

El Residente

## REVISIÓN - OPINIÓN

# Discapacidad funcional en pacientes con artritis reumatoide y su relación con el sistema RANK/RANKL/OPG

Karla Lizeth Linares-Arellano,\* Ana Patricia Hoyos-López,\*\*  
 Arturo Gibran Ramírez-Ramos,\*\*\* Karem Ana Laura Cortés-Ruiz,†  
 Ricardo Israel Morales-Lira,++ César Arturo Nava-Valdivia,+++ Ana Miriam Saldaña-Cruz§

**RESUMEN.** La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune, crónica y multisistémica, caracterizada por una presentación habitual diartrodial simétrica de dolor, inflamación, rigidez y aumento de volumen que afecta la membrana sinovial. Actualmente el *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI) es el índice de elección que más se utiliza para determinar la capacidad funcional de los pacientes con artritis reumatoide y su relación con su estilo de vida, vivienda, empleo y situación económica. Se ha demostrado que el sistema RANK/RANKL/OPG participa en el mecanismo fisiopatológico de la pérdida ósea focal y generalizada en la artritis reumatoide, lo que provoca que disminuya la capacidad funcional de los pacientes.

**Palabras clave:** Artritis reumatoide, sistema RANK/RANKL/OPG, capacidad funcional.

**ABSTRACT.** *Rheumatoid arthritis is a chronic, multisystemic, autoimmune disease characterised by a common symmetrical diarthrodial presentation of pain, inflammation, stiffness and increased volume, affecting the synovial membrane. Currently the Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) is the most widely used index of choice for determining the functional capacity of patients with rheumatoid arthritis and its relationship to their lifestyle, housing, employment and economic status. The RANK/RANKL/OPG system has been shown to participate in the pathophysiological mechanism of focal and generalized bone loss in rheumatoid arthritis, which triggers a decrease in the functional capacity of patients.*

**Key words:** *Rheumatoid arthritis, RANK/RANKL/OPG system, functional capacity.*

\* Centro Universitario de Tonalá, Universidad de Guadalajara, Tonalá, Jalisco, México.

\*\* Departamento de Ciencias Químicas y Biológicas, Universidad de Sonora, Hermosillo, Sonora, México.

\*\*\* Centro Universitario de la Costa, Universidad de Guadalajara, Puerto Vallarta, Jalisco, México.

† Centro Universitario de Ciencias Exactas e Ingeniería, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

++ Médico pasante de Servicio Social en Investigación (Programa Nacional de Servicio Social en Investigación en Salud, Secretaría de Salud), Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

+++ Departamento de Microbiología y Patología, Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

§ Departamento de Fisiología, Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Guadalajara, Jalisco, México.

Correspondencia:

Ana Miriam Saldaña-Cruz

E-mail: sunday\_mz@hotmail.com

**Conflicto de intereses:**

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 3 de septiembre de 2018. Aceptado con modificaciones: 8 de octubre de 2018.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: [www.medicgraphic.com/elresidente](http://www.medicgraphic.com/elresidente)

## INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune, crónica y multisistémica, definida clásicamente como una poliartritis simétrica deformante. Se caracteriza por una presentación habitual diartrodial simétrica de dolor, inflamación, rigidez y aumento de volumen que afecta la membrana sinovial, primordialmente de articulaciones pequeñas de las extremidades y en algunas ocasiones puede acompañarse de manifestaciones extraarticulares como nódulos reumátoides, compresión de nervios, anemia, osteoporosis, entre otras.<sup>18,17</sup>

La prevalencia en México de AR se estima en 1.6%.<sup>26</sup> Puede manifestarse en cualquier edad; sin embargo, tiene un pico de incidencia entre la cuarta y quinta década de la vida, es más frecuente en el sexo femenino, teniendo una relación femenino-masculino de 3:1.<sup>21</sup>

## MODIFICACIÓN DEL TEJIDO ÓSEO EN ENFERMEDADES REUMÁTICAS

Uno de los tejidos subyacentes que se ve afectado por la artritis reumatoide es el hueso, que típicamente está compuesto por tejido óseo y otros tejidos conjuntivos, incluidos el tejido hematopoyético y el tejido adiposo, junto con vasos sanguíneos y nervios. Si el hueso forma parte de una articulación móvil (sinovial), entonces hay cartílago hialino. La capacidad del hueso para desempeñar su función esquelética se debe al tejido óseo y cuando está presente, al cartílago hialino o articular.<sup>6</sup>

El hueso es un tejido dinámico que se remodela continuamente en mecanismos intrínsecos que integran estímulos químicos, hormonales y biomecánicos.<sup>1</sup> El tejido óseo depende de tres tipos celulares:

- **Osteoblastos:** se derivan de las células madre mesenquimales. Requieren la expresión de genes específicos y la síntesis de proteínas.
- **Osteoclastos:** son células multinucleadas diferenciadas terminalmente que se originan a partir de células mononucleares del

linaje de células madre hematopoyéticas bajo la influencia del factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF), secretado por las células mesenquimáticas osteoprogenitoras y los osteoblastos.

