



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
TRABAJO FIN DE GRADO

El Boro en las Ciencias Médicas

Autor: Mario García Rodríguez

Tutor: Juan Peña López

Convocatoria: febrero 2018

ÍNDICE

1. Resumen	3
2. Introducción	3
3. Terapia de Captura de Neutrones por Boro	
- Fundamento	6
- Técnica e Instrumentación	7
- Fármacos	11
- Aplicaciones clínicas	15
4. Conclusiones	17
5. Bibliografía	18

Resumen

A pesar de que el Boro es un elemento bien conocido y con el que se ha trabajado mucho en distintos sectores como en la industria del vidrio en forma de borosilicatos, o bien el ácido bórico como antiséptico, no ha sido apenas utilizado en el ámbito de la salud.

Así pues, el objetivo de este trabajo es aportar información sobre los avances que se han dado en la industria farmacéutica con compuestos que contengan boro, prestando especial atención a la terapia de captura de neutrones, en la que el boro juega un papel protagonista.

En la actualidad, sólo un fármaco que contenga Boro en su estructura se encuentra aprobado, el Bortezomib (Velcade®), indicado para el tratamiento del mieloma múltiple y leucemia de células del manto, junto a casi otra decena de compuestos aún en investigación.

Por otra parte, en la terapia captura de neutrones por Boro, cuyos orígenes se remontan a mediados del siglo XX y continúa desde entonces en ensayos clínicos en todo el mundo con sólo dos fármacos: La Borofenilalanina y el Sulfidrilborano, aunque también en este sector hay varios compuestos y métodos de distribución del Boro en investigación, como liposomas, porfirinas o anticuerpos. Esta terapia consiste en administrar un compuesto con Boro y dirigido al tumor, irradiar la zona del tumor con neutrones y provocar así una reacción que acabe con las células cancerígenas.

Se investiga para emplearla en tumores malignos resistentes a los tratamientos convencionales con quimioterapia y radioterapia, principalmente en glioblastomas, aunque a diferencia de la quimioterapia convencional, provoca una toxicidad mínima en el tejido sano y tiene un potencial de curación mayor.¹

Finalmente, se comentan los avances que deben seguir dándose en este campo para poder llevar a la terapia de captura de neutrones por boro a competir con las terapias convencionales.

Introducción

Es el quinto elemento de la tabla periódica, sólido covalente con una dureza aproximada a la del diamante, con altos puntos de fusión y ebullición y semiconductor. Se conocen hasta 13 isótopos suyos, pero son sólo dos los que se encuentran en la naturaleza: el ¹⁰B y el ¹¹B, con

unas abundancias relativas de 19,9% y de 80,1% respectivamente.², que suele ser en forma de bórax.

Su configuración electrónica es $1s^2, 2s^2p^1$ y su estado de oxidación +3, aunque dentro de la gran variedad de formas alotrópicas, el icosaedro (B_{12}) es el elemento estructural más común, enlazando cada átomo con otros 6 de Boro, por lo que su estado de oxidación será de $\frac{1}{2}$, y por tanto serán enlaces deslocalizados. No forma ni cationes ni aniones elementales debido a una alta energía de ionización por su pequeño tamaño y a la repulsión electrónica, respectivamente, por lo que sus uniones en los compuestos son siempre covalentes. Es poco reactivo, pero es capaz de formar moléculas cíclicas como la borazina e incluso redes atómicas bidimensionales junto al nitrógeno, similares al grafeno.

Muchos compuestos de boro no tienen un octeto en torno al átomo central de boro, lo que hace que sean deficientes en electrones. También implica que son ácidos de Lewis fuertes. Un ejemplo del tipo de enlaces característicos que pueden darse con el Boro es el borano, que no se ha conseguido aislar como compuesto estable, pero sí el diborano, en el que, según la teoría de orbitales moleculares y como puede verse en la figura 1, en la molécula existe un total de 12 electrones de valencia (6 entre los boros + 6 de los hidrógenos), y 8 de ellos se comparten entre los boros y cuatro de los electrones, por lo tanto de los cuatro restantes hay un par de electrones a compartir entre los dos boros y un hidrógeno, y otro par de electrones a compartir entre los boros y otro hidrógeno.³

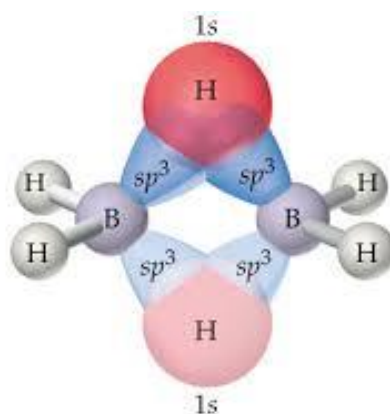


Figura 1: Molécula de Diborano³

Hay muchos estudios que prueban la seguridad del boro en el organismo; de hecho, el ser humano consume 0,3 – 4,2 mg de boro al día y es considerado un nutriente esencial para las plantas, a pesar de que su función biológica en humanos se desconozca actualmente. Además,

el ácido bórico posee una Dosis Letal 50 (DL₅₀, cantidad del compuesto que produciría la muerte al 50% de una población dada) similar a la de la sal de mesa.⁴

Se trata de un elemento relativamente poco investigado en comparación con otros elementos como carbono o el nitrógeno, de su mismo periodo, y pese a ello con gran repertorio de potenciales aplicaciones.

