

2ª Sesión

Jueves 23 de mayo

10

EL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL A (TNF-A), LA INTERLEUCINA 1- B (IL-1B) Y EL ÓXIDO NÍTRICO (NO) MODULAN LA EXPRESIÓN DE LA FAMILIA DE LAS CASPASAS EN CONDROCITOS ARTICULARES HUMANOS EN CULTIVO

M.J. López-Armada, B. Caramés, I. Fuentes, B. Lema, S. García-Souto, E. Maneiro, MC. de Andrés, J.A. Pinto, J.L. Fernández-Sueiro, F. Galdo y F.J. Blanco

Laboratorio de Investigación. Servicio de Reumatología. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. La Coruña.

Las caspasas son una familia de enzimas proteolíticas intracelulares que desempeñan un papel fundamental en la apoptosis. Recientemente, se ha descrito la presencia de niveles elevados de apoptosis en la artrosis (OA). El TNF- α , la IL-1 β y el NO, son potentes mediadores pro-inflamatorios que intervienen en la destrucción del cartílago articular. En este trabajo, hemos estudiado el efecto de la IL-1 β , el TNF- α y el NO en la expresión y síntesis de componentes de la familia de las caspasas en condrocitos humanos sanos y OA. Condrocitos confluentes se incubaron con diferentes dosis de IL-1 β , TNF- α y NO en un medio sin suero. La expresión del mRNA de las caspasas se determinó por ensayo de protección. En condrocitos sanos, los tres estímulos incrementaron la expresión de forma dosis- y tiempo-dependiente de la caspasa-3, -8 y -7. Los valores a las 48 h de incubación respecto del basal fueron: Caspasa-3: TNF- α 450 %; IL-1 β 380 % y NO 260%; Caspasa-7: TNF- α 540 %; IL-1

b 420 % y NO 210%. Caspasa-8: TNF- α 750 %; IL-1 β 610 % y NO 650%. El incremento de la expresión de caspasa-1 sólo fue inducido por TNF- α . El mRNA de la Grazaenzima B no se detectó en los condrocitos. Para obtener una mejor extrapolación con lo que sucede en los pacientes con OA, experimentos paralelos se realizaron en condrocitos humanos artrósicos. En condrocitos OA la IL-1 β , el TNF- α y el NO también aumentaron la expresión de las caspasas-3, -8 y -7 en relación con los niveles basales. El TNF- α también indujo el incremento del mRNA de la caspasa-1. Las caspasas-2, -5 y -6 se detectaron en células normales y en células OA; pero, sus niveles no se modificaron de forma significativa tras ser incubadas con los tres estímulos. El incremento en la respuesta fue más significativo en los condrocitos sanos que en los OA. Estos datos son importantes para entender mejor la participación de la IL-1 β , el TNF- α y el NO en la patogénesis del cartílago OA y en el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

Financiado por FIS: 01/5401.

11

NIVELES CIRCULANTES DE GHRELIN EN UN MODELO EXPERIMENTAL DE CAQUEXIA ASOCIADA A ARTRITIS REUMATOIDE INDUCIDA POR ADYUVANTE DE FREUND

O. Gualillo, M. Otero, C. Diéguez y J. Gómez Reino
Hospital Clínico Universitario de Santiago, Laboratorio de Investigación 4, Santiago de Compostela.

Propósito del estudio: La artritis experimental inducida en rata, por el adyuvante de Freund, es un modelo de inflamación crónica caracterizado por pérdida de peso y catabolismo lipo-proteico relacionados con alteraciones del sistema neuroendocrino, y con modificaciones de los péptidos que regulan la ingesta y la homeostasis metabólica. El ghrelin, un péptido gástrico de 28 aminoácidos, juega un papel fundamental en la regulación del gasto energético, aumentando la ingesta y la acumulación de tejido adiposo funcionando como un péptido orexigénico. El objetivo de este trabajo es evaluar los niveles plasmáticos de ghrelin en un modelo experimental de caquexia en la artritis en rata.

Métodos: Se utilizaron para este estudio ratas Lewis de 180-190 g de peso. La artritis se provocó mediante inyección subplantar de 200 μ l de *Mycobacterium Tuberculosis* (1 mg/ml) en adyuvante de Freund. Los controles recibieron sólo el vehículo. Los animales se sacrificaron al día 7 y 15 tras la inducción de la artritis, y el plasma se recogió para el análisis del ghrelin por radioinmunoensayo.

