



## ARTÍCULO DE REVISIÓN ESPECIAL ONCOFORUM

### Principales estrategias para la utilización de la quimioterapia intraarterial en el tratamiento de los tumores

#### Main strategies for the use of intra-arterial chemotherapy in the treatment of brain tumors

Pablo Felipe Avilleira Torres<sup>1</sup>, Aramis Manuel Valdés Rodríguez<sup>2</sup>, Tamara Libertad Alfonso de Armas<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos Raúl Dorticós Torrado. Cienfuegos, Cuba.

<sup>2</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spíritus Faustino López Torrado. Santi Spiritus, Cuba.

<sup>3</sup>Hospital Provincial Universitario Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos, Cuba.

**Citar como:** Avilleira Torres PF, Valdés Rodríguez AM, Alfonso de Armas TL. Principales estrategias para la utilización de la quimioterapia intraarterial en el tratamiento de los tumores. EsTuSalud [Internet]. 2025 [citado colocar fecha del acceso];7(2025):e430. Disponible en: <https://revestusalud.sld.cu/index.php/estusalud/article/view/430>.

#### RESUMEN

**Introducción:** los tratamientos convencionales para los tumores cerebrales que se basan en cirugía, radiación y quimioterapia sistémica a menudo se asocian con una alta recurrencia y un mal pronóstico. En las últimas décadas, la administración intraarterial de fármacos contra el cáncer se ha considerado una vía de administración de fármacos alternativa adecuada a la administración intravenosa y oral.

**Objetivo:** describir las principales modalidades terapéuticas existentes en la actualidad basadas en la utilización de la quimioterapia intraarterial para el tratamiento de los tumores cerebrales.

**Método:** se realizó una revisión bibliográfica en el período de febrero a mayo del 2025. Se consultaron un total de 23 bibliografías, entre ellas artículos originales, reportes de caso y revisiones sistemáticas de acceso abierto en publicaciones académicas revisadas por pares provenientes de las bases de datos: SciELO, PubMed, y MedlinePlus. Se utilizaron el AND y OR como operadores booleanos.

**Conclusiones:** las estrategias existentes para promover la precisión de la administración intraarterial de fármacos en la terapia clínica y experimental de tumores cerebrales en la etapa preoperatoria constituyen un importante paso de avance en este sentido. Lo cual hace posible confirmar



la factibilidad de aplicación que poseen muchos de estos enfoques, no aislados sino basados en la combinación

racional de algunos de ellos. La base de esta optimización el enfoque multidisciplinario y multimodal.

**Palabras clave:** Infusión intraarterial; Quimioterapia; Radioterapia; Tumor cerebral

## ABSTRACT

**Introduction:** Conventional brain tumor treatments based on surgery, radiation, and systemic chemotherapy are often associated with high recurrence and poor prognosis. In recent decades, intra-arterial administration of anticancer drugs has been considered a suitable alternative to intravenous and oral administration.

**Objective:** To describe the main therapeutic modalities currently available based on the use of intra-arterial chemotherapy for the treatment of brain tumors.

**Method:** A literature review was conducted from February to May 2025. A total of 23 bibliographies were consulted, including original articles,

**Keywords:** Intra-arterial infusion; Chemotherapy; Radiotherapy; Brain tumor

case reports, and open-access systematic reviews in peer-reviewed academic publications from the following databases: SciELO, PubMed, and MedlinePlus. AND and OR were used as Boolean operators.

**Conclusions:** Existing strategies to promote the precision of intra-arterial drug delivery in clinical and experimental preoperative brain tumor therapy represent an important step forward in this regard. This confirms the feasibility of many of these approaches, although not in isolation but rather based on a rational combination of them. The basis for this optimization is a multidisciplinary and multimodal approach.

**Recibido:** 30/04/2025

**Aceptado:** 09/05/2025

**Publicado:** 07/09/2025

## INTRODUCCIÓN

En la sociedad moderna, constituye un hecho indudable la importancia que cobra el estudio y la comprensión eficaz del cáncer como un problema de salud global que ocupa una posición destacable entre las primeras causas de muerte nivel mundial. De acuerdo a estadísticas aportadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el año 2018 se registraron un total de 9,5 millones de defunciones por causa de las diversas variantes de neoplasias. Cifras que han evidenciado una tendencia al aumento pues para el año 2022, fueron descritos un total de 18,3 millones de nuevos casos y 9,7 millones de decesos por dichas patologías. Se estima que, para el año 2040, la cifra de nuevos casos aumente a 29,5 millones y las muertes relacionadas con cáncer asciendan a 16,4 millones.<sup>1,2</sup>

Definidos como procesos oncoproliferativos de los componentes del sistema nervioso incluidos los hemisferios cerebrales, ganglios basales, hipotálamo, tálamo, tronco

Este artículo está bajo una licencia de [Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/). Los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de los autores.



encefálico y cerebelo; las neoplasias cerebrales constituyen un grupo heterogéneo de lesiones tanto benignas como malignas que, generalmente, son clasificadas en dos grandes grupos: lesiones primarias, originadas a partir de células que pertenecen al sistema nervioso central y lesiones secundarias, las cuales se producen en los diversos tejidos y órganos y se implantan como metástasis en el cerebro.