Los compuestos con boro son estables expuestos al aire y no se necesita un cuidado especial con ellos, además de no haberse reportado ningún caso de toxicidad debido a isómeros del ácido borónico (ácido bórico alquil/aril sustituido, con un enlace B-C).⁵

En la actualidad, el único fármaco con Boro que se encuentra aprobado, es el Bortezomib (Velcade[®], figura 2) para el tratamiento del mieloma múltiple y leucemia de células del manto, por ser inhibidor del proteosoma 26S, paralizando así la degradación de proteínas dañadas o inútiles. Tiene efectos secundarios como náuseas, estreñimiento/diarrea, neutropenia, mialgia e incluso hipertensión pulmonar o fallo cardíaco.

Existen otros aún en investigación: La dutogliptina es un inhibidor selectivo de la Dipeptidil Peptidasa 4 (DPP4), de bajo peso molecular, altamente soluble en agua y biodisponible oralmente, actualmente en ensayos de fase III. En los de fase I y II, fue bien tolerada en dosis de hasta 400 mg y tiene una alta semivida de 10-13 horas.

Talabostat es otro inhibidor de la Dipeptidil Peptidasa 4 y además de la proteína de activación de fibroblastos. Entró en ensayos clínicos de fase III para cánceres de pulmón de célula pequeña, en combinación con otros fármacos, aunque actualmente se encuentran paralizados por falta de eficacia. En la fase I fue bien tolerado a dosis únicas de menos de 600 µg, se absorbe bien y se alcanza el pico de máxima concentración a las 0,9 – 2 horas.

Otros compuestos que contienen boro bajo evaluación clínica son: AN2690, que ha completado ensayos clínicos de fase II para el tratamiento de la oncomicosis, AN2718, que ha completado ensayos clínicos de fase I para el tratamiento de infecciones de piel y uñas por hongos, TRI50c (TGN167 junto con TGN226) de Trigen, actualmente en ensayos de fase III como anticoagulante, AN2728, actualmente en ensayos clínicos de fase II para el tratamiento de psoriasis, y AN0128, actualmente en ensayos clínicos de fase II para el tratamiento de enfermedades periodontales y el acné.⁴

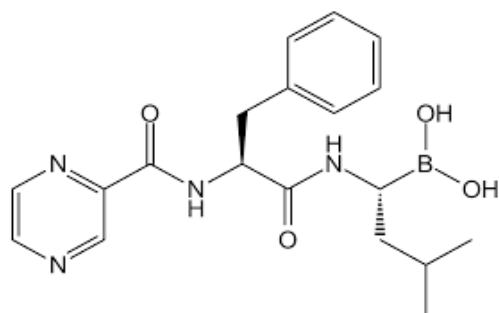


Figura 2: Bortezomib (Velcade®)

Terapia de Captura de Neutrones por Boro (Boron Neutron Capture Therapy, BNCT)

Fundamento

Es una modalidad de tratamiento de tumores mediante la liberación de partículas de alta energía y corto alcance tras someter al Boro a una radiación de neutrones. Se trata de una terapia en dos pasos porque primero se administra un compuesto borado dirigido al tumor, y segundo se irradia la zona del tumor con neutrones.

La probabilidad de que una partícula dada (en este caso, un neutrón) colisione con un núcleo se conoce como “sección eficaz del átomo” (*nuclear cross-section*) y es medida en barns. Esta sección eficaz es más alta en el Boro que en el resto de átomos del cuerpo humano,⁶ lo que asegura que se produzca la reacción deseada, y concretamente en el isótopo ^{10}B es varios miles de veces mayor que en el ^{11}B , por este motivo es el isótopo empleado.⁷

Una vez absorbe al neutrón, se encuentra como ^{11}B con gran energía y se descompone inmediatamente, liberando por un lado tanto núcleos de ^7Li como de ^4He (también conocida como partícula alfa), y por otro radiación gamma (figura 3). Estas potentes partículas y energía que son liberadas tienen un rango máximo de actuación de entre 4 y 9 μm para el ^7Li y el ^4He respectivamente, lo que significa que únicamente se verán afectadas las células en las que se encuentren, dado que el tamaño medio de las células humanas más pequeñas es de 7-10 μm .

De forma ideal, las células tumorales serían las únicas que captarían el compuesto borado, lo que implica que se pueden dirigir dosis considerablemente mayores a la zona del tumor que con otras radioterapias convencionales.

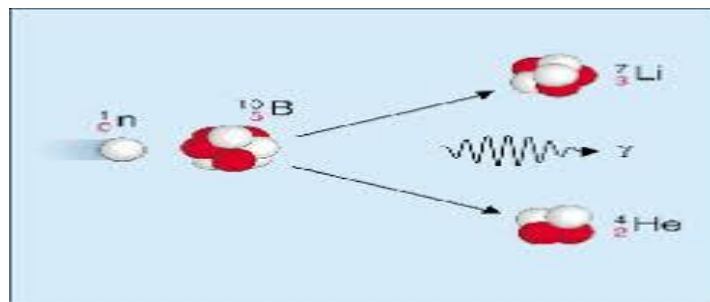


Figura 3: Reacción de descomposición del ^{10}B tras recibir la radiación de neutrones.