- **Osteocitos:** los osteocitos se derivan del linaje de las células mesenquimales a través de la diferenciación y maduración de los osteoblastos.<sup>6</sup>

La muerte de los osteocitos por múltiples factores trae como consecuencia la resorción de la matriz ósea por la actividad de los osteoclastos, seguida de la reparación o remodelado del tejido óseo por la actividad de los osteoblastos, mediados por citoquinas que regulan la resorción ósea a través de un efecto directo en los osteoclastos y sus precursores.<sup>5</sup>

Recientemente se ha demostrado que el sistema RANK/RANKL/OPG participa en el mecanismo fisiopatológico de la pérdida ósea focal y generalizada en la AR. Las células osteoblásticas-estromales, los fibroblastos sinoviales y las células T activadas son inductores importantes de la expresión de RANKL que conduce a la pérdida del equilibrio RANKL/OPG, lo que da como resultado el producto osteoclastogénico en la artritis erosiva.<sup>10</sup>

## SISTEMA RANK/RANKL/OPG

Para el proceso de formación ósea son necesarias las señales que van a determinar la diferenciación, replicación y supervivencia de las células. Para que se lleve a cabo este mecanismo es determinante la participación de las proteínas que forman parte del sistema RANK/RANKL/OPG, el cual desempeña un papel importante en la intercomunicación entre células de estirpe osteoclástica y osteoblástica y a través del cual actúan gran parte de las citoquinas y factores de crecimiento que influyen en el remodelado óseo.<sup>7</sup>

El desarrollo del osteoclasto requiere la expresión de la molécula receptora activadora del factor nuclear κB (RANK) en la superficie de las células precursoras de osteoclastos y la interacción con su

molécula ligando (RANKL) producida por las células del estroma y expresada en la superficie de ellas, dando como resultado la diferenciación de los preosteoclastos en osteoclastos maduros.<sup>7</sup>

Por otra parte, los osteoblastos secretan un factor inhibidor de la osteoclastogénesis llamada osteoprotegerina (OPG) que inhibe específicamente la interacción RANK/RANKL, interrumpiendo el sistema en el que se reducen la actividad osteoclástica y la resorción del hueso.<sup>4</sup>

La respuesta celular de RANKL depende de la presencia del receptor inhibitorio OPG, así como del nivel de expresión de su receptor RANK, que se expresa principalmente en la línea celular de macrófagos/monocitos, incluidos precursores de osteoclastos, células T y B, células dendríticas y fibroblastos.<sup>1</sup> Durante la inflamación los linfocitos T producen moléculas RANKL aumentando la resorción ósea.<sup>6</sup>

Las alteraciones en la expresión del sistema RANK/RANKL/OPG podrían ocasionar un desequilibrio entre formación y resorción.<sup>8</sup> El daño estructural articular y la osteoporosis generalizada están relacionados con un desacoplamiento del remodelado óseo, con aumento de la actividad osteoclástica y disminución de la formación ósea.<sup>3,9</sup> La relación RANKL/OPG puede utilizarse como marcador biológico de pronóstico en lesiones óseas e inflamatorias en la artritis reumatoide cuyo índice RANKL/OPG bajo se ha asociado a una futura progresión de daño radiográfico.<sup>2,10,11</sup>

El sistema RANK/RANKL/OPG es el mayor conductor de la destrucción del hueso en la artritis inflamatoria. Por lo tanto, las citocinas desempeñan un papel central en la inflamación sinovial de la que son indirectamente responsables por inducir la pérdida ósea por la diferenciación osteoclástica.<sup>11</sup>

El tratamiento ineficaz de la AR puede ocasionar erosiones en la arquitectura ósea, deformidad y pérdida de la capacidad funcional del paciente.<sup>14,15</sup> Deben utilizarse medidas que ayuden a identificar la calidad de vida, definida como el grado de satisfacción del individuo respecto a su bienestar físico, emocional y social así como a la capacidad funcional, entendiéndo-

se como la facultad de una persona para realizar las actividades de la vida diaria sin necesidad de supervisión.<sup>19</sup>

