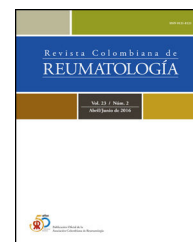




# Revista Colombiana de REUMATOLOGÍA

[www.elsevier.es/rcreuma](http://www.elsevier.es/rcreuma)



## Investigación original

# Construcción de un cuestionario para caracterizar exposiciones ambientales en pacientes con lupus eritematoso sistémico

Carolina Hurtado<sup>a,b,\*</sup>, Diego Rojas-Gualdrón<sup>b</sup>, Deicy Hernández<sup>c</sup>, Juan Camilo Díaz<sup>b,c</sup>, Rodrigo Urrego<sup>d</sup>, Elsa María Vásquez-Trespacios<sup>b</sup>, Ricardo Pineda<sup>c</sup> y Gloria Vásquez<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Escuela de Graduados, Universidad CES, Medellín, Colombia

<sup>b</sup> Facultad de Medicina, Universidad CES, Medellín, Colombia

<sup>c</sup> Grupo de Información Clínica, Artmedica IPS, Medellín, Colombia

<sup>d</sup> Grupo INCA-CES, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad CES, Medellín, Colombia

<sup>e</sup> Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 13 de mayo de 2020

Aceptado el 28 de julio de 2020

On-line el 5 de enero de 2021

### Palabras clave:

Lupus eritematoso sistémico

Exposición a riesgos ambientales

Estudio de validación

Exposición profesional

## R E S U M E N

**Introducción:** Con el avance en el conocimiento del lupus eritematoso sistémico (LES), se hace relevante la necesidad de caracterizar la carga de la exposición ambiental en los pacientes. Sin embargo, en la actualidad no se dispone de un instrumento validado para medirlo. Por consiguiente, el objetivo de este trabajo fue la construcción de un instrumento tipo cuestionario, a fin de detallar la exposición a múltiples factores ambientales previamente asociados a LES.

**Métodos:** Se llevó a cabo una revisión de la literatura para identificar los factores ambientales asociados a LES y se construyó la primera versión del cuestionario. El instrumento se consolidó luego de la revisión y retroalimentación por expertos y se aplicó a 40 pacientes y 20 participantes sanos. Finalmente, se hizo análisis de Rasch exploratorio para determinar el desempeño en la función de respuesta.

**Resultados:** El instrumento mostró un desempeño favorable en sus propiedades psicométricas. Adicionalmente, permitió la caracterización de 10 factores ambientales y sus diferencias en las frecuencias de exposición entre pacientes con LES y participantes sanos. Se identificó una alta co-ocurrencia de exposiciones reflejada en que la mayoría de los pacientes mostró exposición a tres o más factores simultáneamente.

**Conclusión:** Se construyó un instrumento práctico y de fácil aplicación, con un desempeño favorable en sus propiedades psicométricas. Este instrumento, que es el primero para la caracterización de múltiples exposiciones ambientales específicamente diseñado para pacientes con LES, validado y en idioma español, permitió identificar que la mayoría de los pacientes con lupus estuvieron expuestos a la sumatoria de tres o más factores ambientales.

© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [churtadom@ces.edu.co](mailto:churtadom@ces.edu.co) (C. Hurtado).

<https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.07.012>

0121-8123/© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Construction of a questionnaire to characterise environmental exposures in patients with systemic lupus erythematosus

### A B S T R A C T

#### Keywords:

Systemic lupus erythematosus  
Environmental exposure  
Validation study  
Occupational exposure

**Introduction:** As the knowledge of systemic lupus erythematosus (SLE) advances, the need to characterise the burden of environmental exposure in patients becomes increasingly relevant. However, there is currently no tool validated to measure such exposure. For this reason, the objective of this work was the construction of a questionnaire-type tool, in order to detail the exposure to multiple environmental factors previously associated with SLE.

**Methods:** The literature was reviewed to identify relevant environmental factors associated with SLE, and the first version of the questionnaire was constructed. After expert review and feedback, the questionnaire was consolidated and applied to 40 patients and 20 healthy controls. Finally, exploratory Rasch analysis was performed to determine the performance of the tool's response function.

**Results:** The tool showed a favourable performance in the exploratory analysis of its psychometric properties. Additionally, it allowed the characterisation of 10 environmental factors and the differences in the frequencies of exposure between patients with SLE and healthy controls. A high co-occurrence of exposures was identified, as most of the patients had positive exposures to three or more factors simultaneously.

**Conclusion:** A practical and easy-to-apply tool has been constructed, with a favourable performance in its psychometric properties. To our knowledge, this is the first tool in the Spanish language for the characterisation of multiple environmental exposures, and constructed explicitly for patients with SLE with a validation analysis. It enabled us to identify that most of the lupus patients were exposed to the sum of three or more environmental factors.

© 2020 Asociación Colombiana de Reumatología. Published by Elsevier España, S.L.U.  
All rights reserved.

## Introducción

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad compleja de origen autoinmune, crónica y multiorgánica<sup>1</sup>. Se caracteriza por la producción de autoanticuerpos contra el DNA y otros elementos celulares. Sus manifestaciones clínicas son muy heterogéneas y pueden afectar cualquier órgano o tejido, especialmente la piel, los sistema musculoesquelético y hematológico, así como los riñones<sup>2</sup>.

El origen del LES es multifactorial e involucra tanto susceptibilidad genética como desencadenantes por exposición ambiental. Los análisis eminentemente genéticos solamente explican de manera parcial el desarrollo de esta enfermedad. Evidencias como la discordancia entre gemelos monocigóticos sugieren que los factores ambientales deben desempeñar un papel relevante en la patogénesis, mediante cambios epigenéticos<sup>3</sup> en múltiples tipos de células inmunes<sup>4</sup>. En concordancia con la hipótesis del papel del ambiente, múltiples factores específicos se han asociado con el LES. Entre los más estudiados resaltan el hábito de fumar<sup>5</sup> y la exposición a luz ultravioleta o al sílice<sup>6,7</sup>. A pesar de las evidencias epidemiológicas de asociación, los estudios sobre las interacciones entre estas exposiciones y su carga en la enfermedad son escasos.

Adicionalmente, se sabe que los eventos ambientales pueden conducir a alteraciones epigenéticas; por ejemplo, una dieta con baja metionina y en sus precursores como la vitamina B<sub>12</sub>, los folatos, la vitamina B<sub>6</sub>, entre otros, causó cambios epigenéticos tipo hipometilación del DNA y el desarrollo de un fenotipo lupus-símil con nefritis en modelos

murinos<sup>8</sup>. Otra de las evidencias de los efectos del ambiente en el lupus es el fenómeno del LES inducido por medicamentos como la procainamida y la hidralazina, los cuales causan directamente cambios epigenéticos como la hipometilación global en células inmunes<sup>9</sup>. Estas evidencias ponen de manifiesto la importancia de contar con una forma de establecer y medir la exposición a diferentes eventos ambientales, tanto en procesos de investigación como en la práctica clínica.

Mientras que la investigación en la epigenética del lupus ha contado con grandes y rápidos progresos<sup>10</sup>, la disponibilidad de instrumentos validados y estandarizados para la medición de la exposición ambiental es insuficiente para avanzar hacia estudios tanto de asociación como de causalidad entre la interacción de factores ambientales y los cambios epigenéticos. En la literatura se encuentran algunos instrumentos propuestos para medir la exposición a factores, como el de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para tabaco y alcohol en la población general<sup>11</sup>, así como cuestionarios para detallar la exposición ocupacional a sílice, dirigidos a pacientes con LES<sup>12</sup>. No obstante, en la actualidad no se dispone de un instrumento que permita a médicos, reumatólogos e investigadores en lupus hacer una evaluación práctica y estandarizada de la carga de exposición de múltiples factores ambientales de los pacientes. Por ello, el objetivo del presente estudio fue la construcción y la evaluación exploratoria de las propiedades psicométricas de un instrumento tipo cuestionario para la caracterización de exposiciones ambientales asociadas con LES.