Técnica e Instrumentación

Para calcular las concentraciones de boro en el organismo y la elegibilidad de los pacientes, se suele recurrir a la Tomografía por Emisión de Positrones (o PET por sus siglas en inglés de *Positron Emission Tomography*). Ésta es una técnica de diagnóstico no invasiva consistente en la administración de un radiofármaco para observar su distribución por el organismo. Comúnmente en tumores se utiliza la Fluorodesoxiglucosa a pesar de su relativa falta de especificidad, que contiene ^{18}F (su gran ventaja es su corta semivida, de 110 minutos, y su inocuidad), molécula que utiliza los mismos mecanismos de transporte que la glucosa pero no puede ser metabolizada; debido a que muchos tumores poseen un metabolismo principalmente anaerobio, sus requerimientos de glucosa serán mayores que los del resto de células y por tanto sus transportadores se encontrarán en mayor número, por lo que la Fluorodesoxiglucosa se hallará en mayores concentraciones en los tumores. Los fotones emitidos debido a la presencia del radioisótopo del Flúor los reciben los detectores con forma de anillo del tomógrafo y serán usados para crear la imagen que dará información del tamaño, forma y situación del tumor.⁵

En el caso de la terapia de captura de neutrones por boro (BNCT), el compuesto que se desee estudiar deberá estar conformado por un átomo de ^{18}F , pero su síntesis supone un desafío importante en el uso de esta técnica, que hasta la fecha sólo se ha logrado con la Borofenilalanina, por lo que de momento no están disponibles dichos compuestos para el Sulfidrilborano u otras moléculas de más reciente descubrimiento.²

Los ensayos clínicos sobre terapia de captura de neutrones por boro (BNCT) hasta la fecha se han basado en investigar la seguridad y la viabilidad de esta modalidad experimental, y los datos clínicos disponibles son insuficientes para optimizar completamente la aplicación del haz de neutrones. En consecuencia, aunque algunas características del haz de neutrones son beneficiosas, las instalaciones de radiación deben ser versátiles y capaces de adaptarse mediante la corrección de otras características del haz a medida que se va sumando experiencia clínica.⁸

La fuente de neutrones debe proveer un caudal abundante de éstos, así como acompañarlos de una adecuada cantidad de energía. Hasta la fecha, esto sólo ha sido posible en los reactores nucleares:

Los reactores donde se llevan a cabo estos ensayos se conocen como **reactores de investigación (Research Reactors, figura 4)**, se realizan en universidades e institutos de investigación, tienen una potencia tres órdenes de magnitud menor que los industriales, no suelen producir energía, operan a temperaturas y presiones mucho menores y el uranio que emplean suele estar más enriquecido (de un 12 a un 20%, frente al 2-5% industrial) y deben ser operados de forma segura y eficiente, reformados cuando sea necesario, provistos con adecuados servicios de ciclos de combustible no proliferativo y puesto fuera de servicio de forma controlada al llegar el final de su vida útil.

En 2010 se construyó el primer reactor de investigación en un hospital, en Pekín, China, diseñado específicamente para terapia de captura de neutrones por boro.⁹

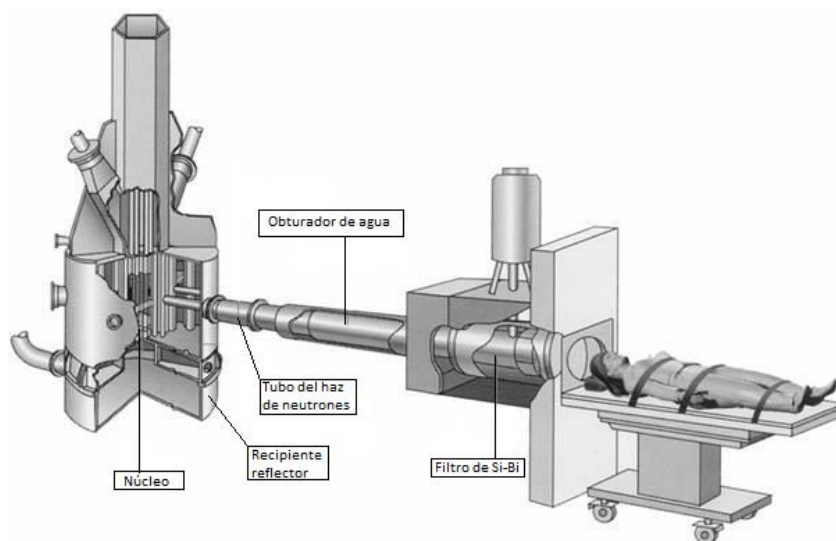


Figura 4: Reactor de investigación en terapia de captura de neutrones

Actualmente, el número decreciente de estas instalaciones, se enfrenta a varios problemas críticos como la infrautilización, planes estratégicos de negocio inexistentes o inapropiados, el paso del tiempo, la necesidad de modernizar/remodelar, presencia de combustible gastado o no gastado, no disponibilidad de combustibles cualificados de gran densidad y poco enriquecidos en uranio, acúmulo de combustible nuclear gastado, planes avanzados de confinamiento de residuos y, en algunos casos, asuntos de inseguridad.

Además de esta lista, están los planes de construcción de nuevos reactores de investigación por otros estados con poca o ninguna experiencia en este campo.

Es la Agencia Internacional de Energía Atómica (International Atomic Energy Agency, IAEA) la que se encarga de trabajar frente a estos desafíos dando soporte a los países miembros.¹⁰

En la tabla 1, se pueden ver los reactores de investigación que más se han usado en terapia de captura de neutrones por Boro e importantes datos como el tiempo de irradiación para alcanzar una efectividad biológica relativa de 12.5 (RBE, Relative Biological Effectiveness) que varía entre 14 y 104 minutos, siendo los más rápidos equiparables en duración a los tratamientos convencionales de radioterapia.⁸ Esta eficacia biológica relativa (RBE) se calcula midiendo experimentalmente el impacto biológico de una radiación determinada y comparándola con el impacto biológico de 200KeV de rayos X. Así pues, una RBE de 12.5, será una radiación que provocaría un impacto en el organismo 12.5 veces mayor que el de una radiación de rayos X de 200KeV.

