

Información General del Proyecto

Nombre del Proyecto	<i>SOLVENTES ORGÁNICOS FACTOR DE RIESGO PARA ENFERMEDADES AUTOINMUNES: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA Y META-ANÁLISIS</i>	
Grupo(s) de Investigación	<i>Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA)</i>	
Línea de Investigación	<i>Factores ambientales en el desarrollo de enfermedades autoinmunes</i>	
Descriptores / palabras claves	<i>Factores ambientales, solventes orgánicos, enfermedades autoinmunes, revisión sistemática, meta-análisis</i>	
Investigador principal (nombre completo y apellidos)	<i>Carolina Barragán-Martínez</i>	
Contacto	Dirección	<i>Carrera 24 # 63C-69</i>
	Teléfono	<i>6499650</i>
	Celular	<i>3102926391</i>
	Correo electrónico	<i>(Institucional y privado) caritobarragan@gmail.com barragan.carolina@urosario.edu.co</i>
Coinvestigadores (nombre completo y apellidos)	<i>Adriana Rojas-Villarraga Gladis Montoya-Ortiz Juan-Manuel Anaya Cabrera</i>	
Clasificación del área científica o disciplinar	<i>Inmunología, Reumatología y medicina medio-ambiental</i>	
Sector de aplicación	<i>Medicina</i>	

**SOLVENTES ORGÁNICOS FACTOR DE RIESGO PARA ENFERMEDADES
AUTOINMUNES: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA Y META-
ANÁLISIS**

Organic Solvents and Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis

CAROLINA BARRAGÁN MARTÍNEZ
Médico y Cirujano Universidad Militar Nueva Granada

TRABAJO DE GRADO
Presentado como requisito para optar al título de
ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA

Director
JUAN MANUEL ANAYA. MD, PhD

Co-Director
ADRIANA ROJAS VILLARRAGA. MD

Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario - Universidad CES
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Especialización en Epidemiología
Bogotá
Enero del 2014

AUTOR

Carolina Barragán Martínez. Médico cirujano, Universidad Militar Nueva Granada. Asistente de investigación- Coordinadora de la línea de Enfermedades Neurológicas Autoinmunes y Factores Ambientales en autoinmunidad, Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA), Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad del Rosario.

Correspondencia al autor: Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA): Carrera 24 # 63C-69, 3er piso, Bogotá, Colombia. Teléfonos: 3499650. Fax 3499390. E-mail: crea.autoinmunidad@gmail.com

AGRADECIMIENTOS

Un agradecimiento muy especial al Dr. Juan Manuel Anaya, por su gran ejemplo. Gracias por dejarme pertenecer a su equipo, enseñarme y mostrarme hasta donde puedo llegar. Al Dr. Rubén Darío Mantilla por su apoyo incondicional. Por enseñarme cada día a ser una mejor persona con su ejemplo y admirable capacidad. Igualmente a la Dra. Adriana Rojas Villarraga por ser una mujer ejemplar, talentosa y dispuesta a enseñar. Por mostrarme lo que es la paciencia y la tenacidad. Al doctor Carlos Trillos por su tiempo compartido y por impulsar el desarrollo de nuestra formación profesional. A todos los miembros del CREA por la retroalimentación recibida y por el apoyo en cada una de sus respectivas áreas. Especial agradecimiento a los doctores Jenny Amaya, Jorge Cárdenas, Juan Camilo Castellanos, Zayrho de San Vicente, Manuel Amador, Catalina Herrera y Juliana Giraldo por hacer tan ameno este periodo. Finalmente gracias a Darío Fernández por ser pilar y la mejor compañía, a mis padres por ser ejemplo de perseverancia e ingenio y a mis hermanos por ser mi mayor motivación, pero más que nada, por su amor.

CONTENIDO

RESUMEN.....	5
1. Planteamiento del Problema.....	7
1.1 Problema.....	7
1.2 Pregunta de Investigación.....	7
2. Justificación.....	7
3. Objetivos.....	8
3.1 Objetivo General.....	8
3.2 Objetivos específicos.....	8
4. Marco Teórico.....	9
4.1 Enfermedades autoinmunes.....	9
4.2 Factores ambientales.....	10
4.3 Solventes orgánicos.....	11
5. Metodología	12
5.1 Estrategia de búsqueda.....	12
5.2 Selección de los estudios, extracción de datos y evaluación de calidad.....	13
5.3 Análisis estadístico	15
6. Cronograma de actividades	17
7. Consideraciones éticas.....	17
8. Resultados.....	18
9. Discusión.....	34
10. Impactos esperados	37
11. Anexos.....	38
11.1. Prisma Checklist	
11.2. Diagrama de Bosque (Forest Plot) de los estudios meta analizados agrupados por el tipo de enfermedad autoinmune	
11.3. Análisis de sensibilidad	
11.4. Análisis acumulativo	
11.5. Diagrama de Bosque (Forest Plot) de estudios de cohorte y aquellos que reportaban Riesgo Relativo (RR)	
12. Bibliografía	19

RESUMEN

Introducción: A través de los años se ha reconocido como la principal causa de enfermedades complejas, como lo son las enfermedades autoinmunes (EAI), la interacción entre los factores genéticos, los epigenéticos y el ambiente. Dentro de los factores ambientales están los solventes orgánicos (SO), compuestos químicos ampliamente utilizados en lavanderías (ej. tetracloroetileno, percloroetileno), pinturas (ej. tolueno y turpentina), removedores de esmalte para uñas, pegamentos (ej. acetona, metil acetato, etil acetato), removedores de manchas (ej. hexano, petróleo, eter), detergentes (ej. citrus terpeno), perfumes (etanol), y en la síntesis de esmaltes, entre otros. Teniendo en cuenta la controversia que existe aún sobre la asociación entre los SO y las EAI, evaluamos la evidencia a través de una revisión sistemática de la literatura y un meta-análisis. **Métodos y resultados:** La búsqueda sistemática se hizo en el PubMed, SCOPUS, SciELO y LILACS con artículos publicados hasta febrero de 2012. Se incluyó cualquier tipo de estudio que utilizara criterios aceptados para la definición de EAI y que tuvieran información sobre la exposición SO. De un total de 103 artículos, 33 fueron finalmente incluidos en el meta-análisis. Los OR e intervalos de confianza del 95 % (IC) se obtuvieron mediante el modelo de efectos aleatorios. Un análisis de sensibilidad confirmó que los resultados no son susceptibles a la limitación de los datos incluidos. El sesgo de publicación fue trivial. La exposición a SO se asoció a esclerosis sistémica, vasculitis primaria y esclerosis múltiple de forma individual y también para todas las EAI consideradas como un rasgo común (OR: 1.54, IC 95 % : 1,25 a 1,92; valor de p 0.001). **Conclusión:** La exposición a SO es un factor de riesgo para el desarrollo de EAI. Como corolario, los individuos con factores de riesgo no modificables (es decir, autoinmunidad familiar o con factores genéticos identificados) deben evitar toda exposición a SO con el fin de evitar que aumente su riesgo de desarrollar una EAI.

Términos DeCS:

Enfermedades autoinmunes, Esclerosis Sistémica, Vasculitis Primaria, Esclerosis Múltiple, factores ambientales, solventes orgánicos.

Palabras Clave:

Enfermedades autoinmunes, factores ambientales, solventes orgánicos, revisión sistemática, meta-análisis.

ABSTRACT

Background: Genetic and epigenetic factors interacting with the environment over time are the main causes of complex diseases such as autoimmune diseases (ADs). Among the environmental factors are organic solvents (OSs), which are chemical compounds used routinely in commercial industries. Since controversy exists over whether ADs are caused by OSs, a systematic review and meta-analysis were performed to assess the association between OSs and ADs.

Methods and Findings: The systematic search was done in the PubMed, SCOPUS, SciELO and LILACS databases up to February 2012. Any type of study that used accepted classification criteria for ADs and had information about exposure to OSs was selected. Out of a total of 103 articles retrieved, 33 were finally included in the meta-analysis. The final odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) were obtained by the random effect model. A sensitivity analysis confirmed results were not sensitive to restrictions on the data included. Publication bias was trivial. Exposure to OSs was associated to systemic sclerosis, primary systemic vasculitis and multiple sclerosis individually and also to all the ADs evaluated and taken together as a single trait (OR: 1.54; 95% CI: 1.25–1.92; p-value, 0.001).

Conclusion: Exposure to OSs is a risk factor for developing ADs. As a corollary, individuals with non-modifiable risk factors (i.e., familial autoimmunity or carrying genetic factors) should avoid any exposure to OSs in order to avoid increasing their risk of ADs.

MeSH Terms

Autoimmune diseases, Systemic Sclerosis, Primary Vasculitis, Multiple Sclerosis, environmental, organic solvents.

Keywords: Autoimmune diseases, environmental factors, organic solvents, systematic review, meta-analysis.

1. Planteamiento del Problema

1.1 Problema

Aproximadamente 5% de la población mundial desarrolla enfermedades autoinmunes (EAI). Estas son descritas como procesos que comienzan con la pérdida de la tolerancia inmunológica a antígenos propios que luego se van a manifestar como un grupo heterogéneo de desórdenes resultando en un espectro de síndromes que pueden tener como blanco específico a órganos o tener un compromiso sistémico. La combinación de diferentes factores (Genéticos, medioambientales y hormonales) están envueltos en el desarrollo de diferentes subfenotipos de la enfermedad. Un término conocido como la “La Tautología Autoinmune” describe los mecánicos compartidos y posible origen común entre las diferentes EAI (1). En la literatura existen numerosos reportes de sujetos con diferentes enfermedades autoinmunes que tienen en común haber estado expuestos a solventes orgánicos (SO), pero también existen estudios donde la relación no es evidente.

1.2 Pregunta de investigación

¿En individuos aparentemente sanos la exposición frecuente a SO aumenta el riesgo de desarrollar alguna enfermedad autoinmune?

2. Justificación

A inicio de los años ochenta una epidemia afectó 14 provincias españolas. Se caracterizó por una fase inicial eosinofílica asociada a neumonitis y pérdida de la función muscular. Fue llamada "síndrome del aceite tóxico" y causó 356 muertes entre más de 20.000 residentes afectados (2). Esta enfermedad compartía varias características con las EAI, como el hecho de presentar mayor severidad del cuadro en mujeres y la clínica que sugería una miopatía inflamatoria. Varios agentes etiológicos fueron sugeridos, pero la ocurrencia se relacionó significativamente con el consumo de aceite de canola contaminado posiblemente con un solvente industrial (3). Casos

anecdóticos evidenciados en la consulta de Reumatología y numerosos reportes de caso en la literatura sugieren la posible relación. Pero aún existe ya que también se han publicado estudios de grandes cohortes que no muestran resultados contundentes.

Por otro lado, la mayoría de trabajos se centran en analizar la relación con un solo tipo de enfermedad, pocos artículos analizan todo el espectro autoinmune en los sujetos expuestos y es bien conocido que las EAI comparten signos clínicos, síntomas, mecanismos fisiopatológicos y factores genéticos, lo cual indica que tienen un origen común (1). por lo anterior, una revisión sistemática de la literatura teniendo en cuenta todas las enfermedades autoinmunes y analizando los resultados con un meta-análisis podría generar respuestas.

3. Objetivos:

3.1 Objetivo General

Evaluar la evidencia de la asociación entre los SO y el mosaico de la autoinmunidad en humanos, a través de una revisión sistemática de la literatura y un meta análisis que tome en cuenta todas las EAI como un rasgo común.

3.2 Objetivos Específicos

- Identificar, analizar y calificar la literatura que estudia la exposición a SO y su relación con EAI, utilizando criterios aceptados internacionalmente.
- Realizar una revisión de las vías inmunológicas que explicarían la posible asociación entre los SO y las EAI
- Calcular el tamaño del efecto para describir si existe o no una relación teniendo en cuenta todas las EAI como rasgo autoinmune.

4. Marco Teórico

4.1 Enfermedades autoinmunes

Las EAI son un síndrome clínico que se presenta por la pérdida de la tolerancia inmunológica y se caracteriza por daño tisular secundario a la activación de células T y B, en ausencia de otra causa evidente. Las EAI comparten signos clínicos, síntomas, mecanismo fisiopatológicos y factores genéticos, lo cual indica que tienen un origen común (tautología autoinmune) (1).