Resultados: Existían diferencias significativas de peso en los animales artríticos con respecto a los controles. Estas diferencias eran importantes en los primeros 7 días ($169,8 \pm 5,1$ g vs $210,4 \pm 2,9$ g; $p < 0,01$) de la inflamación, recuperándose paulatinamente hasta el día 15. Los niveles plasmáticos de ghrelin se relacionan con los perfiles de crecimiento observados, siendo significativamente ($p < 0,01$) más bajos a los 7 días ($91,2 \pm 5,6$ pg/ml) con respecto a los controles ($124,75 \pm 5,9$ pg/ml) y con respecto a los niveles observados el día 15 ($136,5 \pm 5,96$ pg/ml).

Conclusiones: Los resultados obtenidos en este estudio, demuestran por primera vez que existe una relación entre la pérdida de peso en la caquexia de la artritis experimental y los niveles de ghrelin circulante en la primera

fase de la inflamación. La recuperación de los niveles de ghrelin a concentraciones similares a los controles, y la consecuente recuperación del peso corporal, sugieren una respuesta adaptativa del sistema endocrino mediada por el ghrelin.

12

POLIMORFISMO DE LOS GENES DEL RECEPTOR DE LA VITAMINA D Y DEL COLÁGENO TIPO 1 Y MASA ÓSEA EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS CON ARTRITIS REUMATOIDE

J. Fiter, C. Gómez Vaquero, J.M. Nolla, X. Nogués*, A. Enjuanes*, A. Díez Pérez* y D. Roig Escofet
Servicio de Reumatología. CSU Bellvitge. *Servicio de Medicina Interna, IMAS-Hospital del Mar.

La etiopatogenia de la osteoporosis en la artritis reumatoide (AR) es multifactorial. Los polimorfismos Bsm1 y Fok1 del gen del receptor de la vitamina D (GRVD) y el polimorfismo del sitio de unión Sp1 de la cadena $\alpha 1$ del colágeno tipo 1 (COL1A1) se han relacionado con la densidad mineral ósea (DMO).

Objetivo: Analizar los efectos de los diferentes alelos de los polimorfismos GRVD y COL1A1 sobre la DMO en 123 mujeres posmenopáusicas con AR.

Material y métodos: El análisis genético se ha realizado mediante técnicas de extracción de ADN, amplificación por PCR y restricción por las endonucleasas Bsm1, Fok1 y M1uNI (Bsl1). La DMO se determinó por DEXA Hologic QDR 1000 en columna lumbar (CL), fémur total (FT) y cuello femoral (CF). La adscripción a las categorías diagnósticas normal, osteopenia y osteoporosis se realizó según los criterios de la OMS. Para el estudio estadístico se utilizaron la prueba de la ji cuadrado, el test de correlación de Pearson y el análisis de la varianza.

Resultados: La edad media de las pacientes fue de $62,9 \pm 8,4$ años. El tiempo de evolución medio de la AR fue de $12,5 \pm 7,3$ años y la duración media del período postmenopáusico de $15,2 \pm 9,4$ años. El 76% tenía el factor reumatoide positivo, el HAQ medio era de $1,3 \pm 0,7$, el 92% de las pacientes tomaban glucocorticoides. La DMO media en CL fue de $0,842 \pm 0,146$ gr/cm², en FT fue $0,767 \pm 0,139$ gr/cm² y en CF de $0,637 \pm 0,107$ gr/cm². Quince pacientes se adscribieron a la categoría normal, 55 a la de osteopenia y 53 a la de osteoporosis. Veintiocho pacientes tenían el genotipo BB, 48 el Bb y 47 el bb. Cincuenta y cinco pacientes tenían el genotipo FF, 58 el Ff y 10 el ff. Noventa pacientes tenían el genotipo SS, 24 el genotipo Ss y 8 el ss. No se hallaron diferencias significativas en la DMO de CL, FT y CF entre los diferentes genotipos según Bsm1 y COL1A1. Se observó una relación positiva entre la presencia del genotipo FF del polimorfismo Fok1 y la DMO en FT que se mantuvo al ajustar por edad, peso, clase funcional y HAQ. No hubo diferencias en la DMO de CL y CF entre los diferentes genotipos según Fok1. No hubo diferencias en la edad, la duración del período posmenopáusico, la clase funcional, el HAQ y el tiempo de evolución de la AR entre los diferentes genotipos.