Tabla 1: Principales reactores nucleares de investigación en BNCT.⁸

Facility characteristics and beam performance figures of merit for various clinical NCT centers determined by in-air and in-phantom measurements using BPA and where available (in brackets) a hypothetical advanced boron compound

	MIT FCB		Studsвик	FiR-1	BMRR	ReZ	HFR	KUR ^a	JRR-4
	w/o filter	Li filter							
AD (cm)	9.3 (11.3)	9.9 (11.7)	9.7 (11.2)	9.0 (10.5)	9.3 (10.6)	8.6 (9.5)	9.7 (11.0)	8.0	–
AR	6.0 (11.8)	5.7 (10.7)	5.6 (10.1)	5.8 (10.9)	6.0 (11.9)	4.2 (6.2)	5.4 (9.3)	5.7	–
Time to reach 12.5 RBE Gy (min)	6.7 (14)	12.5 (25)	19 (31)	28 (52)	38 (77)	24 (31)	66 (104)	44	–
ϕ_{epi} ($10^9 \text{ n cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$)	6.4	3.0	1.4	1.2	1.1	0.60	0.33	0.46	2.2
Photon contamination (10^{-13} Gy cm^2)	3.6	4.6	12.6	0.9	1.5	10.8	3.8	2.8	2.6
Fast neutron contamination (10^{-13} Gy cm^2)	1.4	2.3	8.3	3.3	2.6	16.9	12.1	6.2	3.1
Beam diameter (cm)	12		14 × 10 (rectangular)	14	12	12	12	12	15
Protruding collimator	Y		Y	N	Y	N	N (high collim.)	N	N
Positioning angles (°)	180		180	<180	180	<180	180	<180	<180
Medical room area (m ²)	14			6.4	20	8.8	12.2	7.8	27

Boron concentrations of 18 and 65 $\mu\text{g g}^{-1}$ are assumed in normal brain and tumor tissue, respectively, for BPA and 0.65 and 65 $\mu\text{g g}^{-1}$ for the advanced compound. The applied RBEs are 1.0 for photons and 3.2 for neutrons. The cRBEs are 1.35 in brain and 3.8 in tumor for BPA and 3.8 in both tissue and tumor for the advanced compound

^aAdvantage parameters for the KUR epithermal neutron beam are reported for tumor and brain boron concentrations of 40 and 11.4 $\mu\text{g g}^{-1}$, respectively

Existe otra posible fuente de neutrones como son los **aceleradores de partículas**, que pueden variar en tamaños desde los más pequeños capaces de caber en una mesa, hasta algunos de varios kilómetros de longitud. Pueden ser lineales o circulares, en continuo o a pulso y utilizar diferentes técnicas de aceleración de protones, neutrones u otras, desde máquinas electrostáticas de baja energía hasta ciclotrones o sincotrones de muy alta energía.

Suelen ser más baratos, compactos y en las áreas de radioterapia de los hospitales cuentan con una amplia experiencia en aceleradores de partículas desde hace años.¹¹ Además, el número de los reactores nucleares está menguando, mientras que el uso de aceleradores lineales es muy reciente.¹²

La gran desventaja de los aceleradores de partículas como fuente de neutrones para esta terapia es que aún tienen que mejorar en más de un orden de magnitud su potencia para poder alcanzar a los reactores de investigación, por lo que por el momento no pueden considerarse como una alternativa viable.⁸

El núcleo de ^{10}B captura de forma más eficiente los neutrones de baja energía (aproximadamente de 0,025 eV) o “térmicos”, llamados así por tener la misma temperatura que su entorno,¹³ y fueron precisamente los empleados en los primeros ensayos sobre terapia de captura de neutrones por Boro (BNCT), por ser relativamente fáciles de crear con una presencia despreciable de neutrones “rápidos” (cuya energía sea de 1 – 20 eV) y rayos gamma que serían contaminantes de la radiación por ser demasiado energéticos, usando un reactor de fisión.⁸

Sin embargo, estos no poseen apenas capacidad de penetración, lo que limitaría sus posibilidades de éxito en tumores no superficiales (más allá de 4cm de profundidad). En estos primeros ensayos sobre humanos, la aplicación del haz por tanto debía hacerse de forma intraoperatoria, previa craneotomía en los casos de glioblastoma.

Por ello es esencial el uso de neutrones “epitérmicos”, cuya energía es superior a los térmicos (0,025 – 0,040 eV aproximadamente), lo que les permite atravesar tejidos como piel y hueso y llegar al tumor como neutrones térmicos, y así no tener que realizar cirugía para aplicar el haz de neutrones.¹⁴

Fármacos

El candidato ideal debería cumplir los siguientes requisitos:

- Selectividad y homogeneidad de absorción a nivel de tumor.
- Alcanzar un mínimo de 20-30 $\mu\text{g } ^{10}\text{B/g}$ de tumor, manteniendo una ratio de concentración de aproximadamente 3-4 en tumor/sangre y en tumor/tejido sano (hasta 5 μg de $^{10}\text{B/g}$ de tejido sano en la zona radiada para evitar efectos adversos).
- Sin toxicidad sistémica, persistencia en tumor durante la terapia de captura de neutrones y rápido aclaramiento en el resto del organismo.

Los fármacos que hay actualmente en ensayos clínicos están demostrando eficacia aunque ninguno reúna todos estos requisitos, pero se sigue investigando para mejorarlo.¹

Desarrollo de compuestos:

- **1ª Generación:** Se comenzó a probarlos en ensayos clínicos entre 1950 y 1960, eran el ácido bórico y sus derivados, compuestos químicos elementales, no discriminatorios, con pobre retención en tumor y baja ratio de concentración tumor/tejido sano.
- **2ª Generación:** desde 1960 en adelante, surgieron otros dos nuevos compuestos: la Borofenilalanina y el Sulfidrilborano, con los que se ha seguido realizando ensayos clínicos hasta la actualidad, tienen una toxicidad significativamente menor, persisten durante más tiempo en tumores animales que moléculas similares y sus ratios de concentración de Boro en tumor cerebral/tejido sano y tumor/sangre son mayores que la unidad.¹¹

A. Borofenilalanina (4-Boronophenylalanine, BPA): derivada del aminoácido fenilalanina, es seguro de usar en humanos en dosis de hasta 900 mg/kg⁴. Se ha trabajado con este compuesto en ensayos clínicos alrededor del mundo demostrando moderada eficacia.