En general, los tumores primarios más frecuentes son el meningioma y el glioblastoma, en tanto, las metástasis más frecuentes son de melanoma, cáncer pulmonar y de mama. Los tumores cerebrales primarios se clasifican en cuatro grados según la OMS, siendo considerados de bajo grado tumores con clasificación I y II, y de alto grado las clasificadas como III y IV. Esta clasificación permite establecer un pronóstico en cuanto a mortalidad teniendo, en general, los grado I mayor sobrevida y los grado IV, menor sobrevida.<sup>3,4,5</sup>

En Cuba, para el año 2022, los tumores malignos ocupaban el tercer puesto entre las principales causas de muerte para todas las edades con 27 425 decesos con una tasa bruta de 247 por cada 100 000 habitantes. Se evidenció un ligero incremento en las cifras con respecto al año anterior, el 58,35 % de esta cifra del sexo masculino. Dentro del territorio nacional, la provincia Cienfuegos presentó un total de 906 defunciones.<sup>6,7</sup>

En comparación con la administración intravenosa, la administración intraarterial aumenta la concentración del fármaco intratumoral y acelera el aclaramiento sistémico. Hasta ahora, se ha demostrado que la administración intraarterial ejerce efectos positivos sobre glioblastomas malignos recurrentes o progresivos, retinoblastomas y linfomas primarios del sistema nervioso central (SNC).<sup>8</sup> Sin embargo, en varios estudios clínicos se ha informado de toxicidad vascular y neurotoxicidad graves. Por todo lo anterior, resulta evidente la importancia de realizar una revisión bibliográfica actualizada sobre la utilización de esta modalidad en el tratamiento de las neoplasias cerebrales, tanto por su teórico alto beneficio como por la relevancia que adquieren cada vez más los tumores cerebrales como problema de salud de global, por lo que los autores plantean el siguiente objetivo de estudio.

Debido a los anteriores planteamientos, el presente artículo tiene por objetivo describir las principales modalidades terapéuticas basadas en la utilización de la quimioterapia intraarterial para el tratamiento de los tumores cerebrales.

## MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica en artículos originales, reportes de casos y revisiones sistemáticas de acceso abierto en publicaciones académicas revisadas por pares provenientes de las bases de datos: SciELO, PubMed, Research Gate, Dialnet, y Medline Plus. De esta forma, se seleccionaron 23 artículos, donde más del 75 % fueron de los últimos cinco años. Se utilizó el tesoro de Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) para delimitar las palabras clave que se incluyeron en los términos de búsqueda: Infusión Intraarterial; Quimioterapia; Radioterapia; Tumor cerebral, en español e inglés. Se utilizaron AND y OR como operadores booleanos.

## DESARROLLO

En la actualidad, con los avances obtenidos en neuroimagen la utilización de quimioterapia intraarterial adquiere cada vez más especial relevancia. Muchos autores han dedicado numerosos artículos a la descripción de este método y el análisis de sus



posibles complicaciones. Y es que, desde el punto de vista fisiológico, la administración intraarterial (IA) de medicamentos representa un método prometedor. Los fármacos se distribuyen a través de la red capilar dentro de un volumen de distribución estrecho, restringido físicamente por factores locales, la perfusión tisular de fármacos es forma teórica pero muy eficaz que continua un camino de difusión nutricional y se proporciona una mayor concentración de citostáticos en el tumor en comparación con la vía sistémica, lo cual se traduce en un efecto antitumoral mayor a nivel local. Además, con su utilización se disminuyen la toxicidad sistémica de los quimioterápicos y existe un menor compromiso y afectación tisular según lo planteado por Uluc K, et al.<sup>9</sup> e Iorio-Morin C, et al.<sup>10</sup> en sus investigaciones.

Sin embargo, la farmacocinética de la administración de fármacos IA es sumamente compleja. Para una administración IA eficaz de fármacos, los mismos deben ser absorbidos rápidamente y, preferiblemente, de forma irreversible durante su primer paso a través de la circulación tisular, con una duración entre 1 y 10 segundos en el cerebro.

