

# Posibilidades etiológicas para el desarrollo de enfermedades reumáticas por mecanismos ambientales

David Bañuelos-Ramírez<sup>a</sup>, María L. Cedillo-Ramírez<sup>b</sup> y Jorge A. Yáñez-Santos<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Gral. Manuel Ávila Camacho (CMN MAC). Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Puebla. México.

<sup>b</sup>Instituto de Ciencias. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (ICUAP). Puebla. México.

<sup>c</sup>Laboratorio de Investigación en Microbiología Oral. Facultad de Estomatología. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP). Puebla. México.

Los seres vivos y el medio que los sostiene tienen una interdependencia obligada; cualquier evento ocurrido dentro de un ecosistema afecta a todas sus fracciones. El enfoque del proceso salud-enfermedad reconoce las influencias del medio ambiente. Para enfermedades autoinmunitarias como el lupus eritematoso sistémico (LES) o generalizado se ha reconocido la posibilidad de que se produzca por luz ultravioleta y exposición al sol de manera prolongada. Los agentes microbianos pueden generar otras enfermedades como las artritis reactivas. Sustancias como la alfalfa son capaces de causar alguna enfermedad y los trabajadores de laboratorio que manipulan sueros de pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunitarias se tornan positivos a los anticuerpos que están trabajando. Es así que las ciencias ambientales y el enfoque laboral permiten un nuevo abordaje para el estudio de los posibles mecanismos patogénicos en la aparición de algunas enfermedades reumáticas. Este artículo revisa las principales evidencias existentes y plantea algunas hipótesis generadas a partir de esa misma revisión.

**Palabras clave:** Mecanismos. Medio ambiente. Enfermedades reumáticas.

## Etiologic possibilities for the development of rheumatic diseases through environmental mechanisms

Living beings and the environment that supports them have a mutual interdependence and therefore any event that occurs within an ecosystem affects all parts. The influence that the environment has on subjects that may

develop an illness has been amply recognized. For some autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus (SLE), the possibility of its development under ultraviolet light and prolonged exposure to sunlight has been recognized. Microorganisms may activate other illnesses such as reactive arthritis. Substances such as alfalfa are also able to unleash disease activity. Laboratory workers who manipulate sera of patients with autoimmune rheumatic disorders develop antibodies to the sera that they are working with. It is thus that environmental sciences and focused research allow the development of a new approach to the study of possible pathogenic mechanisms in the appearance of certain rheumatic disorders. This article reviews the main existing evidence and proposes certain hypotheses derived from it.

**Key words:** Mechanisms. Environment. Rheumatic diseases.

## Introducción

Un ecosistema es el conjunto formado por una comunidad de organismos que interactúan entre sí y con el medio en que viven; cualquier evento ocurrido dentro de un ecosistema afecta a todas sus fracciones. El hombre se desarrolla y forma parte de un ecosistema ubicado en la biosfera, donde recibe y modifica diferentes características del espacio físico, que a su vez le condicionan modificaciones a corto y mediano plazo<sup>1</sup>. De esta manera, el proceso de salud-enfermedad es el resultado de la interacción existente de una manera dinámica donde se influyen de manera recíproca los microorganismos, el medio ambiente y los hospederos (para nuestro propósito y enfoque, los seres humanos). Un equilibrio entre los factores mencionados permite que exista lo que se conoce en la definición más aceptada en las concepciones médicas prácticas: el estado de salud, y el desequilibrio de esta interacción llevará hacia el desenlace del estado de enfermedad<sup>2</sup>. El proceso de salud-enfermedad se ha abordado desde diversas corrientes, como la posi-

Correspondencia: Dr. D. Bañuelos Ramírez.

Retorno del Bronce número 5. Fracc. San Bernardo, Puebla, Pue. CP. 72040. México.