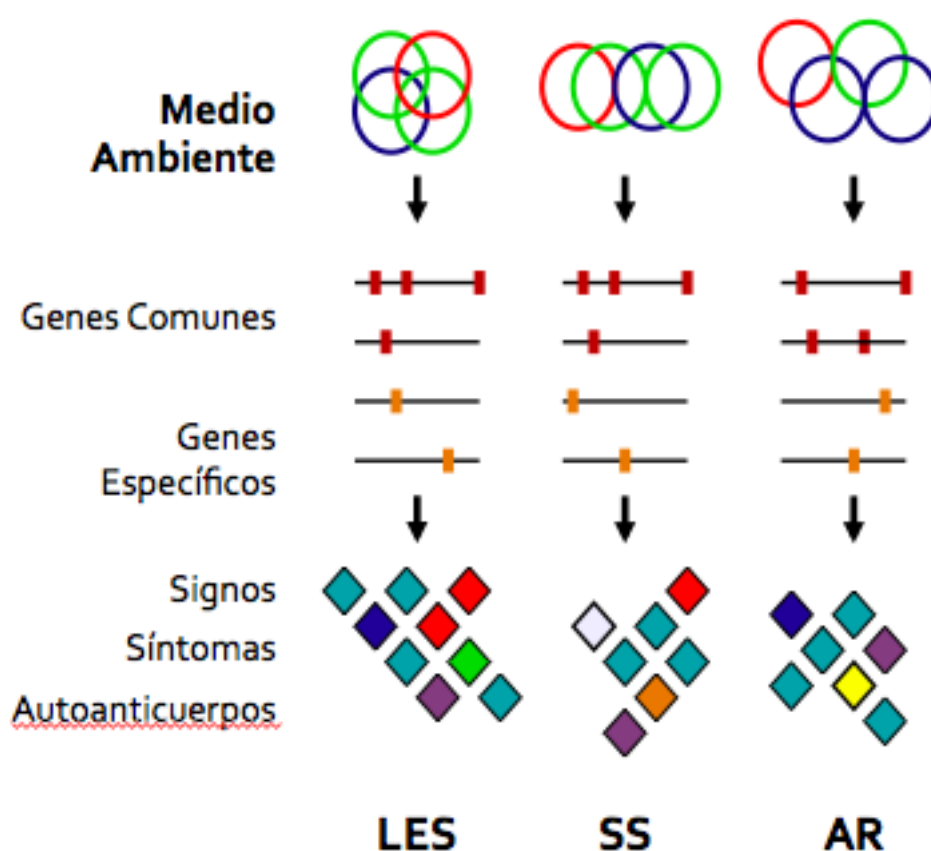


Figura 1. Las Enfermedades Autoinmunes son enfermedades complejas donde la interacción entre factores genéticos y ambientales puede generar cualquier enfermedad dentro del espectro autoinmune. LES: Lupus Eritematoso Sistémico. SS: Síndrome de Sjögren. AR: artritis Reumatoide (4).

Uno de los casos más representativos de exposición a compuestos orgánicos volátiles es el tricloroetileno (TCE) usado ampliamente en la industria como desengrasante, agente para limpieza en seco de metales, siendo uno de los principales contaminantes y

polucionantes que mayor importancia ha acarreado en los últimos años. La estrecha relación entre el TCE y el desarrollo de autoinmunidad ha sido ampliamente estudiada. En 1995 Khan y colaboradores (5), diseñaron un modelo experimental para evaluar los efectos del TCE y su metabolito el dicloroacetil cloruro (DCAC) sobre ratones hembras MRL +/+, un modelo murino largamente utilizado en estudios sobre autoinmunidad al ser animales que desarrollan un síndrome linfoproliferativo que se parece al lupus. Ellos encontraron que los ratones que habían sido tratados con TCE y DCAC presentaban un incremento significativo en los niveles de IgG sérica total, además de ser positivos para autoanticuerpos anti-cardiolipinas y anticuerpos anti-ssDNA. La hipótesis del efecto del TCE sobre la producción de estos anticuerpos puede ser debido a las interacciones químicas que pueden existir entre el TCE y el ADN nativo que pueden resultar en la desnaturalización de la doble hebra y el reconocimiento antigénico del ADN por el sistema inmune, lo que sin duda iniciaría una respuesta autoinmune mediada por estos anticuerpos (5).

4.2 Factores ambientales

Los factores ambientales son frecuentemente identificados cuando una patología aparece con la exposición a un agente externo, desaparece cuando se retira el agente y reaparece si vuelve a ser expuesto (6). A pesar de las dificultades en definir los factores ambientales que aumentan el riesgo de autoinmunidad, existe una serie de factores químicos, microbiológicos y físicos que han sido claramente asociados: virus, bacterias (7), radiación ultravioleta (8), mercurio (9), sílice (10), cigarrillo (11,12), medicamentos que inducen lupus (13) y enfermedad celiaca secundaria a la ingesta de gluten (14). Estos factores no sólo pueden agravar el estado de enfermedad autoinmune existente, sino que también pueden desencadenar un inicio de la enfermedad (10).

Algunos investigadores se han esforzado en encontrar una conexión entre ciertos agentes infecciosos con enfermedades autoinmunes y los resultados hasta el momento parecen ser evidencia consistente entre la asociación de virus como Epstein-Barr y citomegalovirus con Artritis Reumatoide, con la cual también se ha asociado la enfermedad periodontal secundaria a porfiromonas (15).

Además se ha demostrado que la luz ultravioleta puede desencadenar un eritema fotosensible característico en pacientes con lupus y algunas evidencias apuntan a que la luz ultravioleta pueda ser capaz de alterar la estructura del ADN, conllevando a la formación errática de anticuerpos (16).

Las hormonas sexuales como el estrógeno juegan un papel importante en la aparición del EAI, se ha observado que su aparición en la edad reproductiva es 10 veces mayor en mujeres que hombres (17). También se ha estudiado la asociación de los implantes de mama basado en silicona con la producción de anticuerpos anti-colágeno. Igualmente, existe evidencias que involucren el lápiz labial con el lupus (18).

La exposición a solventes y contaminantes derivados de procesos industriales a gran escala y la polución ambiental generada por sus emisiones puede estar asociado a alteraciones biológicas que pueden desencadenar respuestas autoinmunes a partir de mecanismos que son parcialmente desconocidos. Sin embargo, se reconoce que los niveles y duración de la exposición son factores esenciales en estos estímulos.

A pesar de las dificultades para definir los factores de riesgo ambientales que conducen a la inmunopatología, el número de candidatos propuestos para EAI específicas está en continuo crecimiento. Sin embargo, estos factores ambientales a menudo explican sólo un pequeño porcentaje, por sí solos, no son suficientes para causar la enfermedad (10).

4.3 Solventes orgánicos

Los solventes son líquidos que disuelven sólidos, líquidos o gases. Pueden ser clasificados en orgánicos e inorgánicos. Los solventes orgánicos son compuestos en cuya estructura se encuentran moléculas de carbono. Pueden dividirse también en alifáticos, tales como n-hexano, y aromáticos con anillo de carbono, tal como benceno o xileno. Los solventes orgánicos surgen en la segunda mitad del siglo 19 con la industria del alquitrán. Son utilizados frecuentemente en lavanderías (ej. tetracloroetileno, percloroetileno), pinturas (ej. tolueno y turpentina), removedores de esmalte para uñas y

pegamentos (ej. acetona, metil acetato, etil acetato), removedores de manchas (ej. hexano, petróleo, eter), detergentes (ej. citrus terpeno), perfumes (etanol), y en la síntesis de esmaltes y químicos (6). Se han reportado numerosos casos de enfermedad ocupacional de tipo autoinmune asociada a la exposición de SO, pero la mayoría de trabajos que estudian la relación entre SO y autoinmunidad se centran en una sola EAI, muy pocos artículos analizan todo el espectro autoinmune en los sujetos expuestos.

Por otro lado, el uso de los solventes inorgánicos (a excepción del agua) está limitado a investigación y algunos procesos tecnológicos (19).

Las aplicaciones de los SO se diversificaron tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo. La investigación en esta área comenzó en 1957 cuando los primeros pacientes que desarrollan un síndrome similar a la esclerodermia después de la exposición al cloruro de vinilo, resinas epoxi, tricloroetileno (TCE), percloroetileno y otros solventes mixtos (20,21).

5. Metodología

5.1. Estrategia de búsqueda

La búsqueda sistemática se realizó en las siguientes bases de datos: PubMed, SCOPUS, SciELO y LILACS, tomando en cuenta artículos publicados hasta diciembre del 2011. Los términos más relevantes para la búsqueda de exposición a SO fueron sugeridos por un Ingeniero Químico experto en el tema. Los siguientes términos MeSH fueron utilizados: "Systemic Vasculitis", "Vasculitis", "Rheumatoid Arthritis", "Lupus", "Multiple Sclerosis", "Scleroderma", "Systemic Sclerosis", "Antiphospholipid Syndrome", "Sjogren's Syndrome", "Dermatomyositis", "Polymyositis", "Myasthenia Gravis", "Churg-Strauss Syndrome", "Giant Cell Arteritis", "Microscopic polyangiitis", "Cryoglobulinemia", "Polyarteritis nodosa", "Wegener granulomatosis", "Inflammatory Bowel Diseases", "Anemia, Pernicious", "Thyroiditis, Autoimmune", "Celiac Disease", "Juvenile Rheumatoid Arthritis", "Vitiligo", "Primary biliary cirrhosis", "Biliary Cirrhosis", "Primary sclerosing cholangitis", "Autoimmune Hepatitis", "Transverse Myelitis", "Relapsing Polychondritis", "Addison Disease", "Glomerulonephritis", "Idiopathic Thrombocytopenic Purpura", "Psoriatic Arthritis", "Spondylitis",

“Ankylosing”, “Sarcoidosis”, “Raynaud Disease”, “Connective Tissue Disease” y “Autoimmune disease” cada uno de estos cruzado sistemáticamente con los siguientes términos MeSH: "Organic solvent", "Tetrachloroethylene", "Trichloroethylene", "Trichlorethane", " Perchlorethylene", "Toluene", "Vinyl Chloride", "Acetone", "Ethylacetate", " Turpentine ", "Hexane", "Benzene", "White Spirit", "Urea formaldehyde ", "Hydroxytryptophan", "Diethylpropion", "Fenfluramine", "nail polish", "dry cleaning" y "hair dye" . No se utilizaron filtros de idioma, ni especie.

Cada uno de los términos MeSH fue traducido en DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud), una herramienta que contiene el vocabulario estructurado y trilingüe utilizado en la indización de artículos en español, inglés y portugués. Finalmente, se realizó la revisión del texto completo de los artículos encontrados y las referencias que no hubieran sido halladas por medio de esta búsqueda, pero que pudieran ser relevantes para el estudio, fueron buscadas manualmente.

5.2. Selección de los estudios, extracción de datos y evaluación de calidad.

Los criterios de inclusión para la búsqueda sistemática fueron los siguientes: cualquier tipo de artículo que contemplara EAI (utilizando criterios de clasificación aceptados internacionalmente) y su relación con la exposición a SO.

Fueron excluidos aquellos artículos que no tuvieran una EAI como desenlace y/o que no describieran la exposición a SO como parte de una categoría de exposición como grupo o a cada solvente de manera independiente. También aquellos artículos que incluyeran la misma información publicada por otro estudio.

Se revisaron resúmenes y textos completos buscando los artículos elegibles. Dos revisores realizaron la búsqueda de manera independiente aplicando los mismos criterios de selección, basados en la declaración PRISMA (22). Para artículos en idiomas diferentes al inglés o español, se realizó la traducción del resumen o texto completo con herramientas de internet para determinar su elegibilidad.

Los estudios escogidos fueron clasificados en: revisión, reporte de caso, series de casos, cohortes o casos y controles. Los criterios de inclusión para el meta-análisis fueron aplicados para las publicaciones que reportaran datos epidemiológicos [riesgo relativo (RR) y razón de probabilidades (OR) con intervalos de confianza (IC)] o que en su contenido brindaran información que permitiera calcular estos datos. Esto es, para los estudios de cohorte: número de sujetos expuestos, no expuestos y el número de sujetos que desarrollaron la enfermedad en cada caso. Para los estudios de casos y controles, debían reportar el número de sujetos con la enfermedad, cuántos de estos habían sido expuestos y el número de controles expuestos y no expuestos. En caso tal que un estudio no tuviera alguno de estos datos, al menos el RR u OR con su IC debería estar informados para ser incluidos en los cálculos del meta-análisis.

Para cada estudio elegido, se analizó la forma de evaluación de la exposición con respecto a la fuente de información (censos, bases de datos, entrevistas, cuestionarios enviados por correo , etc) y se clasificó de la siguiente manera : " cualitativa " si se lo manifestó el sujeto o entrevistador en cuestionarios medidos por la calidad de la exposición , más que su cantidad, " cuantitativa " si estaba relacionado a un número o cantidad, y " semi- cuantitativa " si se expresa como una cantidad susceptible de medición, pero no fue relacionada con un número. La evaluación cuantitativa se sub - clasificó en " cuantitativa indirecta " si se definió por una estimación de un registro de trabajos específicos en situación de riesgo o se calcula utilizando una fórmula de matriz de exposición laboral , y " cuantitativa directa " si el SO es directamente medido en el ambiente o como un biomarcador. Además, se extrajo la información que describe la forma de exposición (por ejemplo, la ocupación o evento).