## Materiales y métodos

### Diseño

Estudio de construcción y evaluación exploratoria de características psicométricas de un cuestionario. El presente es un sub-estudio anidado en un trabajo de casos y controles que tuvo como propósito caracterizar las subpoblaciones de células B y su relación con la exposición ambiental, la metilación del DNA y la actividad de la enfermedad en pacientes con LES.

El estudio recibió la aprobación del Comité de Ética en Investigación sobre Seres Humanos de la Universidad CES y todos los participantes firmaron consentimiento informado.

### Participantes

El estudio original se llevó a cabo con 60 participantes, 40 pacientes con lupus y 20 controles sanos. Los criterios de inclusión de los pacientes fueron: 1) pacientes de 18 años o más y 2) que al momento del diagnóstico cumplieran con 4 o más de los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología de 1982<sup>13</sup>. Se excluyeron los pacientes con LES inducido por fármacos, poliautoinmunidad, tratamiento reciente de biológicos, infección o antecedentes de cáncer. Los criterios de inclusión y exclusión fueron verificados en las historias clínicas de los pacientes. Los pacientes con LES fueron reclutados en el servicio de Consulta Externa de una institución prestadora de salud (IPS), centro de referencia para el tratamiento de enfermedades autoinmunes en la ciudad de Medellín.

En cuanto a los participantes sanos se incluyeron personas de la comunidad sin LES, emparejados por edad ( $\pm 5$  años) y sexo, reclutados entre empleados y estudiantes voluntarios de una universidad en la ciudad de Medellín. Se excluyeron como controles aquellos con antecedentes de autoinmunidad, infección o antecedentes de cáncer.

### Variables clínicas

La evaluación de las variables clínicas tuvo dos etapas, la primera fue la obtención de los datos sobre cómo se estableció el diagnóstico, los compromisos de órganos y el tratamiento de los pacientes, lo cual se hizo mediante la revisión de la historia clínica. En una segunda etapa se llevó a cabo una visita presencial, la cual permitió establecer la actividad de la enfermedad interrogando por los síntomas y signos de actividad del Mex SLEDAI y, en donde se aplicó el instrumento.

El score Mex SLEDAI<sup>14</sup>, que ha sido validado con el índice SLEDAI<sup>15,16</sup>, se utilizó para clasificar a los pacientes activos e inactivos. Se consideraron activos aquellos pacientes que tenían un puntaje mayor o igual a 7, como mencionan Ayala Saucedo et al.<sup>17</sup>.

### Construcción del instrumento

Se realizó una revisión de la literatura sobre factores ambientales físico-químicos y ocupacionales asociados con LES, enfatizando en la disponibilidad de instrumentos tipo cuestionario aplicados en pacientes con esta enfermedad. Todos los factores medibles por autorreporte identificados en la

literatura se utilizaron para la construcción del enunciado y el formato de respuesta de los ítems.

En la revisión se identificaron tres cuestionarios diseñados y aplicados en pacientes con LES. Cada uno de estos instrumentos evaluó la exposición a sílice<sup>12</sup>, tintes de cabello<sup>18</sup> y luz solar<sup>19</sup>, por lo que se utilizaron los mismos enunciados y las mismas opciones de respuesta que se reportaron en estos artículos. Por otra parte, se encontraron cuatro cuestionarios aplicados a la población general o a poblaciones con otras enfermedades, que caracterizaron la exposición a café<sup>20</sup>, solventes orgánicos<sup>21</sup>, tabaco y alcohol<sup>11</sup>.

Otros factores ambientales asociados con lupus fueron la convivencia con mascotas, el uso de terapia de reemplazo hormonal, el uso de anticonceptivos orales (ACOS) e implantes de seno y glúteos<sup>6</sup>; sin embargo, no se encontraron cuestionarios para caracterizar su exposición. Para estos últimos 5 factores se diseñaron nuevas preguntas y tipos de respuesta, haciendo énfasis en la frecuencia, la intensidad y el tiempo de exposición.

Adicionalmente, se tomaron como referencia las preguntas de exposición ambiental realizadas de rutina en la historia clínica de la IPS Artmedica. A partir de esto se determinaron los grupos de factores ambientales estudiados para LES y se construyó el plan de prueba para determinar las categorías de contenido del cuestionario.

Una vez finalizada la selección de los factores ambientales físico-químicos y ocupacionales que iban a incluirse en el cuestionario, los ítems se agruparon por dimensiones según si eran factores «consumibles» como el alcohol, «ocupacionales» como los solventes orgánicos y «otros» como la luz solar.

A continuación se realizó un plan de cuántos tipos de preguntas debía tener cada factor. Por ejemplo, para el factor de cigarrillo se indagó por la presencia o ausencia de ser fumador activo, exfumador, fumador pasivo en casa, fumador pasivo en el trabajo, entre otros, sumando en total siete preguntas en las que su opción de respuesta era Sí o No. Luego se contó con dos preguntas que indagaban por la frecuencia al día y a la semana de fumar, sumadas a otras dos preguntas en torno al tiempo de exposición con un formato de respuesta en número de años de exposición. En el caso de los tintes de cabello, se añadió la pregunta por el tipo de químico, con un formato de respuesta para seleccionar si se usaba tintura permanente o no permanente. Finalmente, en la exposición a solventes orgánicos se añadió el quinto tipo de pregunta sobre el uso de elementos de protección, como guantes o tapabocas, entre otros. El plan completo con el número de cada tipo de preguntas en cada factor ambiental se resume en la [tabla 1](#).

El cuestionario final incluyó 59 preguntas relacionadas con exposiciones físico-químicas y ocupacionales que se recopilaban en un formulario en Excel®, el cual se aplicó de manera presencial a los pacientes con LES luego de su consulta programada con el servicio de Reumatología.

### Revisión por jueces, modificaciones al instrumento y piloto

El cuestionario fue revisado por expertos, entre ellos una reumatóloga, doctora en inmunología, con experiencia clínica y en investigación en LES; una bióloga, con maestría en epidemiología, con experiencia en salud ocupacional; un zootecnista, con doctorado en ciencias animales y experiencia en

**Tabla 1 – Estructura propuesta para el cuestionario. Números de cada tipo de pregunta para cada uno de los factores ambientales incluidos en el cuestionario**

| Categorías de los ítems | Tipos de preguntas en el cuestionario |                             |                         |                |                                |                            |
|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------|----------------|--------------------------------|----------------------------|
|                         | Presencia o ausencia de exposición    | Frecuencia de la exposición | Tiempo de la exposición | Tipo de factor | Uso de elementos de protección | Referencias bibliográficas |
| <b>Consumibles</b>      |                                       |                             |                         |                |                                |                            |
| Cigarrillo              | 7                                     | 2                           | 2                       | 0              | 0                              | 11                         |
| Alcohol                 | 1                                     | 4                           | 0                       | 0              | 0                              | 11                         |
| Café                    | 1                                     | 1                           | 1                       | 1              |                                | 20                         |
| <b>Ocupacionales</b>    |                                       |                             |                         |                |                                |                            |
| Solventes orgánicos     | 7                                     | 0                           | 0                       | 0              | 2                              | 31 y 21                    |
| Sílice                  | 8                                     | 0                           | 0                       | 0              | 2                              | 12                         |
| <b>Otros</b>            |                                       |                             |                         |                |                                |                            |
| <b>Químicos</b>         |                                       |                             |                         |                |                                |                            |
| Tinte de pelo           | 1                                     | 1                           | 1                       | 1              | 0                              | 18                         |
| <b>Externos</b>         |                                       |                             |                         |                |                                |                            |
| Luz UV solar            | 1                                     | 0                           | 0                       | 0              | 1                              | 19                         |
| Mascotas                | 2                                     | 0                           | 2                       | 0              | 0                              | 32                         |
| <b>Hormonales</b>       |                                       |                             |                         |                |                                |                            |
| Terapia de reemplazo    | 1                                     | 0                           | 1                       | 1              | 0                              | 33                         |
| ACOS                    | 1                                     | 0                           | 1                       | 1              | 0                              | 33                         |
| <b>Implantes</b>        |                                       |                             |                         |                |                                |                            |
| Seno                    | 1                                     | 0                           | 1                       | 0              | 0                              | 34                         |
| Glúteos                 | 1                                     | 0                           | 1                       | 0              | 0                              | 34                         |