Correo electrónico: davra43@yahoo.com, davra43@hotmail.com.mx

Manuscrito recibido el 18-12-2005 y aceptado el 12-12-2006.

tivista que consideraba agentes causales únicos y se vio fortalecida con los postulados de Koch<sup>3</sup>, las teorías psicósomáticas<sup>4</sup>, a las que contribuyó S. Freud y los enfoques más actuales que consideran la etiología multifactorial<sup>5</sup>. En éste se incluye el estudio de los riesgos por exposición ambiental y laboral para el desarrollo de algunas enfermedades<sup>6-8</sup>. Con una perspectiva ambiental y considerando la exposición laboral o por otras causas, se efectúa una revisión de la literatura relacionada con el desarrollo de enfermedades reumáticas, se señalan las principales evidencias y se generan algunas hipótesis de estos interesantes hechos.

## Aspectos generales

El estudio del proceso salud-enfermedad en un marco de exposiciones ambiental y laboral contempla caracterizar y cuantificar asociaciones para exposición a residuos peligrosos, toxinas, agentes infecciosos, contaminantes de alimentos, productos de uso diario, estéticos y alimentarios, y otros factores de riesgo como calidad del agua, el ruido y sus efectos en las poblaciones y las condiciones urbanas<sup>6,8</sup>. La mayoría de las enfermedades agudas y crónicas descritas en los cuadros clínicos consolidados implican dentro de sus posibles etiologías algún agente ambiental; el ambiente laboral también puede tener un papel importante. Además, en las enfermedades reumáticas hay posibles agentes ambientales que actúan sobre una predisposición genética dada de un hospedero (un paciente para fines clínicos). Las enfermedades reumáticas constituyen un grupo de más de 150 enfermedades bien caracterizadas<sup>9</sup>, de distribución universal y sobre todo en las edades más productivas de la vida de los sujetos, por lo que su aparición no sólo afecta a la calidad de vida, sino también la productividad laboral, la autoestima, con impacto en los sistemas de seguridad social al ser la primera causa de incapacidad laboral temporal y permanente<sup>10,11</sup>. Para un país como México, con crisis recurrentes y con un presupuesto destinado al sector salud que puede sufrir recortes anuales y sexenales, la importancia es más que evidente.

## Enfermedades específicas, medio ambiente y exposición a agentes infecciosos

Para enfermedades como el lupus eritematoso sistémico (LES) hay reportes de diversos factores ambientales y laborales que pueden contribuir a su desarrollo. La luz solar y las radiaciones ultravioletas desdoblán el ADN y en ocasiones son los factores desencadenantes del LES y, generalmente, exacerban esta y otras enfermedades. Sin embargo, resultados de estudios recientes<sup>12</sup> contradicen cuando menos parcialmente estos hechos. Así, el