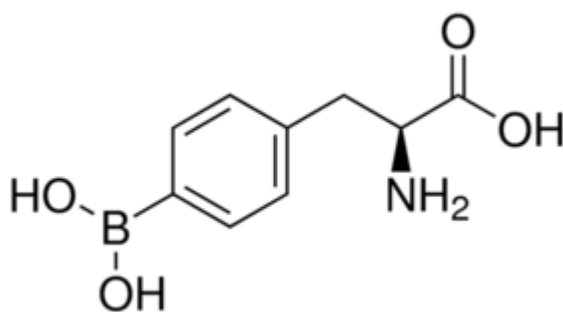


Figura 5: Borofenilalanina

Tabla 2.1²: Ensayos clínicos realizados con Borofenilalanina. r= Recurrente, ¹ Glioblastoma multiforme, ² Melanoma metastásico intracraneal, ³ Astrocitoma anaplásico, ⁴ Menangioma maligno, ⁵ Condrosarcoma mesenquimal. ⁶ Tiempo medio de supervivencia, ⁷ Supervivencia a los 2 años.

Localización	Fecha de tratamiento	Tipo de tumor	Nº de pacientes	Posología	TMS ⁶ // S2A ⁷
Nueva York, EE.UU.	1994-1999	GBM ¹	53	250-330mg/Kg en 2h	12,8 meses // 9,4%
Cambridge, EE.UU.	1996-1999	GBM // MMIC ²	20 // 2	50-350mg/Kg en 1,5h	11,1 meses // 12%
	2002-2003	GBM	6	14g/m ² en 1,5h	No disponible
Petten, Países Bajos	2004-2006	MMIC	4	14g/m ² en 1,5h	<3meses
Espoo, Finlandia	1999-2001	GBM	30	290-500mg/kg en 2h	11,0-21,9 meses
	2001-2008	GBMr // AAr ³	20 // 2	290-450mg/kg en 2h	7 meses % al año, 0% a los 2 añ
Nyköping, Suecia	2001-2003	GBM	29	900mg/kg en 6h	17,7 meses 14%
	2003-2004	MMr ⁴ // CMr ⁵	1 // 1		26-32 meses
	2001-2005	GBMr	12		8,7 meses

B. Sulfidrilborano (Sodium Borocaptate, BSH): Su principal ventaja es que contiene 12 átomos de boro frente a uno sólo de la borofenilalanina por cada molécula. Se ha trabajado con él principalmente en Japón. Se ha demostrado en modelos animales que, tras la administración del dímero del Sulfidrilborano ($\text{Na}_4^{10}\text{B}_{24}\text{H}_{22}\text{S}_2$), la absorción de ¹⁰B por el tumor es el doble que si se administra la misma cantidad de boro en monómero, así como una disminución más lenta en su concentración en el tumor.

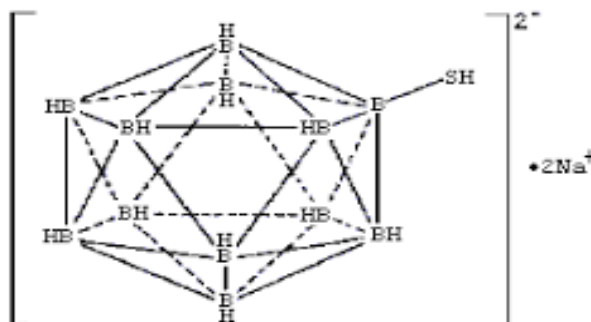


Figura 6: Sulfidrilborano.

Tabla 2.2 ²: Ensayos clínicos realizados con Sulfidrilborano. r = Recurrente. ¹ Glioblastoma multiforme. ² Astrocitoma anaplásico. ³ Menangioma maligno. ⁴ Tiempo medio de supervivencia. ⁵ Supervivencia a los 2 años.

Localización	Fecha de tratamiento	Tipo de tumor	N.º de pacientes	Posología	TMS ⁴ // S2A ⁵
Petten, Países Bajos	1997-2002	GBM ¹	26	100mg/kg en 1,7h	10,4-13,2meses
Ibaraki, Japón	1999-2002	GBM // AA ²	5 // 4	100mg/kg en 1-1,5h	23,2meses // 25,9 meses
	1998-2007	GBM	7	5g en 1h	23,3 meses // 43%
	1998-2007	GBM	8	g + 250mg BPA/kg en 1	27,1 meses // 63%
	1998-2000	GBM	6	64,9-178,6mg/kg	15,5 meses // 0%
Kyoto, Japón	2001-2004	GBM	11	64,9-178,6mg/kg	19,5 meses // 27%
	2005-2008	GBM	6	100mg/Kg + 250mg de BPA/kg	26,2 meses // 50%
	2002-2003	GBM	10	g + 250mg de BPA/kg e 1h	14,5 meses // 20%
	2003-2006	GBM	11	g + 700mg de BPA/kg e 6h	23,5 meses // 27,3%
	2002-2007	GBMr // AAr	19 // 3	100mg/kg + 250mg de BPA/kg en 1h	10,8 meses // 14%
	2002-2007	MMr ³	7	0-5g + 500-700mg de BPA/kg en 3-4h	No disponible