epigenética; y un psicólogo, doctor en epidemiología y bioestadística, con experiencia en medición y análisis psicométrico. La retroalimentación de expertos fue incluida en la versión preliminar del instrumento. Además, se realizó un piloto con individuos sanos de diferentes edades y niveles de educación para verificar el tiempo de aplicación y la comprensión de las preguntas.

### Análisis estadístico

#### Análisis exploratorio de propiedades psicométricas

Se llevaron a cabo análisis exploratorios de las propiedades psicométricas mediante el modelo de Rasch<sup>22</sup>, el cual establece que una respuesta positiva de una persona  $n$  a un ítem  $i$  ( $X_{ni} = 1$ ) es una función probabilística de la cantidad de atributo de la persona ( $\theta_n$ ) y la dificultad del ítem ( $\delta_i$ ), por lo que la probabilidad de respuesta positiva de una persona con determinado nivel de atributo para un ítem es igual a ( $X_{ni} = 1 | \theta_n, \delta_i$ ) =  $\frac{\exp(\theta_n - \delta_i)}{1 + \exp(\theta_n - \delta_i)}$ . El análisis de Rasch se centra en establecer si a partir de las respuestas obtenidas mediante un instrumento se puede obtener una representación en escala de intervalo, invariante y unidimensional de un atributo latente. Esto se determina a partir de la valoración de un conjunto de estadísticos con los cuales se evalúa el ajuste de los datos a los supuestos del modelo<sup>23</sup>.

#### Desempeño de la función de respuesta

Para cada dimensión se calculó la distribución de respuestas del total de ítems en frecuencias y porcentajes. Para las dos opciones de respuesta se estimaron las coherencias medida-categoría (M-->C) y categoría-medida (C-->M), que cuantifican el porcentaje de respuestas al ítem que son predecibles a partir

del total del instrumento y el porcentaje de valores totales del instrumento que son predecibles a partir de las respuestas a los ítems, respectivamente. El valor esperado fue de al menos 40%. Adicionalmente, se estimó la reproducibilidad de las respuestas a los ítems de cada dimensión mediante el coeficiente de Guttman.

**Ajuste de los ítems.** Para los ítems de cada dimensión se estimaron las locaciones y los errores estándar, expresados en logits (logaritmo del Odds de respuesta positiva). Se cuantificó el ajuste de los ítems a los supuestos del modelo métrico mediante medias cuadráticas de Infit y Outfit, con valores esperados en el rango 0,5-1,5. Además, se estimaron las correlaciones entre las estimaciones Rasch del ítem y del total de cada dimensión con valores esperados positivos y mayores a 0,3.

**Confiabilidad.** Una vez se analizó el ajuste a los supuestos del modelo, se estimó la confiabilidad por el método de Wright<sup>24</sup> con valor esperado mayor a 0,7.

### Análisis descriptivo

Las variables cuantitativas se analizaron con medias y desviaciones estándar, en tanto que para las variables categóricas se emplearon frecuencias y porcentajes. Se presentan las características de los participantes por subgrupos según pacientes y controles, se describe la frecuencia de exposición a factores ambientales y se analiza la co-ocurrencia de exposiciones mediante diagramas de Venn. Asimismo, se llevaron a cabo análisis descriptivos de frecuencias de exposición en pacientes y controles sanos. Los análisis se ejecutaron en WINSTEPS 4.5.0<sup>®</sup> y en el software BioVinci<sup>®</sup>.

**Tabla 2 – Análisis exploratorio de la función de respuesta**

| Etiqueta                                                                      | Score | n   | %  | Coherencias (%) |       | Reproducibilidad |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------|-----|----|-----------------|-------|------------------|
|                                                                               |       |     |    | M-->C           | C-->M |                  |
|                                                                               |       |     |    |                 |       |                  |
| Consumibles                                                                   |       |     |    |                 |       | 0,80             |
| No                                                                            | 0     | 239 | 68 | 84              | 84    |                  |
| Sí                                                                            | 1     | 115 | 32 | 71              | 70    |                  |
| Ocupacionales                                                                 |       |     |    |                 |       | 0,80             |
| No                                                                            | 0     | 459 | 96 | 82              | 96    |                  |
| Sí                                                                            | 1     | 21  | 4  | 33              | 10    |                  |
| Otras fuentes                                                                 |       |     |    |                 |       | 0,76             |
| No                                                                            | 0     | 365 | 80 | 79              | 87    |                  |
| Sí                                                                            | 1     | 91  | 20 | 66              | 53    |                  |
| C-->M: la categoría implica la medida; M-->C: la medida implica la categoría. |       |     |    |                 |       |                  |

C-->M: la categoría implica la medida; M-->C: la medida implica la categoría.

## Resultados

### Aplicación del cuestionario

El instrumento fue práctico y de fácil comprensión para los pacientes y participantes sanos. El tiempo aproximado para su aplicación fue de 10 a 20 minutos, dependiendo del número de exposiciones positivas.

### Análisis exploratorio de propiedades psicométricas

En cuanto a la dimensión consumibles, el 32% de las respuestas fue positivo, con coherencias M-->C y C-->M mayores al 70% y reproducibilidad del 80%. Con relación a la dimensión de exposiciones ocupacionales, el 4% de las respuestas fue positivo, con coherencias mayores al 80% en la opción «No» y reproducibilidad del 80%. No obstante, las coherencias de la opción «Sí» fueron menores al 40% (probablemente por las pocas respuestas a los ítems de sílice). Por último, en la dimensión de otras exposiciones, el 20% de las respuestas fue positivo, con coherencias mayores al 50% y reproducibilidad del 76%. Las coherencias y las reproducibilidades del desempeño de la función de respuesta se presentan en la [tabla 2](#).

En cuanto al ajuste de los ítems al modelo, las tres dimensiones de los ítems presentaron categorías Infít en el rango esperado de 0,5-1,5, así como correlaciones positivas. Todas las correlaciones fueron mayores a 0,3, con excepción de los ítems «solventes: gasolina» y «ACOS», con valores de 0,22 y 0,29, respectivamente. El ajuste Outfit estuvo en el rango esperado para 14 ítems. Los ítems «fumador activo», «solventes: varsol», «solventes: pintura», «solventes: solventes de pintura», e «implantes: seno» obtuvieron medias cuadráticas < 0,5, evidencia de sobreajuste a los supuestos del modelo. Los ítems «solventes: pegante», «TRH» y e «implantes: glúteos» no pudieron ser evaluados puesto que todas las respuestas fueron negativas ([tabla 3](#)).

Las confiabilidades de Wright de las escalas fueron 0,75 para consumibles, y 0,58 para ocupacionales, en tanto que la dimensión de otras exposiciones obtuvo un valor de 0,69.

