

# INFUSION INTRAARTERIAL

Dr. JULIO C. PRIARIO \*

## INTRODUCCION

La infusión intraarterial es el procedimiento que consiste en inyectar directamente dentro de las arterias las sustancias químicas antineoplásicas. Los primeros intentos fueron realizados por Klopp (4). Este autor realizaba inyecciones únicas, pero más adelante otros autores, entre ellos Sullivan (8), a partir de 1959 desarrolló una técnica para realizar en forma continua y permanente la infusión intraarterial. La razón para hacer la infusión por vía intraarterial está dada por:

1) Que la concentración de las sustancias antineoplásicas en los tejidos tumorales es mayor que cuando se realiza por vía sistémica general (5).

2) La toxicidad es menor por esta vía que por la vía sistémica, ya que la dosis total a usar en el curso de 24 horas es menor que cuando se realiza la infusión intravenosa sistémica.

3) Tiene la ventaja de que se está haciendo a la vez una terapéutica sistémica porque la sustancia entra por la vía de la arteria que nutre la región del tumor y luego se propaga por el resto del organismo.

4) Como la infusión es continua, la concentración en la sangre se mantiene homogénea en el curso de horas, días y semanas.

5) Tiene su principal indicación cuando el "Doubling-Time" es largo. Este procedimiento tiene necesariamente que ser aplicado en tumores que asientan en regiones nutridas por una arteria principal. Así, por ejemplo, a nivel de los tumores de cuello y cabeza que están en el territorio de irrigación de la arteria carótida externa. También los tumores del hígado pueden ser irrigados a través de la arteria hepática, o bien algunos tumores pelvianos y algunos tumores del recto, tumores de los órganos genitales femeninos, y de vejiga que pueden ser irrigados a través de las arterias hipogástricas.

---

\* Profesor Adjunto de Cirugía.

Es decir, que para que este procedimiento pueda ser aplicado es necesario que el tumor asiente en una zona irrigada fundamentalmente por una arteria principal.

## LAS INDICACIONES DE LA INFUSION INTRAARTERIAL

Reservamos esta terapéutica para aquellos cánceres localmente avanzados en los que ya se han agotado las terapéuticas convencionales; es decir, la cirugía y la radioterapia (6). Como ya dijimos, es preciso que el tumor asiente en una zona irrigada por una arteria fácilmente abordable. Citamos como ejemplo los tumores de cuello y cabeza, los tumores pelvianos y las metástasis hepáticas. En los cánceres de recto, inoperables, Gibert y col. (2) usaron este procedimiento. En los tumores diseminados con metástasis múltiples en el resto del organismo no está indicado, es preferible usar la quimioterapia por vía sistémica.

## METODOS DE INFUSION

Para realizar la infusión de la solución de agentes químicos dentro de las arterias, es preciso vencer la presión arterial. Por esta razón deben usarse distintos procedimientos. Uno de ellos es el de bombas eléctricas que tienen un gasto pequeño (de aproximadamente 500 c.c.) en 24 horas. En esta forma logramos mantener el catéter permeable y realizar un goteo muy lento y bien regulado y controlado. El uso de estas bombas tiene algunos inconvenientes y son los que pueden corresponder a un corte de electricidad o algunas incompetencias por parte del personal que las maneja.

Hemos usado en la inmensa mayoría de nuestros casos el procedimiento "por gravedad", es decir, colocando los frascos con las soluciones de drogas antineoplásicas a 2 metros por encima del nivel de la cama y en esta forma logramos, mediante el peso de la columna líquida de aproximadamente 2 metros, vencer la presión arterial. Este procedimiento tiene la ventaja sobre el anterior y es que nunca se puede producir una embolia gaseosa, como podría suceder en la infusión con bomba. Por otra parte, en nuestro medio nos resulta más sencillo hacerlo en esta forma, pues el precio de las bombas resulta elevado, aunque tiene el inconveniente de no ser aplicable en el caso de grandes hipertensos.