- **3ª Generación:** compuestos que contengan Boro unido de forma hidrolíticamente estable a otro componente, el portador de Boro (Boron Carrier), cuya diana sean las células tumorales. Biomoléculas de alto y bajo peso molecular como liposomas, porfirinas, azúcares, nucleósidos o anticuerpos han sido usados como esta fracción portadora de Boro. Estos compuestos de 3ª generación son generalmente más específicos de las células tumorales. La cantidad de Boro que será necesaria para producir un efecto letal será considerablemente menor si la diana se encuentra en el núcleo o cerca de él. Éstos agentes se encuentran aún en investigación, pero de entre todas las vías, sobresale la distribución del fármaco mediante la utilización de liposomas y nanopartículas.¹¹

A. Anticuerpos monoclonales: han destacado en el tratamiento tanto de tumores hematológicos como sólidos a lo largo de los últimos 20 años. En 1986 se realizó la primera aplicación de anticuerpos monoclonales como sistema de distribución del boro, usando el anticuerpo monoclonal 17-1A borado en terapia de captura de neutrones para cáncer colorrectal, y desde entonces han continuado en investigación. En otro estudio se vio que una de sus

principales ventajas, usando anticuerpo monoclonal anti alfa-fetoproteína (AFP), es que se podía llegar a unir a él hasta 1240 átomos de boro, por lo que se podía hacer llegar a cada célula tumoral una cantidad de boro considerablemente mayor que con otros compuestos como la borofenilalanina, que únicamente contiene un átomo de boro por molécula, y se demostró que células tumorales de hígado se desarrollaron menos tras este tratamiento. En un ensayo diferente con anticuerpos anti AFP, se comprobó que podían distribuir a las células tumorales la cantidad adecuada de ^{10}B para inducir efecto citotóxico en tan sólo 72 horas tras la inyección. Se ha investigado también utilizando anticuerpos anti factor de crecimiento epidérmico para tumores cerebrales y el anticuerpo monoclonal 225.28S para melanoma maligno. En conjunto, se mostró que la eficacia era significativamente mayor ($P < 0,006$) con esta distribución del boro de forma selectiva que con inyección intratumoral.¹⁵

B. Polímeros: Son nuevos materiales que pueden usarse para la distribución de fármacos. Distintos estudios indican que estos agentes pueden ser beneficiosos en el tratamiento de melanomas, tumores cerebrales, de cabeza, cuello y mama. Una gran ventaja es que estos compuestos pueden producirse de forma química. Algunos de los polímeros con los que ha investigado son:

Polietilenglicol borado con conjugados de ácido fólico y dendrímeros de poliamidoamina en ratones con sarcoma, obteniendo una absorción del 6.0% de dosis inyectada por gramo de tumor, con altas concentraciones en hígado y riñón (38,8 y 62,8 respectivamente), aunque la concentración de dosis inyectada por gramo de hígado podía llegar a reducirse al 7,2 – 7,7 % si sólo había 1-1,5 unidades de PEG(2000).¹⁶

Emulsión de Sulfidrilborano (BSH) con Lipiodol (estructura desconocida pero formada a partir de yodo con ésteres de ácidos grasos de semillas de *Papaver somniferum*, usado en radio-contraste opaco o en embolizaciones en distintas enfermedades) para depositar el ^{10}B en específicamente en tumores de hígado por administración intraperitoneal de forma exitosa.

Se ha examinado también la farmacocinética del Sulfidrilborano (BSH) en microesferas degradables de almidón para hepatocarcinoma, pero concretamente en este tipo de tumor, el grado de fijación del ^{10}B en la relación tumor/hígado fue muy bajo, lo que no significa que no tenga éxito en otro tipo de tumores.¹⁵

C. Liposomas: son ampliamente utilizados para transportar varios tipos de fármacos, como mezclas inestables. Pueden ser tanto hidrofóbicos como hidrofílicos para proveer de un entorno adecuado al compuesto; tienen las propiedades de dirigir al fármaco hacia su diana, aumentar

su semivida por protegerlo de la degradación enzimática y escapar del sistema inmunológico hasta que es liberado, permitir una liberación del compuesto de forma sostenida en el tiempo, así como biocompatibilidad y biodegradabilidad. Los liposomas multicapa son fácilmente fagocitados por el sistema fagocítico mononuclear en administraciones intravenosas, por lo que se prefieren percutánea o intraarterial.¹⁵

Se ha demostrado que con administración local en tumor pancreático humano en ratones de liposomas con ^{10}B y aún más, con inmunoliposomas borados, se suprime el crecimiento celular *in vivo* con radiación de neutrones térmicos, volviéndose necrótico el tumor. Los resultados se relacionan de forma directa con la concentración de ^{10}B (cuanto mayor sea, mayor será la citotoxicidad en tumor) y del anticuerpo que dirija a células tumorales (aumentando el tiempo que permanece en células tumorales).¹⁶

Aplicaciones clínicas

Aunque en la actualidad se encuentran en investigación un gran número de compuestos y en diferentes tipos de tumores, hasta la fecha únicamente se han realizado ensayos clínicos en personas con la borofenilalanina (BPA) y el sulfidrilborano (BSH).

Glioblastoma:

Los primeros ensayos en terapia de captura de neutrones con Boro se iniciaron en 1951 en Estados Unidos con Borofenilalanina y pacientes con este tipo de tumor, y en los diez años siguientes se irradió a 200 pacientes, aunque sin resultados concluyentes. Entre 1967 y 1985, en Japón, se trató a un número similar de pacientes con glioblastoma principalmente con Sulfidrilborano, siendo sus resultados considerablemente más prometedores a largo plazo, con ratios de supervivencia del 11,4% a los 2 años, 10,4% a los 5 años y 5,7% a los 10 años, lo que animó a seguir desarrollando esta técnica. La explicación a esta diferencia de resultados es que, aun siendo en ambos casos neutrones térmicos de baja energía, en Japón primero se practicaba una citorreducción quirúrgica del tumor y en todo caso siempre una craneotomía previa a la irradiación, con lo que se facilita la penetración de los neutrones.

