

SOLVENTES ORGANICOS Y AUTOINMUNIDAD

Carolina Barragán Martínez, MD



CONTENIDO

1. Ficha Técnica
2. Resumen Ejecutivo del Proyecto
3. Descripción del Proyecto
 - 3.1 Pregunta de Investigación
 - 3.2 Justificación
4. Situación actual del Conocimiento en el área de investigación
5. Objetivos
 - 4.1 General
 - 4.2 Específicos
6. Metodología
7. Cronograma
8. Resultados
9. Impacto

FICHA TÉCNICA



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Nombre del Proyecto	SOLVENTES ORGÁNICOS FACTOR DE RIESGO PARA ENFERMEDADES AUTOINMUNES: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA Y META-ANÁLISIS
Grupo(s) de Investigación	Centro de Estudio de Enfermedades Autoinmunes (CREA)
Línea de Investigación	Factores ambientales en el desarrollo de enfermedades autoinmunes
Descriptores / palabras claves	Factores ambientales, solventes orgánicos, enfermedades autoinmunes, revisión sistemática, meta-análisis
Investigador principal	Carolina Barragán-Martínez
Coinvestigadores	Adriana Rojas-Villarraga Gladis Montoya-Ortiz Juan-Manuel Anaya Cabrera
Clasificación del área científica o disciplinar	Inmunología, Reumatología y medicina medio-ambiental
Sector de aplicación	Medicina



INTRODUCCION

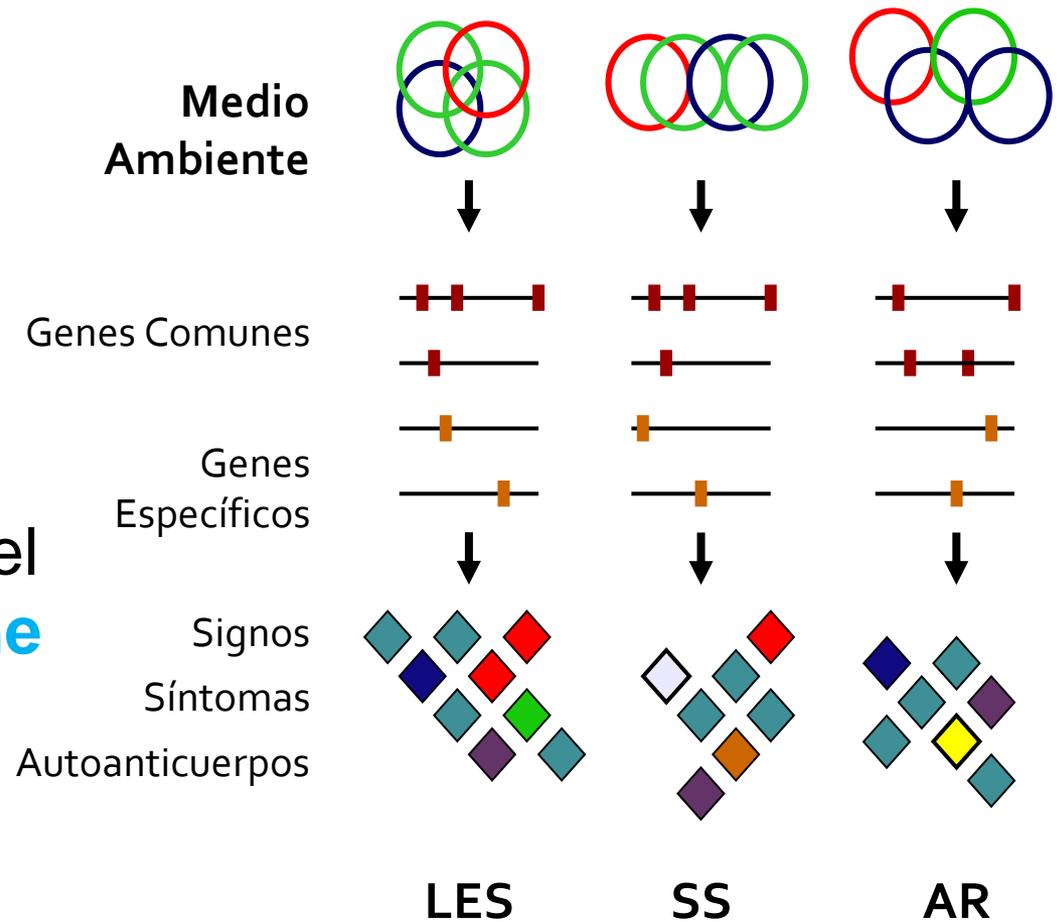


UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

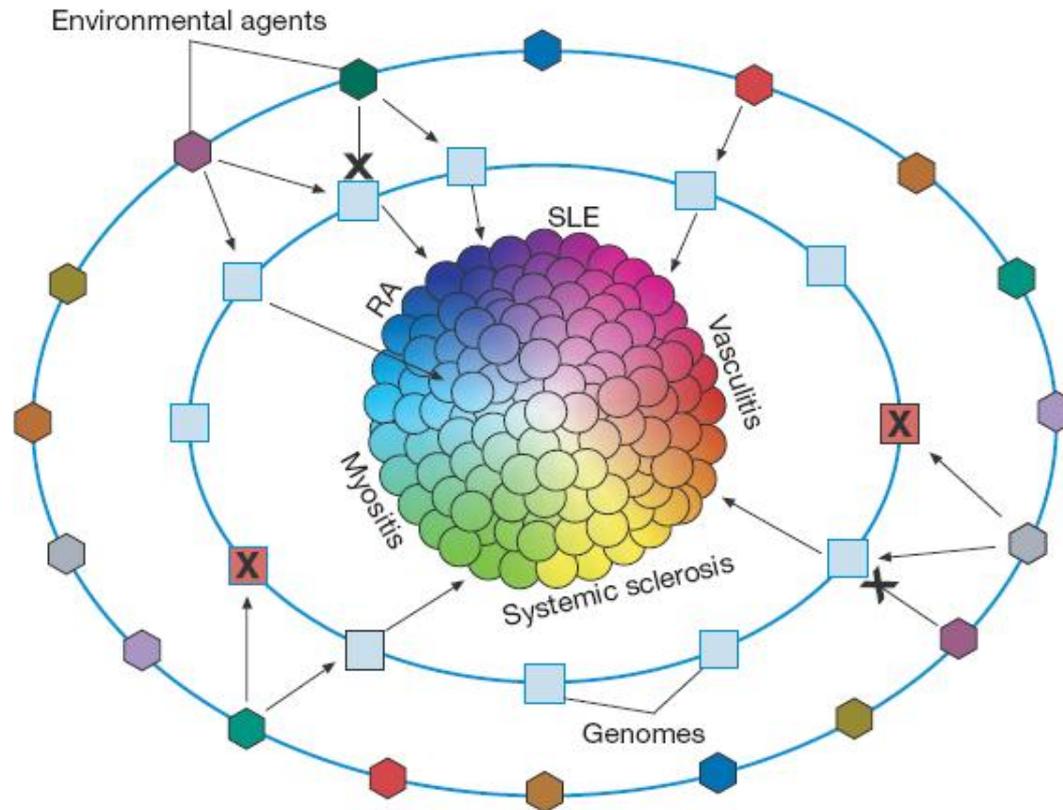
ENFERMEDADES AUTOINMUNES

- Enfermedades complejas
- Interacción entre factores **genéticos** y **ambientales** puede generar cualquier enfermedad dentro del **espectro autoinmune**