### Versión final del cuestionario

Debido a los bajos valores obtenidos para los ítems de sílice se decidió colapsar estas preguntas, como se muestra en el [cuadro 1](#). Adicionalmente, se identificó como repetitivo contar con 7 preguntas con el formato de respuesta Sí o No en tabaco y contar con 4 preguntas sobre la frecuencia de consumo de alcohol, por lo que se decidió recortar estos ítems, para dejar finalmente 4 preguntas del tipo presencia o ausencia de exposición en tabaco y solo una pregunta del tipo de frecuencia para alcohol.

Por otro lado, uno de los pacientes reportó como ocupación ser agricultor y presentar exposición a pesticidas durante los últimos 20 años, aunque no se encontraba como un ítem en el cuestionario. Esto resaltó una necesidad de incluir un nuevo ítem en la categoría de factores ocupacionales, en la versión final del cuestionario descrita en el [cuadro 1](#).

### Descripción de las exposiciones ambientales

Se evaluó a 40 pacientes con LES y a 20 controles sanos, el 90% mujeres, con una media de 39 años (DE 15). La distribución de pacientes con LES de acuerdo con la actividad de la enfermedad comprendió a 10 pacientes activos y 30 pacientes inactivos, clasificados según el índice MEX-SLEDAI. El 82,5% de los pacientes tenía compromiso cutáneo, el 77,5% compromiso articular, mientras que el 55% presentaba nefritis. En cuanto al tratamiento, los pacientes recibían principalmente esteroides y cloroquina ([tabla 4](#)).

En cuanto a los datos descriptivos obtenidos con el cuestionario, el factor ambiental al que estaban más expuestos los pacientes con LES era el consumo de café, con un 75% de exposición, seguido de tintes de cabello con 47,5% y luz UV con 42,5%. Por otra parte, en los sanos, el consumo de alcohol fue el factor ambiental más frecuente, con un 65%, seguido del café en un 60% y mascotas (como perro) en un 55%. En ninguno de los sanos se encontró exposición a luz UV o a sílice ([fig. 1](#)).

Por otro lado, la alta sobreposición de exposiciones ambientales fue una característica notoria en los pacientes. El 82,5% de estos se encontraba expuesto a tres o más factores a la vez, el 25% presentó 6 o más exposiciones y solo un paciente presentó el mayor número de co-ocurrencias, con 8

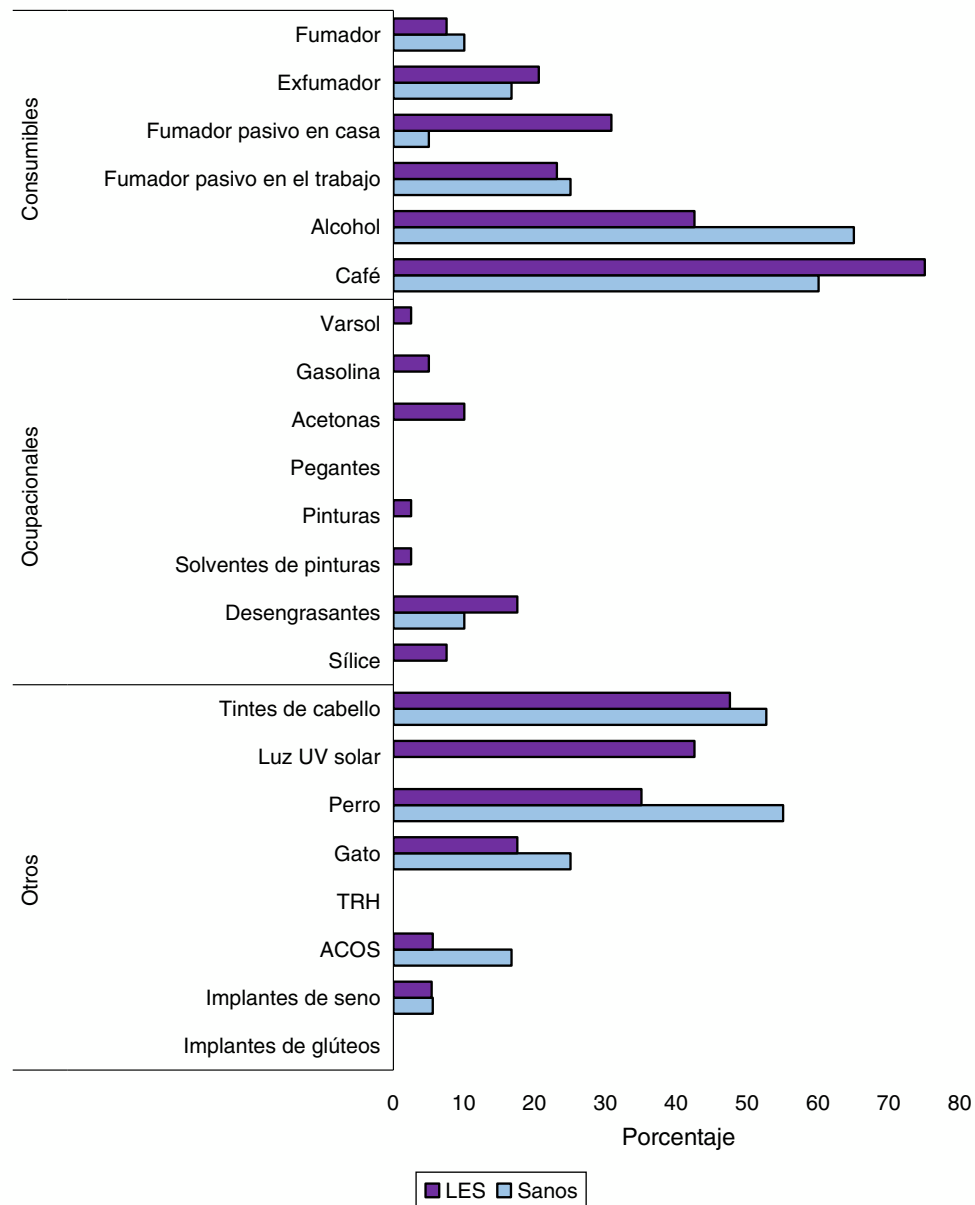


Figura 1 – Porcentaje de expuestos a cada factor ambiental.