A partir de 1990 y hasta la actualidad, se continuaron los estudios en EE. UU. y en Japón, iniciándose además en otras partes del mundo como Argentina y a lo largo de Europa (Italia, Finlandia, República Checa), tanto con BSH como BPA, pero ampliándose a partir de entonces el número de tumores que se investigaban: no sólo con pacientes con glioblastoma

sino también aquellos con melanoma maligno, tumores de cuello y cabeza, cáncer de pulmón, tiroides e hígado. Incluso se comenzó ya entonces a usar neutrones epitérmicos (más energéticos y por tanto con mayor capacidad de penetración), combinaciones de epitérmicos + térmicos, aumentar el tiempo de administración de BPA para aumentar su absorción, mezclando BPA y BSH (en Japón) e incluso aportando radiación de rayos X. En general con estas modificaciones los resultados eran superiores que con la terapia clásica.¹⁷

Melanoma Maligno:

Tras los pacientes con tumor cerebral, los que han padecido melanoma maligno han sido los tratados en mayor número, sin embargo, la mejoría ha sido superior, habiendo pacientes con remisión completa e incluso sin ningún signo de enfermedad cuatro años después del tratamiento. La conclusión global fue que podía constituirse esta terapia como un método experimental de tratamiento en tumores no operables y que no pudieran solucionarse con radioterapia.¹⁷

Tumores de cabeza y cuello:

Este es un tercer grupo de pacientes tratados con BNCT que incluye los de nariz, orejas y garganta. Dos han sido las principales líneas de investigación: una en Finlandia, donde se estudió a 30 pacientes con cáncer recurrente de cabeza y cuello, se les administró BPA y hubo un total de 13 remisiones completas y 9 parciales, una respuesta al tratamiento del 76% y una supervivencia global del 30% a los 2 años. Los pacientes sufrieron principalmente mucositis, dolor y fatiga como efectos adversos más frecuentes.

La otra línea de investigación, y anterior a la finlandesa, fue en Japón, que trató a 26 pacientes también con cáncer de cuello/cabeza recurrente y que ya habían recibido previamente quimioterapia y radioterapia. El periodo medio de supervivencia fue de 13,6 meses y el 24% llegó a superar los 6 años de vida tras el tratamiento, aunque se produjeron efectos adversos significativos como necrosis cerebral, osteomielitis y mucositis.

Todavía está por definir el papel que puede tener la terapia de captura de neutrones por boro en este tipo de tumores debido al escaso número de pacientes que han podido ser tratados hasta la fecha.¹⁷

Tumores hepáticos:

Debido a que se trata de uno de los tumores más comunes en el ser humano, bien porque se inicien en el hígado o bien por metástasis de otras localizaciones, han sido otro grupo candidato

a experimentar esta terapia. Hasta el momento, sólo se ha tratado a tres pacientes, cuyo tumor hepático estaba originado por múltiples metástasis de adenocarcinoma colorrectal, pero con un método distinto: tras la administración de BPA en dos pacientes y una combinación de BPA + BSH en el tercero, se procedía a extirpar el hígado al paciente e irradiarlo con neutrones térmicos de forma extracorpórea. El primer paciente se recuperó al mes del tratamiento y mejoró su función hepática del 63% al 73%, pero a los 20 meses el tumor progresó y fue necesario administrar quimioterapia; a los 33 meses presentó una nueva recaída que no respondía a quimioterapia para finalmente fallecer a los 40 meses tras tratamiento. El segundo paciente sufrió una trombosis arterial hepática al mes de tratamiento, fue necesario practicar una cirugía para solucionarlo, pero aun así falleció. En el tercer y último caso, al mes de tratamiento la enfermedad progresó y terminó falleciendo 10 meses después. Debido a la limitada experiencia en este tipo de tumores, se desconoce si realmente puede servir como tratamiento eficaz. ¹⁷

Conclusiones

Pese a su larga trayectoria, la terapia de captura de neutrones por boro no se ha establecido aún como tratamiento clínico rutinario por diferentes causas:

- La mayoría de los reactores nucleares para investigación de la BNCT sólo disponen de un puerto de irradiación lateral, a diferencia de los equipos de radioterapia convencionales, más avanzados y con múltiples campos de irradiación, así como un sistema para poder posicionar al paciente correctamente en otros tipos de tumores. Para el tratamiento del paciente en dichos reactores, se requiere su transporte desde el hospital y normalmente esto sólo es posible unas semanas después de la cirugía, lo que se une a que el tiempo disponible de uso es limitado, dado que también se realizan proyectos de investigación, mantenimiento e inspecciones.⁸ Si además se siguen desarrollando los aceleradores de partículas, se conseguiría una alternativa válida frente a los reactores nucleares, que cuentan con una serie de desventajas ya mencionadas anteriormente. ^[a]
- En ciertos casos, y como puede ocurrir con cualquier antineoplásico, no se consigue una distribución heterogénea del Boro en el tumor, lo que dificulta el cálculo de la dosis a administrar.

- Además, varias de las patologías tratadas han contado con una muestra muy pobre de pacientes, insuficiente para extraer conclusiones sobre la utilidad de esta terapia.
- Por último, desde el inicio de la terapia de captura de neutrones por boro, se ha investigado de forma clínica principal y casi exclusivamente con sólo dos compuestos; la Borofenilalanina y el Sulfidrilborano. Es necesario aumentar el número de compuestos o formas de administración/distribución con los que poder trabajar en más ensayos clínicos para aumentar la efectividad de la terapia, varios de ellos ya comentados [\[b\]](#) que se encuentran en investigación.