Tautología Autoinmune



FACTORES AMBIENTALES COMUNES



FACTORES AMBIENTALES



Environmental Autoimmunity Group Clinical Research



Frederick W. Miller, M.D., Ph.D.
Principal Investigator

Tel (301) 451-6273
Fax (301) 451-5585
millerf@niehs.nih.gov

Curriculum Vitae (<http://www.niehs.nih.gov/research/clinical/ea/docs>)

Identificados cuando un **desorden** aparece con la exposición a un agente externo, tiende a desaparecer cuando se retira y reaparece si vuelve a ser expuesto.

SOLVENTES

- Líquidos
- Disuelven sólidos, líquidos o gases.
- Orgánicos e inorgánicos: moléculas de carbono.
 - 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, eter)
 - detergentes (ej. citrus terpeno)
 - perfumes (etanol)

DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Planteamiento de la Pregunta o problema de investigación y su justificación

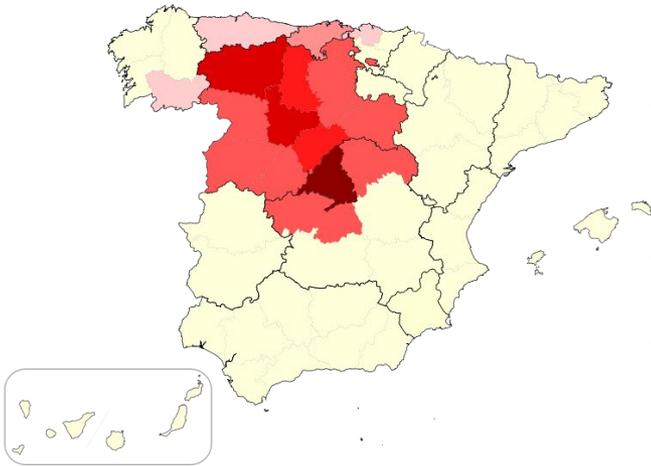
1. Pregunta de Investigación

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

2. Justificación

- «Síndrome del aceite tóxico» una epidemia de miopatía inflamatoria causada por aceite de canola contaminado con un solvente industrial
- Casos anecdóticos evidenciados en la consulta de Reumatología
- Numerosos reportes de caso en la literatura
- Recientemente se describió el Síndrome inflamatorio/autoinmune inducido por adyuvantes 'ASIA'

Síndrome aceite tóxico



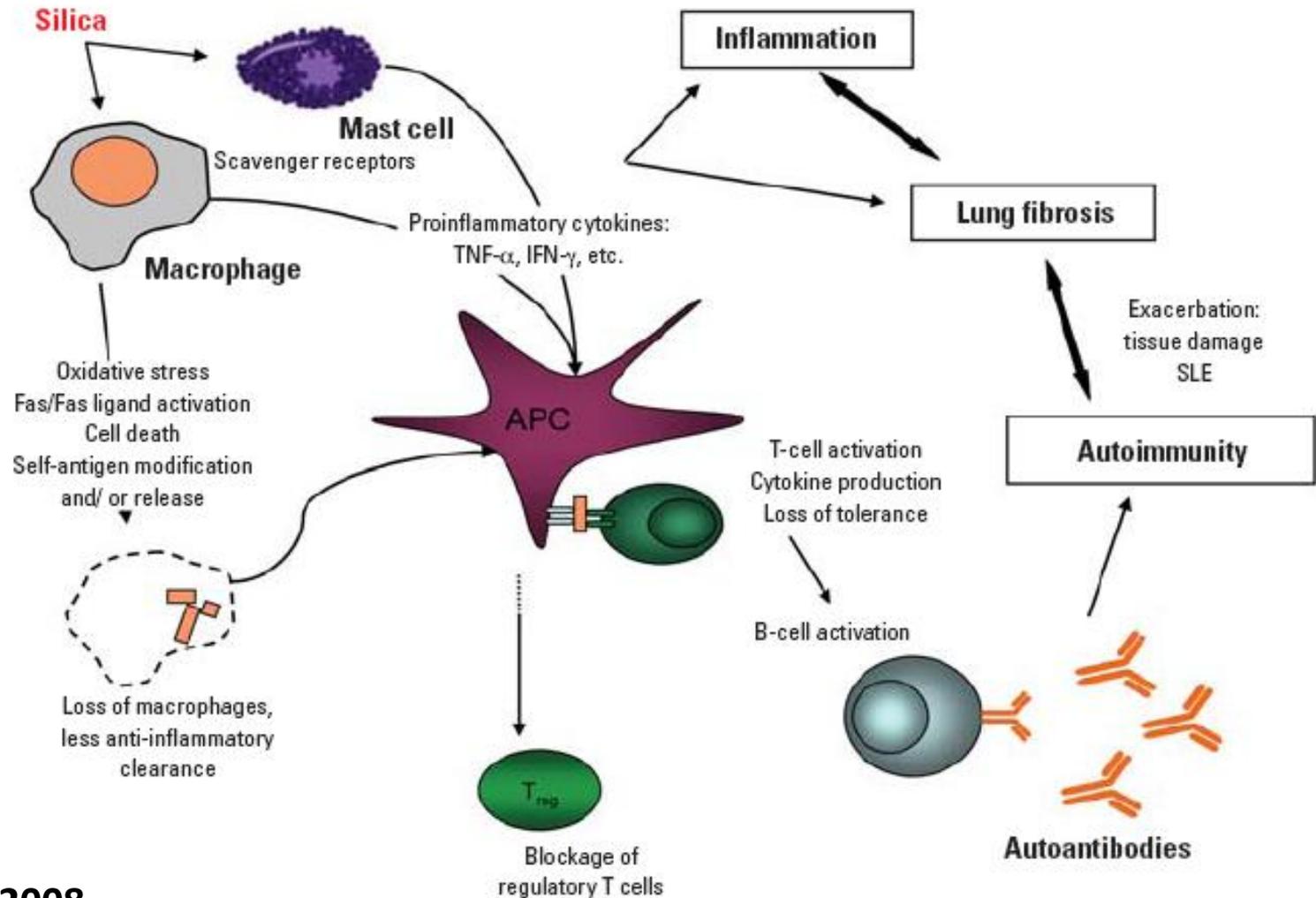
- 1982 – Norte de España
- Fase inicial eosinofílica, neumonitis y pérdida de la función muscular
- 356 muertes, 20.000 residentes afectados
- Compartía varias características con las EAI