La calidad y la solidez de la evidencia científica se evaluó teniendo en cuenta si había una relación causal entre EA y el factor de riesgo propuesto. En esta investigación , se usó un sistema de puntuación cuantitativa basada en los criterios de Bradford Hill (23). La puntuación cuantitativa Bradford Hill (qBHs) se divide en clasificaciones categóricas según la fuerza de asociación causal de la siguiente manera : 0 a 6 puntos se consideran pobres o ninguna asociación causal , de 7 a 14 puntos se considera moderada asociación

causal o no concluyente , y 15 a 21 puntos se consideró una asociación causal fuerte. Ningún estudio se excluyó de la revisión basado en esta evaluación.

5.3 Análisis estadístico

Los datos fueron analizados utilizando el programa Comprehensive Meta-Análisis versión 2 (Biostat, Englewood, NJ, 2004). Los cálculos se realizaron teniendo en cuenta el grupo total de artículos dependiendo de los datos binarios disponibles, independiente de la EAI: número de individuos (estudios de casos y controles o de cohorte) y datos con el riesgo ya calculado (OR y RR con su respectivo IC del 95%). El tamaño del efecto se calculó de dos maneras: En el primer abordaje se incluyeron todos los estudios que brindaron el OR con su respectivo IC 95% junto con los datos crudos de los estudios con diseño de casos y controles así como los de cohortes. En el segundo abordaje, de manera independiente, el tamaño del efecto fue calculado con aquellos estudios que únicamente aportaron el dato del RR y su respectivo IC 95% junto con los datos crudos de los estudios con diseño de cohorte. En ambos casos, los resultados se graficaron por medio del diagrama de bosque (“Forest Plot”). En este meta análisis se tuvieron en cuenta estudios con diseños diferentes para calcular el mismo tamaño del efecto, teniendo en cuenta que el tamaño del efecto tiene el mismo significado en todos los estudios así como puede ser comparable a través de ellos de manera relevante; de modo tal que en este meta análisis se realizó una transformación de todos los valores a los valores log (logarítmicos: Log OR y error estándar), los cuales fueron utilizados en el análisis agrupado. Esta aproximación no omite estudios que utilizan medidas diferentes en el análisis, evitando así el sesgo de pérdida de la información. Se realizó un análisis de sensibilidad para comparar los resultados del meta análisis incluyendo y excluyendo los diferentes estudios, determinando así la solidez de las conclusiones.

Se realizaron meta análisis adicionales, teniendo en cuenta estudios específicos que tuvieran datos de estructura compleja con resultados diferentes no acumulativos y en donde la información para calcular los diferentes tamaños del efecto no fuera del todo independiente.

Los ORs fueron agrupados por medio de la ponderación de cada OR individual por el inverso de su varianza. Para cada análisis, el efecto final medido a través del OR y su IC 95% fue obtenido por el modelo de efectos aleatorios porque todos los estudios fueron considerados desiguales en términos de las EAI específicas y dado que este modelo asume que existe una distribución del verdadero tamaño del efecto.

La heterogeneidad se calculó por medio de las pruebas Higgins (I^2) y Q de Cochran (Q). La prueba I^2 muestra la proporción de la dispersión real observada más que la dispersión espuria y se expresó en porcentaje con un rango de 0% al 100%. Los valores de I^2 fueron cualitativamente calificados como bajo (25%), medio (50%) y alto (75%). Se consideró un valor del estadístico Q significativo ($p < 0.10$) como indicativo de heterogeneidad entre los estudios. El sesgo de publicación se determinó utilizando el gráfico de embudo ("Funnel plot") y el test de asimetría de regresión de Egger. Se realizaron pruebas adicionales si estos dos indicaban sesgo de publicación. Por último se realizó un análisis acumulativo para evaluar el peso de los diferentes estudios.

6. Cronograma

Actividad Responsable	MES							
	JUN	JUL	AGO	SEPT	OCT	NOV	DIC	ENE
Diseño: ARV, JMA								
Recolección de la información: CBM								
Análisis estadístico: ARV, CBM								
Descripción de la información: CBM, ARV								
Análisis e informe final: CBM, GMO, JMA, ARV								

CBM: Carolina Barragán Martínez, GMO: Gladis Montoya-Ortiz, JMA: Juan-Manuel Anaya Cabrera, ARV: Adriana Rojas-Villarraga.

7. Consideraciones éticas

El Ministerio de Salud, según resolución 8430 de 1993 sobre normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud en Colombia, en su artículo 11 clasifica la investigación en humanos en tres categorías: Investigación sin riesgo, investigación con riesgo mínimo e investigación con riesgo mayor que el mínimo.

El presente trabajo se puede considerar sin riesgo ya que es un estudio que emplea técnicas y métodos de investigación documental retrospectivo y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio.

El desarrollo de la propuesta está basado en los principios fundamentales de la ética: *respeto por las personas, justicia y beneficencia*.

En este manuscrito prevalece la obligación no solo legal, sino moral de respetar la propiedad intelectual, por lo cual se reconoce y respeta el buen nombre del autor de cada uno de los escritos y los trabajos consultados en las diferentes fuentes.

8. Resultados:

Por medio de nuestra estrategia de búsqueda, 575 artículos fueron identificados. Se revisaron los títulos y resúmenes y 143 artículos fueron escogidos para la revisión del texto completo, ya que describían la exposición a SO asociada a rasgos autoinmunes. 103 artículos utilizaban una categoría específica de exposición para cada SO o como grupo y utilizaban criterios de EAI aceptados internacionalmente. De éstos, 3 eran meta-análisis (24–26), 29 revisiones, 5 series de casos (27–31), 15 reportes de casos (32–45) y 51 estudios epidemiológicos. 33 estudios epidemiológicos cumplieron los criterios y fueron incluidos en el meta-análisis (Tabla 1). Todos los estudios de cohorte incluidos eran cohortes retrospectivas.

Desde 1977 se han reportado 37 casos de autoinmunidad posiblemente secundaria a la exposición a solventes, en 20 publicaciones que incluyen reportes de caso y series de casos.

La presente búsqueda sistemática encontró 3 meta-análisis, el primero publicado en 1996 por Landtblom y colaboradores (25) quienes evaluaron la exposición a SO como causa de esclerosis múltiple. Encontraron 13 estudios y reportaron un RR medio en el rango de 1.7-2.6. Posteriormente Aryal y colaboradores (26) publicaron en el 2001 un meta-análisis que relacionó la aparición de esclerosis sistémica con la exposición a solventes. En este trabajo 8 estudios cumplieron los criterios de inclusión y se reportó un riesgo relativo de 2.91 con un IC 95% de 1.6 a 5.3. Kettaneh y colaboradores (46) publicaron en el 2007 el más reciente meta-análisis acerca de la exposición ocupacional a solventes y el riesgo de esclerosis sistémica, concluyendo que los hombres están en

mayor riesgo que las mujeres de adquirir esclerosis sistémica asociada a la exposición ocupacional. Todos los estudios incluidos en los 3 meta-análisis fueron examinados en el presente estudio. No se encontró ningún meta-análisis que evaluara autoinmunidad como un rasgo, agrupando todas las EAI.

La evaluación de relación causal con la exposición se describen en la tabla 1 para cada estudio. Los qBHs promedio para el total de las publicaciones incluidas en el meta-análisis fue de 14,25 puntos (DE, 1,586; rango de 11 a 17 puntos; IC del 99%, 13,528 a 14,972) que refleja una relación moderada.

Figura 2. Flujograma de resultados para la revisión sistemática de la literatura.

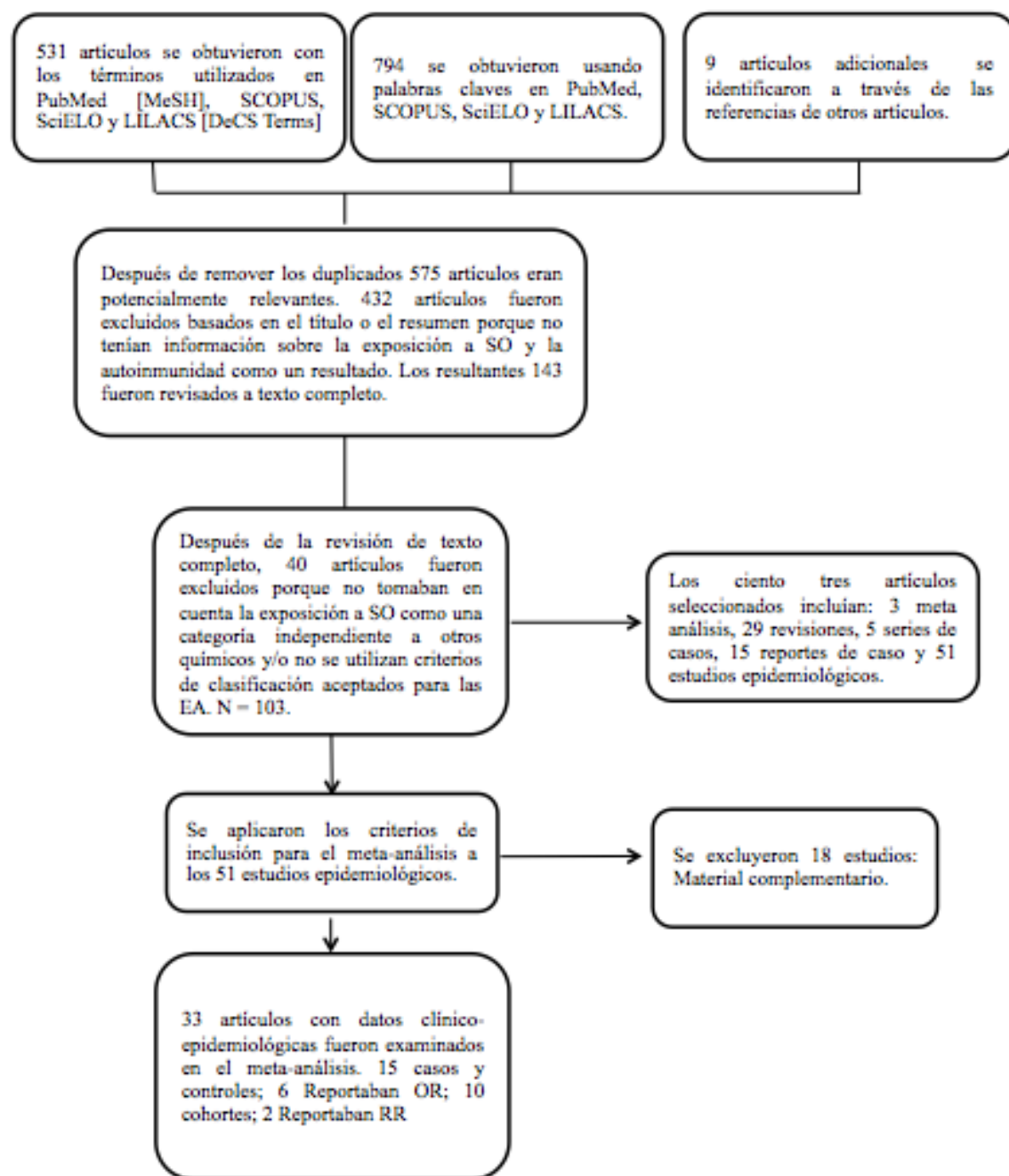


Tabla 1. Características de los estudios incluidos en el meta-análisis.