Por lo tanto, la farmacocinética IA requiere de una comprensión de varios parámetros importantes que incluyen factores fisiológicos y anatómicos que influyen en el flujo sanguíneo regional, factores hidrodinámicos que afectan la administración del fármaco, parámetros de inyección e interacciones endotelio-fármaco, cinética de captación y transferencia a través de la barrera hematoencefálica (BHE), y farmacocinética específica de sitio o tejido. Además, la presencia de la BHE constituye un obstáculo importante para la administración de fármacos en la mayoría de los procesos neoplásicos por ser la misma una interacción compleja entre las células endoteliales, los astrocitos, los pericitos, la lámina basal y la matriz extracelular que impide el paso a las toxinas y los fármacos, incluida la quimioterapia criterios que sustentan en sus estudios autores como Virtanen PS, et al.<sup>11</sup>, Haumann R, et al.<sup>12</sup> y D'Amico RS, et al.<sup>13</sup>

Por otro lado, se han sugerido varias estrategias para mejorar los efectos terapéuticos de la administración intraarterial para el tratamiento de tumores cerebrales. Posterior a la revisión de un importante número de bibliografías sobre el tema, los autores del presente trabajo consideran conveniente describir las cinco estrategias más relevantes descritas hasta el presente año, basado en revisiones sistemáticas como la realizada por Huang R, et al.<sup>7</sup>. Las mismas serían<sup>6,7</sup>:

1) la disrupción de la BHE/hematotumoral (BHT) (fenotipo alterado de la BHE que se obtiene como resultado por la presencia de un tumor cerebral<sup>12</sup>; la (BHT) mediante la utilización de reactivos químicos (como manitol, bradiquinina o alquilglicérol) o portadores de fármacos de penetración (como liposomas, micelas, péptidos) para aumentar la entrada directa de fármacos en los tejidos tumorales y cerebrales.

2) el uso de los microcatéteres diseñados para permitir la infusión cerebral intraarterial superselectiva (SIACI) en las arterias que irrigan el tumor y reducir los efectos secundarios neurotóxicos mientras se obtiene una administración de fármacos bien dirigida.

3) la infusión intraarterial durante la hipoperfusión cerebral transitoria o la detención del flujo. Lo cual aumenta la concentración plasmática local del fármaco y el tiempo de exposición al reducir la dilución, la absorción y el contacto con los componentes

sanguíneos. Y, por último, las dos restantes estrategias se basarían una en la combinación de técnicas de neuroimagen, como resonancia magnética, tomografía computarizada, rayos X, tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT por sus cifras en inglés) y tomografía por emisión de positrones (PET) con administración IA de agentes terapéuticos marcados, para controlar la administración y la acumulación en el tumor y el parénquima cerebral; y la otra en la aplicación de técnicas avanzadas, incluida la infusión intraarterial de virus o células editadas genéticamente para lograr una terapia celular o molecular dirigida para los tumores cerebrales.

**Disrupción de BHE/ BHT:** como ya se planteaba, la BHE constituye un importante obstáculo para la administración de fármacos al sistema nervioso central (SNC). Numerosos autores como Huang R, et al.<sup>7</sup>, Iorio-Morin C, et al.<sup>10</sup>, Haumann et al.<sup>12</sup> desarrollaron extensas investigaciones sobre el tema. La anatomía de la BHE, compuesta principalmente por células endoteliales especializadas, astrocitos, pericitos, una lámina basal y diversas neuronas, restringe el transporte a la mayoría de los quimioterápicos convencionales. Dichas células especializadas juegan un rol fundamental en el proceso, ya que poseen propiedades estructurales específicas que generan una barrera impermeable y selectiva. Dentro de las mismas está la existencia de proteínas como las ocludinas, tricelulinas y claudinas, que generan uniones estrechas que imposibilitan el transporte molecular paracelular. Además, la baja expresión de moléculas de adhesión leucocitaria y alta de diversos transportadores de salida determina también, una regulación en todo el movimiento de sustratos y los posibles usos de inmunoterapia en el tejido.

Ahora bien, se ha demostrado que algunos agentes químicos poseen la capacidad de modificar la BHE. Tal es el caso de lo planteado por Huang R, et al.<sup>7</sup>, Iorio-Morin C, et al.<sup>10</sup> y Ellis JA, et al.<sup>14</sup> respecto al manitol, el cual produce una reducción del tamaño de las células endoteliales por estimulación osmótica lo que afecta las uniones estrechas y permite que los medicamentos atraviesen la BHE. Con lo que, este agente es una de las soluciones hiperosmóticas más eficaces para la interrupción transitoria de la BHE siendo, en adición, seguro y bien tolerado en combinación con la quimioterapia IA.

Entre sus beneficios destacan: facilitar el uso de anticuerpos de tamaño relativamente grande (por ejemplo: Bevacizumab y cetuximab) para el tratamiento del glioma maligno, reducir el riesgo de deterioro cognitivo al usar radioterapia en pacientes con tumores de células germinales y mejorar los efectos terapéuticos del metotrexato y el carboplatino sobre los linfomas primarios del SNC y las metástasis cerebrales. Además, los efectos del manitol han sido confirmados por estudios neuroimagenológicos en los que se ha confirmado la apertura de la BHE dentro de los 40 minutos posteriores a la administración del medicamento. Apertura que pasadas de 6 a 8 horas regresa a su estado fisiológico.