Conclusiones: El polimorfismo Fok1 del GRVD parece asociarse con la DMO en fémur total en mujeres posmenopáusicas con AR. Los polimorfismos Bsm1 del GRVD y el polimorfismo Sp1 del gen COL1A1 no parecen relacionarse con la DMO en estas mismas pacientes.

13

UTILIDAD DEL DAS, DAS28 Y DAS28-3 PARA DEFINIR LA REMISIÓN EN LA ARTRITIS REUMATOIDE

G. Díaz Moya, A. Balsa, S. Muñoz, P. Aguado y E. Martín Mola
Hospital La Paz. Madrid.

Objetivo: Establecer la prevalencia de remisión según criterios de la ARA de 1981, su relación con el DAS, DAS28 y DAS28-3 y comprobar la validez de cada uno de los criterios de la ARA.

Pacientes y métodos: Se han estudiado 111 pacientes con artritis reumatoide (AR) (criterios de ACR) de reciente comienzo (< 6 meses) y sin tratamiento previo con DMARDS. Los pacientes se evaluaron cada 6 m durante un periodo de seguimiento medio de 3,3 años (6-9 años). La actividad de la enfermedad se valoró en cada visita por el dolor, NAD y NAT, rigidez matutina, índice de Ritchie, VGP y VSG calculando el DAS, DAS28 y DAS28-3. La remisión se estableció en base a los criterios de la ARA a excepción de la fatiga. Se realizó un análisis de curvas ROC para identificar los puntos de corte del DAS, DAS28 y DAS28-3 con mayor capacidad discriminativa de remisión y se analizó el impacto individual de cada uno de los criterios de remisión.

Resultados: En 96 de 695 visitas (13,8%) los pacientes estaban en remisión según criterios de la ARA; 37 pacientes (33,3%) presentaban remisión en al menos 1 visita, 17 (15,3%) en 2 visitas consecutivas y 11 (9,9%) tenían remisión persistente.

El punto de corte con mejor discriminación para el DAS fue 1,9 (sensibilidad 100% y especificidad 86%); para el DAS28, 2,8 (sensibilidad 94% y especificidad 93%) y para el DAS28-3, 3,1 (sensibilidad 93% y especificidad 91%).

El valor predictivo positivo de cada uno de los criterios de la ARA analizados fue 73% la rigidez; 49% el dolor; 32% NAD; 37% NAT y 76,9% VSG.

Conclusiones: Tanto el DAS como el DAS28 y DAS28-3 sirven para definir la remisión y son útiles en la práctica clínica. Los valores de corte obtenidos en nuestro estudio son muy semejantes a los propuestos en la literatura. El criterio de la ARA más útil para definir la remisión es NAD y el menos útil la rigidez

14

MDAS28 - VALIDACIÓN DE UN MÉTODO SIMPLIFICADO PARA LA ESTIMACIÓN MANUAL DEL DAS28

M. Belmonte, L. Carmona, R. Sanmartí, I. González, A. Balsa, X. Tena y el Grupo Emecar
Sociedad Española de Reumatología

Objetivo: La medida de actividad de la artritis reumatoide (AR) es fundamental para valorar la respuesta terapéutica. El DAS es un parámetro diseñado específicamente a este fin, pero su cálculo es muy complejo, obligando al uso de ordenadores o calculadoras especiales. En este trabajo demostramos la utilidad de un método manual altamente correlacionado con el DAS28 calculado por ecuación.

Métodos: Año basal de la cohorte EMECAR (n = 788). Se dividió la muestra en dos grupos aleatorios (n1 = 373, n2 = 415). En el primer grupo, se exploró la distribución cuartílica de las variables: VSG, recuentos articulares y VAS global de salud (0 óptimo, 100 pésimo) por el paciente. Se asignó una puntuación

secuencial (0-3) a los valores de estas variables contenidos en cada segmento cuartílico (25-100). El índice compuesto MDAS28 se obtiene sumando la puntuación obtenida en los 4 parámetros que componen el DAS28. La validación se realizó en el segundo grupo de pacientes comparando los valores del DAS28 calculados con la fórmula habitual para estos mismos pacientes y la puntuación total del MDAS28.

Resultados: Descripción de la cohorte (medias): edad 61 años; duración de la AR 10 años; HAQ 1,61; Larsen 55; recuento dolorosas 5,5; tumefactas 4,3; VSG 28; PCR 18 y VAS global 44. No se detectaron diferencias significativas entre grupos 1 y 2. La distribución (n, %) por cuartiles de cada variable en el primer grupo se muestra en la tabla anexa.