Tabla 3 – Análisis exploratorio del ajuste de los ítems

| Ítem                                     | Locación | e.e. | Media cuadrática |        | Corr. |
|------------------------------------------|----------|------|------------------|--------|-------|
|                                          |          |      | Infit            | Outfit |       |
| Consumibles                              |          |      |                  |        |       |
| Fumador activo                           | 1,87     | 0,49 | 0,81             | 0,40   | 0,44  |
| Exfumador                                | 0,56     | 0,37 | 0,77             | 0,61   | 0,55  |
| Fumadores pasivos en casa                | 0,53     | 0,35 | 1,05             | 1,22   | 0,36  |
| Fumadores pasivos en el trabajo          | 0,41     | 0,34 | 1,20             | 1,02   | 0,33  |
| Alcohol                                  | -1,10    | 0,30 | 0,94             | 0,98   | 0,53  |
| Café                                     | -2,27    | 0,34 | 1,19             | 1,14   | 0,42  |
| Ocupacionales                            |          |      |                  |        |       |
| Solventes: varsol                        | 1,00     | 1,05 | 0,73             | 0,28   | 0,44  |
| Solventes: gasolina                      | 0,20     | 0,78 | 1,23             | 1,52   | 0,22  |
| Solventes: acetonas                      | -0,71    | 0,60 | 0,89             | 0,80   | 0,57  |
| Solventes: pegantes                      | 2,26     | 1,83 | *                | *      | *     |
| Solventes: pinturas                      | 1,00     | 1,05 | 0,73             | 0,28   | 0,44  |
| Solventes: solventes de pinturas         | 1,00     | 1,05 | 0,73             | 0,28   | 0,44  |
| Solventes: desengrasantes                | -2,17    | 0,52 | 1,21             | 1,39   | 0,61  |
| Sílice                                   | -0,31    | 0,66 | 1,15             | 1,18   | 0,37  |
| Otras fuentes                            |          |      |                  |        |       |
| Tintes de cabello                        | -1,70    | 0,32 | 1,21             | 1,22   | 0,47  |
| Luz UV solar                             | -0,43    | 0,33 | 0,97             | 0,99   | 0,50  |
| Mascota: perro                           | -1,24    | 0,31 | 1,06             | 1,06   | 0,52  |
| Mascota: gato                            | 0,16     | 0,36 | 0,82             | 0,65   | 0,56  |
| TRH                                      | 4,36     | 1,83 | *                | *      | *     |
| ACOS                                     | 1,27     | 0,50 | 1,05             | 0,87   | 0,29  |
| Implantes: seno                          | 1,94     | 0,62 | 0,88             | 0,41   | 0,36  |
| Implantes: glúteo                        | 4,37     | 1,83 | *                | *      | *     |
| TRH: terapia de reemplazo hormonal.      |          |      |                  |        |       |
| * No se obtuvieron respuestas positivas. |          |      |                  |        |       |

TRH: terapia de reemplazo hormonal.

\* No se obtuvieron respuestas positivas.

Tabla 4 – Características demográficas y clínicas de la población

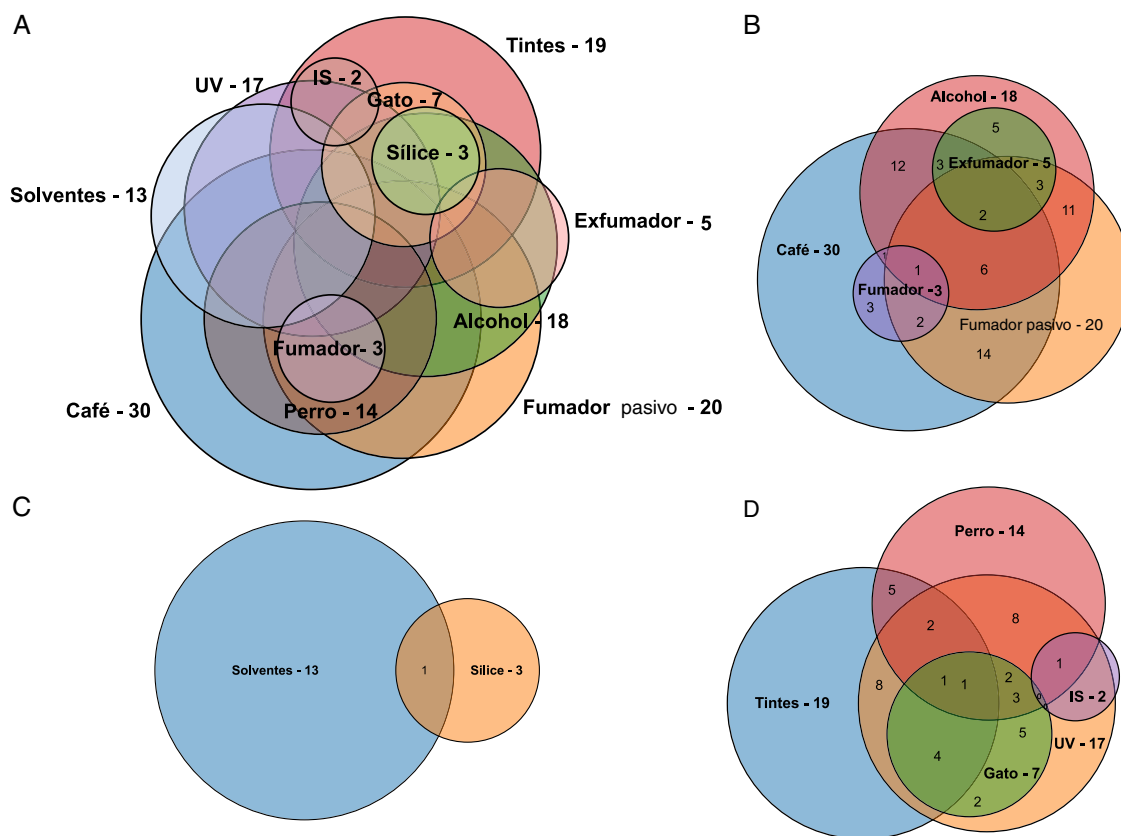
|                             |                                      | LES activo n = 10<br>n (%) | LES inactivo n = 30<br>n (%) | Controlessanos n = 20<br>n (%) |
|-----------------------------|--------------------------------------|----------------------------|------------------------------|--------------------------------|
| Género                      | Femenino                             | 10 (100)                   | 27 (90)                      | 18 (90)                        |
| Años                        | Media (DE)                           | 33 (10)                    | 40 (15)                      | 36 (10)                        |
| Etnia                       | Mestizo-colombiano                   | 8 (80)                     | 27 (90)                      | 20 (100)                       |
|                             | Africano-colombiano                  | 2 (20)                     | 3 (10)                       | 0                              |
| Características clínicas    | Duración de la enfermedad media (DE) | 4,6 (3)                    | 8,83 (11)                    |                                |
|                             | Puntuación media de Mex-SLEDAI (DE)  | 10,3 (3)                   | 2,5 (2)                      |                                |
| Historia de daño de órganos | Compromiso articular                 | 7 (70)                     | 24 (80)                      |                                |
|                             | Compromiso cutáneo                   | 10 (100)                   | 23 (76,7)                    |                                |
|                             | Evento de trombosis                  | 1 (10)                     | 4 (13)                       |                                |
|                             | Nefritis                             | 8 (80)                     | 14 (46,7)                    |                                |
|                             | Compromiso neurológico               | 2 (20)                     | 2 (6,7)                      |                                |
|                             | Compromiso hematológico              | 6 (60)                     | 15 (50)                      |                                |
|                             | Raynaud                              | 2 (20)                     | 8 (26,7)                     |                                |
|                             | Vasculitis                           | 2 (20)                     | 1 (3,3)                      |                                |
|                             | Prednisolona                         | 9 (90)                     | 21 (70)                      |                                |
|                             | Cloroquina                           | 8 (80)                     | 24 (80)                      |                                |
| Medicamentos                | Ciclofosfamida                       | 3 (30)                     | 1 (3,3)                      |                                |
|                             | Azatioprina                          | 2 (20)                     | 9 (30)                       |                                |
|                             | Micofenolato                         | 3 (30)                     | 6 (20)                       |                                |

factores ambientales positivos (fig. 2A). Este concepto podría explorarse posteriormente para tratar de entender cómo interactúan múltiples factores ambientales y su relación con la enfermedad.

Para facilidad del análisis de las intersecciones, se separaron los factores ambientales en las categorías de consumibles, ocupacionales y otros. La exposición a solventes orgánicos, a

luz ultravioleta y el consumo de alcohol mostraron el mayor número de intersecciones con otros factores ambientales (fig. 2B-D). En cuanto a la sobreposición intracategoría, los consumibles mostraron el mayor número de intersecciones entre sí.