## DISCAPACIDAD FUNCIONAL E ÍNDICES CLÍNICOS DE EVALUACIÓN

El manejo de enfermedades reumatológicas debe incluir una correcta valoración clínica, análisis de laboratorio, diagnóstico radiológico, evaluación de la capacidad funcional, de calidad de vida e impacto económico. Por tal motivo se han desarrollado cuestionarios autoaplicables a diferentes enfermedades reumatológicas, entre ellas artritis reumatoide.<sup>12,16</sup>

Actualmente, el *Health Assessment Questionnaire Disability Index* (HAQ-DI) es el índice de elección que más se utiliza en México para determinar la capacidad funcional de los pacientes con AR y su relación con estilo de vida, vivienda, empleo y situación económica. En su versión original consta de cinco dimensiones que evalúan discapacidad, dolor, eventos adversos, costos y mortalidad, constituyendo uno de los cuestionarios más extensos y difíciles de calcular que se ha utilizado sólo en la investigación clínica.<sup>2,13</sup>

En su traducción al español se conforma de 20 preguntas sobre las actividades de la vida diaria que evalúan movimientos finos de miembros superiores e inferiores, divididos en nueve categorías que incluyen vestimenta, alimentación, levantarse, caminar, higiene, alcanzar, agarrar objetos, arreglarse, entre otras actividades de la vida diaria. Éstas son evaluadas con cuatro opciones de respuesta que van desde «sin dificultad» hasta «imposibilidad o incapacidad para realizarlo», obteniendo un valor cuantificado de 0 a 3. Para el cálculo del puntaje global del cuestionario se toma el puntaje mayor como representativo de cada uno de los nueve subgrupos, se suman todos los parciales y se dividen entre nueve para al final obtener estratos o grados de discapacidad funcional como leve (0.1-1.0), moderado (1.1-2.0), severo (> 2.1) o sin discapacidad.<sup>19</sup>

Debido a que la calidad de vida se basa en mediciones con carga variable de subjetividad

se requieren métodos de evaluación válidos, reproducibles y confiables. Algunas de las ventajas que presenta el HAQ-DI son su utilidad clínica, su practicidad para aplicarlo, el tiempo de evaluación es menor de 10 minutos, puede evaluar la eficacia de los tratamientos farmacológicos en enfermedades reumatólicas, es de bajo costo y presenta un alto impacto en el ámbito laboral. Sin embargo, entre sus limitaciones destaca que no se correlaciona con los cambios clínicos y puede incluir actividades que el paciente no realiza, lo cual le genera dificultad para contestar.<sup>12,13</sup>

El impacto que genera la discapacidad funcional en el ámbito laboral es alto, ya que puede disminuir la capacidad de realizar las actividades laborales diarias, días perdidos por incapacidad o discapacidad permanente, dependiendo de la severidad, lo que desencadena un problema socioeconómico y emocional importante para los pacientes.<sup>14,19</sup>

## CONCLUSIONES

El conocimiento del mecanismo fisiopatológico de la enfermedad y el desarrollo de nuevas te-

rapias farmacológicas para normalizar el sistema RANK/RANKL/OPG nos darán la posibilidad de modificar la progresión de daño en la enfermedad.

El cuestionario HAQ-DI es un instrumento útil, sencillo y de alta sensibilidad que nos permite documentar el estado de salud, la evolución de la enfermedad, el pronóstico de la funcionalidad, evaluar la respuesta al tratamiento farmacológico y predecir la discapacidad laboral. Además de medir las manifestaciones físicas de discapacidad de factores confluentes como pueden ser los elementos del sistema RANK/RANKL/OPG en destrucción ósea y en consecuencia, la pérdida progresiva de la capacidad de realizar actividades cotidianas en pacientes con artritis reumatoide.

Se requieren estudios correlacionales específicos entre el sistema RANK/RANKL/OPG y el índice de capacidad funcional HAQ-DI para establecer de manera objetiva la implicación de sistemas celulares desequilibrados en la pérdida de funcionalidad en pacientes con enfermedades reumáticas como la artritis reumatoide.