estudio de Hasan et al<sup>12</sup>, con un seguimiento de un año a pacientes con LEG, no demostró un aumento en la exacerbación del LEG entre un grupo de pacientes con exposición solar habitual sin fotoprotección y otro con uso adecuado de bloqueadores solares. El frío ocasiona vasospasmo en los capilares y está estrechamente relacionado con el fenómeno de Raynaud<sup>13</sup>; contra la inercia de años donde había poco que ofrecer a pacientes con fenómeno de Raynaud, ahora parece ser promisorio el empleo del sildenafil para sus complicaciones<sup>14,15</sup>, y una novedad más sería la posible relación del fenómeno de Raynaud con infecciones<sup>16</sup>. Situaciones laborales específicas que expongan a los sujetos a cambios de temperatura, luz solar y poca protección pueden contribuir al desarrollo de las enfermedades reumáticas. Un estudio interesante sobre el desarrollo de artritis reumatoide relacionada con exposición laboral es el del grupo sueco encabezado por Stolt<sup>17</sup>, que analiza la relación en cuanto a riesgo de desarrollar artritis de dos factores específicos: el trabajo con sílice, que se encuentra en rocas y polvos, y el hábito tabáquico. Su estudio lo efectuó con casos y controles, adecuadamente apareados por características (excepto la exposición a sílice y tabaco para los controles) y grupos del mismo tamaño (267 pacientes y 267 controles). La exposición al sílice durante tiempos prolongados mostró un incremento en el riesgo de artritis reumatoide de 2,2 y hasta 3, como valores promedio, pero los rangos absolutos fueron de 1,2- 7,617, lo que muestra una elevación del riesgo contundente, toda vez que el riesgo normal es 1 y cualquiera de los valores de riesgo encontrados (RR) aventaja con más del doble el riesgo normal. Diversos autoanticuerpos como los anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos anti-ADN, así como el factor reumatoide (FR) entre otros reactantes, se han encontrado no sólo en familiares consanguíneos de pacientes con enfermedades reumáticas, sino también en cónyuges y compañeros de trabajo, lo que permite suponer que hay algún mecanismo, no determinado aún, para el desarrollo de estos reactantes. Algunos otros anticuerpos también se han encontrado en trabajadores de laboratorio que manipulan muestras de suero de pacientes con enfermedades reumáticas<sup>18-20</sup>. La relación ambiental de la positividad para anticuerpos antinucleares, en esos primeros estudios, permitió vincularla con alimentos, como alfalfa y, posteriormente, con sustancias más específicas, como la concanavalina<sup>21</sup>. Si bien en esos primeros reportes sí se demostró relación de las sustancias con el desarrollo del LEG u otras enfermedades, en otras situaciones, sólo se simula la enfermedad autoinmunitaria, como en el informe de Hodjivassilion et al<sup>22</sup>, que describen a 3 pacientes que erróneamente tuvieron diagnóstico de LEG durante años, por lo cual recibieron tratamiento con glucocorticoides e inmunosupresores con pobre respuesta, hasta que se les estableció el diagnóstico de hipersensibilidad al gluten. En los 3 casos estudiados y en otros similares

es posible que una deficiencia de inmunoglobulina A (IgA) favorezca la producción de anticuerpos anti-ADN de doble cadena. En un estudio reciente, presentado por Cainelli et al<sup>23</sup>, se encuentra que los anticuerpos antinucleares son comunes en un ambiente compatible con infecciones, pero los anticuerpos antinucleares positivos no predicen necesariamente el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias como el LEG. En ese estudio se informa de una gran prevalencia de ANA, desde el 3,5 al 27% en sujetos sanos (sin enfermedad autoinmunitaria) y las prevalencias de anticuerpos antinucleares más altas se relacionan con infecciones repetidas. Ahora bien, específicamente sobre infecciones documentadas y cambios en los patrones de las enfermedades reumáticas, mencionaremos unos pocos estudios e informes de casos publicados recientemente, donde se asocian los cambios en diferentes enfermedades con algún agente infeccioso. La cuestión ambiental se presenta mediada por agentes microbianos en estos reportes. Por ejemplo, para espondiloartropatías seronegativas, Martínez et al<sup>24</sup> encuentran que tienen relación con las infecciones del tracto gastrointestinal. Las infecciones más frecuentemente implicadas son las entéricas (36%) y las genitourinarias (21%). El síndrome antifosfolípídico se puede asociar, con diferente frecuencia, a agentes infecciosos. Un reporte de caso reciente lo presenta como secundario a infección por *Klebsiella pneumoniae*<sup>25</sup>. La enfermedad de Behçet también puede estar causada por un agente infeccioso<sup>26</sup>; las ampúlas, el signo de Patergia no siempre tienen un fondo estéril, no son totalmente asépticas, aunque no ha habido un microorganismo único. Lo relevante y novedoso es que el mismo tratamiento antimicrobiano empleado para tratar agentes con potencial para causar artritis reactiva, como *Chlamydia*, puede inducir artritis reactiva<sup>27</sup>. Uno de los mecanismos posibles para esta eventualidad es inducir anticuerpos por los fármacos empleados contra *Chlamydia*. Por otra parte, en estudios de bioseguridad y en los foros de salud en el trabajo, se ha señalado el papel que los residuos patológicos, la ecotoxicología y la minimización de los riesgos biológicos deben tener para una situación laboral y ambiental adecuada<sup>28</sup>.