Sin embargo, estos autores<sup>7,10,14</sup> describen ciertas complicaciones de su uso como: el aumento inesperado en el transporte transcáptilar de fármacos contra el cáncer a los tejidos cerebrales sanos, convulsiones motoras focales, afectaciones directas a la corteza motora independientes al tamaño, localización del tumor, náuseas, dolor de cabeza y vómitos, taquicardias y aumento de la presión intracraneal. En adición, algunas condiciones pueden afectar la apertura de la BHE mediada por manitol. Por ejemplo, está plasmado en la literatura que la temperatura cerebral baja y el

bloqueador del intercambio  $\text{Na}^+ / \text{Ca}^{2+}$  KB-R7943 mejoran la apertura de la BHE mediada por manitol, mientras que la administración intraperitoneal de sulfato de magnesio atenúa los efectos del manitol criterios de autores como Huang R, et al.<sup>7</sup> e Iorio-Morin C, et al.<sup>10</sup>. Por lo que, la administración de manitol hiperosmótico continúa siendo un desafío, aunque la mayoría de los efectos secundarios son relativamente leves y simples de estabilizar farmacológicamente, criterios que sustentan Mitsudo K, Hayashi Y et al.<sup>15</sup> en sus investigaciones.

Para el caso de la BHT se ha demostrado que el perfil del receptor de superficie de los capilares BTB es más heterogéneo que el de los capilares normales y la administración IA de bradiquinina, su análogo RMP-7, 1-O-pentylglycerol, o antagonistas del calcio, ha aumentado significativamente la permeabilidad de la BHT. Sin embargo, los volúmenes de sangre dentro del tumor o el cerebro circundante permanecen sin cambios, según los planteado por Huang R et al.<sup>7</sup>. Además, la histamina tiene un efecto selectivo sobre el aumento de la permeabilidad de la BTB mediada por los receptores H2.

Los experimentos con animales demostraron que la infusión intracarotídea de leucotrienos C4 y E4 aumentan la permeabilidad de BTB, pero no afectan los capilares cerebrales normales. En especial, la evaluación preclínica en la investigación realizada por Iorio-Morin C, et al.<sup>10</sup> del RMP-7 indicó una alta eficacia en la captación tumoral y una alteración mínima de los tejidos normales. Sin embargo, puede causar efectos secundarios que emergen rápidamente, como hipotensión, hipertensión, dolor abdominal, vasodilatación, dolor de cabeza, náuseas, taquicardia, fatiga y vómitos durante la infusión intravenosa de una manera dependiente de la dosis criterio que sustenta Roca-Cabau M, et al.<sup>16</sup>. Por lo tanto, cualquier efecto beneficioso potencial de la administración de fármacos mediada por RMP-7 debe confirmarse en investigaciones clínicas posteriores.

Por otro lado, otros enfoques terapéuticos proponen el uso de la administración mejorada por convección (CED) como una estrategia prometedora para la administración de fármacos al SNC. Este método implica colocar uno o más catéteres intracraneales dirigidos esterotácticamente y conectados a una bomba de infusión externa, lo que permite la administración directa de agentes terapéuticos en los tejidos diana mediante un gradiente de presión positiva local establecido. Una de las principales aplicaciones de la CED es la administración dirigida de citotoxinas al parénquima tumoral o los tejidos circundantes con resultados alentadores para el glioblastoma multiforme<sup>7,10</sup>. Sin embargo, aún no hay evidencia convincente de un beneficio de la CED frente a otras estrategias quimioterapéuticas, aunque la experiencia preliminar es prometedora. En un modelo de rata con glioma F98, la CED de fármacos a base de platino y liposomas aumenta la acumulación de fármaco en el tejido tumoral y prolonga el tiempo medio de supervivencia.<sup>16</sup>

La ultrasonografía focalizada mediada por microburbujas (FUS) es una nueva estrategia no invasiva para la administración de fármacos dirigidos al tumor cerebral. Con la presión acústica de un transductor, las microburbujas se presionan contra la pared de la célula endotelial y comienzan a vibrar. La vibración induce estrés en la pared de la célula endotelial, lo que resulta en la interrupción temporal y local de la BHE. La combinación de ultrasonido con microburbujas se considera segura, ya que no se ha observado daño neuronal, apoptosis, isquemia o daño vascular a largo plazo durante el tratamiento. La combinación de FUS con quimioterápicos convencionales,



anticuerpos, nanopartículas y terapias basadas en genes permite una variedad de posibilidades, y de esta forma el perfil farmacocinético es un parámetro importante para el éxito del tratamiento.<sup>7,10,12</sup>

Desde el punto de vista innovador se ha estado analizando las posibles aplicaciones de la nanotecnología en el tratamiento quimioterapéutico IA de los tumores cerebrales. Y es que, debido a la capacidad de atravesar la BHE, algunas nanopartículas se pueden utilizar para la administración intraarterial de fármacos.