Primer autor y año de publicación	EAI	Población de estudio y grupo control - País -Método utilizado para identificar casos y controles -Número de la muestra (N) -Diseño del estudio	Evaluación de la exposición -Método usado para obtener la información (cuestionario, base de datos, etc) - Estimación de la exposición (cualitativo, semi-cuantitativo, cuantitativo indirecto) -Tipo de exposición	Resultado	qBHs (puntuación máxima 21)
Lundberg et al., 1994 (47)	AR	Suecia. Desde el censo informático fue extraída una cohorte según la ocupación diez años antes de la observación. N = 375.035 hombres y 140.139 mujeres. Mediante el registro de alta hospitalaria se observó desde 1981-1983 los diagnósticos de enfermedades reumatoideas y se extrajeron los casos. N = 896 hombres y 629 mujeres para AR; 79 hombres y 13 mujeres para EA; para Miositis 23 varones y 14 mujeres; para SSc 47 hombres y 24 mujeres; 36 hombres y 57 mujeres para LES, 31 machos y 6 hembras para vasculitis. Diseño del estudio: cohorte retrospectivo.	Matriz de trabajo-exposición con dos categorías de intensidad para OS (semi cuantitativo). Uso substancial señalado ocupaciones donde maneja la cantidad promedio de solvente por año fue estimada en 100 litros o más, por ejemplo pintores de casa. Uso limitado diseñado ocupaciones en que cantidad promedio de disolvente manejado fue estimado 1-99 camadas, e.g. casa de carpinteros.	Aumento del riesgo relativo para los trabajadores en ocupaciones con uso substancial del sistema operativo. Pintores mostraron mayor riesgo para EA	16

Primer autor y año de publicación	EAI	Población de estudio y grupo control - País -Método utilizado para identificar casos y controles -Número de la muestra (N) -Diseño del estudio	Evaluación de la exposición -Método usado para obtener la información (cuestionario, base de datos, etc) - Estimación de la exposición (cualitativo, semi-cuantitativo, cuantitativo indirecto) -Tipo de exposición	Resultado	qBHs (puntuación máxima 21)
Sesso et al., 1990 (49)	GN	Brasil. Casos: 17 pacientes con GN rápidamente progresiva asociada a la exposición OS y 34 controles emparejados hospital. Los resultados histologic renales sugieren lesión mediada por complejos inmune. Diseño del estudio: caso-control.	Exposición OS autoinforme (cualitativo) fue definido como una hora o más cada semana durante 3 meses consecutivos o más. Mayor riesgo fue detectado en expuestos a combustibles.	Riesgo relativo = 5 (95% IC 1.14-22)	15
Flodin et al., 2003 (50)	MS	Suecia. Se identificaron casos entre la enfermera Unión mediante un llamamiento publicado en la revista de la Unión. El grupo ocupacional que se enfocaron era enfermera anestesista. Entre los temas que han contestado, enfermeras anestesistas con MS diagnóstico fueron identificados. Para confirmar MS archivos médicos fueron solicitados N = 10. Diseño del estudio: cohorte retrospectivo.	Un cuestionario solicitado información cualitativa sobre años y tipo de tareas y el tipo de anestésicos que habían utilizado.	Mayor riesgo de MS fue detectado en Enfermera anestesista.	17

Primer autor y año de publicación	EAI	Población de estudio y grupo control - País -Método utilizado para identificar casos y controles -Número de la muestra (N) -Diseño del estudio	Evaluación de la exposición -Método usado para obtener la información (cuestionario, base de datos, etc) - Estimación de la exposición (cualitativo, semi-cuantitativo, cuantitativo indirecto) -Tipo de exposición	Resultado	qBHs (puntuación máxima 21)
Amaducci et al. 1982 (52)	MS	Italia. Casos fueron identificados a partir de un registro de los pacientes con EM y entrevistados para establecer su última ocupación antes de la aparición de la enfermedad. Cinco casos de MS fueron empleados en la industria del calzado y cuero. Calculó el riesgo relativo entre el zapato y los trabajadores del cuero y la población en general de Florencia. Diseño del estudio: cohorte retrospectivo.	Datos sobre la población en general y las personas emplean en el zapato y curtiembre de Florencia fueron obtenidos del censo.	Aumento del riesgo entre los trabajadores de industria de cuero y calzado (4.81)	13
Nelson et al., 1994 (53)	MS	Estados Unidos. Casos identificados mediante la revisión de registros médicos de incapacidad médica empleados en cualquiera de las ocho plantas de ensamblaje de automóviles ubicado en Michigan y Ohio N = 20. Controles escogidos de los empleados que se llevó a jubilación, incapacidad para trastornos que no sea de interés. Diseño del estudio: caso-control.	Exposición semi-cuantitativo índices fueron asignados por dos higienistas industriales y expresados en años de trabajo en tareas expuestas solventes.	O 2.0 (IC DEL 95%: 0,6-6.9)	15

Primer autor y año de publicación	EAI	Población de estudio y grupo control - País -Método utilizado para identificar casos y controles -Número de la muestra (N) -Diseño del estudio	Evaluación de la exposición -Método usado para obtener la información (cuestionario, base de datos, etc) - Estimación de la exposición (cualitativo, semi-cuantitativo, cuantitativo indirecto) -Tipo de exposición	Resultado	qBHs (puntuación máxima 21)
Zorzon et al., 2003 (55)	MS	Italia. Los casos fueron pacientes consecutivos que se observaron en seguimiento de rutina en el centro de esclerosis múltiple de la Universidad de Trieste N = 140. Grupo control estaba formado por sexo y edad emparejó a los donantes de sangre N = 131. Los controles eran similares a los casos en la zona de residencia y origen étnico. Diseño del estudio: caso-control	Entrevista cara a cara (ciega) recogen información detallada relacionada con las exposiciones ocupacionales (cualitativo) . Se considera que la exposición cuando > 5 años de duración.	O 0.8 (IC DEL 95%: 0.5-1.4)	14
Juntunen et al., 1989 (56)	MS	Finlandia. Del acabado doble cohorte 21 casos de MS se extrajeron y expedientes revisaron por un neurólogo. Sólo 2 pares eran concordantes. El grupo de comparación fue formado por los gemelos Co. Diseño del estudio: casos y controles anidados.	Entrevista cara a cara por un especialista en medicina del trabajo. Exposición fue estimada y clasificada por aproximación (semicuantitativo).	Ninguna asociación estadísticamente significativa de la exposición.	13

Primer autor y año de publicación	EAI	Población de estudio y grupo control - País -Método utilizado para identificar casos y controles -Número de la muestra (N) -Diseño del estudio	Evaluación de la exposición -Método usado para obtener la información (cuestionario, base de datos, etc) - Estimación de la exposición (cualitativo, semi-cuantitativo, cuantitativo indirecto) -Tipo de exposición	Resultado	qBHs (puntuación máxima 21)
Koch-Henriksen et al., 1989 (58)	MS	Canadá. Grupo caso N = 187. Grupo control N = 187. Diseño del estudio: estudio de caso control de base poblacional.	Cuestionario sobre la exposición industrial a OS (cualitativo).	Ninguna asociación significativa	14
Casetta et al., 1994 (59)	MS	Italia. Casos: definitivo MS los pacientes que viven en la provincia de Ferrara N = 104. Dos había emparejado grupos de control, uno de los pacientes hospitalizados y el otro de la población general. Diseño del estudio: caso-control	Entrevista cara a cara ciega sobre historia ocupacional antes de la edad de inicio (cualitativo).	O 4 (IC DEL 95%: 1.48-11,11)	14
Landtblom et al., 1993 (60)	MS	Suecia. Casos recogieron de los archivos del departamento neurológico de los hospitales de Jönköping y Kalmar N = 91. Controles fueron dibujados al azar de los registros de población de las provincias administrativas de Jönköping y Kalmar N =. Diseño del estudio: estudio de caso control de base poblacional.	Enviado por correo el cuestionario se centró en las exposiciones ocupacionales. Un criterio mínimo de un año fue requerido para el tiempo de exposición. Se obtuvo resultado semi-cuantitativo basado en método Ravnskov.	La chimenea-Haenezel tasa Radio 2,8 (IC del 95%: 0.9-8)	15

Primer autor y año de publicación	EAI	Población de estudio y grupo control - País -Método utilizado para identificar casos y controles -Número de la muestra (N) -Diseño del estudio	Evaluación de la exposición -Método usado para obtener la información (cuestionario, base de datos, etc) - Estimación de la exposición (cualitativo, semi-cuantitativo, cuantitativo indirecto) -Tipo de exposición	Resultado	qBHs (puntuación máxima 21)
Mortensen et al., 1998 (62)	MS	Dinamarca. Desde la década de 1970 fue extraída del censo "expuestos a solventes hombres" Grupo N = 124.766. Cohorte de "Los hombres no expuesta" compuesto por electricistas, albañiles y carniceros N = 87, 501. Después de 20 años de seguimiento MS 87 casos presentan entre presume de estar expuestos. Diseño del estudio: cohorte.	Censo contiene información de la situación laboral y datos cualitativos de la exposición. Pintores, carpinteros y tipógrafos son las ocupaciones con la exposición más larga.	No había ninguna diferencia importante en la tasa de morbilidad efectuando entre grupos ocupacionales.	14
Riise et al., 2002 (63)	MS	Noruega. Tres cohortes de 11.542 pintores; trabajadores de la construcción 36.899 y 9.314 alimenticia fueron seguidos desde 1970 to1986. Un total de 9 pintores, 12 trabajadores de la construcción y Pensión 6-trabajadores de la alimentación recibidos por diseño del MS. Study: cohorte	Los trabajadores potencialmente expuestos a OS (datos cualitativos) fueron identificados por el censo nacional de 1970.	IC del 95% el riesgo relativo para los pintores en comparación con los trabajadores no expuestos a OS fue 2	15

Primer autor y año de publicación	EAI	Población de estudio y grupo control - País -Método utilizado para identificar casos y controles -Número de la muestra (N) -Diseño del estudio	Evaluación de la exposición -Método usado para obtener la información (cuestionario, base de datos, etc) - Estimación de la exposición (cualitativo, semi-cuantitativo, cuantitativo indirecto) -Tipo de exposición	Resultado	qBHs (puntuación máxima 21)
Gershwin et al., 2005 (65)	PBC	Estados Unidos. Entre noviembre de 1999 y junio de 2004 un total de 1.090 pacientes con PBC fueron referenciados de 23 centros médicos de referencia. Refiriéndose a las historias clínicas, se tomó la información de 100 pacientes seleccionados al azar. Los controles fueron seleccionados por al azar dígito marcado y emparejados por sexo, edad, raza y áreas geográficas. Diseño del estudio: caso-control	Entrevista telefónica incluyó preguntas sobre 180 y 300 preguntas adicionales, incluyendo datos de exposición (semi-cuantitativo). Pacientes PBC informados usar cabello tinte 38±50 veces / año y uñas polaco 29±65 veces / año.	Una historia de esmalte de uñas se asoció con PBC AOR 1.002 (95% CI 1.00-1.003).	15
Lane et al., 2003 (66)	VSP	Reino Unido. Casos: VSP diagnosticada entre mayo de 1988 y julio de 2000. Historias clínicas fueron revisadas N = 103. Controles N = 220 hospitalizados y pacientes ambulatorios con enfermedad muscular esquelética no inflamatorias, coincide con la edad del caso en el momento de la entrevista. Los controles fueron excluidos si personal historia de AD. Diseño del estudio: caso-control	Cuestionario estructurado cara a cara. Definir la exposición laboral al OS fue utiliza la matriz de exposición Steenland trabajo (cuantitativo indirecto).	Una historia del sistema operativo se asoció con PSV; O 2.7 (95% IC 1.1-6.6) y 3.4 WG (1.3-8,9)	15

Primer autor y año de publicación	EAI	Población de estudio y grupo control - País -Método utilizado para identificar casos y controles -Número de la muestra (N) -Diseño del estudio	Evaluación de la exposición -Método usado para obtener la información (cuestionario, base de datos, etc) - Estimación de la exposición (cualitativo, semi-cuantitativo, cuantitativo indirecto) -Tipo de exposición	Resultado	qBHs (puntuación máxima 21)
Purdie et al 2011 (68)	RD	Nueva Zelanda. Ayudantes de laboratorio trabajan en laboratorios médicos, técnicos y científico se evaluaron RD utilizando el cuestionario de grupo de estudio de esclerodermia UK. Las tasas de RD en medicina histología, citología y transfusión expuestos al disolvente (N = 301) fueron comparadas con los trabajadores no expuestos laboratorio médico de medicina de la transfusión. Diseño del estudio: cohorte retrospectivo.	Los trabajadores de laboratorio informaron su historia de exposición a SO incluyendo la frecuencia y años de trabajo (semi cuantitativa). Tasas más altas de RD, especialmente, para aquellos que habían trabajado con xileno, tolueno o acetona.	O 8.8 (IC DEL 95%: 1,9-41.1)	16
Cooper et al., 2004 (69)	LES	ESTADOS UNIDOS. Casos: Estudio Carolina Lupus, incluía pacientes identificados a través de la práctica clínica de reumatólogos N = 265. Los controles basados en la población fueron identificados a través de registros de licencia de conductor y fueron la frecuencia emparejada a los casos por edad, sexo y estado N = 355. Estudio diseñado: caso-control	En 60 minutos de entrevista persona, historial de trabajo y preguntas específicas sobre la exposición potencial se les pidió. Tres revisores (un higienista industrial y epidemiólogo 2) revisaron la descripción del trabajo y la tarea y calificó la exposición en 5 categorías (alto, posible alta, moderada, posible moderada, ninguno).	No había evidencia de asociación entre la exposición ocupacional a OS y LES	11