### Enfermedades, medio ambiente y otras exposiciones

La artritis reumatoide tiene una frecuencia de 1-3% de la población general, con predominio en el sexo femenino y se da más en la tercera a sexta década de la vida. Se han implicado diversos factores en su etiología, sin que pueda identificarse sólo una causa<sup>5</sup>. Las más plausibles y consistentes son la predisposición genética, la influencia de los cambios hormonales en los que actúan estímulos infecciosos, bacterianos y virales, y afectivos<sup>3-5</sup>,

que causan una respuesta con inmunidad alterada y producción de anticuerpos alterados. Una explicación posible para que en un ambiente laboral determinado pueda desarrollarse una enfermedad determinada (reumática u otras), entre los trabajadores (situación que sería similar a lo ocurrido en el hogar y otros sitios de convivencia prolongada), es el intercambio de virus de forma no evidente. Los virus producirían las enfermedades posibles por el mimetismo inmunológico con receptores celulares<sup>6,7</sup>. Otro mecanismo posible es la inmunosupresión que favorece la expresión de células B y su producción de anticuerpos, y otro es favorecer la expresión de eventos autoinmunitarios latentes.

Un estudio<sup>29</sup>, en que se analizó a 1.424 pacientes en cuanto a las variaciones estacionales de sus enfermedades, seguidos durante 24 años de promedio, mostró que, además de las variaciones estacionales, diciembre y enero como el período de empeoramiento y julio como el de máxima mejoría, un factor de empeoramiento era la socialización. A mayor convivencia laboral y en grupos sociales, mayor posibilidad de recaídas. Otro estudio<sup>30</sup> encontró una prevalencia alta (3-19%) de artritis entre el personal de enfermería residente en sitios determinados de convivencia. Además, menciona que hay un subestudio de la entidad en los trabajadores de la salud. La convivencia social y el grupo laboral concreto es posible que desempeñen un papel no analizado y discutido por los autores de ese estudio<sup>30</sup>, y en la literatura en general, igualmente encontramos pocos informes. En estos estudios, se empieza a establecer la relación ambiental y laboral, aunque la discusión de los resultados de estos y otros estudios parecidos aún pueden generar nuevas hipótesis y líneas de investigación.

La esclerosis sistémica progresiva (ESP), enfermedad reumática caracterizada por fibrosis de la piel, alteraciones esofágicas, pulmonares y grandes contracturas, se puede desarrollar por contaminantes de alimentos, como ocurrió en España, que dio origen a una nueva área de abordaje de la ESP, y a un nuevo término: "la enfermedad humana por adyuvante"<sup>31,32</sup>. En cuanto al fenómeno de Raynaud que acompaña a la esclerosis sistémica, hemos señalado su relación con el frío, las infecciones y la reactividad anormal de los vasos sanguíneos y lesiones endoteliales<sup>13-15</sup>.

Se reconoce que los trabajadores de la salud tienen un riesgo incrementado, por mayor exposición a productos biológicos, químicos, anestésicos, desechos de laboratorio, radiación y agentes microbianos<sup>27</sup>. Probablemente esta exposición laboral y ambiental tenga un papel en la génesis de las enfermedades reumáticas en los sujetos que están predispuestos, aunque también queda un subgrupo del mismo personal de salud que, aún expuesto a los riesgos mencionados, no desarrolla estas enfermedades. En un informe preliminar<sup>33</sup>, nuestro grupo no encontró prueba contundente de las enfermedades reumáticas por exposición laboral prolongada (5-7 años

promedio). Cabe preguntarse qué es lo que sucede para no desarrollar la enfermedad autoinmunitaria, y aunque, en primera instancia, consideramos que la falta de un fondo genético impide el desarrollo completo de alguna enfermedad reumática autoinmunitaria, la revisión efectuada nos indica algunas hipótesis para explicar estos interesantes hechos. Sólo estudios bien fundamentados (cohortes, casos-controles, series contrastadas) pueden aportar evidencias concluyentes. La metodología estadística y la epidemiología clínica con su contundencia serán fundamentales para conocer la magnitud de estas cifras. Por lo que proponemos las siguientes hipótesis:

1. Es posible que los agentes microbianos tengan una función más relevante en el desarrollo de enfermedades reumáticas específicas.
2. Los tratamientos empleados para enfermedades infecciosas y reumáticas pueden desarrollar una enfermedad autoinmunitaria.
3. La respuesta inmunitaria se puede alterar en un sentido opuesto al esperado por el tratamiento antimicrobiano o inmunosupresor.
4. La convivencia laboral y la socialización también tienen una función en el desarrollo de enfermedades reumáticas, que ha sido subestimada y no hay suficientes informes en la literatura científica.
5. La variación estacional de la presentación, la exacerbación y la mejoría de las enfermedades reumáticas es un tema que no se ha estudiado plenamente y esto permitiría contar con factores pronósticos y de modificación de las enfermedades autoinmunitarias.

En resumen, en diversas enfermedades reumáticas hay evidencia de la posibilidad de que estén causadas por factores ambientales y laborales. Hay agentes microbianos, virales y riesgos laborales implicados. Las posibilidades de desarrollo de una enfermedad reumática por mecanismos ambientales y laborales se dan en personal de los servicios de salud, y hay estudios que indican que la socialización es desencadenante de enfermedades reumáticas y autoinmunitarias. Con todo, son necesarios estudios con conclusiones de asociación contundente mediante pruebas estadísticas y metodología que lleve a establecer inferencias válidas.