## BIBLIOGRAFÍA

- Cardiel MH, Díaz-Borjón A, Vázquez del Mercado Espinosa M, Gámez-Nava JI, Barile Fabris LA, Pacheco-Tena C et al. A Actualización de la Guía Mexicana para el Tratamiento Farmacológico de la Artritis Reumatoide del Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatol Clin.* 2014; 10 (4): 227-240.
- Mota LM, Cruz BA, Brenola CV, Pereira IA, Rezende-Fronza LS, Bertolo MB et al. Guidelines for the diagnosis of rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol.* 2013; 53 (2): 141-157.
- Cuevas-Orta E, Pedro-Martínez AJ, Ramírez-Rodríguez C, Abud-Mendoza C. Análisis de homologías y heterogeneidad entre congresos de Reumatología: mexicanos, ACR y EULAR. *Reumatología Clínica.* 2018.
- Salazar-Mejía CE, Galarza-Delgado DÁ, Colunga-Pedraza IJ, Azpiri-López JR, Wah-Suárez M, Wimer-Castillo BO et al. Relationship between work productivity and clinical characteristics in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* 2018. pii: S1699-258X(17)30311-X.
- Florencio-Silva R, Sasso GR, Sasso-Cerri E, Simões MJ, Cerri PS. Biology of bone tissue: structure, function, and factors that influence bone cells. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 421746.
- de Moraes M, Rodrigues de Matos F, Lopes-Costa AL. Osteoclastogenesis regulatory factors (RANK, RANKL and OPG) in osteolytic jaw lesions. *Rev Odonto Cienc.* 2013; 28 (2):53-57.
- American Society for Bone and Mineral Research President's Committee on Nomenclature. Proposed standard nomenclature for new tumor necrosis factor family members involved in the regulation of bone resorption. The American Society for Bone and Mineral Research President's Committee on Nomenclature. *J Bone Miner Res.* 2000; 15 (12): 2293-2296.
- Fili S, Karalaki M, Schaller B. Therapeutic implications of osteoprotegerin. *Cancer Cell Int.* 2009; 9: 26.
- Miranda-Díaz C, Giner-García M, Montoya-García MJ, Vázquez-Gámez MA, Moruno R, Miranda-García MJ et al. Estudio génico (OPG, RANKL, Runx2 y receptores AGE) en cultivos de osteoblastos humanos de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y fractura de cadera. Influencia de los niveles de glucosa y AGEs. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral.* 2012; 4 (1): 7-14.

10. Doustimotlagh AH, Dehpour AR, Etemad-Moghadam S, Alaeddini M, Ostadhadi S, Golestani A. A study on OPG/RANK/RANKL axis in osteoporotic bile duct-ligated rats and the involvement of nitrergic and opioidergic systems. *Res Pharm Sci.* 2018; 13 (3): 239-249.
11. Neyro-Bilbao JL, Cano-Sánchez A, Palacios Gil-Antuñano S. Regulación del metabolismo óseo a través del sistema RANK- RANKL- OPG. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral.* 2011; 3(2): 105-112.
12. Zhang PE, Pan L, Luo ZY, Zhao HJ, Cai SX. Interrelationship of circulating matrix metalloproteinase-9, TNF-a, and OPG/RANK/RANKL systems in COPD patients with osteoporosis. *COPD.* 2013;10 (6): 650-656.
13. Pérez-Edo L. La inhibición del RANKL en el tratamiento de la osteoporosis: denosumab. La inhibición del RANKL en el tratamiento de la osteoporosis: denosumab. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2011; 12 (1): 27-30.
14. Styrkarsdottir U, Halldorsson BV, Gretarsdottir S, Gudbjartsson DF, Walters GB, Ingvarsson T et al. Multiple genetic loci for bone mineral density and fractures. *N Engl J Med.* 2008;358(22):2355-2365.
15. Szentpétery Á, Horváth Á, Gulyás K, Pethö Z, Bhattoa HP, Szántó S et al. Effects of targeted therapies on the bone in arthritides. *Autoimmun Rev.* 2017; 16 (3): 313-320.
16. Hofman J. Clínimetría y la actividad médica. *Revista Argentina de Reumatología.* 2007; 19 (2): 7.
17. Joaquim AF, Appenzeller S. Cervical spine involvement in rheumatoid arthritis-a systematic review. *Autoimmun Rev.* 2014; 13 (12): 1195-1202.
18. Espinosa-Balderas D, Hernández-Sosa MC, Cerdán-Galán M. Calidad de vida y capacidad funcional en pacientes con artritis reumatoide. *Aten Fam.* 2017; 24 (2): 67-71.
19. Pincus T, Sokka T. Complexities in the quantitative assessment of patients with rheumatic diseases in clinical trials and clinical care. *Clin Exp Rheumatol.* 2005; 23 (5 Suppl 39): S1-S9.
20. Gulati M, Farah Z, Mouyis M. Clinical features of rheumatoid arthritis. *Medicine.* 2018; 46 (4): 211-215.
21. Cardiel MH, Abello-Banfi M, Ruiz-Mercado R, Alarcon-Segovia D. How to measure health status in rheumatoid arthritis in non-English speaking patients: validation of a Spanish version of the Health Assessment Questionnaire Disability Index (Spanish HAQ-DI). *Clin Exp Rheumatol.* 1993; 11 (2): 117-121.