Sin embargo, y debido a los alentadores resultados de numerosos ensayos clínicos y preclínicos, sí cabría esperar que, con una mayor inversión en instalaciones e investigación, esta terapia pudiera introducirse en el futuro en los hospitales de todo el mundo como método de tratamiento de tumores que no tengan en la actualidad ninguna solución, así como para aumentar el arsenal terapéutico en aquellos tumores donde sea escaso.

Concretamente en España, no ha habido ninguna aplicación reseñable de BNCT hasta que en 2016, la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) otorgó financiación para tres años a la Facultad de Ciencias de la Universidad de Granada por el proyecto denominado “Estudio y diseño de nuevos tratamientos de radioterapia selectiva del cáncer mediante captura de neutrones por boro (BNCT) basada en acelerador electrostático de baja energía”, cuyo objetivo es definir la planificación del tratamiento con precisión y diseñar una fuente de neutrones óptima a partir de aceleradores de partículas, algo novedoso que aún no se aplica en ningún país, y que desbancaría a los reactores nucleares por ventajas como poder situarse con mayor facilidad dentro de los hospitales.

Bibliografía

1. Galeş N. Laurenția, Anghel M. Rodica: Boron neutron capture therapy: delivery agents used in boron administration; *Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology*, 2016; 1: 25 – 32
2. Andrea Wittig, Jean Michel, Raymond L. Moss, Finn Stecher-Rasmussen, Heinrich F. Arlinghaus, Peter Bendel et al.: Boron analysis and boron imaging in biological materials for Boron Neutron Capture Therapy (BNCT); *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2008; 68: 66 - 90

3. Ralph Petrucci, Geoffrey Herring, Jeffry Madura, Carey Bissonette: Química General: principios y aplicaciones modernas, 2011; 10: 941-942
4. Stephen J Baker, Charles Z Ding, Tsutomu Akama, Yong-Kang Zhang, Vincent Hernandez, Yi Xia: Therapeutic potential of boron-containing compounds; Future Medicinal Chemistry, 2009; 1(7): 1275–1288.
5. Bhaskar C. Das, Pritam Thapa, Radha Karki, Caroline Schinke, Sasmita Das, Suman Kambhampati, Sushanta K. Banerjee et al: Boron chemicals in diagnosis and therapeutics; Future Medicinal Chemistry, 2013; 5(6): 653 - 676
6. Kenneth Barbalace: Periodic Table of Elements, sorted by Cross Section (Thermal Neutron Capture), Environmental Chemistry: disponible en <https://environmentalchemistry.com/yogi/periodic/crosssection.html> (consultada el 25/11/2017)
7. Rolf F Barth, M Graca H Vicente, Otto K Harling, W S Kiger III, Kent J Riley, Peter J Binns, Franz M Wagner et al: Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer; Radiation Oncology, 2012; 7: 146. Disponible en <https://doi.org/10.1186/1748-717X-7-146>
8. Otto K. Harling, Kent J. Riley: Fission Reactor-Based Irradiation; Facilities for Neutron Capture Therapy; Neutron Capture Therapy; Principles and Applications, 2012; 19 – 40.
9. Shaihong Zhu, Zhong Yong, Zewen Song: In-hospital Neutron Irradiator (IHNI)-Based Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) in the Treatment of Malignant Melanoma; U.S. National Library of Medicine, del U.S Department of Health & Human Services, disponible en <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02759536> (consultada el 4/12/17)
10. International Atomic Energy Agency, disponible en <http://iaea.org> (consultada el 29/11/2017)
11. Kavita Nedunchezian, Nalini Aswath, ManigandanThirupathy, Sarumathi Thirugnanamurthy; Boron Neutron Capture Therapy – A Literature Review; Journal of Clinical and Diagnosis Research, 2016; 10(12): Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5296588/>
12. Raymond L.Moss: Critical review, with an optimistic outlook, on Boron Neutron Capture Therapy (BNCT); Institute for Energy and Transport, Joint Research Centre, European Commission, disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969804313005587?via%3Dihub>

13. Carron N.J.: An Introduction to the Passage of Energetic Particles through Matter
CRC, 2007; 307 – 309
14. Tetsuya Yamamoto, Koji Tsuboi, Kei Nakai, Hiroaki Kumada, Hideyuki Sakurai,
Akira Matsumura: Boron neutron capture therapy for brain tumors; Translational
Cancer Research, 2013; 2(2): 80 - 86
15. Hamid Reza Mirzaei, Amirhossein Sahebkar, Rasoul Salehi, Javid Sadri Nahand,
Ehsan Karimi, Mahmoud Reza Jaafari, Hamed Mirzaei: Boron neutron capture
therapy: Moving toward targeted cancer therapy; Journal of Cancer Research and
Therapeutics, 2016; 12: 520 – 525. Disponible en
<http://www.cancerjournal.net/text.asp?2016/12/2/520/176167>
16. Shukla S, Wu G, Chatterjee M, Yang W, Sekido M, Diop LA, Müller R, Sudimack JJ
et al: Synthesis and biological evaluation of folate receptor-targeted boronated
PAMAM dendrimers as potential agents for neutron capture therapy; Bioconjugate
Chemistry, 2003; 14(1): 158 – 167.
17. Galeş N. Laurenția, Anghel M. Rodica: Global clinical experience with Boron
neutron capture therapy; Therapeutics, Pharmacology and Clinical Toxicology, 2015;
4: 135 – 140