

1. INTRODUCCIÓN

1. Afectación ósea en enfermedades onco-hematológicas

• Etiología

Células tumorales: liberan mediadores → activación de osteoclastos → resorción ósea.
 Células óseas: liberan sustancias → crecimiento tumoral.

• Tipos

Metástasis osteolíticas: con destrucción ósea
 Metástasis osteoblásticas: con formación de hueso. **Cáncer de mama**
Mieloma múltiple
Cáncer de próstata.

2. Bifosfonatos

• **Estructura:** Análogos de pirofosfato, con dos grupos fosfonato unidos a un átomo de carbono.

• **Mecanismo de acción:** Inhibición de la resorción ósea.

❖ BFs no nitrogenados: profármacos que forman análogos de ATP que se acumulan en los osteoclastos causando alteraciones mitocondriales y apoptosis.
 ❖ BFs nitrogenados: inhiben el enzima farnesildifosfato sintasa, impidiendo la prenilación de GTPasa y provocando la acumulación de isopentenil pirofosfato, que se metaboliza a Apppl, inductor de apoptosis.

• **Aplicaciones terapéuticas:** enfermedades óseas asociadas a actividad osteoclástica.

Figura 1: mecanismo de acción de bifosfonatos

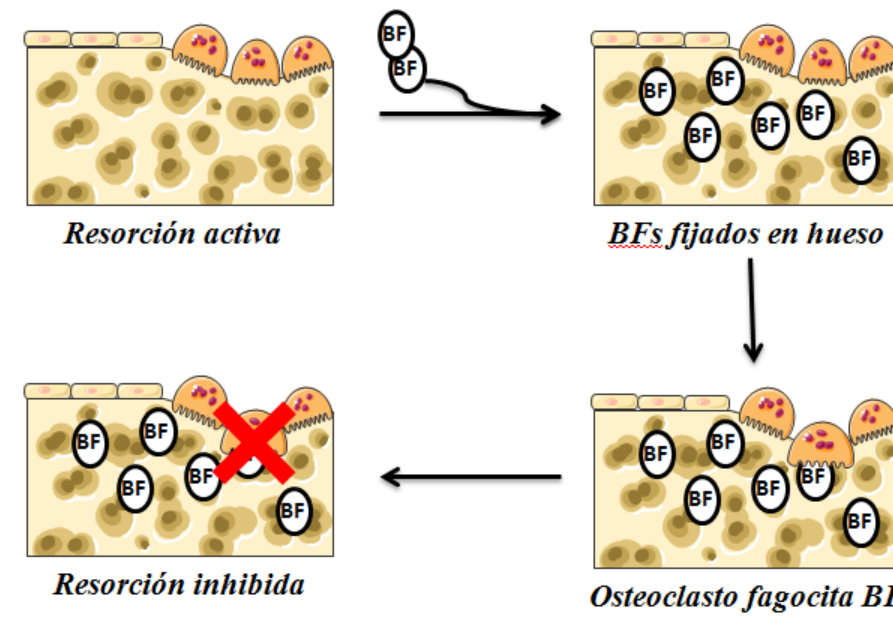


Tabla 1. Clasificación de bifosfonatos según su estructura química

No nitrogenados	Nitrogenados			
	Alquilaminados	Alquilaminados sustituidos	Heterocíclicos	Con otros ciclos
Medronato				
Oxidronato	Pamidronato		Risedronato	Icandronato
Etidronato	Alendronato	Olpadronato	Zoledronato	EB-1053
Clodronato	Neridronato	Ibandronato	Minodronato	
Tiludronato				

2. OBJETIVOS

Realizar una revisión bibliográfica para analizar la utilización de los bifosfonatos en pacientes oncológicos, así como describir los avances más actuales y las perspectivas de futuro.

3. METODOLOGÍA

1. Búsqueda de información en bases de datos (Medline) y en la plataforma Scholar Google.
2. Uso de descriptores como: bisphosphonates, zoledronic acid, ibandronate.
3. Selección de las publicaciones relevantes de los últimos 5 años.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Cáncer de mama

→ **Prevención de metástasis óseas en cáncer de mama:** clodronato, pamidronato y zoledronato han demostrado reducir el número de complicaciones esqueléticas, a pesar de no proporcionar beneficios en la supervivencia.
 → **Efecto antitumoral en mujeres menopáusicas:** clodronato y zoledronato han demostrado aumentar el volumen óseo y detener el crecimiento tumoral.
 → **Sinergismo con radioterapia:** la combinación con pamidronato, ibandronato o zoledronato en cáncer de mama metastásico proporciona una mejora en la resistencia mecánica de los huesos.

Cáncer de próstata

→ **Cáncer de próstata resistente a la castración:** el zoledronato es el tratamiento de elección en la prevención de complicaciones esqueléticas en estos casos. Otros bifosfonatos, como pamidronato y alendronato no han demostrado eficacia.
 → **Cáncer de próstata sensible a la hormonoterapia:** los bifosfonatos no han demostrado eficacia, aunque el clodronato parece mejorar la supervivencia a largo plazo.
 → **Prevención de metástasis óseas en cáncer de próstata:** no hay evidencia de eficacia.

