

COMUNICACIONES ORALES:

SESIÓN 1

1. TBS y DMO a final de tratamiento con inhibidores de la aromatasa: estudio prospectivo de la cohorte BABLE

García-Giralt N¹, Rodríguez-Sanz M¹, Pineda-Moncusí M¹, Servitja S², Martos T², Tusquets F, Martínez-García M³, Rodríguez-Morera J³, Díez-Perez A^{1,3}, Albanell J², Nogués X^{1,3}

1 IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques). Red Temática de Investigación Cooperativa en Envejecimiento y Fragilidad (RETICEF). Barcelona; 2 IMIM (Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques). Departamento de Oncología. Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona; 3 Departament de Medicina Interna, Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona

Introducción: Las pacientes con cáncer de mama tratadas con inhibidores de la aromatasa (IA) a menudo desarrollan osteoporosis provocando un aumento del riesgo de fractura. Debido a que la técnica de diagnóstico actual basada en la densidad mineral ósea (DMO) no proporciona información sobre la calidad del hueso, se ha propuesto el *trabecular bone score* (TBS) para reflejar el estado de la microarquitectura ósea.

Objetivo: El presente estudio pretende evaluar los cambios en el TBS y su correlación con la DMO de la columna lumbar (CL) en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama a la finalización del tratamiento con IA.

Métodos: B-ABLE es una cohorte prospectiva de 735 mujeres con cáncer de mama tratadas con inhibidores de la aromatasa según recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología Clínica: 5 años de IA comenzando en las 6 semanas posteriores

a la cirugía ó 1 mes después del último ciclo de quimioterapia (grupo 5y-IA); o el cambio a un IA después de 2-3 años de tamoxifeno para completar la terapia adyuvante de 5 años (grupo pTMX-IA). Las pacientes con osteoporosis fueron tratadas con bifosfonatos orales (BP). Las variaciones en el TBS y en la DMO a final de tratamiento con IA fueron evaluadas por la prueba t de Student para muestras pareadas. La correlación entre la DMO y el TBS se calculó con el coeficiente de correlación de Pearson.

Resultados: En el momento del análisis 277 mujeres llegaron a final del tratamiento con IA. De estas, 70 (25,3%) fueron asignadas al tratamiento con BP. Las pacientes no tratadas con BP (74,7%) mostraron una disminución significativa del TBS (-2,94% en el grupo pTMX-IA y -2,93% en 5y-IA) y de la CL-DMO (-4,14% en pTMX-IA y -2,28% en 5y-IA) al final del tratamiento con IA. En los pacientes tratados con BP, el TBS se mantuvo estable, mientras que la CL-DMO mostró un aumento significativo (+2,30% en pTMXIA y +5,33% en 5y-IA). Se observaron asociaciones moderadas entre los valores de CL-DMO y TBS al inicio y final del tratamiento de IA ($P<0,001$ $r=0,4$). Al final del tratamiento, los cambios en la DMO y en el TBS se correlacionaron débilmente ($r=0,1$, $P<0,01$).

Conclusiones: La terapia con IA induce una disminución significativa del TBS, comparable a la pérdida de la DMO. Las pacientes tratadas con BP aumentan la DMO mientras que mantienen los valores del TBS. El tratamiento con IA conduce a un deterioro de la microarquitectura ósea, que parece ser evitada por la terapia con BP.

2. En mujeres con diabetes mellitus el trabecular bone score aporta mejor información para el cálculo del riesgo de fractura que la densidad mineral ósea

Redondo L, Puigoriol E, Rodríguez JR, Kanterewicz E
Hospital Universitari de Vic. Barcelona

Introducción: En las mujeres con diabetes mellitus tipo 2 (DM) y en aquellas tratadas con glucocorticoides se ha sugerido que el *trabecular bone score* (TBS) aporta más información que la densidad mineral ósea (DMO) en el cálculo del riesgo de fracturas osteoporóticas (FO). En la cohorte FRODOS, de 2.510 mujeres postmenopáusicas están incluidas participantes con estas patologías y existen pocos estudios poblacionales que describan el comportamiento del TBS en estos subgrupos y su relación con la incidencia de fracturas.