## LA COLOCACION DEL CATETER

Esto requiere la descubierta del vaso que nosotros pensamos cateterizar. Así, por ejemplo, el catéter fino de polietileno que usamos para la arteria carótida externa, la cual podemos abordar realizando el cateterismo de la arteria temporal superficial y haciéndolo avanzar en forma retrógrada hasta que llegue a esta arteria.

¿Cómo sabemos nosotros que el catéter ha llegado al sitio de elección? Podemos verificar la posición mediante la fluorescencia como en el caso de la arteria carótida externa, inyectando fluoresceína al 5% y observando luego la región problema con luz ultravioleta. Si nosotros hemos colocado la punta del catéter en la arteria carótida externa, la mitad de la cara del paciente va a adquirir fluorescencia, lo que nos habla indiscutiblemente de que nosotros estamos irrigando esa zona. La fluorescencia persiste en la piel de 10 a 15 minutos y por esa razón nos permite comprobar con certeza y por un lapso suficientemente largo, el que incluso nos ha permitido sacar fotografías.

En los casos de cateterismo de la arteria hepática, por la palpación directa del catéter, hemos comprobado la posición correcta del mismo. También hemos inyectado sustancias de contraste y hemos realizado una angiografía hepática en el acto operatorio, lo que nos daba la certeza de que estábamos por la buena vía.

También cuando realizamos la infusión a través de las arterias hipogástricas, la verificación de la posición del catéter la realizamos bajo visión directa.

En el caso del cateterismo de la aorta terminal por la vía femoral, usamos como control la realización de una angiografía. Con la fluoresceína, en este caso particular no hemos obtenido resultados satisfactorios.

## INFUSION POR LA ARTERIA CAROTIDA EXTERNA

Se puede realizar la infusión por la arteria carótida externa, ya sea colocando el catéter por la arteria temporal superficial o por vía de la arteria tiroidea superior, o bien realizando un orificio y colocando el catéter directamente en la arteria carótida externa.

Nos vamos a referir ahora a la técnica de colocación de estos catéteres en cada una de las situaciones.

### 1) *Técnica por la vía temporal superficial*

Cuando realizamos la cateterización a través de la arteria temporal superficial, hemos usado anestesia local. En los casos en que es necesario el abordaje en el cuello, de las arterias carótida primitiva y externa, se usó la anestesia general o local potencializada.

Para la descubierta de la arteria temporal superficial, utilizamos la técnica de Watkins y Sullivan (10), realizando una incisión vertical preauricular. Disecamos esta arteria en una longitud de 3 centímetros y luego realizamos una ligadura distal, luego hacemos una arteriotomía en pico de flauta y cateterizamos en sentido retrógrado en una longitud de aproximadamente 6 a 8 centímetros, con lo cual esperamos haber llegado al tronco de la arteria carótida externa.

Luego realizamos el control con una inyección de 5 c.c. de fluoresceína sódica al 5% para comprobar si el extremo del catéter está en un punto tal en que la infusión a través del mismo se dirija a la zona que nosotros queremos irrigar y asegurarnos de ese modo que no estamos en la carótida primitiva lo que llevaría a una irrigación del encéfalo, lo que no es deseable. La fluorescencia obtenida cuando se irriga a través de la carótida externa, corresponde a una zona que comprende la hemicara y el hemicráneo correspondientes y que se extiende en el cuello hasta la región supraclavicular.

La aparición de fluorescencia en el globo ocular nos indica que la punta del catéter está colocada en la arteria carótida primitiva, entonces lo retiramos unos centímetros y verificamos nuevamente la zona infundida. Una vez hecho esto, se fija a la arteria y se saca por contraabertura. Se fija a la piel con varios puntos para evitar que se salga accidentalmente. Comenzamos la infusión cuando el enfermo está en su habitación.

### 2) *Técnica por la vía de la arteria tiroidea superior*

Se hace bajo anestesia general. Se efectúa una incisión de cervicotomía preesternocleidomastoidea y se individualiza la arteria tiroidea superior. Se secciona la misma y se cateteriza hacia el tronco de la arteria carótida externa (ver fig 1).