En cuanto a los sanos, se observó alta sobreposición de factores ambientales entre sí en los participantes; el 65%



**Figura 2 – Diagramas de Venn de los pacientes con LES expuestos a diferentes factores ambientales. A) Diagrama de Venn proporcional, el tamaño de cada círculo es equivalente al número de pacientes expuestos. B) Diagrama de Venn con la categoría consumibles. C) Diagrama de Venn con la categoría de factores ocupacionales. D) Diagrama de Venn con la categoría de otros. La construcción de los diagramas de Venn se realizó con el software BioVinci®. IS: implante de senos.**

presentaba exposición a 3 o más factores, el 15% tenía 6 o más exposiciones y solo una persona tuvo 7 factores ambientales positivos (fig. 3). Al igual que en los pacientes, los factores consumibles mostraron el mayor número de intersecciones intracategoría.

Finalmente, los pacientes con LES mostraron mayor co-ocurrencia de 3 o más factores ambientales que los sanos (82,5 vs. 65%).

## Discusión

En este estudio se presenta un cuestionario práctico y fácil de aplicar para caracterizar múltiples exposiciones ambientales en pacientes con LES. El instrumento demostró un desempeño favorable, según análisis exploratorio de sus propiedades psicométricas. Este análisis también permitió refinar el cuestionario al identificar preguntas repetitivas, así como bajos valores en el análisis psicométrico en el factor de sílice, lo que mostró la necesidad de hacer cambios en algunos ítems en la versión final (cuadro 1).

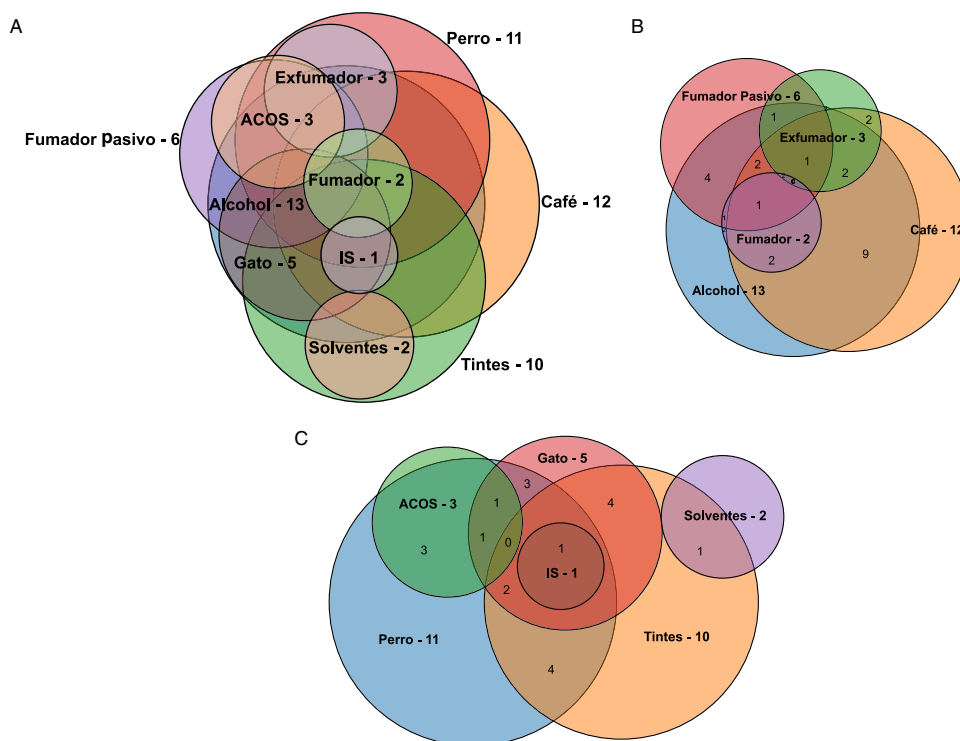
Factores ambientales específicos se han descrito como desencadenantes de LES en general, así como de síntomas específicos<sup>25</sup>. El más conocido quizás es la asociación entre la luz UV solar y la fotosensibilidad, exposición que puede

asimismo ocasionar la reactivación de la enfermedad<sup>26</sup>. Otro de los factores de exposición frecuentes en la población general es el hábito de fumar. En particular, un estudio reciente con una población colombiana de pacientes con nefritis lúpica describió fumar por primera vez como factor de riesgo para nefritis en pacientes con LES<sup>27</sup>. En otros estudios se ha descrito una asociación entre exposiciones ocupacionales específicas (polvo de sílice, mezcla o aplicación de pesticidas y luz solar) y altos títulos de anticuerpos antinucleares de  $\geq 1:160$ <sup>19</sup>.

Sin embargo, los efectos del ambiente en la fisiopatología del lupus representan retos que no pueden analizarse de forma unidireccional y con cada factor aislado. En efecto, este estudio identificó la co-ocurrencia de múltiples factores ambientales en una fracción relevante de pacientes, lo que pone de relieve la complejidad del estudio de la exposición ambiental y su relación con LES.

Uno de los pocos estudios que analizan el efecto de la sumatoria de los factores ambientales en LES describe que los pacientes que presentaban una sumatoria de factores, especialmente aquellos con tres o más factores, mostraron una tendencia a tener títulos más altos de anticuerpos antinucleares (ANA)<sup>19</sup>. De forma llamativa, la mayoría de los pacientes en el presente estudio estaba expuesta a tres o más factores ambientales.





**Figura 3 – Diagramas de Venn de los sanos expuestos a diferentes factores ambientales. A) Diagrama de Venn proporcional, el tamaño de cada círculo es equivalente al número de pacientes expuestos. B) Diagrama de Venn con la categoría consumibles. C) Diagrama de Venn con la categoría de factores ocupacionales y otros. La construcción de los diagramas de Venn se realizó con el software BioVinci®. IS: implante de senos.**

Otro estudio hizo una caracterización detallada mediante entrevistas estructuradas de 45 minutos de duración que indagaban en detalle por la historia laboral, las actividades de esparcimiento y los hobbies. Este trabajo reportó la exposición de pacientes con LES e individuos sanos a tabaco, luz solar, tintes de pelo, sílice, solventes orgánicos, pesticidas y mercurio. Si bien encontraron diferencias en las proporciones de exposición para cada factor entre pacientes y sanos, no se llevó a cabo un análisis de interacciones o sumatoria de factores y sus posibles asociaciones<sup>28</sup>.

Aunque no necesariamente un paciente con más exposiciones tendría siempre más riesgo que otro con menor número de exposiciones, ya que las variables no tendrían el mismo peso en el desarrollo de la enfermedad, se resalta la necesidad de más investigaciones que determinen cuáles factores de riesgo afectan más a los pacientes. Por otro lado, la combinación de ciertos factores ambientales sí podría potenciar la aparición de crisis de actividad en los pacientes. Para esclarecer estas preguntas en el contexto de la sumatoria o combinación de múltiples factores ambientales, se hace imperativo caracterizar de manera simultánea los múltiples factores a los que se exponen los pacientes.

Ninguno de los 7 cuestionarios identificados en la literatura para caracterizar la exposición ambiental en lupus o en población general contó con una validación de sus propiedades psicométricas, lo que constituye un paso fundamental hacia

la estandarización de la medición ambiental, necesaria para avanzar en los estudios de asociación clínica y en dilucidar la causalidad en los cambios epigenéticos<sup>29</sup>. En este sentido, el presente trabajo aportó la primera versión en español de un cuestionario para caracterizar varios factores ambientales en pacientes con lupus, y con una validación preliminar aceptable de sus propiedades psicométricas.

Además, los instrumentos tipo cuestionarios tienen ventajas importantes puesto que permiten indagar por la exposición en casos de químicos con vida media muy corta como los solventes orgánicos. Asimismo, por su viabilidad, bajo costo y aplicación pueden hacerse en una variedad de formatos tanto en persona como vía telefónica, online, entre otros<sup>12</sup>.