Objetivo: Describir los valores del TBS y DMO en participantes con: a) DM; b) en tratamiento con glucocorticoides y c) resto de la cohorte y analizar su asociación con la incidencia de FO tras un seguimiento de 4 años.

Material y métodos: Estudio de base poblacional; 256 mujeres con DM (10,2%), 140 (5,6%) en tratamiento con glucocorticoides y 2.123 mujeres sin estas patologías. Edad media $65,9\pm 3,8$ años. Se registraron los principales factores de riesgo clínico de FO y sobre la densitometría DEXA basal L2-L4 se calculó el TBS. A los 4 años de seguimiento se identificaron las FO incidentes (vertebrales y no vertebrales). Los valores de TBS se definen como microarquitectura: normal $\geq 1,310$, parcialmente deteriorada $1,230 < 1,310$ y degradada $\leq 1,230$.

Resultados: La incidencia global de FO fue del 8,1% ($n=203$ mujeres, 243 fracturas), 103 fracturas vertebrales y 140 no vertebrales. Al comparar los resultados entre las participantes con y sin FO incidente se observa que: la DMO en los tres grupos fue signifi-

cativamente menor en las participantes con FO incidente; sin embargo el TBS fue significativamente más bajo en las mujeres con FO incidente en el grupo de mujeres con DM y en el resto de participantes pero no en las usuarias de glucocorticoides (Tabla).

	DM (n=256)		Glucocorticoides (n=140)		Resto de participantes (n=2123)	
	FO incidente n=20 (7,8%)	No FO n=236 (92,2%)	FO incidente n=12 (8,6%)	No FO n=236 (92,2%)	FO incidente n=172 (8,1%)	No FO n=1951 (91,9%)
T-score L2 L4±DE	-1,870±1,29	-1,004±1,55	-1,667±1,19	-1,457±1,64	-1,947±1,44	-1,531±1,42
p	0,016		0,014		<0,001	
TBS±DE	1,117±0,15	1,212±0,15	1,232±0,16	1,206±0,15	1,233±0,12	1,257±0,12
p	0,007		0,578		0,013	

En el grupo de DM se realizó un análisis multivariante que mostró que el TBS aportaba más información que el T-score para el cálculo de riesgo de FO, mientras que en el grupo de glucocorticoides el TBS de forma univariada no mostraba asociación estadísticamente significativa. En el resto de participantes si bien el TBS y el T-score se asocian a mayor riesgo de FO en el modelo multivariante solo permanecía el T-score.

Conclusiones: Si bien el TBS y la DMO muestran resultados patológicos en los subgrupos estudiados con FO incidentes únicamente en el grupo de DM el TBS aporta información relevante y diferente que la DMO.

3. Medidas sobre la geometría y la densidad mineral ósea de la columna lumbar obtenidas mediante la tecnología 3DDXA

Magallón Baro A¹, López Picazo M^{1,2}, Río L del³, Di Gregorio S⁴, González Ballester MA^{2,4}, Humbert L¹

1 Galgo Medical. Barcelona; 2 SIMBioSys. Universitat Pompeu Fabra. Barcelona; 3 CETIR Grup Mèdic. Barcelona; 4 ICREA. Barcelona

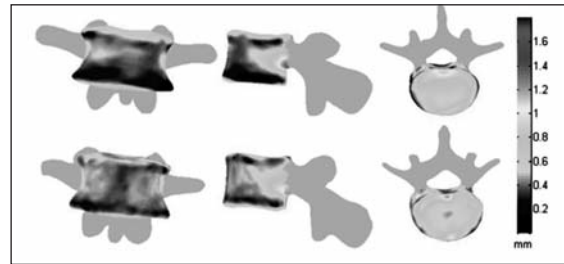
Introducción: La tecnología 3D-DXA estima la forma y densidad mineral ósea (BMD) de la columna lumbar, a partir de una imagen anteroposterior DXA. Esta tecnología pretende superar las limitaciones presentadas por las imágenes DXA 2D, revelando la distribución espacial de la densidad mineral ósea. No obstante, es necesario obtener ciertas medidas volumétricas para poder evaluar el modelo 3D y dar así, relevancia clínica a la tecnología.