Se ha demostrado según criterios de Huang R et al.<sup>7</sup> que la inyección intraarterial de liposomas catiónicos, poliméricos y magnéticos cargados con paclitaxel aumenta la administración del fármaco al tejido tumoral. Además, que según observaciones realizadas por Joshi S, et al.<sup>17</sup>, cuando se combina con la interrupción de BHE inducida por FUS, la inyección de liposomas intraarterial aumenta su deposición en el tejido tumoral de ratas portadoras de tumores C6. Otros parámetros como la forma, la lipofilidad y la densidad del ligando pueden afectar la penetración efectiva de la BBB de las nanopartículas. Se necesita más investigación para optimizar los protocolos de entrega de nanopartículas intraarteriales para aplicaciones futuras.

**Infusión Cerebral Intraarterial Supraselectiva (SIACI):** constituye la segunda de las estrategias terapéuticas más viables descritas, la SIACI supera en gran medida las contraindicaciones clínicas de la administración intravenosa. En lugar de diseminarse en altas concentraciones a las circulaciones sistémica y pulmonar, este enfoque clínico induce el transporte directo del fármaco mediado por catéter a través de los vasos que irrigan al tumor y, por lo tanto, genera una alta concentración intravascular del quimioterapéutico, mejorando significativamente la capacidad antitumoral del mismo. Importante destacar que la aplicación de fármacos por esta vía debe basarse en óptimos conocimientos anatómicos pues siempre será más razonable administrar selectivamente el agente en las principales arterias que irrigan el tumor en lugar de infundir en los principales vasos que irrigan el cerebro, como las arterias carótidas o vertebrales. Ya que esto último puede generar complicaciones secundarias por desviación del agente farmacológico hacia arterias comunicantes.

En lo referente a su aplicabilidad según lo declarado por autores como Doolittle ND, et al.<sup>13</sup>, Rong J, et al.<sup>18</sup>, se ha reportado que la quimioterapia carotídea supraoftálmica puede usarse para tratar gliomas malignos con dosis bajas de cisplatino y bis-cloroetilnitrosourea (carmustina; BCNU) y lo descrito por autores como Huang R et al.<sup>7</sup> confirman que la combinación con la radioterapia de haz externo, se informó que la infusión supraoftálmica de fluorouracilo logró tasas de supervivencia medias aceptables en los astrocitomas anaplásicos y glioblastomas, por lo que podemos llegar a la idea acertada que la Infusión intraarterial superselectiva de bevacizumab o cetuximab combinado con la apertura de la BHE mediada por manitol ejerce profundos efectos antiproliferativos y estimula la reducción del volumen tumoral. Se demostró que el procedimiento es seguro y eficaz en el tratamiento de los gliomas del tronco encefálico y del ependimoma pediátrico recurrente múltiple, así como de los schwannomas vestibulares.

Además, que autores como Bernhardt D, et al.<sup>19</sup>, de forma reciente demostraron que la supervivencia media libre de progresión de los pacientes con glioblastoma recurrente que recibieron una dosis única SIACI de 15 mg/kg de bevacizumab y manitol es comparable o incluso mayor que la de aquellos que recibieron bevacizumab



intravenoso cada dos semanas a 10 mg/kg. Los eventos adversos durante los procedimientos invasivos incluyen náuseas, bradicardia, vómitos, dolor de cabeza y complicaciones vasculares como desgarro subintimal asintomático e incluso hernia intracraneal, accidente cerebrovascular y hemorragia cerebral. Por lo tanto, se requiere una amplia experiencia en la intervención endovascular para aplicar la SIACI.

**Infusión intraarterial durante la hipoperfusión cerebral transitoria (IA-TCH) o la disrupción del flujo (IA-FA):** otra relevante estrategia en estudio busca reducir el flujo sanguíneo para mejorar la concentración del agente quimioterapéutico en región del tumor y la misma ha sido utilizada clínicamente al tratar neoplasias en varios órganos. Sin embargo, las ventajas de reducir el flujo sanguíneo durante las infusiones IA van más allá del mejor control de todo el proceso <sup>7</sup>. Los modelos farmacocinéticos sugieren que la administración de fármacos por vía IA en condiciones de hipoperfusión cerebral promueve el depósito de fármacos en el tumor y los tejidos circundantes, aumenta el tiempo de contacto de los fármacos con las células tumorales y evita la unión no dirigida a proteínas plasmáticas según afirmaciones de Joshi S, et al <sup>17</sup>. Los datos experimentales muestran, también, que la reducción transitoria del flujo sanguíneo cerebral puede aumentar la administración de fármacos no liposomales entre 5 y 10 veces e incrementar el aclaramiento sistémico.<sup>20</sup>

Es importante destacar que para obtener los máximos beneficios de los tratamientos IA, está descrito que la reducción del flujo sanguíneo debe ir en conjunto con la rápida absorción del fármaco por el tejido cerebral y sólo así será visible el impacto de esta terapia.