Organic solvent-induced myopathy simulating eosinophilic fasciitis and/or dermatomyositis. Tsutomu OHTSUKA- J Dermatol 2009

Amplio reporte en la literatura de **enfermedad ocupacional** de tipo autoinmune asociada a la exposición de **SOLVENTES**

FACTORES AMBIENTALES

Agentes químicos



SITUACIÓN ACTUAL DEL CONOCIMIENTO EN EL AREA DE LA INVESTIGACIÓN

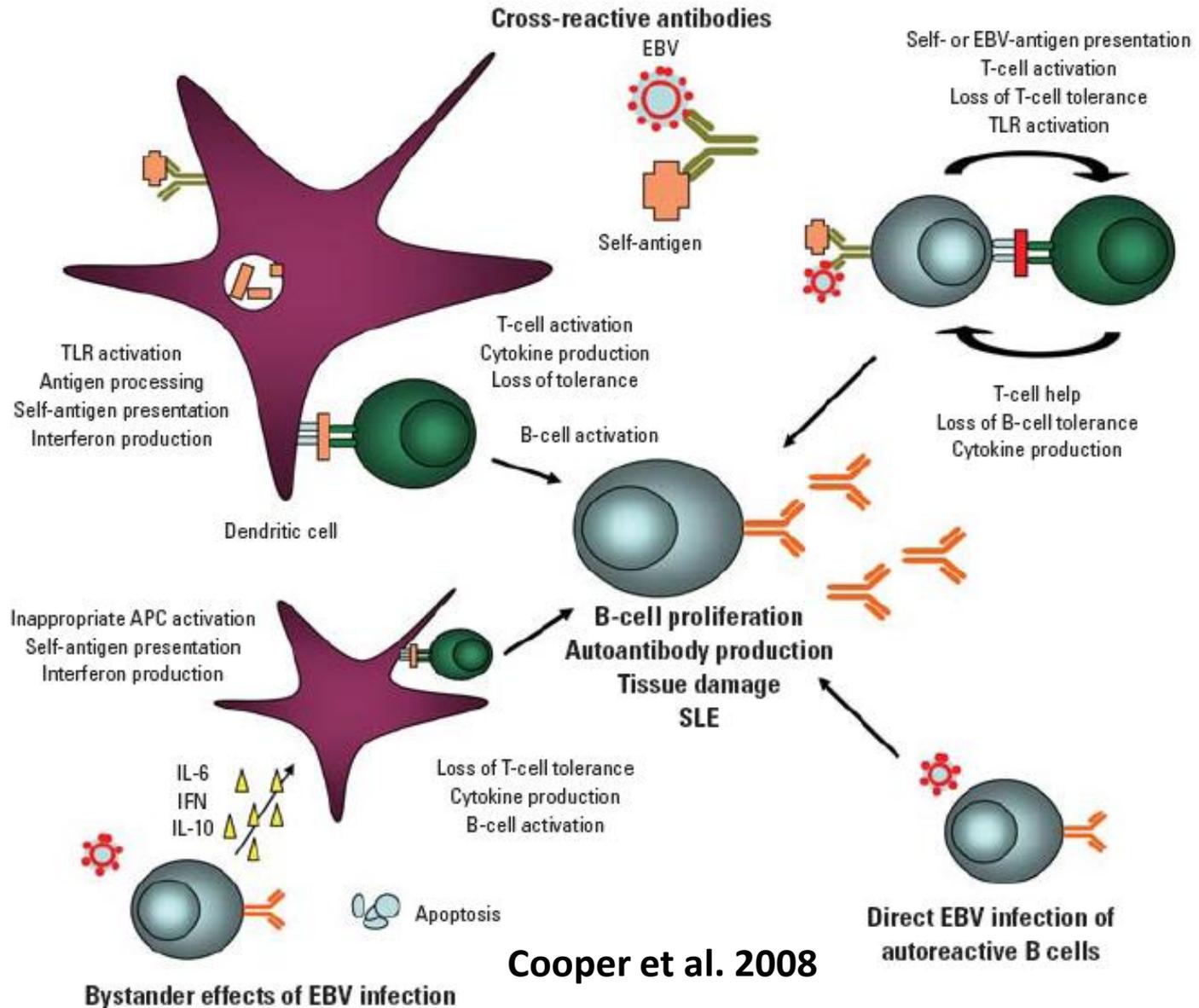


UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

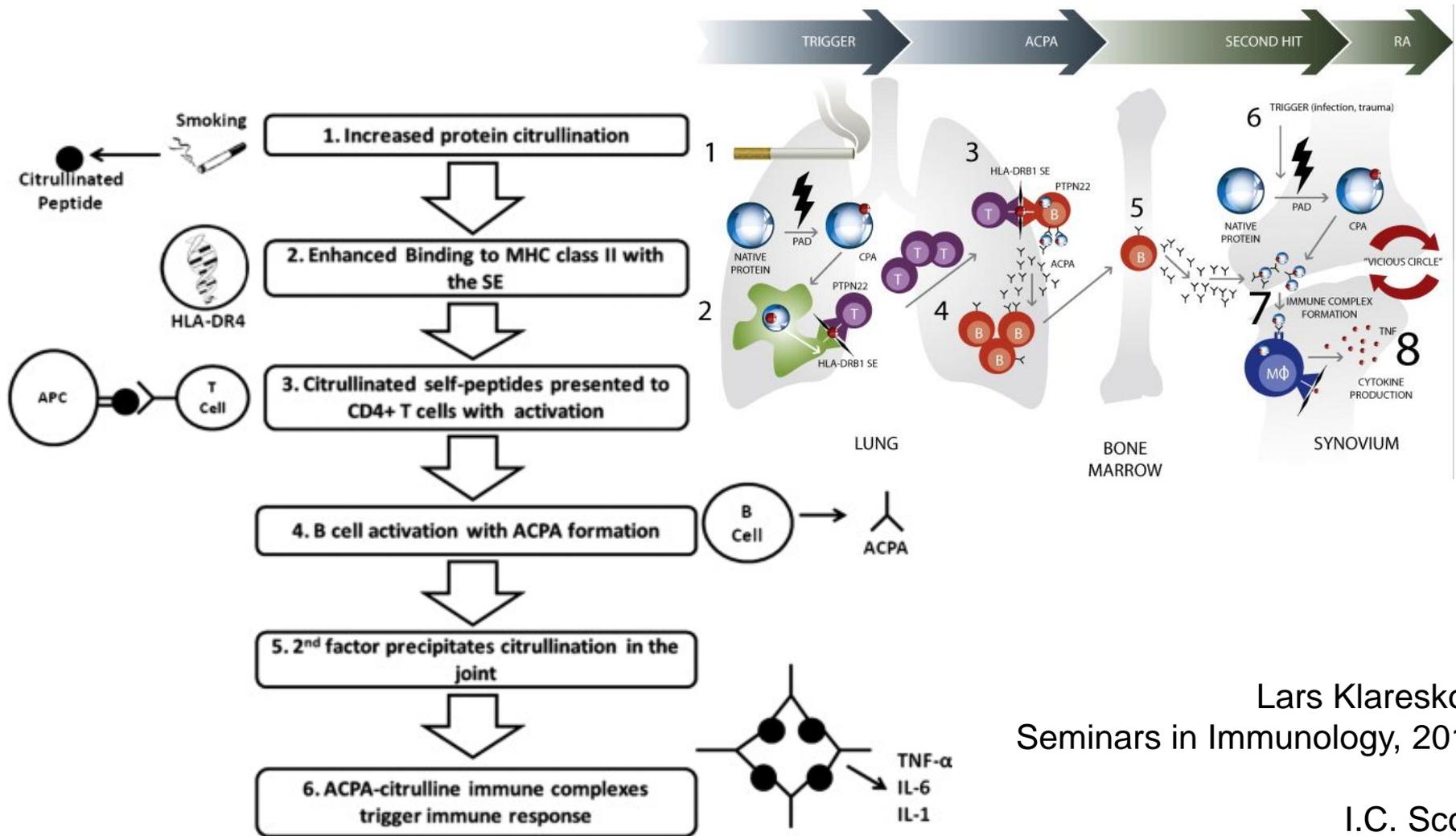
A pesar de las dificultades en definir los factores ambientales que aumentan el riesgo de autoinmunidad, existe una serie de factores químicos, microbiológicos y físicos que han sido claramente asociados