Objetivo: Obtener medidas a partir de modelos 3D de la columna lumbar realizados mediante la tecnología 3D-DXA, que permitan evaluar la calidad del hueso, distinguiendo entre el tejido cortical y trabecular en distintos compartimentos anatómicos de la vértebra, y evaluar la precisión de las medidas contra imágenes de tomografía axial computarizada (TAC).

Material y métodos: Se incluyeron un total de 83 sujetos (57 mujeres y 26 hombres) incluyendo 27 sujetos sanos, 29 con osteopenia y 27 con osteoporosis. Cada sujeto fue sometido a una DXA y a un TAC, de los cuales se obtuvieron modelizaciones 3D mediante el software 3D-DXA y técnicas de segmentación para las imágenes TAC. Las medidas fueron evaluadas en ambos volúmenes. El hueso cortical se segmentó modelando las variaciones de densidad a lo largo de la corteza del hueso. Para cada caso se proporcionó un mapa 3D del grueso cortical y de densidad. Finalmente, se analizaron las diferencias entre las medidas 3D-DXA y TAC para el hueso cortical y el trabecular en el cuerpo vertebral.

Resultados: Los coeficientes de correlación (R) entre medidas 3D-DXA y TAC obtenidos para la BMD volumétrica y la media del grosor cortical para el cuerpo vertebral fueron de 0,87 y 0,71. Se observaron diferencias promedias (\pm desviación estándar) de $10,37 \pm 21,86$ mg/cm³ y de $0,01 \pm 0,05$ mm, respectivamente. Además, se observaron diferencias significativas entre los valores obtenidos para los diferentes grupos (sujetos sanos, pacientes con osteopenia y osteoporosis, p-valor <0,01). La figura 1 muestra un ejemplo de mapa 3D del grosor cortical comparando los resultados conseguidos mediante la 3D-DXA frente al TAC.

Figura 1. Comparación del grosor cortical en un modelo 3D obtenido mediante el 3D-DXA (arriba) y el TAC (abajo)



Conclusiones: Se ha desarrollado un método que ofrece un análisis detallado del hueso cortical y trabecular en distintas regiones de la vértebra. Se consigue así una herramienta de diagnóstico para cuantificar la BMD volumétrica y el grosor cortical a partir de imágenes DXA.

4. Determinación de la correlación entre la calciuria en orina de 24 horas y el índice calcio/creatinina en orina de primera micción

Sánchez-Fernández SA, García Morales PV, Rojas Vargas LM
Servicio de Reumatología del Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real

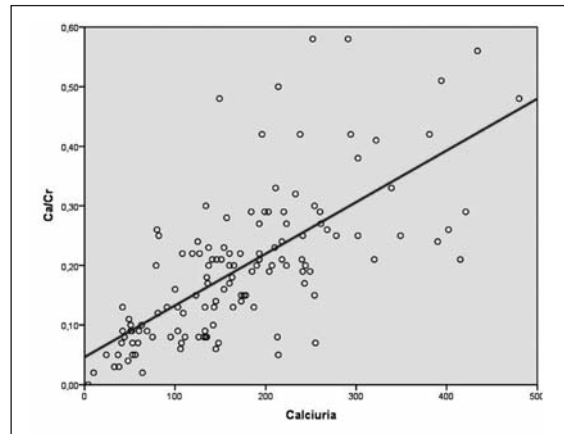
Introducción: A menudo la calciuria en orina de 24 horas (24hCa) no se determina adecuadamente por dificultades técnicas para los pacientes. Se ha propuesto el índice calcio/creatinina en orina de primera micción (UCa/Cr) como alternativa para detectar hipercalciuria pero el valor considerado como patológico todavía no está claramente establecido.

Objetivos: Determinar la correlación existente entre los valores de 24hCa y de UCa/Cr en nuestros pacientes y si el índice UCa/Cr puede ser utilizado como cribado para detectar hipercalciuria.

