup>, glándulas exocrinas<sup>3</sup> y tejido adiposo<sup>19</sup>.
7. Vasoconstricción mediada por prostaglandinas<sup>20</sup>.



8. Fenómenos tromboembólicos inducidos por los radicales libres<sup>21,22</sup>.

9. Inmunorreacción sugerida por eosinofilia<sup>14</sup>, elevación de IgE<sup>23</sup>, frecuencia de anticuerpos organoespecíficos<sup>24</sup>, anticuerpos específicos a oleonilidas<sup>14</sup> o contra colágeno<sup>25</sup> e infiltrados mononucleares<sup>3</sup>.

10. Aumento de la inmunorreactividad de las células endoteliales que favorecen la presencia de las lesiones plexiformes vistas en los vasos pulmonares<sup>26,27</sup>.

11. Diferente susceptibilidad individual, basada en datos epidemiológicos<sup>6,11</sup> o sugerida por datos como el aumento de HLA DR3/DR4 en el desarrollo de la fase crónica de la enfermedad<sup>28</sup>.

12. Producción de fibrosis, de causa multifactorial<sup>29</sup>.

12.1. Isquemia mantenida por vasculitis más vasoconstricción<sup>30,31</sup>.

12.2. Generación de interleukinas y linfoquinas por los monocitos y resto de las células inflamatorias<sup>32</sup>.

12.3. Generación de activadores de los fibroblastos por eosinófilos<sup>33-35</sup>.

Desde el punto de vista puramente médico asistencial, el SAT se ha desarrollado como una nueva enfermedad multisistémica. Hay mucha información de lo que ha sido el SAT en sus fases agudas, subaguda y crónica<sup>1,36</sup>; hay menos información de lo que el síndrome representa actualmente<sup>37,38</sup> y sólo hay indicios para vislumbrar alguna perspectiva futura.

El síndrome fue inicialmente descrito en su fase aguda como neumopatía y dermatopatía agudas<sup>2,36</sup>, y en la subaguda y crónica con las fases de tromboembolismo, neuropatía, afectación digestiva, musculoesquelética, síndrome seco, psicopatía, hepatopatía, etc.<sup>15-18,35</sup>. Fue eficaz el tratamiento sintomático, corticoides, anticoagulantes, asistencia ventilatoria, pero ninguno de los múltiples tratamientos planteados sobre una supuesta base patogénica ha demostrado su utilidad, vitamina E, superoxidodismutasa, d-penicilamina, gangliósidos, vasodilatadores pulmonares, etc.

A los cuatro años de comienzo del síndrome hicimos un estudio epidemiológico<sup>38</sup> sobre una muestra de 437 pacientes procedentes de una población aleatoriamente elegida entre los afectados de la zona sur de Madrid; se pudieron completar los datos en el 87 % de los casos, por lo que consideramos la información representativa de la población sur de Madrid; aún sin mayores criterios estadísticos, podría considerarse que esta población no parece ser diferente de la observada en otras zonas donde se recogieron casos de SAT.

En esta encuesta sólo un pequeño porcentaje de los pacientes, 4 %, afirmó encontrarse bien, sin síntomas o signos referibles al síndrome; por el contrario, la gran mayoría manifestó ser portadora de molestias que afectaban a varios órganos, por este orden de prevalencia: respiratorio 89 %, neurológico 66 %, osteoarticular 39 %, psiquiátrico 22 %, hepático 21 %, síndrome esclerodermiforme 20 %, síndrome seco 7 %, síndrome de Raynaud 7 % y tromboembolismo pulmonar 1 %.

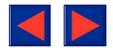
Desde entonces la situación se ha considerado estable<sup>4</sup> y actualmente, a los siete años del comienzo del SAT, es la siguiente:

En relación al aparato respiratorio, se mantiene un porcentaje desconocido, pero aparentemente alto, de pacientes que mantienen disnea de esfuerzo y alteraciones funcionales relevantes, como restricción espirométrica, hipoxemia y severo descenso de la capacidad de difusión alveolocapilar. Se ha seguido durante estos años, una serie de, al menos, 500 pacientes con alteración espirométrica y del factor de transparencia que aumentan asintóticamente sus valores, pero que aún los mantienen muy lejos de la normalidad; no se han detectado manifestaciones radiológicas anormales sugerentes de algún tipo de infiltrado intersticial, pero algunos pacientes han mostrado a pesar de ello, valores muy bajos de distensibilidad pulmonar con aumento del coeficiente de retracción elástico. Aunque lenta, la tendencia general es hacia la mejoría paulatina, pero algunos pacientes individuales han observado un empeoramiento progresivo, no achacable a otras causas.