- Exposiciones incidentales
 - Luz ultravioleta
 - Dietarios
 - Polución – urbanización
- Estrés y estilos de vida
 - vitamina D
 - Estrés ocupacional
- Agentes químicos
 - Ocupacionales
 - Contaminantes
 - Pesticidas
 - Solventes orgánicos
 - Labial
 - Tintes de Cabellos
 - Medicamentos

Infecciones



Tabaquismo

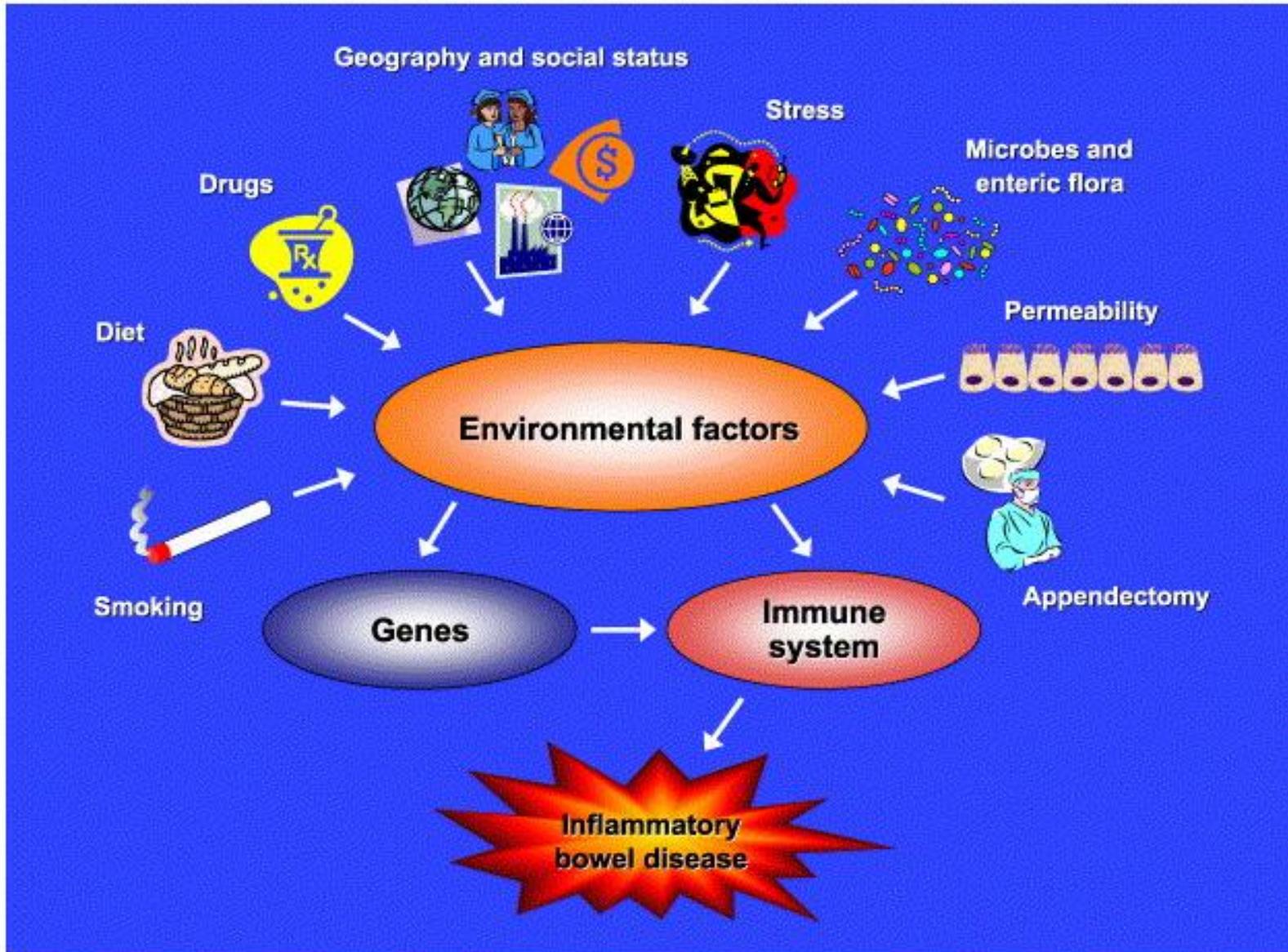


Lars Klareskog
Seminars in Immunology, 2011

I.C. Scott

Best Practice & Research Clinical Rheumatology,

2011



Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors
 Silvio Danese. Autoimmunity Reviews

OBJETIVOS



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

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.

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.