Cuando se obtiene la cateterización a través de la arteria tiroidea superior, realizamos lo que los autores brasileños denominan la lazada de seguridad, que consiste, según Capellano (1), en pasar una hebra de seda 4-0 por la adventicia del vaso cate-

terizado y luego exteriorizarla por la herida. En el momento de retirar el catéter, traccionamos suavemente de este hilo, con lo que se logra cohibir una eventual hemorragia.

El control de la posición correcta del catéter, lo realizamos mediante la inyección de fluoresceína sódica.

### 3) *Técnica por la colocación directa del catéter en la arteria carótida externa*

Recurrimos a ella cuando es imposible la cateterización de la arteria tiroidea superior por su calibre pequeño o por desgarramiento de la misma.

Realizamos una arteriotomía puntiforme y después de colocado el catéter damos algunos puntos de sutura con seda 4-0.

## INFUSION POR LA ARTERIA HEPATICA

La cateterización de la arteria hepática se realiza bajo anestesia general. Se efectúa laparotomía supraumbilical, para realizar un inventario de las lesiones y tomar biopsias. Una vez hecho esto, se individualiza y se disecciona la arteria gastroepiploica derecha, liberándola en unos 3 a 4 centímetros. Se hace ligadura distal y arteriotomía en pico de flauta. Se cateteriza con tubo de polietileno fino hasta la arteria hepática. El control de la posición correcta del catéter, lo hacemos por palpación, por angiografía o por inyección de fluoresceína.

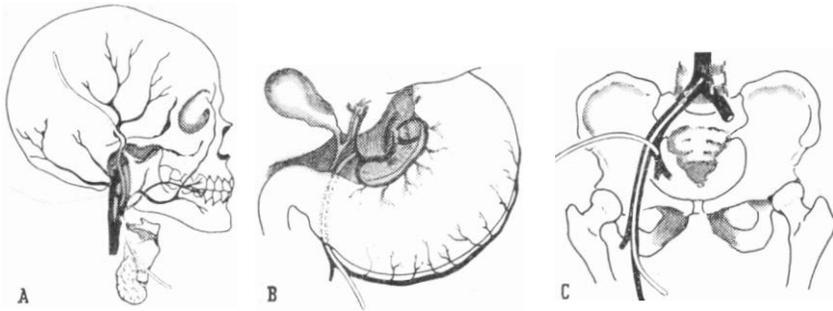
Las variaciones anatómicas de la irrigación arterial hepática son frecuentes, por lo que Khazei (3) aconseja realizar previamente una aortografía por vía femoral, llevando el catéter a la altura del tronco celiaco. De este modo, antes de ir al acto quirúrgico ya se tiene una idea exacta de la irrigación hepática.

Nosotros evitamos este examen preoperatorio inyectando una solución de fluoresceína al 5%, una vez colocado el catéter en la arteria hepática. Si todo el hígado adquiere fluorescencia, consideramos que todo el órgano será irrigado por la sustancia inyectada. En caso contrario, según sea el lado derecho o el izquierdo no irrigado, buscaríamos las arterias hepáticas accesorias que puedan tener origen en la arteria mesentérica superior, aorta o coronaria estomáquica respectivamente. Una vez que estamos seguros que el catéter está en la posición deseada, procedemos a la ligadura de la arteria pilórica a fin de evitar la irrigación del estómago con estos agentes químicos. La infusión de la pared del estómago podría producir una ulceración grave de la misma.

La arteria gastroepiploica disecada y cateterizada, se lleva al celular subcutáneo por la herida operatoria o por contraabertura, fijándola a la aponeurosis del abdomen. Esta maniobra es importante por la posibilidad de hemorragia al retirar el catéter. De este modo, ante esta eventualidad, la solución es fácil, pues la hemostasis requeriría solamente su abordaje en el celular subcutáneo o simplemente la compresión manual que ha sido efectiva en un caso de infusión hepática.

## INFUSION PELVIANA

Hemos usado dos vías: a través de la vía de la arteria femoral con cateterización retrógrada, o directamente por la vía de la arteria hipogástrica (ver fig. 1).