Material y métodos: Estudio transversal que incluye 130 pacientes de consulta externa de Reumatología y a los que se les solicita orina de 24 horas por su patología reumática, añadiéndose 24hCa y UCa/Cr. Se considera hipercalciuria el valor de 24hCa >300 mg/día. La correlación entre 24hCa y UCa/Cr se realiza mediante correlación de Spearman. Para conocer los puntos de corte y la capacidad predictiva se realizaron curvas ROC.

Resultados: Del total de pacientes, 109 fueron mujeres (83,8%) y 21 hombres (16,2%), con una edad media de $63,8 \pm 12,6$ años. 94 pacientes (72,3%) presentaban osteoporosis u osteopenia y 36 (27,7%) otras enfermedades. Los pacientes que recibían tratamiento para la osteoporosis u osteopenia fueron 75 (57,7%) frente a 55 (42,3%) que no. El valor medio de 24hCa fue de $172,33 \pm 99,29$ DE y del índice UCa/Cr de $0,19 \pm 0,12$. Se encontró una correlación entre 24hCa y UCa/Cr de 0,722 ($p < 0,001$; Figura 1). En la curva ROC el mejor punto de corte del índice UCa/Cr para estimar hipercalcemia fue 0,20 (sensibilidad (S): 100%; especificidad (E): 63,8%; área bajo la curva (ABC): 0,865). Analizando solo pacientes con diagnóstico de enfermedad del metabolismo

óseo, la correlación fue de 0,703 ($p < 0,001$), con igual mejor punto de corte de UCa/Cr para hipercalcemia de 0,20 (S: 100% y E: 53,1%; ABC: 0,824). Dentro de estos últimos, la correlación hallada en los que recibían tratamiento fue de 0,673 ($p < 0,001$) frente a 0,817 ($p < 0,001$) en los que no. Nuevamente el valor de UCa/Cr >0,20 fue el mejor punto de corte (S:100% y E: 48,4%; S:100% y E: 70,6%) con unas ABC de 0,806 y 0,882 respectivamente.



Conclusiones: En nuestros pacientes existe una moderada/fuerte correlación entre los valores de 24hCa y el índice UCa/Cr, incluido en los que presentan enfermedad del metabolismo óseo y los que reciben tratamiento. El valor de UCa/Cr >0,20 tiene una gran sensibilidad para estimar hipercalcemia, aunque no es muy específico.

5. Efecto de la lesión medular reciente en el sistema OPG/RANKL y su relación con la pérdida de masa ósea y con la respuesta al tratamiento antiosteoporótico con denosumab

Gilre L^{1,2}, Vidal J, Ruiz-Gaspà S, Portell E, Monegal A, Muxi A, Guañabens N^{1,4}, Peris P^{1,4}

1 Unidad de Patología Metabólica Ósea. Servicio de Reumatología. Hospital Clínic de Barcelona; 2 Servicio de Reumatología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona; 3 Unidad de Lesionados Medulares. Hospital de Neurorehabilitación Guttmann. Badalona; 4 CIBERebd. Hospital Clínic de Barcelona; 5 Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Clínic de Barcelona.

Tras una lesión medular (LM) se produce una marcada pérdida de masa ósea y un aumento del remodelado óseo que conduce al desarrollo de osteoporosis. Se desconoce el papel del sistema OPG/RANKL en la osteoporosis asociada a la LM, sin embargo el tratamiento con denosumab previene la pérdida ósea en estos pacientes.

Objetivo: Analizar el papel de los reguladores del remodelado óseo, OPG y RANKL, en la pérdida de masa ósea asociada con LM reciente y el efecto del tratamiento antiosteoporótico con denosumab en estos reguladores del remodelado.

Metodología: Estudio prospectivo en el que se incluyeron 23 varones (edad 36±16 años) con LM motora completa (ASIA A 22:1 B) de reciente instauración (99±30 días tras la LM). 43,5% eran parapléjicos y 56,5% tetrapléjicos. Se cuantificaron los valores séricos de OPG y RANKL (Biomedica, Austria), los marcadores de remodelado óseo (PINP, FA ósea, CTX) y la DMO (lumbar y fémur

proximal) en el momento de la inclusión, antes de iniciar el tratamiento antiosteoporótico (14±4 meses tras la LM) y a los 6 meses del inicio del tratamiento con denosumab. Los resultados se compararon con un grupo control sano de edad y sexo similar.