METODOLOGÍA



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

- Hipotesis

- Ho = En individuos aparentemente sanos la exposición frecuente a SO no aumenta el riesgo de desarrollar alguna enfermedad autoinmune
- Ha = En individuos aparentemente sanos la exposición frecuente a SO aumenta el riesgo de desarrollar alguna enfermedad autoinmune

- Diseño del Estudio

Revisión sistemática de la literatura y meta análisis

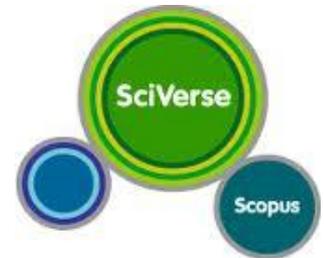
REVISIÓN SISTEMÁTICA

Estrategia de búsqueda

- Diciembre del 2011
- Cruzando sistemáticamente
 - Autoinmunidad (40 términos MeSH)
 - Exposición a SO (20 términos MeSH)
- No limites (idioma, tipo estudio, especie)
- DeCS
- Búsqueda manual
- Contacto con los autores

PubMed

National
Library
of Medicine NLM



LILACS

SciELO

Scientific Electronic Library Online

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



MEDICINA CLINICA

www.elsevier.es/medicinaclinica



Artículo especial

Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis

PRISMA declaration: A proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses

Gerard Urrútia^{a,b,*,♦} y Xavier Bonfill^{a,b,c}

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

- EAI (utilizando criterios de clasificación aceptados internacionalmente)
- Describieran la exposición a SO como categoría
 - Grupo
 - Solvente de manera independiente
- Calificación de calidad por criterios de Bradford Hill

Crterios Bradford Hill



Criterios de Bradford Hill

Puntuación cuantitativa. Según la fuerza de asociación causal:

- 0 a 6 puntos: pobres o ninguna asociación causal
- 7 a 14 puntos: moderada asociación causal o no concluyente
- y 15 a 21 puntos: asociación causal fuerte

Lozano-Calderón S, Anthony S, Ring D. The quality and strength of evidence for etiology: example of carpal tunnel syndrome. J Hand Surg Am. 2008 Apr 33(4):525–38

META ANÁLISIS

- Estudios con **diseños diferentes** para calcular el **mismo tamaño del efecto**
- Tamaño del efecto tiene el mismo significado en todos los estudios y puede ser comparable a través de ellos.
- Transformación de todos los valores a los valores log (Log OR y error estándar)
- Análisis agrupado.
- Evitando el sesgo de pérdida de la información

META ANÁLISIS

- Análisis de sensibilidad (solidez de las conclusiones)
- Se realizaron meta análisis adicionales, estudios específicos que tuvieran datos de estructura compleja (resultados diferentes no acumulativos)
- Efecto final medido a través del OR y su IC 95% fue obtenido por el **modelo de efectos aleatorios**

- La heterogeneidad se calculó por medio de las pruebas Higgins (I^2) y Q de Cochran → proporción de la dispersión real
- 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.

CRONOGRAMA



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

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.

RESULTADOS



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

REVISIÓN SISTEMÁTICA

575 estudios potencialmente relevantes

434 artículos fueron excluidos al revisar sus títulos y resúmenes, ya que no contenían información sobre exposición a SO y autoinmunidad.
El texto completo de los 141 restantes fue revisado.

4 vía e-mail
1 por correo
1 no encontrado

40 artículos no describían la exposición a SO como categoría y/o porque no utilizaban criterios internacionalmente aceptados para definir la EA.

103 estudios seleccionados

3 meta-análisis, 29 revisiones, 5 series de casos, 15 reportes de casos y 51 estudios epidemiológicos.

- Desde 1977 se han reportado 37 casos de autoinmunidad posiblemente secundaria a la exposición a solventes (20 publicaciones)
- Meta-análisis encontrados:
 - 1996-Landtblom “SO y esclerosis múltiple” 13 estudios y un RR medio en el rango de 1.7-2.6.
 - 2001- Aryal “esclerosis sistémica y solventes” 8 estudios y un riesgo relativo de 2.91 (IC 95% de 1.6 a 5.3)
 - 2007-Kettaneh “solventes y esclerosis sistémica”: los hombres están en mayor riesgo de adquirir esclerosis sistémica asociada a la exposición ocupacional.

META ANÁLISIS

103 estudios seleccionados
3 meta-análisis, 29 revisiones, 5 series de casos, 15 reportes de casos y **51 estudios epidemiológicos: 33 con criterios para ser incluidos en el meta-analisis**

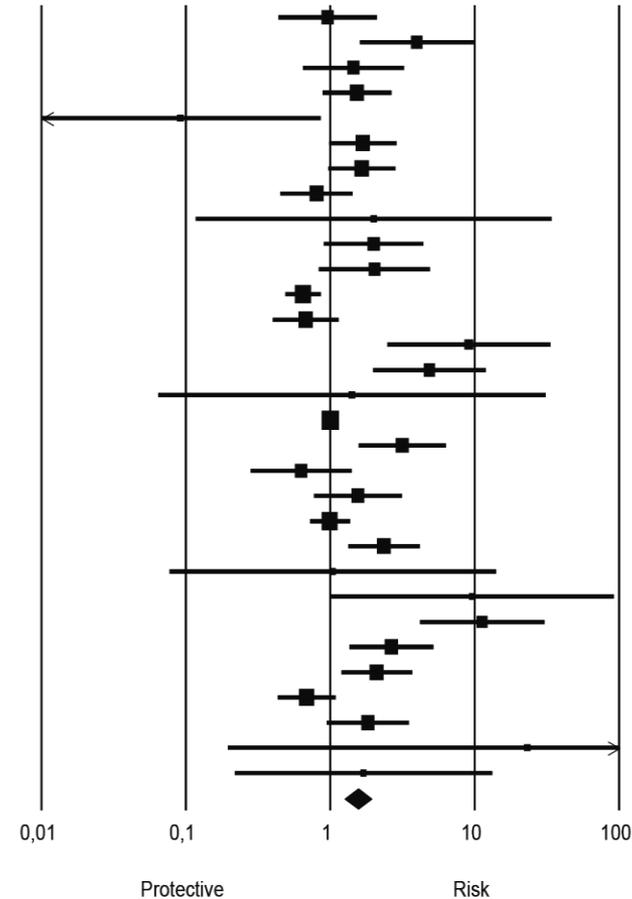
15 Casos y Controles
6 Cohortes Retrospectivas
6 Reportaban OR
2 Reportaban RR

5 estudios estructura compleja

- ◆ resultados diferentes no acumulativos
- ◆ la información para el cálculo del tamaño del efecto no fue del todo independiente

Diagrama de Bosque (Forest Plot)