Primer autor y año de publicación	EAI	Población de estudio y grupo control - País -Método utilizado para identificar casos y controles -Número de la muestra (N) -Diseño del estudio	Evaluación de la exposición -Método usado para obtener la información (cuestionario, base de datos, etc) - Estimación de la exposición (cualitativo, semi-cuantitativo, cuantitativo indirecto) -Tipo de exposición	Resultado	qBHs (puntuación máxima 21)
Finckh et al., 2006 (12)	LES	ESTADOS UNIDOS. Casos: mujeres con LES fueron identificadas a través de ambas comunidad proyección y hospital-bases de datos en 4 barrios afroamericanos predominantes N = 95. Los controles eran mujeres residentes en la misma área que participó en uno de los eventos de proyección, pero eran negativos para LES N = 191. Diseño del estudio: caso control de base poblacional	Se recogieron datos mediante entrevistas en persona (cualitativo). Una historia de vida detallado trabajo seguido de una lista estructurada que implican tareas específicas capaces de implicar la exposición a los solventes (ej. madera acabados, pinturas, limpieza en seco, cerámica).	O 1.04 (95% 0.34-3.2)	13
Nietert et al., 1998 (71)	SSc	ESTADOS UNIDOS. Casos: Desde marzo de 1995 a febrero de 1997 fueron incluidos los pacientes en las clínicas de Reumatología N = 178. Controles diagnosticados con fibromialgia, la gota y la osteoartritis fueron seleccionados durante el mismo período N = 200. Diseño del estudio: caso-control	Se recogieron datos mediante entrevistas en persona. Resultado semi-cuantitativo por método automatizado, basado en la clasificación ocupacional e industrial.	O 2.9 (IC DEL 95%: 1.1-7.1)	15

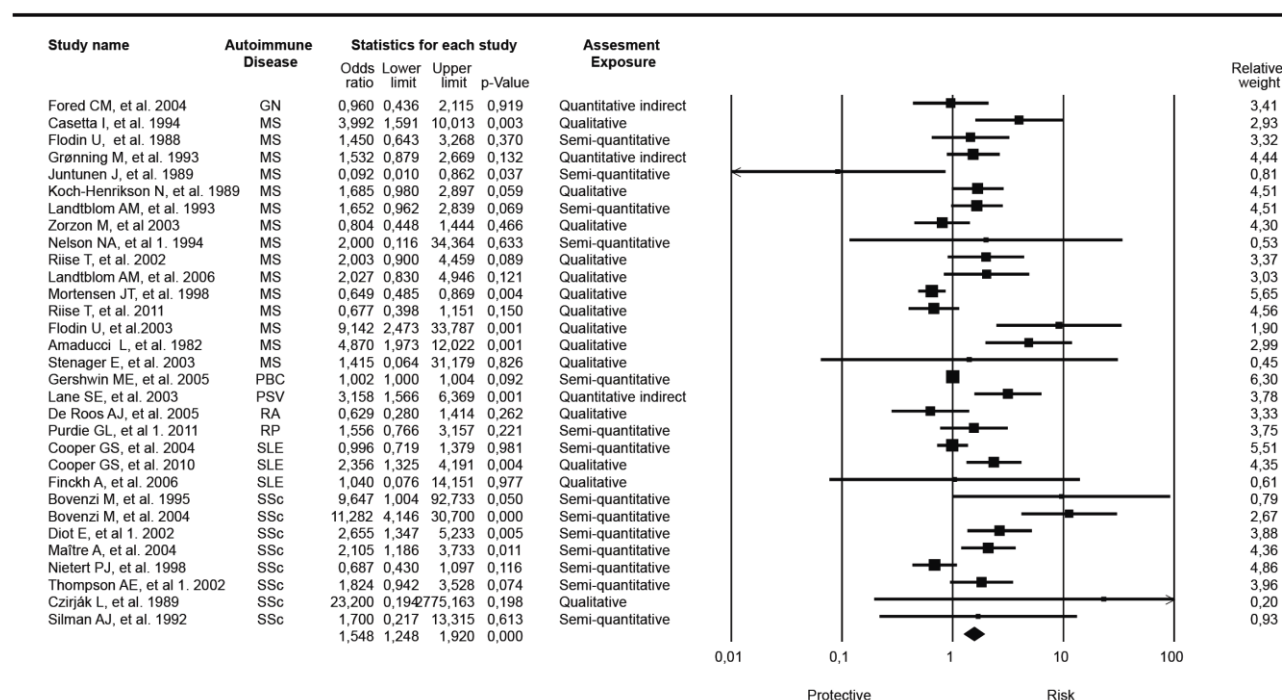
Primer autor y año de publicación	EAI	Población de estudio y grupo control - País -Método utilizado para identificar casos y controles -Número de la muestra (N) -Diseño del estudio	Evaluación de la exposición -Método usado para obtener la información (cuestionario, base de datos, etc) - Estimación de la exposición (cualitativo, semi-cuantitativo, cuantitativo indirecto) -Tipo de exposición	Resultado	qBHs (puntuación máxima 21)
Bovenzi et al., 2004 (73)	SSc	Italia. Casos: N = 55 (46 mujeres, 9 hombres) reclutados en el Instituto de medicina interna de la Universidad del Hospital Verona, los pacientes afectados con escleroderma localizado no se incluyeron. Controles N = 171 entre los pacientes admitieron en el mismo período de estudio para el Instituto de Ortopedia con otros diagnósticos diferentes a cualquier anuncio. Diseño del estudio: caso-control.	Entrevista de en persona y cuestionario estructurado centrado en historia ocupacional. Preguntas explícitas que se hace referencia a la potencial exposición a OS. La historia ocupacional fue revisada y calificada (semicuantitativo) por un experto en higiene industrial y salud ocupacional, ciego a la condición de caso-control.	Las profesoras o 3,4 (IC del 95%: 1,2-10.1) trabajadores textiles o 2.1 (IC del 95%: 1.0-4.6)	14
Diot et al., 2002 (74)	SSc	Francia. Casos ingresados consecutivamente en el Departamento de medicina interna desde 1998 hasta 2000 N = 80. Para cada caso, dos edad, género y hábitos de fumar (frecuencia y cantidad) emparejados de controles. Diseño del estudio: caso-control.	Se calcularon un resultado semi-cuantitativo, por una Comisión de seis expertos, basados en la probabilidad, intensidad, frecuencia diaria y duración de la exposición para cada período de empleo. Se obtuvo el puntaje acumulativo final.	Se observaron asociaciones significativas para el TCE, tolueno, solventes aromáticos, acetonas, white-spirit, las resinas epoxi y humos de soldadura.	15

Primer autor y año de publicación	EAI	Población de estudio y grupo control - País -Método utilizado para identificar casos y controles -Número de la muestra (N) -Diseño del estudio	Evaluación de la exposición -Método usado para obtener la información (cuestionario, base de datos, etc) - Estimación de la exposición (cualitativo, semi-cuantitativo, cuantitativo indirecto) -Tipo de exposición	Resultado	qBHs (puntuación máxima 21)
Thompson et al., 2002 (76)	SSc	Canadá. Casos: Pacientes N = 91 identificados en una práctica de atención ambulatoria de Reumatología. Controles N = 154 derivan de la misma práctica, mismo reumatólogo y apareados por edad y sexo, no tenía diseño del SSc. estudio: caso-control	Cuestionario de correo con preguntas específicas de información de empleo y de exposición a sustancias químicas (semi cuantitativa) en el lugar de trabajo u hogar. Las tasas de exposición en ambos grupos eran bajas.	No hubo diferencias en el tipo de empleo entre los dos grupos.	11
Silman et al 1992 (77)	SSc	REINO UNIDO. Casos reclutaron de registros de pacientes con SSc de diferentes centros, N = 56 hombres. Controles: (1) los pacientes se les pidió que proporcionan tres amigos varones dentro de 5 años de edad y (2) médico general fue abordado para proporcionar los nombres de tres pacientes masculinos, edad emparejado. Diseño del estudio: caso-control.	Cuestionario enviado por correo Postal. Se evaluó la exposición ocupacional de dos maneras. En primer lugar, historia detallada de ocupaciones, condición cegada de caso o control. Higienista ocupacional calculó (semicuantitativo) la exposición y clasificó como: sin exposición, posible o probable. En segundo lugar los sujetos debían recordar la exposición a una lista detallada de los solventes.	Se observó ningún aumento significativo en la exposición a OS.	13
Czirják et al., 1989 (78)	SSc	Hungría. Casos a partir de datos del hospital N = 61, con controles emparejados por edad y sexo. Diseño del estudio: caso-control.	Exposición informada (cualitativo) a: benceno, alcohol isopropílico, acetato de etilo. Riesgo relacionada con longitud de exposición pero no datos sobre riesgo de intensidad.	O 23,18 (IC DEL 95%: 2.97-180.79) ³	17

En total se presentaron cinco estudios con datos de estructura compleja que mostraban resultados diferentes no acumulativos en donde la información para el cálculo del tamaño del efecto no fue del todo independiente: Diot E. et al. 2002 (74); Thompson AE. et al. 2002 (76); Purdie GL. et al. 2011 (68); Nelson NA. et al. 1994 (53) y Lundberg I. et al. 1994 (47); por lo tanto, se realizaron 20 meta análisis de manera independiente incluyendo 27 artículos con los diferentes desenlaces de dos de los cinco mencionados (Diot y Thompson) para los cálculos definitivos. En estos meta-análisis no se incluyeron aquellos estudios que solamente brindaban el valor del RR y su IC 95% por razones estadísticas (Lundberg I. et al (47). 1994 y Sesso R. et al. 1990 (49)). Todos los meta análisis evidenciaron una asociación significativa entre la exposición a SO y las EAI. La figura 2 muestra el diagrama de bosque que corresponde al meta análisis que incluyó los desenlaces más relevantes por autor, en donde el tamaño final del efecto basado en el modelo aleatorio fue significativo (OR: 1.52; IC95%: 1,21-1,91; $p < 0.001$). Un tamaño del efecto adicional fue calculado con base en los datos de los dos estudios que brindaron únicamente el valor del RR (Lundberg I. et al. 1994 (47) y Sesso R. et al. 1990 (49)) junto con los datos crudos de los seis estudios de cohorte incluidos; este tamaño del efecto no fue significativo. Los resultados no se alteraron después de realizar el análisis de sensibilidad excluyendo un estudio a la vez. Los cálculos de heterogeneidad para los resultados mostrados en la figura 2 fueron los siguientes: Valor Q: 124,12; grados de libertad (Q):26; valor $p < 0,0001$ ($9,33E-15$); I^2 :79%; T^2 : 0,19.

Encontramos una asociación significativa entre la exposición a SO y un incremento en el riesgo de desarrollar rasgos autoinmunes evaluando todas las enfermedades como grupo.

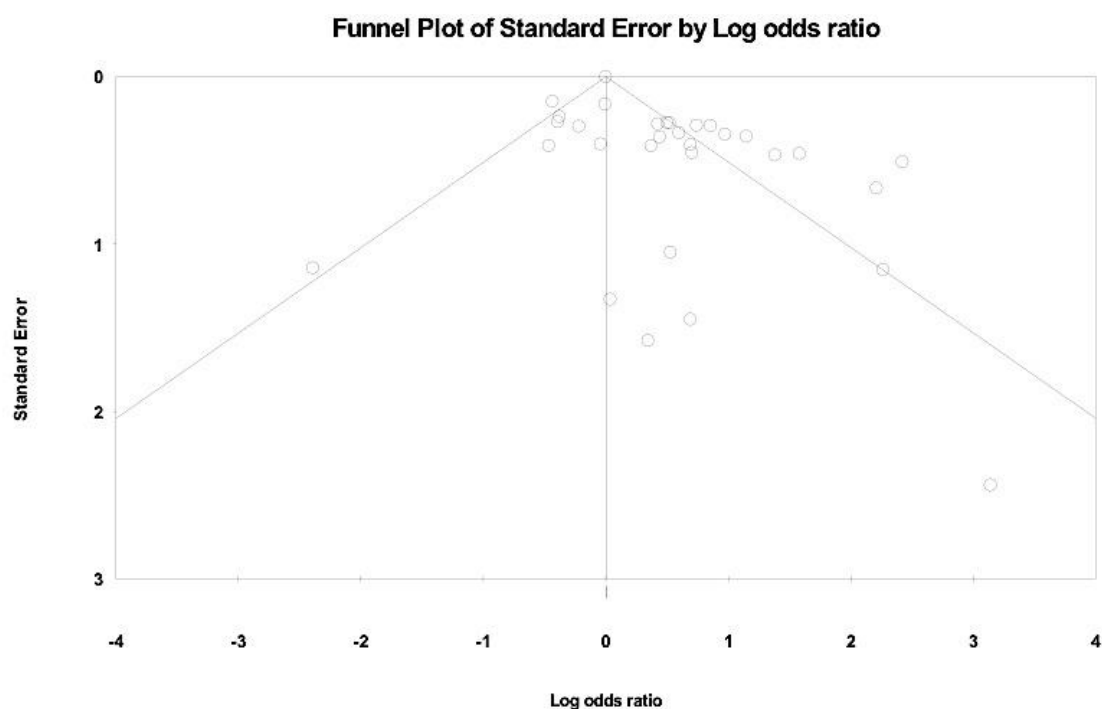
Figura 3. Diagrama de Bosque (Forest Plot) de los estudios meta analizados:
Asociación entre solventes orgánicos y autoinmunidad