**Fig. 1.**— A) Esquema mostrando la arteria carótida externa y sus ramas donde se ha colocado un catéter por vía de la temporal superficial y otro por vía de la tiroidea superior. B) Esquema mostrando la arteria hepática cateterizada por vía de la gastroepiploica. En este esquema no se ha figurado la ligadura de la arteria pilórica. C) Esquema mostrando los catéteres colocados en la arteria hipogástrica y en la bifurcación aórtica por vía femoral.

### 1) *Vía femoral*

Se efectúa con anestesia local. Se realiza primero la descubierta de la arteria femoral común y su bifurcación y se carga la misma por encima y por debajo de su sitio de punción. La punción de la arteria se realiza con trocar que permita pasar a través del mismo el catéter de polietileno con un mandril metálico. Se marca previamente la longitud a introducir, que es de 15 centímetros aproximadamente. Una vez introducido el catéter en esta longitud, cremos haber llegado a la bifurcación aórtica. La posición correcta del catéter en este sitio, se veri-

fica por control radiológico, visualizando el mandril metálico, o bien inyectando a gran presión hypaque<sup>®</sup> al 50%. Según su ubicación se retira o se introduce lo necesario para lograr esta posición deseada.

## 2) *Vía hipogástrica*

Se realiza con anestesia general. Se efectúa una laparotomía mediana infraumbilical, que nos permita la exploración de toda la cavidad abdominal. Si el cáncer tiene una extensión exclusivamente pelviana, está indicado el tratamiento quimioterápico intraarterial regional. En caso de extensión lesional difusa al resto del peritoneo, ganglios lumboaórticos, metástasis hepáticas, etc., la indicación de esta terapéutica es discutible. Si estamos en presencia de un cáncer infiltrante pelviano, la indicación es indiscutible.

Se procede entonces a la disección de las arterias ilíacas primitivas, externa e interna, unilateral o bilateralmente. Se coloca el catéter por arteriotomía longitudinal en la hipogástrica, con o sin ligadura proximal. Si es posible se individualizan algunas ramas de la hipogástrica y se puede hacer la cateterización a través de ellas. Sea por arteriotomía o a través de la colateral, el catéter se saca por contraabertura, realizando un trayecto totalmente retroperitoneal, por el flanco o la fosa ilíaca.

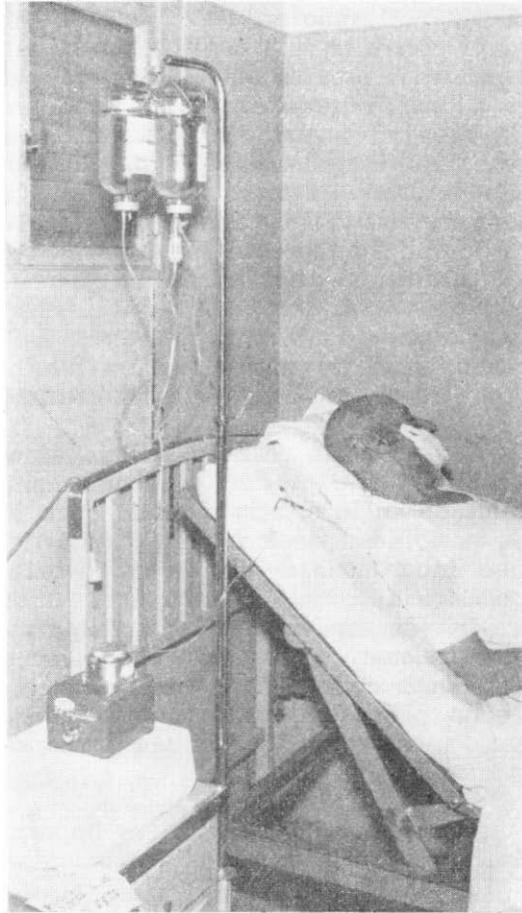
## POSTOPERATORIO

Los controles postoperatorios van dirigidos: 1º) a la vigilancia general del enfermo; 2º) a la marcha correcta de la infusión; y 3º) en lo regional, a la evaluación del efecto quimioterápico sobre la zona tumoral, la piel y las mucosas.