La principal limitación de este estudio fue contar con una muestra pequeña, pero lo único que se vio afectado fueron 3 ítems que no tenían ninguna respuesta positiva. No obstante, esta muestra se considera suficiente para análisis psicométricos exploratorios con ítems que tienen respuesta dicotómica<sup>30</sup>. Por otro lado, la confiabilidad de la sección de ocupacionales fue menor a 0,7, lo cual puede atribuirse a la homogeneidad en exposición. Esto deberá ser verificado en estudios posteriores realizados con muestras de mayor heterogeneidad, los cuales también permitirán verificar las propiedades psicométricas de la versión final del cuestionario, así como evaluar la reproducibilidad y la variabilidad intraobservador.

## EXPOSICIÓN A FACTORES AMBIENTALES EN PACIENTES CON LUPUS

**Consumibles - Cigarrillo**

¿Fuma usted actualmente algún producto de tabaco?

☐ Sí ☐ No

¿Cuántos cigarrillos fuma usted al día?

¿Cuántos cigarrillos fuma usted a la semana?

¿Qué edad tenía usted cuando empezó a fumar?

¿Fumó usted anteriormente?

☐ Sí ☐ No

¿Hace cuantos años dejó de fumar?

En los últimos 30 días, ¿alguien fumó en casa de usted?

☐ Sí ☐ No

En los últimos 30 días, ¿alguien fumó en su centro de trabajo?

☐ Sí ☐ No**Consumibles – Alcohol**

¿Consumes usted actualmente alcohol?

☐ Sí ☐ No

¿Cuántos tragos de licor consume a la semana?

¿Qué edad tenía usted cuando empezó a consumir alcohol?

**Consumibles - Café**

¿Consumes Café?

☐ Sí ☐ No

¿Cuántas tazas al día?

¿Qué tipo de café consume la mayoría de las veces?

☐ Descafeinado ☐ Cafeinado

¿Hace cuantos años consume café?

**Ocupacionales - Solventes**

¿Ha tenido contacto diario con alguna de las siguientes sustancias durante un año completo, en los últimos 5 años?

Varsol ☐ Sí ☐ NoGasolina ☐ Sí ☐ NoAcetonas ☐ Sí ☐ NoPegantes ☐ Sí ☐ NoPinturas ☐ Sí ☐ NoSolventes de pinturas ☐ Sí ☐ NoDesengrasantes ☐ Sí ☐ No

¿Mientras manipuló estos productos uso algún tipo de protección?

☐ Sí ☐ No¿Cuál? ☐ Guantes ☐ Gafas protectoras ☐ Tapabocas**Ocupacionales - Pesticidas**

¿Actualmente trabaja con pesticidas en tareas como agricultura, fumigación o jardinería?

☐ Sí ☐ No

¿Hace cuánto tiempo que trabaja con pesticidas?

¿Cuántas veces a la semana tiene contacto con pesticidas?

Nombre comercial del producto que utiliza

¿Mientras manipuló estos productos uso algún tipo de protección?

☐ Sí ☐ No¿Cuál? ☐ Guantes ☐ Gafas protectoras ☐ Tapabocas**Ocupacionales - Sílice**¿Ha trabajado en alguna de las siguientes tareas durante las últimas dos semanas? ☐ Sí ☐ No

¿Aplastar, cargar, arrastrar y volcar roca o cemento?

¿Trabajo en demolición de ladrillo, concreto o mampostería?

¿Colocación de ladrillos o mampostería?

¿Usar aire presurizado para soplar concreto, arena o roca?

¿Minería?

¿Fabricación de cerámica o arcilla?

¿Fabricación de vidrio?

¿Trabajar con esmalte?

¿Mientras manipuló estos productos uso algún tipo de protección?

☐ Sí ☐ No¿Cuál? ☐ Guantes ☐ Gafas protectoras ☐ Tapabocas**Otros****Químicos**

¿Utiliza algún tipo de tinte de cabello?

☐ Sí ☐ No¿Qué tipo de tinte usa? ☐ Permanente ☐ No permanente

¿Hace cuánto tiempo que usa tintes de cabello?

¿Cada cuántos meses habitualmente tiñe su cabello?

**Luz UV**

¿Ha estado expuesto a la luz del sol durante 10 o más horas por semana en un trabajo realizado en el exterior por lo menos 12 meses?

☐ Sí ☐ No

¿Usó protector solar durante la exposición?

☐ Sí ☐ No**Mascotas**

¿Actualmente tiene perro? (convivencia con él)

☐ Sí ☐ No

¿Hace cuánto tiempo que lo tiene?

¿Actualmente tiene gato? (convivencia con él)

☐ Sí ☐ No

¿Hace cuánto tiempo que lo tiene?

**Otros****Hormonales**

¿Actualmente sigue una terapia de reemplazo hormonal?

☐ Sí ☐ No

Nombre comercial

¿Hace cuánto tiempo sigue terapia de reemplazo hormonal?

¿Actualmente consume anticonceptivos orales?

☐ Sí ☐ No

Nombre comercial de anticonceptivos orales

¿Hace cuánto tiempo toma anticonceptivos orales?

**Implantes**

¿Actualmente tiene implantes? (de seno)

☐ Sí ☐ No

¿Hace cuánto tiempo tiene los implantes?

¿Actualmente tiene implantes? (de glúteo)

☐ Sí ☐ No

¿Hace cuánto tiempo tiene los implantes?

Cuadro 1 – Versión final del cuestionario.

Otras limitaciones son inherentes a los cuestionarios, como un posible sesgo de información por fallas en la memoria de los participantes al tratar de recordar las exposiciones. Para ello, se pueden usar preguntas de labores concretas, como recomiendan Parks et al. en un estudio en el que revisaron varios cuestionarios para la exposición a sílice en pacientes con LES, y resaltan la importancia de diseñar preguntas claras por tareas específicas<sup>12</sup>.

## Conclusión

Los pacientes con LES tienen una exposición a múltiples factores ambientales, los cuales se caracterizaron con un instrumento tipo cuestionario que mostró un desempeño favorable en sus propiedades psicométricas. De acuerdo con nuestro conocimiento, esta es la primera vez que se propone un instrumento de este tipo, diseñado específicamente para pacientes con LES, en idioma español y con una validación que permitirá la reproducibilidad en estudios futuros.

## Financiación

Este proyecto de investigación fue financiado por la Dirección de Investigación e Innovación de la Universidad CES, mediante una convocatoria de mediana cuantía de la Escuela de Graduados con el código INV.032017.006.

## Contribuciones

Carolina Hurtado participó en el diseño del estudio, generación del instrumento, prueba piloto, recolección, análisis e interpretación de datos, escritura del manuscrito y aprobación de la versión final.

Diego Rojas participó en análisis e interpretación de datos, generación del instrumento, escritura del manuscrito y aprobación de la versión final.

Deicy Hernández, Juan Camilo Díaz y Ricardo Pineda participaron en generación del instrumento, recolección de los datos, y aprobación de la versión final del manuscrito.

Rodrigo Urrego y Elsa Vásquez participaron en diseño del estudio, generación del instrumento, escritura del manuscrito y aprobación de la versión final.