Se ha considerado que varios vasodilatadores como la adenosina, la histamina o el iloprost alteran el flujo sanguíneo cerebral regional tanto en el propio cerebro como en los capilares tumorales. Por lo que, aprovechando esto puede lograr una disminución de la presión arterial media mediante la oclusión carotídea bilateral unido a la inyección intravenosa de adenosina, esmolol y grandes dosis de solución salina fría según criterios que expone en su investigación Huang R, et al. <sup>7</sup>. Se añade a este criterio acertado que Joshi et al.<sup>17, 20</sup> en dos artículos publicados, uno en 2014 y otro en 2015, demostraron en animales de experimentación que la administración IA asistidas por TCH de liposomas catiónicos posee un gran valor terapéutico, siendo los mismos un medio valioso para administrar fármacos quimioterapéuticos, radiosensibilizadores y emisores beta de vida media corta para el tratamiento de tumores cerebrales malignos.

En otras investigaciones publicadas, se estima que la administración de fármaco de interrupción del flujo puede aumentar las concentraciones en el sitio del tumor hasta 10 veces en casos de cáncer de hígado y de mama.

**Utilización de Tecnología Avanzada de Neuroimagen:** la neuroimagen y la clasificación del SNC y, específicamente, los tumores cerebrales han evolucionado a partir de una disciplina puramente basada en la anatomía según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (que se basó de forma muy simple en la base de las características histológicas y casi en su totalidad evaluación visual de la biomuestra tumoral) a una que incorpora anomalías morfológicas con alteraciones fisiológicas en la cinética del compartimento extracelular, el metabolismo celular y la hemodinámica. En la actualidad uno de los problemas con la utilización de quimioterapéuticos IA el enfoque pasivo establecido para determinar la efectividad de



la técnica, siendo necesario en el mismo esperar a los resultados clínicos para corroborar el éxito de la terapia, lo que dificulta en gran medida la corrección de parámetros no hay espacio para la corrección ya que no se desarrolla un resultado clínico, en ocasiones incluso, hasta semanas después el procedimiento criterios que sustenta Kaprin AD et al.<sup>21</sup> en su investigación.

Para dar solución a este problema se ha estado potencializando en gran medida la neuroimagenología. Los esfuerzos iniciales se centraron en la coinfusión del terapéutico de elección con un agente de imagen (en particular, el trazador de resonancia magnética gadolinio). Pero el mismo y muchos otros agentes solo posibilitaban la determinación del Volumen de Distribución ( $V_d$ ) no así la tasa de aclaramiento y otros variados parámetros. Sin embargo, el uso de agentes a base de gadolinio se asocia con un riesgo potencial de depósito cerebral y fibrosis sistémica nefrogénica<sup>7</sup>. Por lo que, dados estos problemas se desarrolló una nueva clase de moléculas que podían predecir con precisión dichos aspectos: los agentes teranósticos, (molécula con propiedades tanto terapéuticas como de imagen). Es importante destacar que los teranósticos se pueden visualizar con más de una modalidad de imagen; por ejemplo, la alta sensibilidad de la (PET) se combina con la resolución espacial de la tomografía computarizada (CT) o la resonancia magnética, obteniendo así imágenes óptimas planteamientos que se conclusivos que se corresponden con la investigación llevada a cabo por Joshi S et al.<sup>22</sup>

Según Virtanen PS, et al.,<sup>11</sup> además, los usos de la imagenología neurológica han evolucionado a la par que la tecnología y el conocimiento con el que se realizan. Pasando de ser utilizada originalmente para detectar la radiactividad de radiofármacos o agentes de contraste con el fin de reflejar su distribución en los tejidos tumorales; a realizarse para guiar la perfusión IA y predecir los posibles efectos terapéuticos resultantes. En la actualidad, la imagenología PET dinámica se ha implementado para determinar la posición del catéter superselectivo mediante inyección intraarterial de BCNU marcada con C y para predecir la respuesta clínica comparando la radiactividad con <sup>11</sup>C dentro del tumor después de SIACI frente a la infusión intravenosa, según aseveraciones realizadas de Iorio-Morin C et al.<sup>10</sup> y Joshi S et al.<sup>22</sup>.

En este sentido y debido a su alta resolución y sensibilidad, la resonancia magnética (RM) tiene la capacidad de evaluar con precisión la respuesta terapéutica a los tumores. Por ejemplo, la espectroscopia de resonancia magnética (MRS) se utiliza para revelar cambios de pH intracelular después del tratamiento con BCNU para astrocitomas anaplásicos o glioblastomas con alcalinización en la administración intraarterial y acidificación en la quimioterapia intravenosa. A lo cual se suma que, la RM generalmente determina los cambios en el volumen del tumor midiendo el tamaño de la lesión con contraste. Asimismo, la monitorización por resonancia magnética y el direccionamiento magnético también desempeñan un papel importante para los sistemas de administración de fármacos intraarteriales.<sup>22,23</sup>