Puntos (cuartil)	0 (0-25)	1 (25-50)	2 (50-75)	3 (75-100)
Dolorosas	2	4	9	28
Tumefactas	1	3	6	28
VSG	13	21	37	120
VAS-GH	30	40	55	100

La correlación entre MDAS28 y DAS28 en el grupo de validación fue de $r = 0,94$. Los valores medios en el grupo 2 para DAS28 y MDAS28 fueron $4,22 \pm 1,39$ (rango 0,49-8,37) y $5,47 \pm 3,11$ (rango 0-12) respectivamente. La fórmula de regresión para convertir ambos índices es: $\text{DAS28} = 1,67 + (0,443 * \text{MDAS})$. Solo 4,8% de casos presentaron un error mayor de 1 punto en la estimación del DAS28 a partir de la fórmula antes citada.

Conclusión: Encontramos una elevada correlación entre los valores de DAS28 calculados por la fórmula habitual y por el sistema simplificado basado en intervalos cuartílicos de las mismas variables. Dado que el MDAS28 se obtiene a partir de valores de corte prefijados, su cálculo es extremadamente sencillo, lo que lo convierte en un instrumento muy útil para la práctica diaria.

15

ESTUDIO PROSPECTIVO DEL TRATAMIENTO CON LEFLUNOMIDA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

B. Joven, R. Almódovar, M.A. Matías, J.I. Saenz del Castillo, M.R. González Crespo y P.E. Carreira
Servicio de Reumatología. Hospital 12 de Octubre, Madrid.

Objetivos: Evaluar la eficacia y los efectos secundarios de la leflunomida en la práctica clínica diaria.

Material y métodos: Estudio prospectivo de pacientes con Artritis Reumatoide (AR) tratados con leflunomida en un Servicio de Reumatología durante un año. En todos los pacientes se evaluó estado de salud (HAQ modificado), dolor (escala analógica visual), actividad (nº de articulaciones dolorosas e inflamadas, DAS 28) y datos analíticos (hemoglobina, leucocitos, plaquetas, VSG, transaminasas y creatinina), a los 0, 3, 6 y 12 meses. Los efectos adversos se recogieron en el momento de su aparición. Para el estudio estadístico se realizaron análisis bivariable (c2, t pareada, supervivencia) y multivariable (regresión de COX).

Resultados: Iniciaron tratamiento 55 pacientes (20V, 36M, edad media 59 a) con AR, 32 (58%) de los cuales eran FR (+). El 87% habían recibido tratamiento previo con otros FAME y para el 12% era la primera terapia. La leflunomida se administró con AINE en 37 pacientes (67%), con prednisona en 35 (63%), con salazopirina en 4 (7,3%), con cloro-

quina en 9 (16%) y con metotrexate en 11 (20 %). Tras 9 ± 4 meses de seguimiento, se observó disminución en el mHAQ ($p < 0,001$), EAV ($p < 0,01$) y nº de articulaciones dolorosas ($p < 0,001$) e inflamadas ($p < 0,000$). Los datos analíticos no mostraron cambios significativos, excepto la GOT, que aumentó significativamente, pero dentro de valores normales. Veintiseis pacientes (47%) presentaron efectos adversos, y en 10 (18%) fue necesaria la suspensión completa. El efecto secundario más frecuente fue la hipertransaminasemia. La supervivencia del tratamiento se asoció con la presencia de efectos adversos y con la eficacia ($p < 0,05$). En los modelos de COX con las variables anteriores, la que más se asocia al tiempo de tratamiento es la eficacia del fármaco valorada por el nº de articulaciones dolorosas ($p 0,04$, 95%CI 0,1-0,9). **Conclusiones:** La leflunomida es un tratamiento eficaz para controlar la actividad inflamatoria y mejorar la calidad de vida los pacientes con AR. Los efectos secundarios son frecuentes y obligan a la suspensión del fármaco en una quinta parte de los casos

16

¿APLICAMOS LOS MISMOS CRITERIOS DE EFICACIA PARA TODOS LOS FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA EVOLUCIÓN EN LA ARTRITIS REUMATOIDE?

I. González Álvaro, L. Carmona, A. Balsa, M.A. Belmonte, R. Sanmartí, X. Tena, Grupo de Estudio EMECAR
Sociedad Española de Reumatología.