Gloria Vásquez participó en el diseño del estudio, recolección, análisis e interpretación de datos, escritura del manuscrito y aprobación de la versión final.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

A la Escuela de Graduados y a la Facultad de Medicina de la Universidad CES, así como al Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética (GICIG) de la Universidad de Antioquia y al personal de Artmedica IPS. Finalmente, a los pacientes y participantes sanos que respondieron el cuestionario.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tunncliffe DJ, Singh-Grewal D, Kim S, Craig JC, Tong A. Diagnosis, monitoring, and treatment of systemic lupus erythematosus: a systematic review of clinical practice guidelines. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;67:1440–52, <http://dx.doi.org/10.1002/acr.22591>.
2. Ghodke-Puranik Y, Niewold TB. Immunogenetics of systemic lupus erythematosus: a comprehensive review. *J Autoimmun*. 2015;64:125–36, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2015.08.004>.
3. Chen L, Morris DL, Vyse TJ. Genetic advances in systemic lupus erythematosus: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29:423–33, <http://dx.doi.org/10.1097/BOR.0000000000000411>.
4. Hurtado C, Acevedo Sáenz LY, Vásquez Trespalacios EM, Urrego R, Jenks S, Sanz I, et al. DNA methylation changes on immune cells in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity*. 2020;53:114–21, <http://dx.doi.org/10.1080/08916934.2020.1722108>.
5. Sharif K, Watad A, Bragazzi NL, Adawi M, Amital H, Shoenfeld Y. Coffee and autoimmunity: more than a mere hot beverage! *Autoimmun Rev*. 2017;16:712–21, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2017.05.007>.
6. Kamen DL. Environmental influences on systemic lupus erythematosus expression. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;40:401–12, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rdc.2014.05.003>.
7. Mak A, Tay SH. Environmental factors, toxicants and systemic lupus erythematosus. *Int J Mol Sci*. 2014;15:16043–56, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms150916043>.
8. Strickland FM, Hewagama A, Wu A, Sawalha AH, Delaney C, Hoeltzel MF, et al. Diet influences expression of autoimmune-associated genes and disease severity by epigenetic mechanisms in a transgenic mouse model of lupus. *Arthritis Rheum*. 2013;65:1872–81, <http://dx.doi.org/10.1002/art.37967>.
9. Sun B, Hu L, Luo Z-Y, Chen X-P, Zhou H-H, Zhang W. DNA methylation perspectives in the pathogenesis of autoimmune diseases. *Clin Immunol*. 2016;164:21–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clim.2016.01.011>.
10. Patel DR, Richardson BC. Dissecting complex epigenetic alterations in human lupus. *Arthritis Res Ther*. 2013;15:201, <http://dx.doi.org/10.1186/ar4125>.
11. Organización Mundial de la Salud (OMS). El Instrumento STEPS y materiales de apoyo. Disponible en: <http://www.who.int/ncds/surveillance/steps/instrument/es/>.
12. Parks CG, Cooper GS, Nylander-French LA, Hoppin JA, Sanderson WT, Dement JM. Comparing questionnaire-based methods to assess occupational silica exposure. *Epidemiology*. 2004;15:433–41, <http://dx.doi.org/10.1097/01.ede.0000129515.54074.b2>.
13. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1725, <http://dx.doi.org/10.1002/art.1780400928>.
14. Guzmán J, Cardiel MH, Arce-Salinas A, Sánchez-Guerrero J, Alarcón-Segovia D. Measurement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Prospective validation of 3 clinical indices. *J Rheumatol*. 1992;19:1551–8.
15. Uribe AG, Vilá LM, McGwin G, Sanchez ML, Reveille JD, Alarcón GS. The systemic lupus activity measure-revised, the Mexican Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), and a modified SLEDAI-2K are adequate instruments to measure disease activity in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 2004;31:1934–40.
16. Castrejón I, Rúa-Figueroa I, Rosario MP, Carmona L. Clinical composite measures of disease activity and damage used to evaluate patients with systemic lupus erythematosus: a

- systematic literature review. *Reumatol Clín.* 2014;10:309-20, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2014.01.012>.
17. Ayala Saucedo AR, Torres de Taboada E, Montiel de Jarolín D. Causes of fever in adults patients of systemic lupus erythematosus. *Rev Virtual Soc Parag Med Interna.* 2017;4:35-45, [http://dx.doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2017.04\(01\)35-045](http://dx.doi.org/10.18004/rvspmi/2312-3893/2017.04(01)35-045).
  18. Jiménez-Alonso J, Sabio JM, Pérez-Alvarez F, Reche I, Hidalgo C, Jáimez L, et al. Hair dye treatment use and clinical course in patients with systemic lupus erythematosus and cutaneous lupus. *Lupus.* 2002;11:430-4, <http://dx.doi.org/10.1191/0961203302lu2310a>.
  19. Cooper GS, Parks CG, Schur PS, Fraser PA. Occupational and environmental associations with antinuclear antibodies in a general population sample. *J Toxicol Environ Health A.* 2006;69:2063-9, <http://dx.doi.org/10.1080/15287390600746165>.
  20. Freedman ND, Park Y, Abnet CC, Hollenbeck AR, Sinha R. Association of coffee drinking with total and cause-specific mortality. *N Engl J Med.* 2012;366:1891-904, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1112010>.
  21. McLean D, Fleming S, Turner MC, Kincl L, Richardson L, Benke G, et al. Occupational solvent exposure and risk of meningioma: results from the INTEROCC multicentre case-control study. *Occup Environ Med.* 2014;71:253-8, <http://dx.doi.org/10.1136/oemed-2013-101780>.
  22. Bond T, Fox CM. *Applying the Rasch model: fundamental measurement in the human sciences.* 3<sup>rd</sup> ed. Londres: Routledge; 2015.
  23. Engelhard G. *Invariant measurement: using Rasch models in the social, behavioral, and health sciences.* New York: Kindle; 2013.
  24. Wright BD. Separation, reliability and skewed distributions statistically different sample-independent levels of performance. *Rash Measurement Transactions.* 2001;14:786. Disponible en <https://www.rasch.org/rmt/rmt144k.htm>.
  25. Edwards C, Costenbader K. Epigenetics and the microbiome: developing areas in the understanding of the aetiology of lupus. *Lupus.* 2014;23:505-6, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203314531636>.
  26. Fernandez D, Kirou KA. What causes lupus flares? *Curr Rheumatol Rep.* 2016;18:14.
  27. Díaz-Coronado JC, Rojas-Villarraga A, Hernandez-Parra D, Betancur-Vásquez L, Lacouture-Fierro J, Gonzalez-Hurtado D, et al. Clinical and sociodemographic factors associated with lupus nephritis in Colombian patients: a cross-sectional study. *Reumatol Clín.* 2019, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2019.09.005>.
  28. 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).* 2010;49:2172-80, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keq214>.
  29. Parks CG, Cooper GS. Occupational exposures and risk of systemic lupus erythematosus: a review of the evidence and exposure assessment methods in population-and clinic-based studies. *Lupus.* 2006;15:728-36, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203306069346>.
  30. Linacre J.M. Sample size and item calibration (or person measure) stability. Disponible en: <https://www.rasch.org/rmt/rmt74m.htm>.
  31. Palma M, Briceño L, Idrovo AJ, Varona M. Evaluación de la exposición a solventes orgánicos en pintores de carros de la ciudad de Bogotá. *Biomedica.* 2015;35:66-76, <http://dx.doi.org/10.1590/S0120-41572015000500008>.
  32. Boralevi F, Léauté-Labrèze C, Roul S, Couprie B, Taïeb A. Lupus-erythematosus-like eruption induced by *Trichophyton mentagrophytes* infection. *Dermatology.* 2003;206:303-6, <http://dx.doi.org/10.1159/000069941>.
  33. Rojas-Villarraga A, Torres-González JV, Ruiz-Sternberg ÁM. Safety of hormonal replacement therapy and oral contraceptives in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2014;9:e104303, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0104303>.
  34. Watad A, Quaresma M, Brown S, Cohen Tervaert JW, Rodríguez-Pint I, Cervera R, et al. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome)-an update. *Lupus.* 2017;26:675-81, <http://dx.doi.org/10.1177/0961203316686406>.