Study name	Autoimmune Disease	Statistics for each study				Assesment Exposure	Relative weight
		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value		
Fored CM, et al. 2004	GN	0,960	0,436	2,115	0,919	Quantitative indirect	3,41
Casetta I, et al. 1994	MS	3,992	1,591	10,013	0,003	Qualitative	2,93
Flodin U, et al. 1988	MS	1,450	0,643	3,268	0,370	Semi-quantitative	3,32
Grønning M, et al. 1993	MS	1,532	0,879	2,669	0,132	Quantitative indirect	4,44
Juntunen J, et al. 1989	MS	0,092	0,010	0,862	0,037	Semi-quantitative	0,81
Koch-Henrikson N, et al. 1989	MS	1,685	0,980	2,897	0,059	Qualitative	4,51
Landtblom AM, et al. 1993	MS	1,652	0,962	2,839	0,069	Semi-quantitative	4,51
Zorzon M, et al 2003	MS	0,804	0,448	1,444	0,466	Qualitative	4,30
Nelson NA, et al 1. 1994	MS	2,000	0,116	34,364	0,633	Semi-quantitative	0,53
Riise T, et al. 2002	MS	2,003	0,900	4,459	0,089	Qualitative	3,37
Landtblom AM, et al. 2006	MS	2,027	0,830	4,946	0,121	Qualitative	3,03
Mortensen JT, et al. 1998	MS	0,649	0,485	0,869	0,004	Qualitative	5,65
Riise T, et al. 2011	MS	0,677	0,398	1,151	0,150	Qualitative	4,56
Flodin U, et al.2003	MS	9,142	2,473	33,787	0,001	Qualitative	1,90
Amaducci L, et al. 1982	MS	4,870	1,973	12,022	0,001	Qualitative	2,99
Stenager E, et al. 2003	MS	1,415	0,064	31,179	0,826	Qualitative	0,45
Gershwin ME, et al. 2005	PBC	1,002	1,000	1,004	0,092	Semi-quantitative	6,30
Lane SE, et al. 2003	PSV	3,158	1,566	6,369	0,001	Quantitative indirect	3,78
De Roos AJ, et al. 2005	RA	0,629	0,280	1,414	0,262	Qualitative	3,33
Purdie GL, et al 1. 2011	RP	1,556	0,766	3,157	0,221	Semi-quantitative	3,75
Cooper GS, et al. 2004	SLE	0,996	0,719	1,379	0,981	Semi-quantitative	5,51
Cooper GS, et al. 2010	SLE	2,356	1,325	4,191	0,004	Qualitative	4,35
Finckh A, et al. 2006	SLE	1,040	0,076	14,151	0,977	Qualitative	0,61
Bovenzi M, et al. 1995	SSc	9,647	1,004	92,733	0,050	Semi-quantitative	0,79
Bovenzi M, et al. 2004	SSc	11,282	4,146	30,700	0,000	Semi-quantitative	2,67
Diot E, et al 1. 2002	SSc	2,655	1,347	5,233	0,005	Semi-quantitative	3,88
Maître A, et al. 2004	SSc	2,105	1,186	3,733	0,011	Semi-quantitative	4,36
Nieter PJ, et al. 1998	SSc	0,687	0,430	1,097	0,116	Semi-quantitative	4,86
Thompson AE, et al 1. 2002	SSc	1,824	0,942	3,528	0,074	Semi-quantitative	3,96
Czirják L, et al. 1989	SSc	23,200	0,194	2775,163	0,198	Qualitative	0,20
Silman AJ, et al. 1992	SSc	1,700	0,217	13,315	0,613	Semi-quantitative	0,93
		1,548	1,248	1,920	0,000		



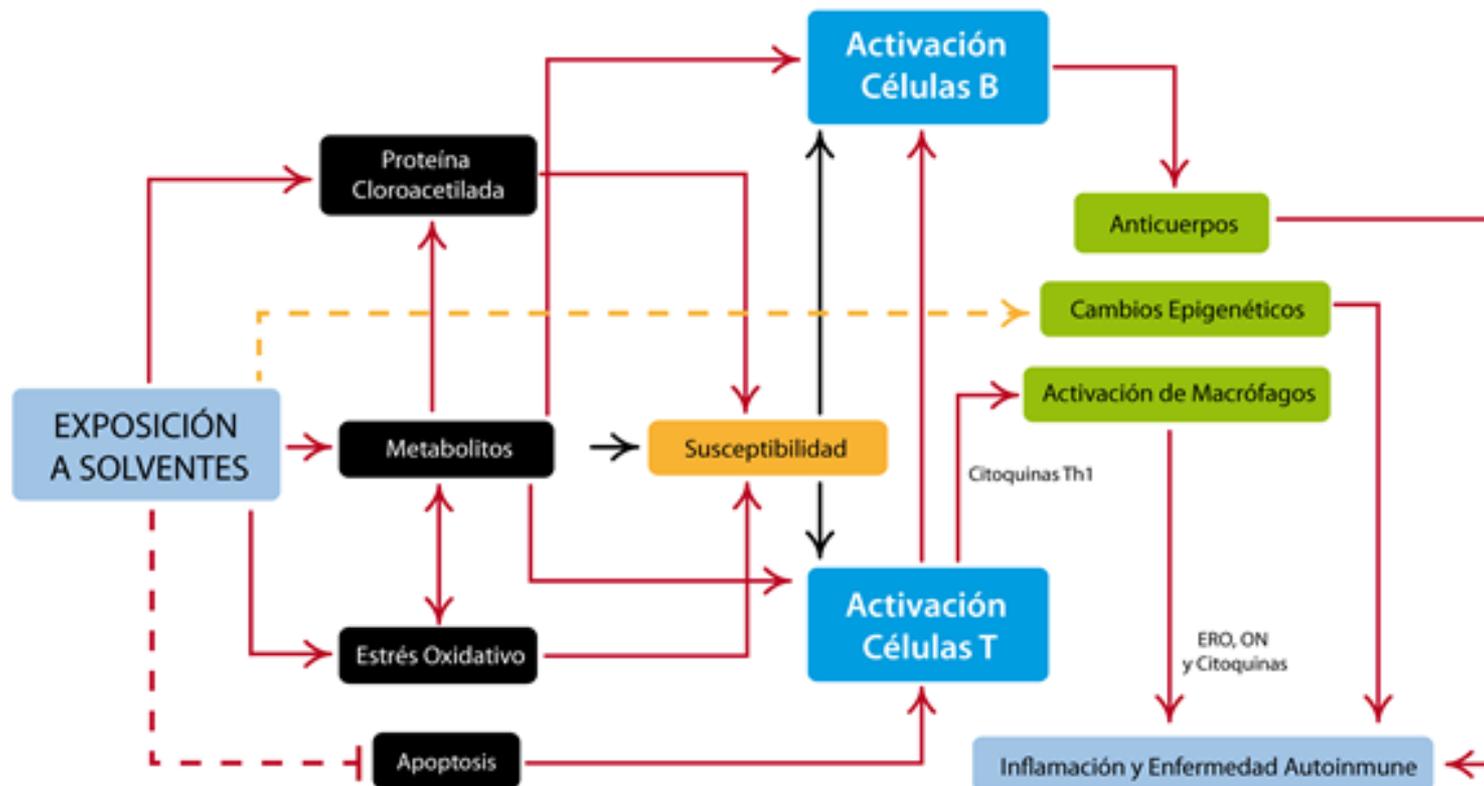
El tamaño final del efecto basado en el modelo aleatorio fue significativo
(OR: 1.52; IC95%: 1,21-1,91; $p < 0.001$).