Los ensayos clínicos controlados y randomizados proporcionan una gran cantidad de información sobre la eficacia de los fármacos modificadores de la evolución (FME) utilizados en el tratamiento de la Artritis Reumatoide (AR). Sin embargo, la transferencia de dicha información a la práctica clínica diaria puede ser inadecuada.

Objetivo: Estudiar las pautas de prescripción y los motivos de suspensión de los FME tradicionales en la práctica diaria, para verificar si existe divergencias con la evidencia publicada.

Pacientes y métodos: Se estudió una cohorte de 788 pacientes con AR (edad media 61 ± 13 años, evolución de la enfermedad 10 ± 9 años, 72% de mujeres), seleccionados de forma aleatoria a partir de los registros de 34 centros de todo el país. Durante la visita inicial (1999-2000) cada paciente fue evaluado por un reumatólogo adiestrado para recoger datos sobre la actividad de la enfermedad (DAS28), y todos los tratamientos con FME actuales y previos, así como el motivo de suspensión que fue confirmado con el paciente durante la visita.

Resultados: Se detectó la prescripción de más de 10 FME diferentes en un total de 1848 tratamientos. En el momento de la visita el 77% de los pacientes estaban en tratamiento con uno o más FME. Un 4% de los pacientes nunca habían recibido tratamiento con FME. Los datos sobre los 4 FME con mayor número de prescripciones se muestra en la tabla 1.

La prescripción de metotrexato (MTX) en monoterapia fue significativamente más frecuente que el resto de los FME ($p < 0,001$). Además, la suspensión de MTX debido a ineficacia fue significativamente menos frecuente que para los otros FME ($p < 0,001$). Sin embargo, los pacientes tratados con MTX presentaban un DAS28 ($4,1 \pm 1,2$) mayor que los tratados con sales de oro (SO; $3,4 \pm 1,3$; $p < 0,05$), antipalúdicos ($3,6 \pm 1,5$; $p > 0,05$) o sulfasalacina ($3,6 \pm 1,6$; $p > 0,05$).

Conclusión: Nuestros datos sugieren que los reumatólogos se muestran reacios a suspender MTX por ineficacia, aunque ningún estudio ha demostrado que sea más eficaz en monoterapia que otros FME. Por otra parte, las SO fueron frecuentemente suspendidas por ineficacia, mientras que los pacientes tratados con este fármaco presentaban una menor actividad de la enfermedad.

17

¿ES ADECUADA LA PROFILAXIS DE OSTEOPOROSIS QUE HACEMOS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN ESPAÑA? RESULTADOS DEL ESTUDIO EMAR

A. Ruiz-Zorrilla, M. Picazo, A. García Vadillo, I. González-Álvaro, C. Hernández-García, Grupo de Estudio emAR
Hospital Universitario de la Princesa. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.

Objetivo: Determinar la adecuación de la administración de fármacos para tratamiento/profilaxis de osteoporosis (TPO) a la población con Artritis Reumatoide en España.

Pacientes y métodos: El estudio emAR se realizó mediante la revisión de las historias clínicas de 1.379 sujetos seleccionados de forma aleatoria a partir de un "pool"; de pacientes atendidos en 48 servicios clínicos de 15 Comunidades Autónomas (CCAA) en España durante 1998-1999. Se recogieron datos relacionados con el diagnóstico de osteoporosis y la prescripción de TPO, así como la presencia de tratamiento corticoideo. El 73% de la población estudiada eran mujeres, la mediana de edad fue de 63 años [53,1-71] y el tiempo de evolución de la enfermedad 105 meses. Un 72,4% (984 pacientes) había recibido corticoides a lo largo de los 2 años estudiados.

Resultados: Se realizaron estudios densitométricos en el 12% de los pacientes. Solamente el 39,8% de los pacientes recibieron TPO, con una gran variabilidad entre CCAA que osciló del 8,3 al 66,6%. El fármaco empleado con más frecuencia fue el calcio con o sin vitamina D (de 8,3 a 58,3%), seguido de difosfonatos (de 0 a 23,1%) y calcitonina (de 0 a 11,1%). No se detectó la prescripción de terapia hormonal sustitutiva. Los factores que se asociaron de forma significativa con un mayor uso de TPO fueron: el sexo femenino (odds ratio 3,85, 5,26-2,94), tratamiento con corticoides (OR 3,41, 2,59-4,52) y edad > 65 años (OR 1,88, 1,51-2,35). In-