La patología más alarmante, desde nuestro punto de vista, es la del desarrollo de hipertensión pulmonar que puede ser del 1,2 % de la población afectada<sup>41</sup>. Inicialmente, el carácter de agresión pulmonar fue absolutamente predominante sobre los demás y su base patológica fue de una vasculitis no necrotizante generalizada y obliterativa<sup>3</sup>, por la que muchos pacientes fallecieron en la etapa inicial. Desde entonces, la aparición de nuevos casos de hipertensión pulmonar ha sido constante, siendo a veces de la máxima severidad y conduciendo al exitus<sup>27</sup>; la correlación entre el factor de transferencia y la hipertensión pulmonar es muy clara: todos los pacientes con hipertensión arterial pulmonar tenían el citado factor descendido, aunque sin correlación entre el grado de severidad de ambos parámetros<sup>41</sup>, y en algunos pacientes con este defecto, pero sin signos clínicos, electrocardiográficos y ecocardiográficos de hipertensión, se ha demostrado ésta hemodinámicamente, durante el esfuerzo (Gómez Sánchez MA et al. Comunicación personal).

Con el mismo grupo de pacientes citado anteriormente se hizo una encuesta sobre patología digestiva: sólo el 14,8 no referían molestias digestivas ni presentaban alteraciones en la bioquímica hepática; la prevalencia de estas alteraciones bioquímicas fue del 25 %, siendo significativamente mayor en varones. Existe un importante trastorno motor esofágico que se interpreta patogénicamente como una neuropatía visceral, con denervación a nivel del cuerpo esofágico<sup>27</sup>.

No parece haber incidencia de nuevos casos de patología neurológica ni nuevas formas clínicas, considerándose residual<sup>40</sup> de la neuropatía mixta, que explicó la miopatía y las alteraciones sensitivas. Estas manifestaciones permanecen severas en un porcentaje inferior al 1 % de los afectados, moderada en un 10 % y leve, con molestias exclusivamente subjetivas en un porcentaje difícil de precisar pero que puede suponer la mitad de la población afecta.



Aunque en un tercio de los pacientes afectos hay patología osteoarticular, sólo por debajo del 2 % de los afectados hay afectación severa; lo mismo parece suceder con los síndromes seco y de Raynaud. Menos de una quinta parte de los afectados permanecen con secuelas, en su mayor parte leves, de la patología esclerodermiforme original. Del quince al 20 % de los afectados hace tratamiento psicoterápico. No parece haber patología ginecológica ni alteraciones metabólicas y la patología pediátrica no es cualitativamente diferente de la del adulto<sup>4</sup>.

Para considerar las posibles perspectivas de los pacientes del síndrome, a corto o largo plazo, no hay suficientes precedentes conocidos; la patología producida por la ingestión de aminorex es quizás la más próxima; la incidencia de hipertensión pulmonar, que aumentó con los casos de estos pacientes, volvió a sus tasas habituales, al retirar el medicamento del mercado<sup>43</sup>. Tampoco el repaso de la influencia de factores similares en la etiología de enfermedades respiratorias, arroja luz clarificadora sobre las perspectivas futuras.

Sobre la base de los datos actualmente disponibles, y en relación al futuro de la patología respiratoria, se puede considerar lo siguiente: desde el punto de vista neumológico parece que se mantiene un factor de transferencia bajo y una incidencia baja, pero constante de hipertensión pulmonar; es por tanto de temer, que esta tendencia se siga manifestando, o que incluso se manifieste como factor pronóstico desfavorable en otras enfermedades más prevalentes como la obstrucción crónica al flujo aéreo. Las alteraciones observadas en la distensibilidad pulmonar parecen sugerir una patología intersticial que hasta ahora no se ha manifestado radiológicamente; no obstante, la gran agresividad inicial del agente causante y la ausencia de datos a lo largo de un período ya suficientemente largo de tiempo, lo hacen menos probable. Es totalmente imprevisible la influencia que este síndrome pueda tener en la génesis de neoplasias.

Dada la aún alta prevalencia, aunque sea baja en sus formas más severas, la ausencia de tratamientos más adecuados y las perspectivas de incidencia de nuevas patologías, debe mantenerse una vigilancia epidemiológica sobre los afectados en las siguientes líneas:

1. Asistencia médica a los pacientes sintomáticos.
2. Vigilancia clínica y funcional a los pacientes de alto riesgo en alguno de sus aspectos, fundamentalmente respiratorio y digestivo.
3. Estudios longitudinales a los pacientes más afectados y con seguimiento desde el comienzo.
4. Estudios crosccionales de la población afecta en su día, cada cinco años.

Para todo ello, además de la infraestructura asistencial, se deberían mantener algunas unidades monográficas de seguimiento de estos pacientes a largo plazo.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Ministerio de Sanidad y Consumo. Simposio Nacional del Síndrome Tóxico. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1982.