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.

Sesgos

- El análisis utilizando el gráfico de embudo 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).

Mecanismos moleculares potenciales implicados en el desarrollo de EAI medido por solventes.



IMPACTO



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

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.
- 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

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.

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.

GRACIAS



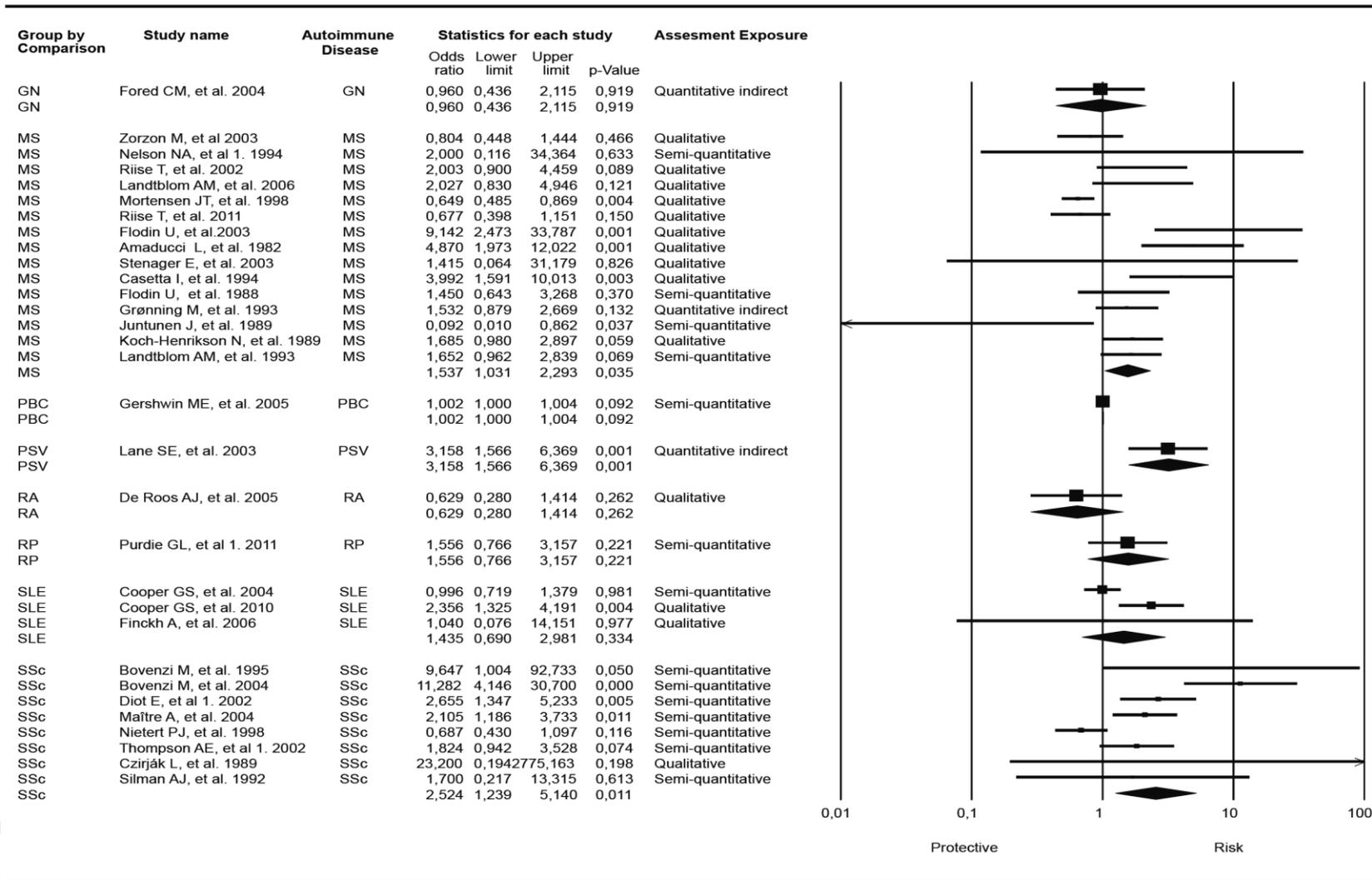
UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