GN: glomerulonefritis; MS: Esclerosis Múltiple; PBC: Cirrosis Biliar Primaria; PSV: Vasculitis sistémicas primaria;
 RA: Artritis Reumatoide

El análisis utilizando el gráfico de embudo (Figura 3) y la regresión de asimetría de Egger (valor p a dos colas: 0,008; intercepto: 1,091) evidenciaron sesgo de publicación; por lo anterior y según lo planteado en la metodología, se realizaron análisis adicionales para corroborarlo. La prueba de análisis de fallas indicó que se necesitaría que 209 estudios estuvieran perdidos (o no incluidos) en el presente meta análisis para tener un valor $p > \alpha$ (muy poco probable). La prueba de correlación de rangos de Begg y Mazumdar fue no significativa (valor p a dos colas: 0,25) y la prueba de ajuste de “corte y relleno” (“trim and fill”) no sugirió un riesgo menor que el originalmente calculado. Teniendo en cuenta todos estos análisis se consideró que el impacto del sesgo de publicación en este meta análisis fue trivial. Por medio del análisis acumulativo, se identificó que los estudios con mayor peso dentro del meta análisis fueron los publicados por Bovenzi (1995 (79) y 2005 (73)) y Cooper (2004 (80) y 2010 (81)).

Figura 4. Funnel Plot del error estándar por el logaritmo de OR



9. Discusión

Las diferentes combinaciones de los factores involucrados en la generación de autoinmunidad producen diversos cuadros clínicos dentro del amplio espectro de las EAI (mosaico de la autoinmunidad) (4). En el ámbito de exposiciones medioambientales y autoinmunidad, nuestros resultados sugieren una vía común para la interacción entre los diferentes SO y el sistema inmunológico. Sin embargo, el término de solvente “independiente”, utilizado con referencia a los estudios que analizan solo un solvente, no es apropiado ya que los solventes encontrados como contaminantes en industrias y medioambiente se informan como una mezcla, denominada por su componente principal (82).

La exposición a solventes y contaminantes orgánicos derivados de procesos industriales a gran escala y la polución ambiental generada por sus emisiones pueden estar asociados a alteraciones biológicas que pueden desencadenar respuestas autoinmunes, a partir de mecanismos que son parcialmente desconocidos. Sin embargo, se reconoce que los niveles y la duración de la exposición son factores esenciales en estos estímulos.

fueron analizados con estudios que informaron únicamente el RR). Este hecho se puede explicar por las limitaciones de cada uno de estos estudios. Teniendo en cuenta los casos y controles: (1) la información acerca de la exposición se basa principalmente en entrevistas a los sujetos, lo cual aumenta la probabilidad de ocurrencia de sesgo de memoria (recall bias). (2) La validación de la información sobre la exposición puede ser difícil o incluso imposible. (3) Por definición, los estudios de casos y controles evalúan una sola enfermedad, y como le hemos mencionado antes, ningún estudio toma en cuenta la autoinmunidad como un rasgo que agrupa todas las EAI. (4) La selección del grupo de control apropiado es difícil, y al ignorar el origen común de las EAI, aumenta la posibilidad de incluir controles con rasgos autoinmunes.

En cuanto a los estudios de cohortes, teniendo en cuenta que todos aquellos incluidos en el presente meta-análisis son retrospectivos, esto implica: (1) los datos fueron recogidos antes de la definición de la hipótesis de investigación, por lo que pueden no ser precisos para la investigación. (2) La información tomada de bases de datos o censos no permite una cuantificación directa de la exposición. (3) La información de los resultados post-exposición provenía de bases de datos o registros médicos, pero los sujetos no fueron examinados, lo que puede llevar a sesgos en el diagnóstico.

La clasificación errónea de la exposición es un gran problema, porque la mayoría de los sujetos no son conscientes de los agentes específicos a los que han sido expuestos, y las bases de datos, cuando no son creadas para la pregunta de investigación, no proporcionan la información completa. Ninguno de los estudios incluidos en éste meta-análisis emplea un método objetivo de evaluación de exposición. Entre las publicaciones revisadas sólo dos estudios informaron una medida cuantitativa de la exposición (TCE, por ejemplo, en concentraciones de seis a más de quinientas partes por mil millones); sin embargo, ninguna de estas dos publicaciones se incluyó en el meta-análisis, debido a que no se tuvieron en cuenta criterios de diagnóstico para EAI.

Los mecanismos precisos responsables del desarrollo de desórdenes inmunes inducidos por factores medioambientales son desconocidos, sobre todo considerando los diferentes grados de susceptibilidad entre individuos. En este sentido, un estudio sobre la relación entre ERO y autoinmunidad podría ser interesante.

En conclusión, se demuestra objetivamente, a través de una revisión sistemática y un meta-análisis, la asociación entre la exposición a SO y el desarrollo de EAI, evaluadas como rasgo autoinmune. Consideramos que este enfoque podría aplicarse en los estudios de interacción entre exposición a tóxicos y EAI, teniendo en cuenta las vías comunes y los mecanismos inmunogenéticos similares que comparten las EAI.

Sería necesario un considerable esfuerzo para determinar la forma correcta de evaluar y medir los factores medioambientales causales de autoinmunidad. Sin embargo, creemos que profundizar la identificación de las vías fisiopatológicas de acción de los tóxicos ya claramente asociados con autoinmunidad, sería más importante que continuar buscando evaluar los tóxicos involucrados en este proceso. Estandarizar estas vías como biomarcadores validados, nos permitiría estudios más precisos, que nos amplíen el conocimiento acerca de los mecanismos comunes asociados con las EAI.

10. Impactos esperados

10.1. Relacionados con la generación de conocimiento y/o nuevos desarrollos tecnológicos: Los resultados de esta investigación permitirán conocer los datos publicados con respecto a sujetos expuestos solventes orgánicos y aquellos con enfermedades autoinmunes. De igual manera, busca encontrar la asociación existente entre la exposición y la presencia de la autoinmunidad como rasgo.

Por último, este trabajo pretende generar un artículo internacional, en una revista con un factor de impacto igual o superior a 4, que permitan conocer a la comunidad científica y médica, los resultados de la investigación.

10.2. Conducentes al fortalecimiento de la capacidad científica nacional: El trabajo contribuirá a la formación de recurso humano en la especialización de epidemiología, siendo objeto de tesis de grado de uno de los investigadores.

10.3. Dirigidos a la apropiación social del conocimiento: Los resultados obtenidos del estudio serán divulgados en forma oral y escrita entre la comunidad científica, a través de congresos y publicaciones en artículos.

11. Anexos

11. 1. Prisma Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	5
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	9
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	9
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	12
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	12
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	12
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	12
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	13

Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	13
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	13
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	14
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	15
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	15

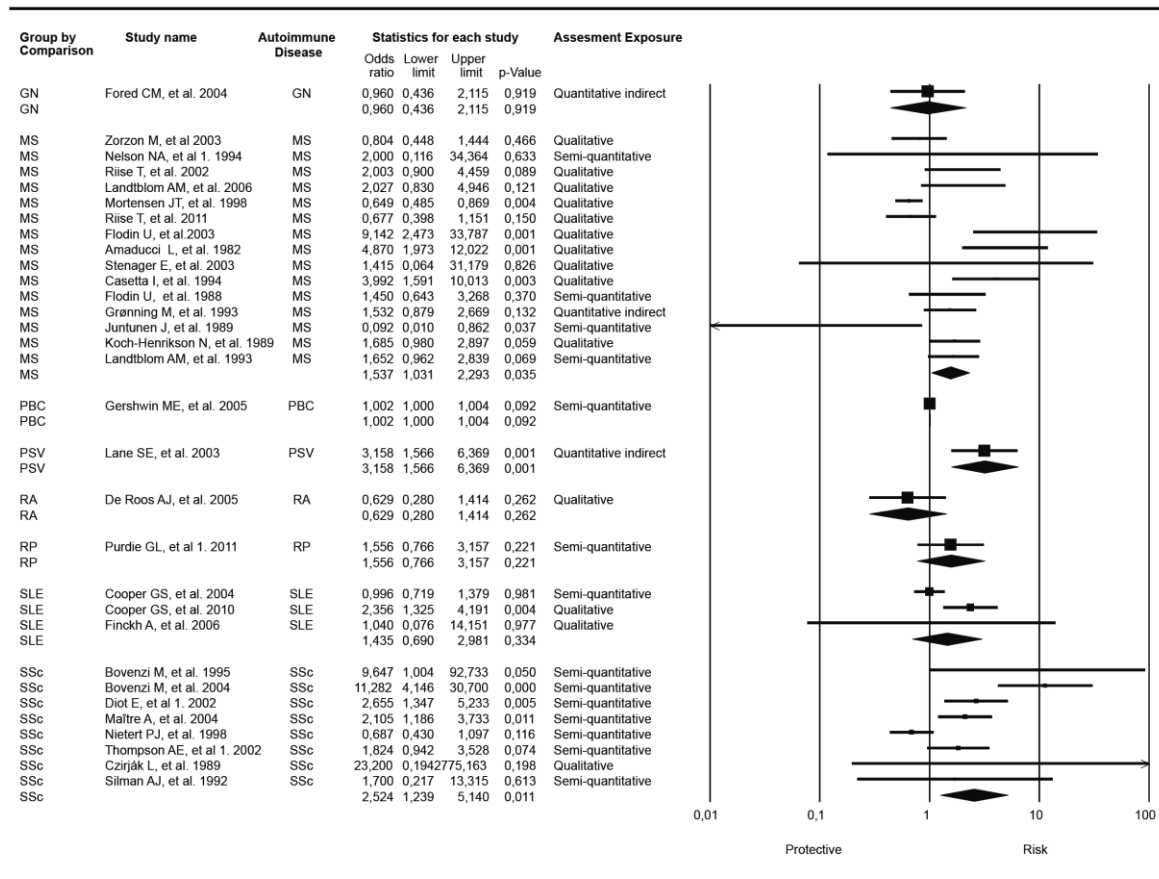
Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	15
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	15
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	18, Figure 2
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	19, Table 1
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	19, Table 1
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	Table 1
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	Figure 3

Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	Figure 4
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	Anexos
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	34
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	36
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	37
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	n/a

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

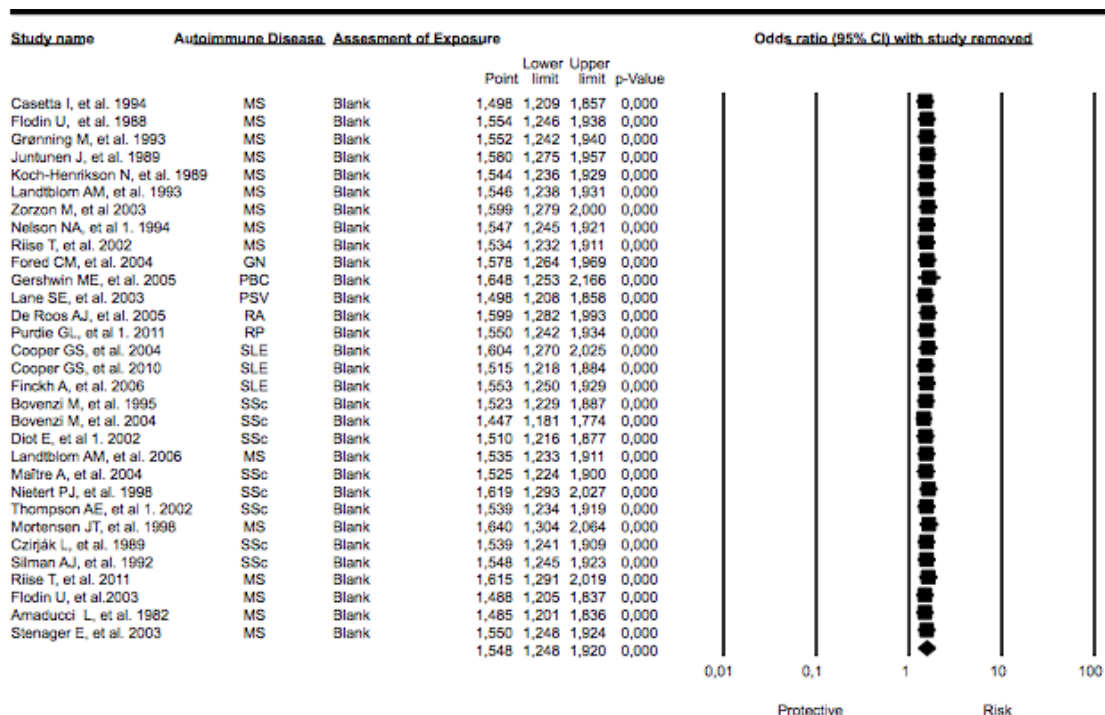
For more information, visit: www.prisma-statement.org.