1º) En líneas generales, es necesario mantener una nutrición correcta y es obligatorio el uso de antibióticos por vía sistémica en forma profiláctica, en virtud de la disminución de las defensas generales a las infecciones, ocasionada por el uso de estas drogas. La diarrea es un signo de alarma como elemento indicador de toxicidad medicamentosa, más aún si se agrega enterorragia.

Hacemos controles de leucocitosis y de plaquetas cada dos días y funcional hepático cada cinco días.

2º) En lo que se refiere a vigilancia de la infusión, se mantiene un flujo de 500 c.c. de suero glucosado isotónico o fisiológico, al cual agregamos 2.500 unidades de heparina junto al agente quimioterápico, el que se infunde en 24 horas. Antes



**Fig. 2.** Paciente con tumor de mejilla recibiendo una infusión con metrotrexate. Se puede apreciar el uso de los frascos de suero en serie a fin de evitar la embolia gaseosa y la bomba inyectora.

de comenzar la infusión es fundamental cebar correctamente la tubuladura de la misma, para evitar la embolia gaseosa, razón por la cual usamos equipos de plástico. También colocamos dos frascos en serie, en forma tal que el único que se vacía es el que no está en continuidad con el catéter arterial, evitando de este modo la embolia gaseosa cuando se usa bomba inyectora, o el reflujo de la sangre cuando se usa el procedimiento "por gravedad".

Los 500 c.c. a infundirse en 24 horas pasan automáticamente si usamos una bomba eléctrica inyectora (Emdeco Pump i/v

Injector<sup>14)</sup> (fig. 2). Cuando no se dispone de esta bomba, se podrá graduar el gotero en 4 a 6 gotas por minuto, venciendo la presión arterial por presión hidrostática, colocando los frascos con suero a una altura adecuada o usando recipientes de plástico, con un manguito neumático y su respectivo manómetro. En este caso, se comprime el recipiente de plástico con la finalidad de vencer la presión arterial. Este último procedimiento nos ha resultado de más difícil manejo. Tiene la ventaja sobre el anterior de que en los pacientes hipertensos, se obvia el inconveniente de la altura exagerada a que es necesario colocar los frascos para vencer dicha presión arterial. Es fundamental el control de la permeabilidad de los catéteres. En caso de obstrucción de los mismos, se aspira fuertemente hasta obtener flujo sanguíneo y se inyecta luego suero heparinado, reiniciándose después la infusión.

No nos parece prudente realizar la desobstrucción del catéter con una inyección a presión, particularmente cuando el mismo está colocado en la arteria carótida o en la bifurcación aórtica, por la posibilidad de embolización arterial. Esta posibilidad no tiene importancia en el caso de la cateterización de la arteria hipogástrica.

Si es necesario suspender la infusión temporariamente, se llena el catéter con suero heparinado, 10 c.c. de suero fisiológico y 5.000 unidades de heparina, y se pinza el tubo distalmente, o se sella por calor. Este último método lo usamos cuando queremos mantener el catéter por un lapso largo, para una eventual infusión posterior.

3º) La vigilancia local y regional es importante, por los cuidados de la herida operatoria y el tratamiento en casos de infección.

Regionalmente, observamos el efecto sobre el tumor y sobre las mucosas, en las cuales se observan congestión y ulceraciones.

La higiene bucal meticulosa es necesaria en los casos de infusiones carotídeas.

#### VENTAJAS E INCONVENIENTES

Infusión con bomba	Infusión por gravedad
Gasto regular.	Gasto variable.
Elevado costo.	Bajo costo.
Peligro de embolia gaseosa.	No hay peligro de embolia gaseosa.
Imprescindible en los pacientes con hipertensión arterial.	No es aplicable en pacientes con hipertensión arterial.