Cáncer de pulmón

El zoledronato ha demostrado reducir la aparición de complicaciones esqueléticas, así como una sinergia con la terapia antineoplásica. Se cree que puede tener efectos antitumorales directos mediante la reducción de los niveles de VEGF.

Uso en otros tumores sólidos

En cáncer de riñón con nódulos linfáticos, el zoledronato ha demostrado una reducción del riesgo de complicaciones óseas y la incidencia de la metástasis. También se han obtenido resultados positivos en carcinoma renal, cáncer de tiroides y cáncer de vejiga urinaria. Por otro lado, el ibandronato ha dado resultados satisfactorios en cáncer colorectal metastásico.

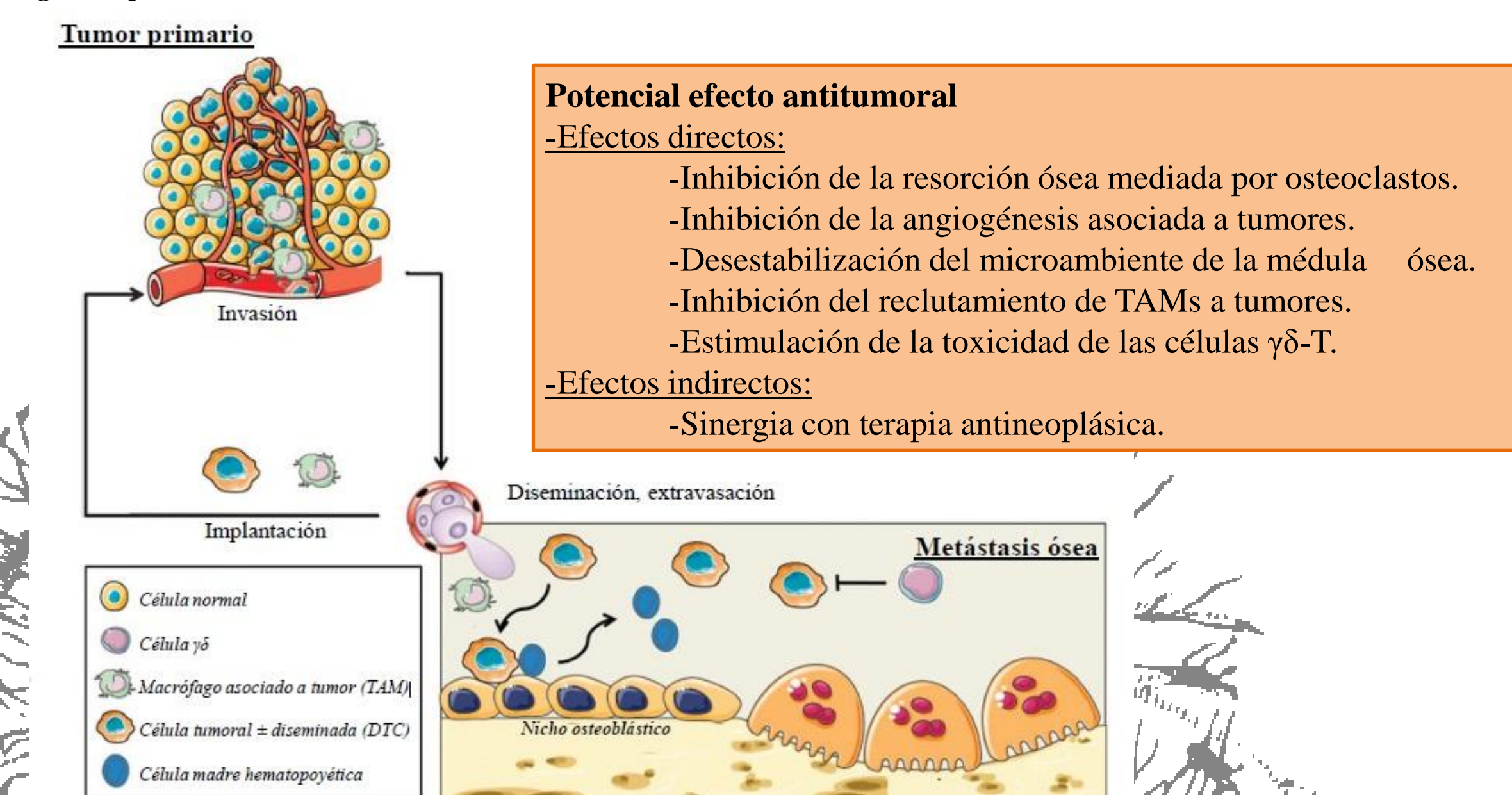
Mieloma múltiple (MM)

En estos cánceres existe una íntima relación entre las células de mieloma y las células óseas que les hace resistentes al tratamiento.
 → **Terapia de soporte del MM:** para el control de la hipercalcemia asociada se emplean clodronato, zoledronato y pamidronato, siendo el zoledronato el que muestra mejores resultados.
 → **Terapia antimieloma:** clodronato, pamidronato y zoledronato han demostrado eficacia en la mejora de la supervivencia, presentando mejores resultados el zoledronato frente al clodronato en cuanto a morbilidad ósea y tiempo libre de enfermedad se refiere. Además, los bifosfonatos han demostrado también tener actividad sinérgica con agentes usados en la terapia antimieloma.