11.2. Diagrama de Bosque (Forest Plot) de los estudios meta analizados agrupados por el tipo de enfermedad autoinmune



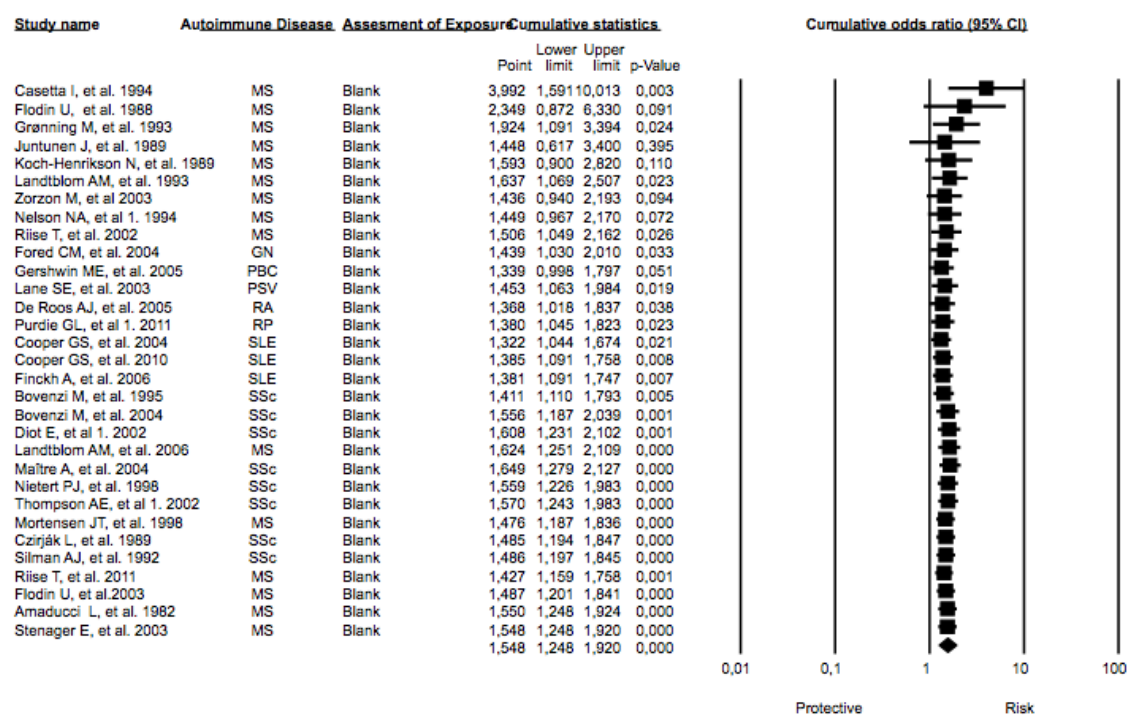
GN: glomerulonefritis; MS: Esclerosis Múltiple; PBC: Cirrosis Biliar Primaria; PSV: Vasculitis sistémicas primaria; RA: Artritis Reumatoide; RP: Enfermedad de Raynaud; SLE: Lupus Eritematoso sistémico; SSc: Esclerosis sistémica..

11.3. Análisis de sensibilidad

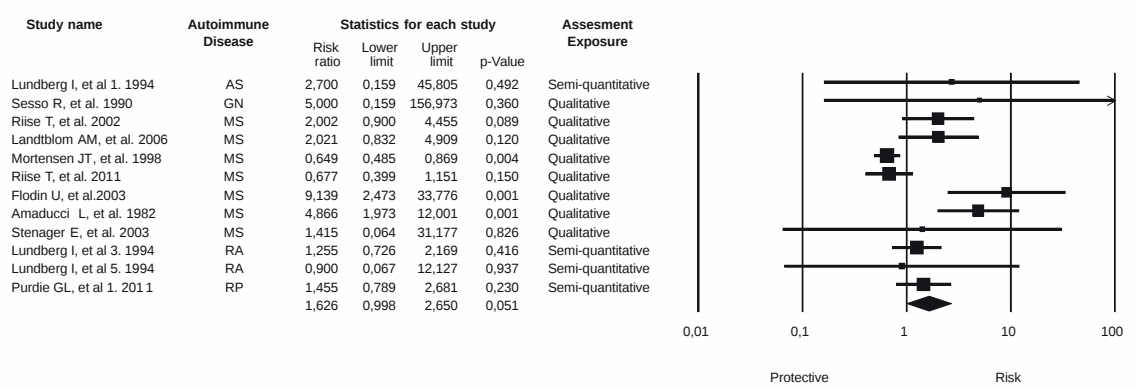


GN: glomerulonefritis; MS: Esclerosis Múltiple; PBC: Cirrosis Biliar Primaria; PSV: Vasculitis sistémicas primaria;
RA: Artritis Reumatoide; RP: Enfermedad de Raynaud; SLE: Lupus Eritematoso sistémico; SSc: Esclerosis
sistémica.

11.4. Análisis acumulativo



11.5. Diagrama de Bosque (Forest Plot) de estudios de cohorte y aquellos que reportaban Riesgo Relativo (RR)



El tamaño del efecto final está basado en un modelo al azar.GN: Glomerulonefritis; EM: Esclerosis Múltiple; PBC: Cirrosis Biliar Primaria; PSV: Vasculitis Sistémica Primaria; RA: Artritis Reumatoide; RP: Enfermedad De Raynaud; LES: Lupus Eritematoso Sistémico; SSc: Esclerosis Sistémica.

12. Bibliografía

1. Anaya JM. The autoimmune tautology. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2010 Jan;12(6):147. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3046506&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
2. Falk H, Briss P. Environmental- and Injury-related Epidemic-Assistance Investigations, 1946-2005. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2012 Jan 8];174(11 Suppl):S65–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22135395>
3. Patterson R, Germolec D. Review article toxic oil syndrome: review of immune aspects of the disease. *J Immunotoxicol* [Internet]. 2005 Jan 1 [cited 2012 Jan 8];2(1):51–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18958659>
4. Anaya J-M, Corena R, Castiblanco J, Rojas-Villarraga A, Shoenfeld Y. The kaleidoscope of autoimmunity: multiple autoimmune syndromes and familial autoimmunity. *Expert Rev Clin Immunol*. 2007 Jul;3(4):623–35.
5. Khan MF, Kaphalia BS, Prabhakar BS. Trichloroethene-induced autoimmune response in female MRL+/+ mice. *Toxicol Appl* [Internet]. 1995 Sep [cited 2012 Jun 26];134(1):155–60. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X85711799>
6. Gourley M, Miller FW. Mechanisms of disease: Environmental factors in the pathogenesis of rheumatic disease. *Nat Clin Pract Rheumatol* [Internet]. 2007 Mar [cited 2011 Sep 9];3(3):172–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17334340>
7. Rook GAW. Hygiene Hypothesis and Autoimmune Diseases. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2011 Nov;
8. Cooper GS, Gilbert KM, Greidinger EL, James J a, Pfau JC, Reinlib L, et al. Recent advances and opportunities in research on lupus: environmental influences and mechanisms of disease. *Environ Health Perspect* [Internet]. 2008 Jun [cited 2011 Nov 1];116(6):695–702. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2430222&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
9. Pigatto PD, Guzzi G. Linking mercury amalgam to autoimmunity. *Trends Immunol* [Internet]. 2010 Feb [cited 2012 Jan 8];31(2):45–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20060781>
10. Youinou P, Pers JO, Gershwin ME, Shoenfeld Y. Geo-epidemiology and autoimmunity. *J Autoimmun* [Internet]. 2010 May [cited 2011 Oct 27];34(3):J163–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20056534>

11. Pigatto PD; Guzzi G. Linking mercury amalgam to autoimmunity. *Trends Immunol.* 2010 Feb;31(2):45–8.
12. Finckh A, Cooper GS, Chibnik LB, Costenbader KH, Watts J, Pankey H, et al. Occupational silica and solvent exposures and risk of systemic lupus erythematosus in urban women. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2006 Nov [cited 2011 Dec 9];54(11):3648–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17075811>
13. Chang C, Gershwin ME. Drugs and autoimmunity A contemporary review and mechanistic approach. *J Autoimmun* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010 May [cited 2011 Sep 28];34(3):J266–75. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20015613>
14. Barbara G, Cremon C, Carini G, Bellacosa L, Zecchi L, De Giorgio R, et al. The immune system in irritable bowel syndrome. *J Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 2011 Oct;17(4):349–59. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3228974&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
15. Meron MK, Amital H, Shepshelovich D, Barzilai O, Ram M, Anaya J-M, et al. Infectious aspects and the etiopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2010;38(2-3):287–91.
16. Zandman-Goddard G, Solomon M, Rosman Z, Peeva E, Shoenfeld Y. Environment and lupus-related diseases. *Lupus.* 2012. p. 241–50.
17. Quintero OL, Amador-Patarroyo MJ, Montoya-Ortiz G, Rojas-Villarraga A, Anaya JM. Autoimmune disease and gender: Plausible mechanisms for the female predominance of autoimmunity. *J Autoimmun.* 2012;38(2-3).
18. Perricone C, Colafrancesco S, Mazar RD, Soriano A, Agmon-Levin N, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (ASIA) 2013: Unveiling the pathogenic, clinical and diagnostic aspects. *J Autoimmun.* 2013 Dec;47:1–16.
19. Garabrant DH, Dumas C. Epidemiology of organic solvents and connective tissue disease. *Arthritis Res. BioMed Central*; 2000;2(1):5–15.
20. Garabrant DH, Dumas C. Epidemiology of organic solvents and connective tissue disease. *Arthritis Res* [Internet]. BioMed Central; 2000 Jan;2(1):5–15. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=129987&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
21. Miller FW, Alfredsson L, Costenbader KH, Kamen DL, Nelson LM, Norris JM, et al. Epidemiology of environmental exposures and human autoimmune diseases: Findings from a National Institute of Environmental Health Sciences Expert Panel Workshop. *J Autoimmun* [Internet]. Elsevier Ltd; 2012 Jun 25

[cited 2012 Jul 3]; Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22739348>

22. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *Bmj* [Internet]. 2009 Jul 21 [cited 2011 Jul 7];339(jul21 1):b2700–b2700. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.b2700>
23. Lozano-Calderón S, Anthony S, Ring D. The quality and strength of evidence for etiology: example of carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Am* [Internet]. 2008 Apr [cited 2012 Oct 27];33(4):525–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18406957>
24. Kettaneh A, Al Moufti O, Tiev K, Chayet C, Tolédano C, Fabre B, et al. Occupational exposure to solvents and gender-related risk of systemic sclerosis: a metaanalysis of case-control studies. *J Rheumatol* [Internet]. 2007 Jan;34(1):97–103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17117485>
25. Landtblom AM, Flodin U, Söderfeldt B, Wolfson C, Axelson O. Organic solvents and multiple sclerosis: a synthesis of the current evidence. [Internet]. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*. 1996. p. 429–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8793371>
26. Aryal BK, Khuder S a, Schaub E a. Meta-analysis of systemic sclerosis and exposure to solvents. *Am J Ind Med*. 2001 Sep;40(3):271–4.
27. Fernández J, Sanz-Gallén P, Nogué S. Seguimiento de dos pacientes con glomerulonefritis iga mesangial con antecedentes de exposición a tóxicos (cadmio y disolventes orgánicos) Follow-up of two patients with mesangial IgA glomerulonephritis exposed to cadmium and organic solvents. 2010;33:309–14.
28. Savige JA, Dowling J, Kincaid-Smith P. Superimposed glomerular immune complexes in anti-glomerular basement membrane disease. *Am J Kidney Dis*. 1989 Aug;14(2):145–53.
29. Brautbar N, Richter ED, Nesher G. Systemic vasculitis and prior recent exposure to organic solvents: report of two cases. *Arch Environ Health*. 2004 Oct;59(10):515–7.
30. Calvani N, Silvestris F, Dammacco F. Familial systemic sclerosis following exposure to organic solvents and the possible implication of genetic factors. *Ann Ital Med Int*. 16(3):175–8.
31. Petkova V, Nakova L, Matakaeva M. [A clinical observation of vinyl chloride-induced disease]. *Probl Khig*. 1992 Jan;17:195–9.
32. Reis J, Dietemann JL, Warter JM, Poser CM. A case of multiple sclerosis triggered by organic solvents. *Neurological sciences official journal of the Italian*

Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology. 2001. p. 155–8.