2. Rodríguez Noriega A, Gómez Reino JJ, López Encuentra A, Martín Escribano P, Solís Herruzo JA, Valle Jiménez. Toxic epidemic syndrome. Spain 1981. *Lancet* 1982; ii:697-702.
3. Martínez Tello FJ, Navas Palacios JJ, Ricoy JR, Gil Martín R, Conde Zurita JM, Colina Ruiz Delgado F, Téllez I, Cabello A, Madero García S. Pathology of a new toxic syndrome caused by ingestion of adulterated oil in Spain. *Virchows Arch (Pathol Anat)* 1982; 397:261-285.
4. Instituto Nacional de la Salud. Programa de salud para el Síndrome tóxico en Atención primaria. Ministerio de Sanidad y Consumo. Julio 1986; Madrid.
5. Tabuenca JM. Toxic-allergic syndrome caused by ingestion of rapeseed oil denaturated with aniline. *Lancet* 1981; ii:567-568.
6. Rigau Pérez JG, Pérez Alvarez L, Dueñas Castro S et al. Epidemiologic investigation of an oil associated pneumonia paralytic eosinophilic syndrome in Spain. *Am J Epidemiol* 1984; 119:250-260.
7. Cañas R, Kilbourne EM. Oil ingestion and the toxic oil syndrome: results of a survey of residents of the Orcasur neighbourhood in Madrid, Spain. *Inter J Epidemiol* 1987; 16:3-6.
8. Kilbourne EM, Bernert JT, Posada de la Paz M, Hill RH, Abaitua Borda I, Kilbourne BW, Zack MM. Toxic-Epidemiologic Study Group. Chemical correlates of pathogenicity of oils related to the toxic oil syndrome epidemic in Spain. *Am J Epidemiol* 1988; 127:1210-1227.
9. Kimbrough RD. Animal studies with spanish cooking oil and fatty acid anilides at the Center for Disease Control. *Who. Toxic rapeseed oil. ICP/RCE 905*; 54:1983.
10. Kupfer A, Preisig R. Inherited defects of hepatic drug metabolism. *Semin Liver Dis* 1983; 3:341-354.
11. Chaplin S. Genetically determined differences in susceptibility to adverse drug reactions. *Adv Drug Reac Ac Pois Rev* 1984; 4:211-236.
12. Del Maestro RF. An approach to free radicals in medicine and biology. *Acta Physiol Scand* 1980; 492:153-168.
13. Valle Gutiérrez FJ, Rodríguez Noriega A, López Encuentra A, Gómez Reino J, Martín Escribano P, Solís Herruzo JA. Radicales libres (RL): Hipótesis patogénica explicatoria del síndrome tóxico. Simposio Nacional Síndrome Tóxico. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1982.
14. Ryan US, Ryan JW. Cell biology of pulmonary endothelium. *Circulation* 1984; 70 (suppl) 3:77-82.
15. Díaz de Rojas F, Castro García M, Abaitua Borda I, Posada de la Paz M, Tabuenca Oliver JM. Hepatic injury in the toxic oil syndrome. *Hepatology* 1985; 5:166-169.
16. Ricoy JR, Cabello A, Rodríguez J, Téllez I. Neuropathological studies in the toxic oil syndrome related to adulterated oil in Spain. *Brain* 1983; 106:817-835.
17. Vidal Ruiz V, Ramis Pedromingo M, Díaz de Auri MJ. Prevalencia de clínica digestiva en las fases crónica del síndrome del aceite tóxico. *Gastroenterol y Hepatol* 1987; 10:11-15.
18. Mateo IM, Izquierdo M, Fernández Dopico MP, Navas J, Cabello A, Gómez Reino JJ. Toxic epidemic syndrome: Musculoskeletal manifestations: *J Rheumatol* 1984; 11:333-338.
19. Casals C, García Barreno P, Muncio AM. Lipogenesis in liver, lung and adipose tissue of rats fed with oleoanilides. *Biochem J* 1983; 112:339-344.
20. Weir EK, Grover RF. The role of endogeneous prostaglandins in the pulmonary circulation. *Anesthesiology* 1978; 48:201-212.
21. Levile PH, Sladdin DG, Kinsky NI. Superoxide, xantine oxidase and platelets. *Throm Heamost* 1981; 45:290-293.
22. Demopoulos HB, Flamm ES, Pietronigro DD, Seligman HL. The free radical pathology and the microcirculation in the major central system disorders. *Acta Physiol Scand* 1980; 492 (suppl):91-119.
23. Lahoz C, Tricas L, Vela C, Lauzurica P, Gurbindo C, García R. Hyper IgE, eosinophilia and immunological hyperreactivity due to ingestion of adulterated rapeseed oil (toxic oil syndrome) *Eur J Respir Dis* 1983; 64 (suppl) 12:415-418.
24. Gutiérrez G, Gaspar L, Muro R, Kreisler M, Ferriz P. Autoimmunity in patients with spanish toxic oil syndrome. *Lancet* 1983; i:644.
25. Pereira RS, Black CM, Arnaiz Villena A, Vicario JL, Gómez Reino JJ. Collagen antibodies in toxic oil syndrome. *Lancet* 1985; i:273.
26. Fischman AP. Plexiform lesions. *Pathol Microbiol (Basel)*



1975; 43:242.