## CONCLUSIONES

Las estrategias existentes para promover la precisión de la administración intraarterial de fármacos en la terapia clínica y experimental de tumores cerebrales constituyen un importante paso de avance en la Oncología clínica. Muchas de estas terapias aún están en fase de desarrollo y se han basado en la experimentación con animales de laboratorio o con un reducido número de pacientes, lo cual ensombrece de cierto modo



los resultados e incita a continuar investigando en pos de corroborar los resultados en una muestra representativa de la población. Pero, en general, todos los avances descritos constituyen una base excelente para perfeccionar aún más los enfoques intraarteriales para el tratamiento de tumores cerebrales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Organización Mundial de la Salud (OMS). Datos y cifras sobre el cáncer [Internet]. Ginebra: OMS; 2021. [citado 10 de mayo 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/cancer/about/facts/es/>
- 2- Instituto Nacional del Cáncer (NCI). Estadísticas sobre el cáncer. [Internet]. Washington: NIH; 2020. [citado 10 de mayo 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/statistics>.
- 3- Contreras LE. Epidemiología De Tumores Cerebrales. Rev Med Clin. Condes [Internet]. 2017 [citado 12 de mayo 2025]; 28(3) 332-338. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2017.05.001>
- 4- Hodelin Maynard EH, Cardona Castillo M, Maynard Bermúdez GI, Maynard Bermúdez RE. Aspectos epidemiológicos, clínicos y quirúrgicos de los tumores cerebrales metastásicos. Rev. inf. cient. [Internet]. 2020 [citado 12 de mayo 2025];98(4):524-539. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?scrit=sci\\_arttext&pid=S1028-99332019000400524&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?scrit=sci_arttext&pid=S1028-99332019000400524&lng=es).
- 5- Uluc K, Neuwelt EA, Ambady P. Advances in Intraarterial Chemotherapy Delivery Strategies and Blood-Brain Barrier Disruption. Neurosurgery clinics of North America. [Internet]. 2022 [citado 12 de mayo 2025];33(2): 219-223. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nec.2022.01.001>
- 6- de Robles P, Fiest KM, Frolkis AD, Pringsheim T, Atta C, St Germaine-Smith C, et al. The worldwide incidence and prevalence of primary brain tumors: a systematic review and meta-analysis. Neurooncology [Internet]. 2019. [citado 12 de marzo 2025];17(6):776-783. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/neuonc/nou283>
- 7- Huang R, Boltze J and Li S. Strategies for Improved Intra-arterial Treatments Targeting Brain Tumors: a Systematic Review. Front. Oncol. [Internet]. 2020 [citado 14 de marzo 2025]; 10(1443). Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01443>
- 8- Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico, 2020 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2020. [citado 14 de mayo 2025]; Disponible en: <http://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anuario-Electr%C3%B3nico-Espa%C3%B1ol-2019-ed-2020.pdf>
- 9- Uluc K, Ambady P, McIntyre MK, Tabb JP, Kersch CN, Nerison CS, Huddleston A, Liu JJ, Dogan A, Priest RA, Fu R, Prola Netto J, Siler DA, Muldoon LL, Gahramanov S, Neuwelt EA. Safety of intra-arterial chemotherapy with or without



- osmotic blood-brain barrier disruption for the treatment of patients with brain tumors. *Neurooncol Adv.* [Internet].2022. [citado 14 de mayo 2025]; 25;4(1):vdac104. Disponible en : <https://doi.org/1093/naajnl/vd ac104>.
- 10.10- Iorio-Morin C, Gahide G, Morin C, Vanderweyen D, Roy MA, St-Pierre I, Massicotte-Tisluck K, Fortin D. Management of Primary Central Nervous System Lymphoma Using Intra-Arterial Chemotherapy With Osmotic Blood-Brain Barrier Disruption: Retrospective Analysis of the Sherbrooke Cohort. *Front Oncol.*[Internet].2021 [citado 14 de mayo 2025];10:543648. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fonc.202 0.543648>.
  - 11.11- Virtanen PS, Ortiz KJ, Patel A, Blocher WA 3rd, Richardson AM. Blood-Brain Barrier Disruption for the Treatment of Primary Brain Tumors: Advances in the Past Half-Decade. *Curr Oncol Rep.*[Internet].2024 [citado 15 de mayo 2025];26(3):236-249. Disponible en: <http://doi10.1007/s11912-024- 01497-7>.
  - 12.12- Haumann R, Videira JC, Kaspers GJL, van Vuurden DG, Hulleman E. Overview of Current Drug Delivery Methods Across the Blood-Brain Barrier for the Treatment of Primary Brain Tumors. *CNS Drugs.* [Internet]. 2020 [citado 14 de mayo 2025];34(11):1121-1131. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40263 -020-00766-w>.
  - 13.13- D'Amico RS, Khatri D, Reichman N, Patel NV, Wong T, Fralin SR, et al. Super selective intra-arterial cerebral infusion of modern chemotherapeutics after blood-brain barrier disruption: where are we now, and where we are going. *J Neurooncol.* [Internet]. 2020 [citado 15 de mayo 2025];147(2):261-278. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11060 -020-03435-6>.
  - 14.14- Suárez-Piñera M, Rodríguez-Bel L, Alemany M, Pons-Escoda A, Pudis M, Coello A, Reynes G, et al. Visual and semi-quantitative analysis of 6-[<sup>18</sup>F]FDOPA PET/CT in patients with brain tumors and suspected tumor recurrence versus radionecrosis. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed).* [Internet]. 2024 [citado 12 de mayo 2025];43(1):6-13. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.remni e.2023.10.003>.
  - 15.15- Wen X, Fan J, Jin M, Jiang H, Li J, Han M, et al. Intravenous versus super-selected intra-arterial chemotherapy in children with advanced unilateral retinoblastoma: an open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Child Adolesc Health.* [Internet]. 2023 [citado 12 de mayo 2025];7(9):613-620. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2352- 4642\(23\)00141-4](https://doi.org/10.1016/S2352- 4642(23)00141-4).
  - 16.16- Roca-Cabau M, Peralta Calvo J, García Martínez F, López-Vázquez A, D'Anna O. Choroidal occlusive vasculopathy after intraarterial chemotherapy: MRI findings. *Arch Soc Esp Oftalmol.* [Internet]. 2022 [citado 12 de mayo 2025];97(11):620-625. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.oftale. 2022.06.015>.
  - 17.17- Joshi S, Singh-Moon RP, Wang M, Chaudhuri DB,