Resultados: Los pacientes con LM presentaron un incremento significativo del RANKL en el momento basal comparado con el grupo control (3,4±1,5 vs. 2,5±1,5 pg/mL, p=0,038), que se correlacionó con la evolución de la LM (r=0,53, p=0,001). Tras el inicio del tratamiento con denosumab, el 67% de los pacientes presentaron niveles indetectables de RANKL (p=0,001). Los valores séricos de OPG en el momento basal fueron similares al grupo control (87,7±38,8 vs. 75,6±32,1, p=0,28) y no presentaron cambios significativos tras el inicio del tratamiento con denosumab. Los valores de OPG y RANKL no se relacionaron con la evolución de la DMO ni de los marcadores de remodelado óseo tras la LM. Los pacientes con valores indetectables de RANKL tras el tratamiento con denosumab presentaron un aumento de masa ósea a nivel sublesional (cuello femoral: +2,59%, p=0,037), y una disminución significativa de los marcadores de remodelado óseo (PINP: -45,8 ng/mL, p=0,025).

Conclusiones: Este estudio muestra que tras una LM reciente se produce un aumento de los valores de RANKL, que se vuelven indetectables tras el tratamiento con denosumab. El efecto de denosumab en la prevención de la pérdida de masa ósea sublesional en estos pacientes sugiere un papel mediador de RANKL en este proceso clínico.

Trabajo financiado por una beca de la FEIOMM/SEIOMM.

6. Efecto de la PTH sobre la calcificación vascular a través de PTHR1. Influencia de la vía DE WNT

Panizo García S¹, Carrillo López N¹, Martínez Arias L¹, Anión Álvarez E¹, Dusso A¹, Solache Berrocal G¹, Rodríguez I¹, Cannata Andía JB¹, Naves Díaz M¹

1 Servicio de Metabolismo Óseo y Mineral. Hospital Universitario Central de Asturias. Instituto Reina Sofía de Investigación. REDinREN del ISCIII. Universidad de Oviedo; 2 Laboratorio de Medicina. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo

Introducción: Los niveles de PTH sérica podrían influir sobre la calcificación vascular (CV).

Objetivo: Analizar el efecto de la PTH sobre el desarrollo de CV *in vivo* en un modelo experimental de insuficiencia renal crónica (IRC) con y sin sobrecarga de fósforo (P), e *in vitro* estudiando el papel de la vía Wnt y del PTHR1 en dicho proceso.

Material y métodos: Estudio *in vivo*: Se estudiaron 4 grupos de ratas Wistar con IRC. El grupo 1 recibió dieta normal en fósforo (IRC+PN). El grupo 2 recibió dieta con alto fósforo (IRC+PA). A los grupos 3 y 4 se les practicó paratiroidectomía total (PTX) y se les colocó un *pellet* subcutáneo que libera PTH 1-34 (5 µg/kg/día). El grupo 3 recibió dieta normal en fósforo (IRC+PTX+PN) y el grupo 4 recibió dieta con alto fósforo (IRC+PTX+PA). Se incluyó un grupo SHAM para ambas cirugías. Trascurridas 14 semanas las ratas fueron sacrificadas. Estudio *in vitro*: En células de músculo liso vascular (CMLV) de aorta de ratas tratadas con medio calcificante se evaluó el efecto de PTH

1-34 sobre la CV a través del PTHR1 realizando estudios de silenciamiento.

Resultados: Los dos grupos alimentados con P alto mostraron niveles de P sérico significativamente elevados (3,5 veces superiores al Sham). En el grupo IRC+PA se observó un incremento significativo de PTH (14 veces) que se acompañó de aumentos significativos en calcio (Ca) aórtico (27 veces), expresión génica de BMP2 y Runx2 (5 y 8 veces), descenso de Alfa actina (56%) y un descenso (44%) de la expresión génica de esclerostina (SOST), indicando una activación de la vía de Wnt. El grupo homólogo, pero con paratiroidectomía (IRC+PTX+PA), tuvo un aumento menor (5 veces) y no significativo de Ca aórtico, además no se observaron cambios en la expresión de genes osteogénicos y vasculares. En este grupo, SOST mostró un comportamiento opuesto al anterior incrementando (79%), indicando una inactivación de la vía Wnt a este nivel.