## Bibliografía

1. Vázquez-Torres E. Ecología y formación ambiental. México: McGraw-Hill; 1993.
2. Peláez-Ballestas I, Burgos-Vargas R. La aproximación cualitativa en salud: una alternativa de investigación clínica de las enfermedades reumáticas. *Reumatol Clin*. 2005;1:166-74.
3. Carty SM, Snowden N, Silman AJ. Should infection still be considered as the most likely triggering factor for rheumatoid arthritis? *J Rheumatol*. 2003;30:425-9.
4. Van Middendorp, Geenen R, Sorbi MJ, Van Doormen LJP, Bijlsma JWJ. Emotion regulation predicts change of perceived health in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:1071-4.
5. Schumacher RH, editor. *Primer in the Rheumatic Diseases*. 9.<sup>a</sup> ed. Atlanta: ACR; 1998. p. 48-51.
6. Montoya MA. *Toxicología clínica*. 3.<sup>a</sup> ed. México: Méndez Editores; 2002.
7. Mateu Sancho J. *Toxicología médica*. Barcelona: Doyma; 1994.
8. Bañuelos-Ramírez D. Perspectivas para los pacientes reumáticos. En: *Hacia una mejor calidad de vida*. Centro de Comunicación CIBA y SMR; 1994. p. 203-6.
9. Hochberg MC. Epidemiology of the rheumatic diseases. En: Schumacher RH, editor. *Primer on the Rheumatic Diseases*. 9.<sup>a</sup> ed. Atlanta: Arthritis Foundation; 1988. p. 48.
10. Morales-Romero J, Cázares-Méndez JM, Gámez-Nava JJ, et al. La atención médica en reumatología en un hospital de segundo nivel de atención. *Reumatol Clin*. 2005;1:87-94.
11. Bañuelos-Ramírez D, Martínez-Rodríguez C, Rojas-Rodríguez J. Hacia una epidemiología de las enfermedades reumáticas. *Ciencia e Investigación en Salud*. 1997;1:132-4.
12. Hasan T, Peptovaar M, Uli-Kertula Y, Luukkaola T, Kardela M. Seasonal variation of disease activity of systemic lupus erythematosus in Finland: a 1 year follow up study. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1498-500.
13. Wigley FM, Flavahan N. Raynaud's phenomenon. *Rheum Dis Clin North Am*. 1966;22:765-81.
14. Kumana CR, Cheung GTY, Lau CS. Severe digit ischaemia treated with phosphodiesterase inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1522-4.
15. Lichtenstein JR. Use of sildenafil citrate in Raynaud's phenomenon: comment on the article by Thompson et al. *Arthritis Rheum*. 2003;48:282-3.
16. Sam-Kouzel H, Chadwick PR, Mvir LSW, Herrick AL, Denning DW. *Mycobacterium chelonae* finger infection associated with Raynaud's phenomenon. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1178-9.
17. Stolt P, Kallberg H, Lundberg I, Sjögren B, Klareskog L, Alfvorsan L. The EIRA study group. Silica exposure is associated with increased risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:582-6.
18. De Horatius RJ, Rubin R, Messner RP, et al. Lymphocytotoxic autoantibodies in laboratory personnel exposed to SLE sera. *Lancet*. 1979;2:1141-2.
19. Alarcón-Segovia D, Krauss A. Drug related lupus syndroms. En: Lemberger L, Reidenberg MM, editores. *Proceedings of the Second World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics*. Bethesda: American Society of Pharmacology and Experimental Therapeutics; 1984. p. 187-206.
20. Roberts JL, Hayashi JA. Exacerbation of SLE associated with alfalfa ingestion dietary. *N Engl J Med*. 1993;308:1361.
21. Alcocer-Varela J, Iglesias A, Llorente L, et al. Effects of L-canavanina of T cells may explain the induction of systemic lupus erythematosus by alfalfa. *Arthritis Rheum*. 1986;28:52-7.
22. Hodjivassilion M, Sanders DS, Grünwald RA, Akil MA. Gluten sensitivity masquerading as systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1501-3.
23. Cainelli F, Betterle C, Vento S. Antinuclear antibodies are common in an infectious environment but do not predict systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1707-8.
24. Martínez A, Pacheco-Tena C, Vázquez-Mellado J, Burgos-Vargas R. Relationship between disease activity and infection in patients with spondyloarthropathies. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1338-40.
25. Amtal H, Rubinow A, Longevitz P, Shonfield Y. Refractory LEG infection as an inducer of the catastrophic antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:1004-6.
26. Pozin AP. Is Behcet's syndrome associated with infection? *Ann Rheum Dis*. 2005;64:513-4.
27. Carter JB, Valeriano J, Vasey FB. Antimicrobial treatment for *Chlamydia* induced reactive arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:512-6.
28. Tessier C. *Pathologie professionnelle des professions médicales et paramédicales*. 16-545-A-10. Enciclopedia Médica Chirurgical; 1998.
29. Hawley DJ, Wolfe F, Lue FA, Moldofsky H. Seasonal symptom severity in patients with rheumatic diseases: a study of 1,424 patients. *J Rheumatol*. 2001;28:1900-9.
30. Abell JE, Hoolman JM, Helmick CG. Prevalence and impact of arthritis among nursing home residents. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:591-4.
31. Posada de la Paz M, Alonso Gordo JM, Castro García M. Toxic oil syndrome, scleroderma and eosinophilic fasciitis. *Arthritis Rheum*. 1984;27:1200.
32. Alonso-Ruiz A, Zea-Mendoza AC, Salazar-Vallinas JM, et al. Toxic oil syndrome: a syndrome with features overlapping those of various forms of scleroderma. *Semin Arthritis Rheum*. 1986;15:200-12.
33. Bañuelos-Ramírez D, Cedillo-Ramírez ML, Yáñez-Santos JA, Gómez-Conde E. Positivización de pruebas de laboratorio en trabajadores de la salud y familiares en contacto con pacientes reumáticos: Existe algún mecanismo ambiental? *Rev Mex Reumatol*. 2005;20:38.