- Holcomb M, Straubinger NL, et al. Transient cerebral hypoperfusion assisted intraarterial cationic liposome delivery to brain tissue. *J Neurooncol*. [Internet]. 2018 [citado 17 de mayo 2025]; 118(1):73-82. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11060-014-1421-6>.
18. 18-Rong J, Chunhua M, Yuan L, Ning M, Jinduo L, Bin W, Liwei S. Clinical interrogation and application of super-selective intracranial artery infusion chemotherapy for lung cancer patients with brain metastases. *Indian J Cancer*. [Internet]. 2020 [citado 17 de marzo 2025]; 52(1):e22-5. Disponible en: <https://doi.org/10.4103/0019-509X.168951>.
19. 19- Oporto JI, Zúñiga P, Ossandón D, Zanolli M, Pérez V, López JP, Stetcher X, Rodríguez A, Puentes Á, Rustom S, Lobos J. Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma treatment in Chile: Experience and results 2013-2020. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)*. [Internet]. 2021 [citado 17 de febrero 2025]; 96(6):288-292. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.oftale.2020.10.003>.
20. 20-Joshi S, Singh-Moon RP, Ellis JA, Chaudhuri DB, Wang M, Reif R, Bruce JN, Bigio IJ, Straubinger RM. Cerebral hypoperfusion-assisted intra-arterial deposition of liposomes in normal and glioma-bearing rats. *Neurosurgery*. [Internet]. 2015 [citado 17 de febrero 2025]; 76(1):92-100. Disponible en: <https://doi.org/10.1227/NEU.000000000000552>.
21. 21- Kaprin AD, Zaitsev AM, Rerberg AG, Fedenko AA, Datsenko PV, Kirsanova ON. Superselektivnoe vnutriarterial'noe vvedenie bevatsizumaba s otkrytiem gematoentsefalicheskogo bar'era u patsientov s retsidivnymi zlokachestvennymi gliomami: obzor literatury i klinicheskii sluchai [Superselective intra-arterial administration of bevacizumab with blood-brain barrier disruption in patients with recurrent malignant gliomas: case report and literature review]. *Zh Vopr Neurokhir Im N N Burdenko*. [Internet]. 2021. [citado 15 de mayo 2025]; 85(5):64-70. Disponible en: <https://doi.org/10.17116/neiro20218505164>.
22. 22-Joshi S, Cooke JR, Chan DK, Ellis JA, Hossain SS, Singh-Moon RP, Wang M, Bigio IJ, Bruce JN, Straubinger RM. Liposome size and charge optimization for intraarterial delivery to gliomas. *Drug Deliv Transl Res*. [Internet]. 2019 [citado 17 de febrero 2025]; 6(3):225-33. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s13346-016-0294-y>.
23. 23- Latulippe J, Roy LO, Gobeil F, Fortin D. Optimization of Intra-Arterial Administration of Chemotherapeutic Agents for Glioblastoma in the F98-Fischer Glioma-Bearing Rat Model. *Biomolecules*. [Internet]. 2025 [citado 16 de mayo 2025]; 15(3):421. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/biom15030421>.

### **CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA**

PFAT: conceptualización e ideas; metodología; investigación; curación de datos; análisis formal; visualización; redacción borrador original; redacción, revisión y edición.

AMVR: conceptualización e ideas; metodología; investigación; curación de datos; visualización; redacción, revisión y edición.

TLAdA: investigación; curación de datos; redacción, revisión y edición.

Todos estuvieron de acuerdo con la versión final del trabajo.

### **CONFLICTOS DE INTERESES**

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

### **FUENTES DE FINANCIACIÓN**

No se recibió financiación externa.