In vitro, la incubación con medio calcificante y altas concentraciones de PTH 1-34 (10-7M) incrementaron el contenido en calcio (66 veces) y la expresión de Runx2 (51 veces), cifras 4 y 3 veces superiores respectivamente a las obtenidas cuando no se añadió PTH 1-34 al medio. El silenciamiento de PTHR1 anuló el incremento en el contenido en Ca inducido por alta PTH 1-34.

Conclusiones: En el proceso de CV inducido por alta PTH se observó una inactivación de la vía Wnt a nivel vascular que podría contribuir al proceso. Este parece estar mediado por PTHR1.

COMUNICACIONES ORALES: SESION LATE BREAKING ABSTRACTS

1. LBA: Utilidad de los distintos métodos de determinación de la vitamina D [total, libre, biodisponible] en la valoración de su actividad biológica en población adulta sana (Estudio LabOSCAT)

Peris P¹, Filella X², Monegal A¹, Guañabens N¹, Foj L³, Gómez-Vaquero C³, Bonet M³, Buquet D³, Casado E³, Cerdá D³, Erra A³, Martínez S³, Montalá N¹⁰, Pittarch C¹¹, Kanterewicz E¹², Sala M¹³, Suris X¹⁴, Carrasco JL¹⁵, Grupo de Estudio LabOSCAT

1 Hospital Clínic de Barcelona; 2 Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Clínic; 3 Hospital Universitari de Bellvitge; 4 Hospital de l'Alt Penedès; 5 Hospital Arnau de Vilanova; 6 Instituto Universitario Parc Taulí; 7 Hospital Moisès Broggi; 8 Hospital San Rafael; 9 Hospital Mútua de Terrassa; 10 Hospital Sta Maria; 11 Hospital Esperit Sant; 12 Hospital de Vic; 13 Hospital de Figueres; 14 Hospital de Ganollers; 15 Departamento de Salud Pública. Universidad de Barcelona

La determinación sérica de 25-OH vitamina D (25-OHD) constituye el parámetro de elección para valorar el grado de deficiencia de esta vitamina. Sin embargo, la proteína transportadora de la vitamina D (DBP) puede modular su fracción biodisponible y repercutir en la correcta valoración de la deficiencia de 25-OHD.

Objetivo: Analizar el impacto de la determinación de las distintas formas de 25OHD (total, libre y biodisponible) en la valoración de su actividad biológica (estimada mediante la determinación de los valores de PTH sérica).

Material y método: Se incluyeron 173 mujeres premenopáusicas sanas (edad entre 35-45 años [media: 40,2±3,1]) de la cohorte LabOSCAT¹ en las que se determinaron los valores séricos de 25-OHD total (Liaison, Diasorin), DBP (R&D Systems), albúmina, 25-OHD libre (DIASource), PTH (Centaur XP) y marcadores de for-

mación (PINP, OC) y de resorción (NTx, CTx) ósea. Se estimó la 25-OHD libre (25-OHD_L) y biodisponible (25-OHD_B) mediante el cálculo de Powe et al.² y también de cuantificó y comparó la forma libre mediante ELISA (DIASource) (25-OHD_{L2}). Se analizó el punto de corte de los valores de PTH para las distintas formas de 25-OHD (mediante comparación de medias), sus correlaciones y según la deficiencia de 25-OHD (<20 ng/ml).