ANEXOS

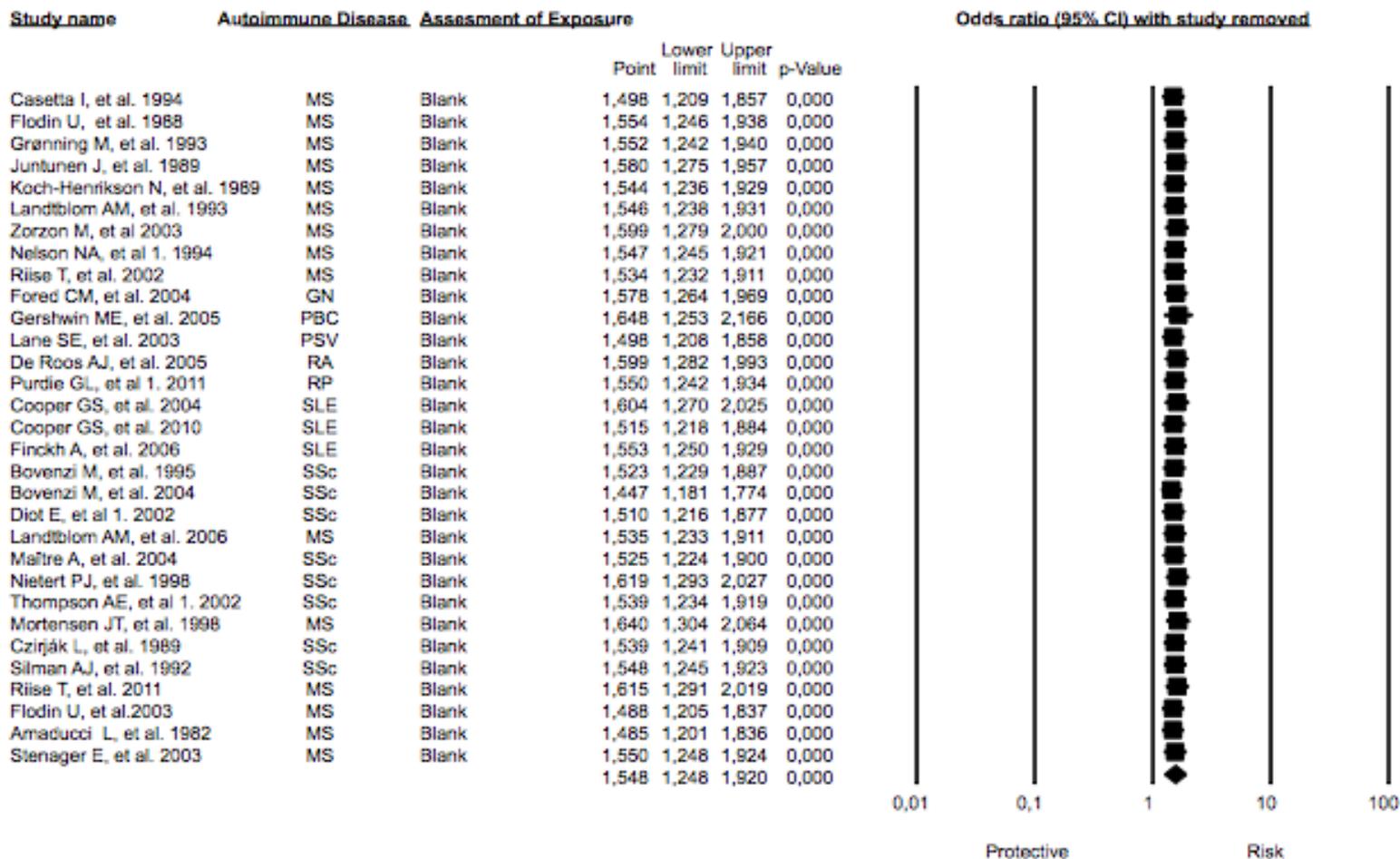


UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Diagrama de Bosque (Forest Plot) de los estudios agrupados por el tipo de enfermedad



Análisis de sensibilidad



Análisis acumulativo

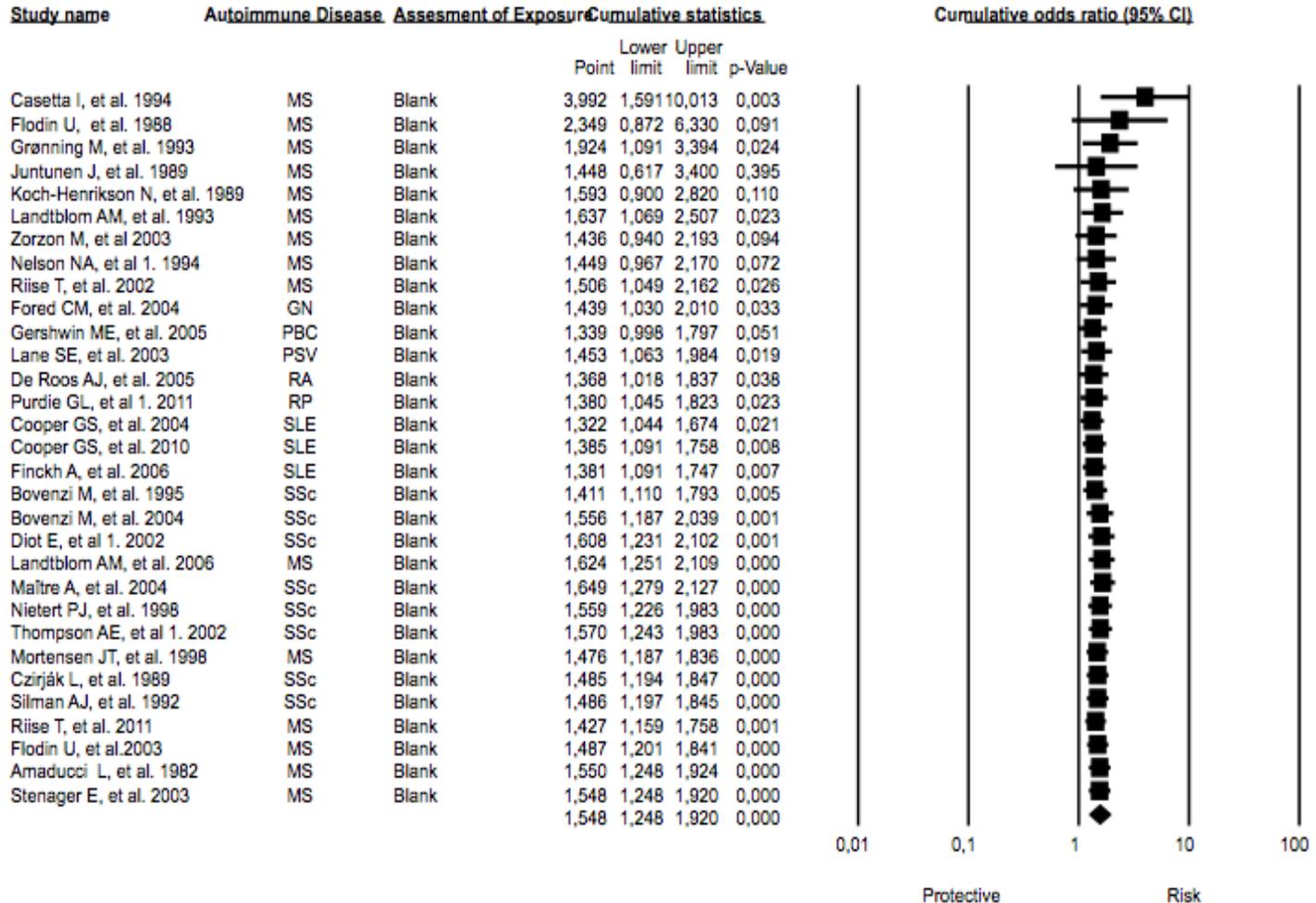


Diagrama de Bosque (Forest Plot) de estudios de cohorte y aquellos que reportaban Riesgo Relativo (RR)

Study name	Autoimmune Disease	Statistics for each study				Assesment Exposure
		Risk ratio	Lower limit	Upper limit	p-Value	
Lundberg I, et al 1. 1994	AS	2,700	0,159	45,805	0,492	Semi-quantitative
Sesso R, et al. 1990	GN	5,000	0,159	156,973	0,360	Qualitative
Riise T, et al. 2002	MS	2,002	0,900	4,455	0,089	Qualitative
Landtblom AM, et al. 2006	MS	2,021	0,832	4,909	0,120	Qualitative
Mortensen JT, et al. 1998	MS	0,649	0,485	0,869	0,004	Qualitative
Riise T, et al. 2011	MS	0,677	0,399	1,151	0,150	Qualitative
Flodin U, et al.2003	MS	9,139	2,473	33,776	0,001	Qualitative
Amaducci L, et al. 1982	MS	4,866	1,973	12,001	0,001	Qualitative
Stenager E, et al. 2003	MS	1,415	0,064	31,177	0,826	Qualitative
Lundberg I, et al 3. 1994	RA	1,255	0,726	2,169	0,416	Semi-quantitative
Lundberg I, et al 5. 1994	RA	0,900	0,067	12,127	0,937	Semi-quantitative
Purdie GL, et al 1. 201 1	RP	1,455	0,789	2,681	0,230	Semi-quantitative
		1,626	0,998	2,650	0,051	