27. Gómez Sánchez MA, Mestre de Juan MJ, Gómez Pajuelo C, López JI, Díaz de Atauri MJ, Martínez Tello FJ. Pulmonary hypertension due to toxic oil syndrome: a clinicopathological study. *Chest* (en prensa).

28. Vicario JL, Serrano Ríos M, San Andrés F, Arnaiz Villena A. HLA DR3/DR4 increase in chronic stage of spanish oil disease. *Lancet* 1982; i:276.

29. Castor CW, Ritchie JC, Williams CH Jr, Scot ME, Whitney SL, Myers SL, Sloan TB, Anderson BE. Connective tissue activation. XIV Composition and actions of a human platelet autacoid mediator. *Arthrit and Rheum* 1979; 22:260-272.

30. Campbell PM, LeRoy EC. Pathogenesis of systemic sclerosis: a vascular hypothesis. *Semin in Arthrit and Rheum* 1975; 4:351-368.

31. Voelkel N, Reeves JT. Primary pulmonary hypertension. En: Moser KM ed. *Pulmonary vascular disease*. New York, Marcel Dekker 1979; 573-628.

32. Postlethwaite AE, Lachman LB, Kang AH. Induction of fibroblast proliferation by interleukin 1 derived from human monocytic leukemia cells. *Arthritis and Rheum* 1984; 27:995-1001.

33. Wyler DJ. Eosinophils contain fibroblast stimulating factor. *Clinical Research* 1981; 29:379 A.

34. Harley JB. Clinical manifestations of patients with hypereosinophilic syndrome. En: Fauci AS, Moderator: *Clinical, Pathophysiologic and therapeutic considerations*. *Ann Intern Med* 1982; 97:78-92.

35. Posada M, Alonso JM, Castro M, Díaz de Rojas F, Abaitua I, Tabuenca JM. Toxic oil syndrome, scleroderma and eosinophilic fasciitis. *Arthrit and Rheum* 1984; 27:1200.

36. López Encuentra A, Díaz Atauri MJ, Domínguez Lozano MJ, Martín Escribano P. *Patología pulmonar. Simposio Nacional Síndrome Tóxico*. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1982.

37. Martín Escribano P, Fernández Sánchez-Alarcos JM, Domínguez Lozano MJ, Díaz de Atauri MJ, Barbosa Ayúcar C, Cantalapiedra A, López Encuentra A. Exploration fonctionelle pulmonaire aux differentes stades du syndrome du a l'huile toxique. *Bull Europ Physiopathol Respir* 1984; 20:307-312.

38. Díaz de Atauri MJ, Martín Escribano P, Gómez Sánchez MA. Persistencia de alteraciones funcionales respiratorias en pacientes con síndrome del aceite tóxico. *Arch Bronconeumol* 1987; 23 (suppl):61.

39. Oteo LA, de la Cruz JL, Picher J, Martín LM, Sueiro A. Aspectos morfológicos del síndrome tóxico español. *Med Clin (Barcelona)* 1982; 79:1-8.

40. Del Ser Quijano T, Esteban García A, Martínez Martín P, Morales Otal MA, Pondal Sordo M, Pérez Vergara P, Portera Sánchez A. Evolución de la afectación neuromuscular en el síndrome del aceite tóxico. *Med Clin (Barc)* 1986; 87:231-236.

41. Gómez Sánchez MA. Estudio clínico, hemodinámico y anatomopatológico de la hipertensión arterial pulmonar severa por síndrome del aceite tóxico. Tesis Doctoral. Universidad Complutense, Madrid, 1988.

42. Fonseca Capdevila E, Soto Melo J, Contreras Rubio F, Maza León P, Miranda Fontés M. Manifestaciones cutáneas del síndrome tóxico por aceite adulterado. *Simposio Nacional Síndrome Tóxico*. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1982.

43. Rivier JL, Jaeger M, Reymond CL, Desbailletes P. Hypertension arterielle pulmonaire primitive et anorexigene. *Arch Mal Coeur* 1972; 65:787-796.