Resultados: 72% tenía valores de 25-OHD <20, estas mujeres tenían además, valores significativamente más bajos de 25-OHD_L y 25-OHD_B, pero no presentaron diferencias significativas en los marcadores de remodelado óseo ni en los valores de PTH. El punto de corte para los valores de PTH fue similar para todas las formas de 25-OHD (~70 pg/ml). La mujeres con valores de PTH >70 tenían unos valores de 25-OHD total (15,4±1,4 vs. 18,3±2,7, p<0,05) y 25OHD_B (1,7±0,2 vs. 2,2±0,09, p<0,05) más bajos. Las distintas formas de 25OHD se correlacionaron entre sí de forma significativa, pero no con los valores de PTH; la PTH se correlacionó con la albúmina sérica (r=-0,23,p=0,003).

Conclusiones: En población adulta sana premenopáusica la determinación de las distintas formas de 25-OHD no ofrece ventajas adicionales a la determinación estándar de 25-OHD total para valorar la deficiencia de vitamina D. Sin embargo, en este grupo de población el déficit de vitamina D se situaría en valores de 25OHD total <15 ng/ml.

1 Guañabens N et al. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54:293-303.

2 Powe CE et al. *NEJM* 2013;369:1991-2000. Trabajo becado por la Societat Catalana de Reumatologia.

2. LBA: El dipiridamol promueve la regeneración ósea mediante los receptores A2A de adenosina, con magnitud del efecto similar al de la BMP-2

Mediero A^{1,2}, Ishack S¹, Ricci JL², Cronstein B², Portal-Núñez S¹, Largo R¹, Herrero-Beaumont G¹

1 Bone and Joint Research Unit. IIS-Fundación Jiménez Díaz UAM. Madrid (España)

2 Division of Translational Medicine. Department of Medicine. NYU School of Medicine. New York (USA)

Introducción: La curación de las lesiones óseas de origen traumático o infeccioso requiere de tratamientos específicos durante un período prolongado de tiempo. Previamente hemos descubierto, que la adenosina, actuando vía los receptores A2A (A2AR) promueve cicatrización e inhibe osteolisis inflamatoria. Por tanto, la activación de los A2AR podría ser considerada como una nueva diana terapéutica para promover la regeneración ósea. Dicha activación puede conseguirse con un agonista del A2AR o indirectamente incrementando los niveles de adenosina (mediante el bloqueo de sus transportadores). El objetivo de este trabajo es demostrar que el bloqueo de estos transportadores con el dipiridamol (Dipy), regularía la formación ósea.

Métodos: Se practicó con un trepano una lesión ósea de 3 mm en la calvaria de ratón, que se recubrió con dos tipos de matrices: 1) de colágeno; 2) personalizada mediante impresión 3D formada por 15% hidroxiapatita (HA)-85% b-fosfato tricálcico (β-TCP). Ambas matrices

se embecieron en salino, BMP-2 200 ng y Dipy 1μM. Tras 8 semanas, las calvarias se procesaron para histología y microCT. Se realizó un estudio de formación ósea *in vivo* mediante imagen de fluorescencia. Se utilizaron ratones KO para estudiar el efecto de la elección del A2AR.

Resultados: 8 semanas tras la cirugía, el microCT demostró que Dipy presente en ambas matrices incrementaba la formación ósea de forma similar a BMP-2 (79±2% y 75±1% regeneración ósea respectivamente vs. 32±2% en el control, P<0,001). El bloqueo de los A2AR mediante el uso de un antagonista selectivo o en ratones KO para A2AR, revertió el efecto de Dipy. La inmunohistoquímica reveló un incremento en el número de células fosfatasa alcalina positivas (osteoblastos) y una disminución de las células TRAP positivas (osteoclastos) en presencia de Dipy. Imágenes *in vivo* mediante marcaje fluorescente selectivo para la formación de *novus* (Bone Probe 680) reflejó una fuerte señal en los animales tratados con Dipy, equivalente a la señal emitida en los animales tratados con BMP-2.

Conclusiones: La estimulación indirecta de los A2AR vía el incremento de adenosina mediado por Dipy, favorece la formación de hueso en lesiones líticas, en cantidad similar a la BMP-2, confirmando su valor como una nueva diana terapéutica para el tratamiento de los defectos líticos producidos por traumatismos, infecciones u otras causas. Además, el empleo de matrices personalizadas mediante impresión 3D incrementa la eficacia del Dipy.