Tabla 1. Datos sobre los 4 FME con mayor número de prescripciones (Abstract 16)

	Tipo de tratamiento			Razón para la suspensión			
	Único	Combinado	Total	Ineficacia	Toxicidad	Otros	Total
Metotrexato	249 (64%)	138 (36%)	387	35 (25%)	63 (46%)	39 (29%)	137
Sales oro	46 (50%)	46 (50%)	92	167 (48%)	139 (40%)	42 (12%)	348
Antipaludic	66 (46%)	77 (54%)	143	83 (44%)	63 (33%)	44 (23%)	190
Sulfasalacina	25 (39%)	39 (61%)	64	48 (51%)	40 (43%)	6 (6%)	94

cluso cuando se estudio la prescripción de TPO en estas subpoblaciones de mayor riesgo se siguió encontrando una importante variabilidad regional con tendencia a la infrautilización.

Conclusión: A pesar de que la población estudiada tiene un alto riesgo de osteoporosis, existe una escasa búsqueda activa del diagnóstico de osteoporosis. Como consecuencia se encuentra una baja prescripción de fármacos para el tratamiento o profilaxis de la osteoporosis, especialmente de fármacos antiresortivos, incluso en aquellas poblaciones de mayor riesgo

18

EL ALENDRONATO INTERACTUA CON EL EFECTO INHIBITORIO DEL 1,25(OH)2D3 SOBRE LA EXPRESIÓN DE LA PTHRP EN CÉLULAS OSTEÓBLÁSTICAS HUMANAS

L. Gómez-García¹, L. Carreño², P. Esbrit³, M. García-Flores¹, P. Sabando⁴, P. Martínez¹ y M. Martínez

¹Servicio de Bioquímica Hospital La Paz; ²Servicio de Reumatología Hospital Gregorio Marañón; ³Laboratorio de Metabolismo Mineral, Fundación Jiménez Díaz; ⁴Servicio de Reumatología Hospital La Princesa Madrid.

El alendronato (ALN) es un bifosfonato que inhibe la resorción ósea. La proteína relacionada con la parathormona (PTHrP) y el 1,25(OH)2D3 son factores que afectan a la función osteoblástica. En este estudio evaluamos si el ALN interacciona con el efecto inhibitorio del 1,25(OH)2D3 sobre la PTHrP en células osteoblásticas humanas (hOB). Además, determinamos el posible papel del calcio en la acción del alendronato. Las hOB se obtienen de muestras de explantes de hueso trabecular procedentes de rodillas de pacientes sometidos a artroplastias. Las células, en medio sin suero, son incubadas en presencia o ausencia de 10⁻⁸ M 1,25(OH)2D3, con o sin (10⁻⁸-10⁻¹⁴ M) alendronato durante diferentes tiempos. La secreción de PTHrP fue determinada en el medio condicionado por IRMA. El ARN total fue aislado y la RT-PCR se llevó a cabo utilizando primers específicos para PTHrP. Los niveles de calcio intracelular [Ca²⁺]_i se midieron con fura-2. Observamos que el 1,25(OH)2D3 inhibía, en hOB, tanto el ARNm como la secreción de PTHrP. En cambio, el tratamiento con ALN no modificaba la producción de PTHrP en estas células. Por otro lado, este bifosfonato, abolía la inhibición inducida por el 1,25(OH)2D3, tanto a nivel del ARNm de la PTHrP como de su secreción. La nifedipina (10mM) eliminaba la acción del ALN sobre la inhibición de la expresión de la PTHrP en respuesta al 1,25(OH)2D3. El ionóforo A23187, 5mM también abolía la disminución de la PTHrP inducida por el 1,25(OH)2D3. La estimulación con 10⁻⁸ M 1,25(OH)2D3 incrementaba los niveles de [Ca²⁺]_i, mientras que el ALN no los modificaba. Sin embargo, este bifosfonato era capaz de incrementar el [Ca²⁺]_i si previamente las células habían sido tratadas con el 1,25(OH)2D3. Y este efecto del ALN era suprimido por la nifedipina o el verapamilo (10 mM).

Conclusiones: Nuestros resultados indican que en células osteoblásticas humanas, el alendronato interactúa con la acción del 1,25(OH)2D3 sobre la PTHrP y que el flujo de calcio parece estar implicado en el efecto de este bifosfonato.