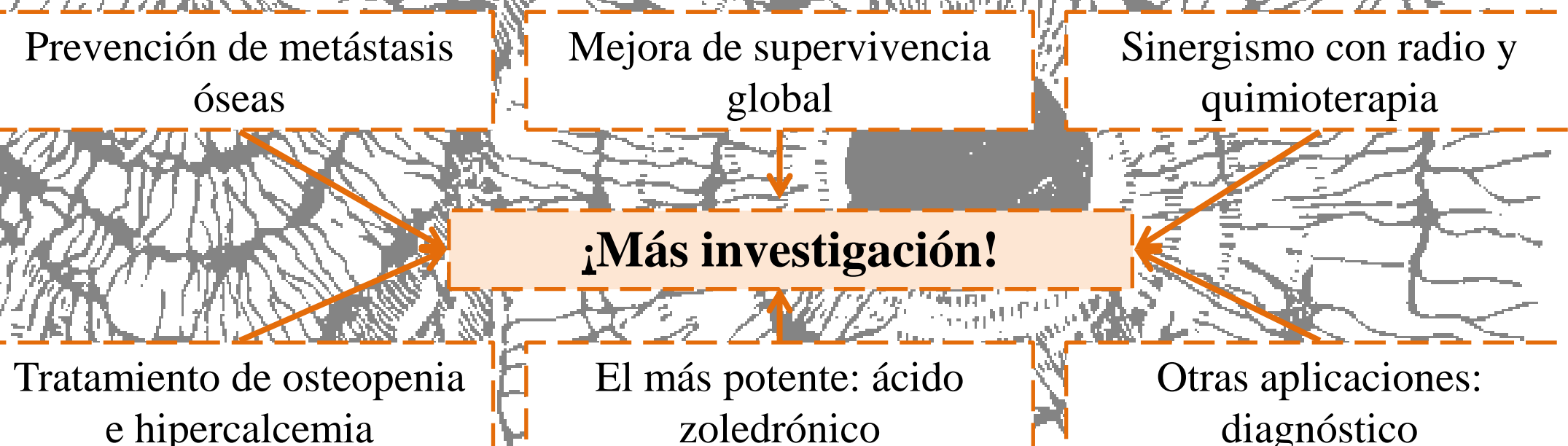
Tabla 2. Utilidad de los bifosfonatos en oncología clínica

	Pamidronato	Clodronato	Zoledronato	Ibandronato	Risedronato	Alendronato
Hipercalcemia asociada a cáncer	x	x	x	x		x
Tratamiento metástasis ósea						
Cáncer de mama	x		x	x		
Cáncer de próstata		x	x			
Cáncer de pulmón			x			
Cáncer renal			x			
Cáncer de tiroides			x			
Cáncer de vejiga			x			
Cáncer colorectal				x		
Mieloma múltiple	x	x	x			
Sinergismo con terapia antineoplásica						
Quimioterapia		x	x	x		
Hormonoterapia		x	x			
Terapia con radionucleidos			x			
Radioterapia	x		x	x		
Reducción de osteopenia por terapia antineoplásica						
Cáncer de mama y próstata	x	x	x		x	x
Aumento de la supervivencia en metástasis óseas						
Cáncer de próstata		x				
Cáncer de pulmón			x			
Mieloma múltiple	x	x	x			

Figura 2: potenciales efectos antitumorales de los bifosfonatos



5. CONCLUSIONES



6. BIBLIOGRAFÍA

- Clézardin P. Mechanisms of action of bisphosphonates in oncology: a scientific concept evolving from antiresorptive to anticancer activities. BoneKEy Reports. 2013; 2(267).
- Lee RJ, Saylor PJ, Smith MR. Treatment and prevention of bone complications from prostate cancer. Bone. 2011; 48(1):88-95.
- Morgan GJ. Can bisphosphonates improve outcomes in patients with newly diagnosed multiple myeloma? Crit Rev Oncol Hematol. 2011;77(Suppl 1): S24-30.
- Tolia M, Zygogianni A, Kouvaris JR, Meristoudis C, Margari N, Karakitsos P et al. The key role of bisphosphonates in the supportive care of cancer patients. Anticancer Res. 2014; 31(1):23-37.
- Vallet S, Smith MR, Raje N. Novel bone-targeted strategies in oncology. Clin Cancer Res. 2010; 16(16):4084-93.