33. Amaducci L, Arfaioli C, Inzitari D, Martinetti MG. Another possible precipitating factor in multiple sclerosis: the exposure to organic solvents. *Bollettino dell'Istituto sieroterapico milanese*. 1978. p. 613–7.
34. Magnavita N, Bergamaschi A, Garcovich A, Giuliano G. Vasculitic Purpura in Vinyl Chloride Disease: A Case Report. *Angiology* [Internet]. 1986 May 1 [cited 2011 Dec 30];37(5):382–8. Available from: <http://ang.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/000331978603700508>
35. Czirják L, Pócs E, Szegedi G. Localized scleroderma after exposure to organic solvents. *Dermatology*. 1994 Jan;189(4):399–401.
36. Sparrow GP. A connective tissue disorder similar to vinyl chloride disease in a patient exposed to perchlorethylene. *Clin Exp Dermatol* [Internet]. 1977 Mar;2(1):17–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/862217>
37. Pralong P, Cavailhes a, Balme B, Cottin V, Skowron F. [Diffuse systemic sclerosis after occupational exposure to trichloroethylene and perchloroethylene]. *Ann Dermatol Venereol* [Internet]. 2009 Oct [cited 2011 Dec 30];136(10):713–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19801256>
38. Karamfilov T, Buslau M, Dürr C, Weyers W. [Pansclerotic porphyria cutanea tarda after chronic exposure to organic solvents]. *Hautarzt* [Internet]. 2003 May [cited 2011 Nov 9];54(5):448–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12719865>
39. Brasington RD, Thorpe-Swenson AJ. Systemic sclerosis associated with cutaneous exposure to solvent: case report and review of the literature. *Arthritis & Rheumatism*. 1991. p. 631–3.
40. Tibon-Fisher O, Heller E, Ribak J. [Occupational scleroderma due to organic solvent exposure]. *Harefuah*. 1992 Apr;122(8):530–2, 551.
41. Bottomley WW, Sheehan-Dare RA, Hughes P, Cunliffe WJ. A sclerodermatous syndrome with unusual features following prolonged occupational exposure to organic solvents. *Br J Dermatol*. 1993 Feb;128(2):203–6.
42. Garcia-Zamalloa AM, Ojeda E, Gonzalez-Beneitez C, Goni J, Garrido A. Systemic sclerosis and organic solvents: early diagnosis in industry. *Ann Rheum Dis*. 1994;53(9):618.
43. Hinnen U, Schmid-Grendelmeier P, Müller E, Elsner P. [Exposure to solvents in scleroderma: disseminated circumscribed scleroderma (morphea) in a painter exposed to perchloroethylene]. *Schweizerische medizinische Wochenschrift*. 1995. p. 2433–7.

44. Benzarti A, Amor A Ben, Euch D, Mbazaa A, Osmen A Ben, Jemaâ A Ben. Sclérodermie systémique et exposition professionnelle aux solvants organiques « perchloréthylène ». À propos d ' un cas Systemic sclerosis and occupational exposure to organic solvents : “ Perchlorethylene ”, a case. *Occup Environ Med*. 2010;50:501–8.
45. Ohtsuka T. Organic solvent-induced myopathy simulating eosinophilic fasciitis and/or dermatomyositis. *J Dermatol* [Internet]. 2009 Jun [cited 2011 Dec 30];36(6):358–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19500186>
46. Kettaneh A, Al Moufti O, Tiev KP, Chayet C, Tolédano C, Fabre B, et al. Occupational exposure to solvents and gender-related risk of systemic sclerosis: a metaanalysis of case-control studies. *J Rheumatol*. 2007 Jan;34(1):97–103.
47. Lundberg I, Alfredsson L, Plato N, Sverdrup B, Klareskog L, Kleinau S. Occupation, occupational exposure to chemicals and rheumatological disease. A register based cohort study. *Scand J Rheumatol* [Internet]. 1994 Jan;23(6):305–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7801054>
48. Forel CM, Nise G, Ejerblad E. Absence of association between organic solvent exposure and risk of chronic renal failure: a nationwide population-based case-control study. *J* [Internet]. 2004 [cited 2012 Jun 26];(16):180–6. Available from: <http://jasn.asnjournals.org/content/15/1/180.short>
49. Sesso R, Stolley PD, Salgado N, Pereira AB, Ramos OL. Exposure to hydrocarbons and rapidly progressive glomerulonephritis. *Brazilian J Med Biol Res Rev Bras Pesqui medicas e Biol Soc Bras Biofisica al*. 1990;23(3-4):225–33.
50. Flodin U, Landtblom AM, Axelson O. Multiple sclerosis in nurse anaesthetists. *Occup Environ Med* [Internet]. 2003 Jan;60(1):66–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1740375&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
51. Stenager E, Brønnum-Hansen H, Koch-Henriksen N. Risk of multiple sclerosis in nurse anaesthetists. *Mult Scler* [Internet]. 2003 Aug 1 [cited 2011 Dec 30];9(4):427–8. Available from: <http://msj.sagepub.com/content/9/4/427.short>
52. Amaducci L, Arfaioli C, Inzitari D, Marchi M. Multiple sclerosis among shoe and leather workers: an epidemiological survey in Florence. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 1982 Feb;65(2):94–103. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7072486>
53. Nelson NA, Robins TG, White RF, Garrison RP. A case-control study of chronic neuropsychiatric disease and organic solvent exposure in automobile assembly plant workers. *Occup Environ Med* [Internet]. 1994 May;51(5):302–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1127974&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

54. Grønning M, Albrektsen G, Kvåle G, Moen B, Aarli JA, Nyland H. Organic solvents and multiple sclerosis: a case-control study. *Acta Neurol Scand*. 1993;88(4):247–50.
55. Zorzon M, Zivadinov R, Nasuelli D, Dolfini P, Bosco A, Bratina A, et al. Risk factors of multiple sclerosis: a case-control study. *Neurol Sci [Internet]*. 2003 Nov [cited 2011 Dec 30];24(4):242–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14658040>
56. Juntunen J, Kinnunen E, Antti-Poika M, Koskenvuo M. Multiple sclerosis and occupational exposure to chemicals: a co-twin control study of a nationwide series of twins. *Br J Ind Med [Internet]*. 1989 Jun;46(6):417–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1009796&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
57. Flodin U. Multiple sclerosis, solvents, and pets. *Arch Neurol [Internet]*. 1988 Mar;47(2):128. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14658041>
58. Koch-Henriksen N. An epidemiological study of multiple sclerosis. Familial aggregation social determinants, and exogenic factors. *Acta Neurol Scand Suppl [Internet]*. 1989;124:1–123. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2683558>
59. Casetta I, Granieri E, Malagu S, Tola MR, Paolino E, Caniatti LM, et al. Environmental risk factors and multiple sclerosis: a community-based, case-control study in the province of Ferrara, Italy. *Neuroepidemiology [Internet]*. Karger Publishers; 1994 [cited 2012 Jan 20];13(3):120–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278239100909248>
60. Landtblom A, Wastenson M, Ahmadi A, Söderkvist P. Multiple sclerosis and exposure to organic solvents, investigated by genetic polymorphisms of the GSTM1 and CYP2D6 enzyme systems. *Neurol Sci [Internet]*. 2003 Nov [cited 2011 Dec 30];24(4):248–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14658041>
61. Landtblom A. The risk for multiple sclerosis in female nurse anaesthetists: a register based study. *Exposure*. 2006;387–9.
62. Mortensen JT, Brønnum-Hansen H, Rasmussen K. Multiple sclerosis and organic solvents. *Epidemiology*. 1998 Mar;9(2):168–71.
63. Riise T, Moen BE, Kyvik KR. Organic solvents and the risk of multiple sclerosis. *Epidemiology*. 2002 Nov;13(6):718–20.
64. Riise T, Kirkeleit J, Aarseth JH, Farbu E, Midgard R, Mygland Å, et al. Risk of MS is not associated with exposure to crude oil, but increases with low level of education. *Mult Scler [Internet]*. 2011 Jul [cited 2011 Dec 30];17(7):780–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21343231>

65. Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, Gold EB, Watnik M, Utts J, et al. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology*. 2005;42(5):1194–202.
66. Lane SE, Watts RA, Bentham G, Innes NJ, Scott DG. Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? A case-control study. *Arthritis Rheum* [Internet]. 2003 Mar [cited 2011 Dec 30];48(3):814–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12632437>
67. De Roos AJ, Cooper GS, Alavanja MC, Sandler DP. Rheumatoid arthritis among women in the Agricultural Health Study: risk associated with farming activities and exposures. *Ann Epidemiol* [Internet]. 2005 Nov [cited 2012 Jan 5];15(10):762–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16257361>
68. Purdie GL, Purdie DJ, Harrison AA. Raynaud’s Phenomenon in medical laboratory workers who work with solvents. *J Rheumatol* [Internet]. 2011 Sep [cited 2012 Jan 5];38(9):1940–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21677001>
69. Cooper GS, Parks CG, Treadwell EL, Clair EW. Occupational Risk Factors for the Development of Systemic Lupus Erythematosus. *J Rheumatol*. 2004;Oct;31(10):1928–33.
70. Cooper GS, Wither J, Bernatsky S, Claudio JO, Clarke A, Rioux JD, et al. Occupational and environmental exposures and risk of systemic lupus erythematosus: silica, sunlight, solvents. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2010 Nov [cited 2011 Aug 13];49(11):2172–80. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2954367&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
71. Nietert PJ, Sutherland SE, Silver RM, Pandey JP, Knapp RG, Hoel DG, et al. Is occupational organic solvent exposure a risk factor for scleroderma? *Arthritis Rheum* [Internet]. 1998 Jun [cited 2012 Jan 10];41(6):1111–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9627022>
72. Bovenzi M, Barbone F, Betta A, Tommasini M, Versini W. Scleroderma and occupational exposure Short Communications Scleroderma and occupational exposure. *Heal (San Fr)*. 1995;21(4):289–92.
73. Bovenzi M, Barbone F, Pisa FE, Betta A, Romeo L, Tonello A, et al. A case-control study of occupational exposures and systemic sclerosis. *Int Arch Occup Environ Health*. 2004;77(1):10–6.
74. Diot E, Lesire V, Guilmot JL, Metzger MD, Pilore R, Rogier S, et al. Systemic sclerosis and occupational risk factors: a case-control study. *Occup Environ Med* [Internet]. 2002 Aug;59(8):545–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1740346&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

75. Maître A, Hours M, Bonnetterre V, Arnaud J, Arslan MT, Carpentier P, et al. Systemic sclerosis and occupational risk factors: role of solvents and cleaning products. *J* [Internet]. 2004 [cited 2012 Jun 26];31(12). Available from: <http://www.jrheum.org/content/31/12/2395.short>
76. Thompson AE, Pope JE. Increased prevalence of scleroderma in southwestern Ontario : a cluster analysis . Increased Prevalence of Scleroderma in Southwestern Ontario : A Cluster Analysis. *J Rheumatol*. 2002;29(9).
77. Silman J, Jones S. What is the contribution of occupational environmental factors to the occurrence of scleroderma in men? *Ann Rheum Dis* [Internet]. 1992 Dec;51(12):1322–4. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1004928&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
78. Czirájk L, Bokk A, Csontos G, Lörincz G, Szegedi G. Clinical findings in 61 patients with progressive systemic sclerosis. *Acta dermatovenereologica*. 1989;69(6):533–6.
79. Bovenzi M, Barbone F, Betta A, Tommasini M, Versini W. Scleroderma and occupational exposure Short Communications Scleroderma and occupational exposure. *Heal (San Fr)*. 1995;21(4):289–92.
80. Cooper GS, Parks CG. Occupational and environmental exposures as risk factors for systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* [Internet]. 2004 Oct;6(5):367–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15355749>
81. Cooper GS, Wither J, Bernatsky S, Claudio JO, Clarke A, Rioux JD, et al. Occupational and environmental exposures and risk of systemic lupus erythematosus: silica, sunlight, solvents. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2010 Nov [cited 2011 Aug 13];49(11):2172–80. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2954367&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
82. United States Department of Labor: Safety and Health Topics | Solvents [Internet]. [cited 2012 Jan 9]. Available from: <http://www.osha.gov/SLTC/solvents/index.html>