## CONDUCTA CON EL CATETER UNA VEZ FINALIZADA LA INFUSION

Si se considera indicado retirar el catéter, una vez lleno de sangre se pinza y recién a las 48 horas se retira con tracción suave. La hemostasis se realiza con compresión manual. Si se ha usado lazada de seguridad en la tiroidea superior, se liga ésta una vez que se ha retirado. Si el catéter no se puede sacar por estar firmemente amarrado o si se teme una hemorragia, especialmente en los casos donde se ha cateterizado una arteria profunda como la hipogástrica o la arteria gastroduodenal, se puede ligar el tubo a ras de piel, previa tracción moderada y se deja sepultado en el celular subcutáneo.

### DROGAS USADAS

Las drogas que nosotros hemos usado en la infusión intraarterial son las siguientes:

Fluorouracil<sup>R</sup>, metotrexate<sup>11</sup> y natulan<sup>11</sup>. El metotrexate lo hemos usado para las infusiones intraarteriales a razón de 50 mg. por día, dándole simultáneamente por vía intravenosa factor citrovorum a la dosis de 24 mg. por día.

El 5 F. U. lo hemos administrado a razón de 500 mg. en las 24 horas y la metilhidrazina (natulan<sup>11</sup>) Roche, ha sido administrada en dosis de 125 a 250 mg. por día por vía intraarterial, asociado siempre este último al 5 F. U.

La solución que nosotros colocamos en los frascos lleva suero glucosado o suero glucofisiológico, con las cantidades antes mencionadas del fármaco o agente químico y una cantidad pequeña (1.000 unidades) de heparina a los efectos de evitar la coagulación de la sangre dentro del catéter.

### DROGAS USADAS EN LA INFUSION INTRAARTERIAL

5 F. U.	5 Fluorouracil (Roche)
M. T. X.	Metotrexate (Lederle)
M. B. II.	Metil-Benzil-Hidrazina (N tulan Roche)

### DURACION DE LAS INFUSIONES

Teniendo en cuenta que cuanto más prolongado sea el tiempo de infusión intraarterial mayor podrá ser el efecto, nosotros

pretendemos hacer en forma prolongada nuestras infusiones. Así, por ejemplo, hemos mantenido entre 3 y 15 días el tiempo de infusión.

Watkins y col. (9) usan un infusor pequeño para pacientes ambulatorios y en esta forma se logra mantener la infusión por varios meses.

#### EFECTOS OBSERVADOS

Beneficiosos	Perjudiciales
Disminución del tamaño del tumor.	Aplasia medular.
Necrosis del tumor.	Hemorragias.
Disminuye la fetidez.	Ulceración de mucosas.
Disminuye la infiltración peritumoral.	Diarreas.
Desaparición del dolor.	Obstrucción del catéter.
Mejoría del estado general.	Infecciones.
	Retardo de la cicatrización.
	Leucopenia.
	Submaxilitis.
	Escara glútea.
	Edema de la zona infundida.
	Paresia facial.

#### EFECTOS OBSERVADOS

Hemos observado efectos beneficiosos y hemos tenido accidentes.

Los efectos beneficiosos han sido, en primer lugar, la calma del dolor en los tumores infiltrantes. La inmensa mayoría de nuestros pacientes han presentado calma del dolor. Esa calma ha sido transitoria en algunos casos y puede ser definitiva en algunos otros.

En segundo lugar, hemos observado disminución del tamaño del tumor.

En tercer lugar, hemos observado cicatrización de lesiones y hemos observado también limpieza de la región, es decir, que una lesión necrótica, con un altísimo grado de fetidez, se transforma en el curso de unos días en una ulceración limpia, roja, granulante y no fétida (7).

Esta terapéutica se ha mostrado entonces eficaz como paliativa. Pasado un lapso variable para cada enfermo hemos vuelto a observar la reactivación del tumor y en algunos casos hemos realizado una segunda infusión, la cual ha resultado tan

eficaz como la primera. Es decir, que de acuerdo a nuestra corta experiencia, parece que el efecto de la droga no se agotase y en la segunda vez podría ser tan eficaz como en la primera.

## RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se considera a la infusión intraarterial de sustancias químicas antineoplásicas como un procedimiento que favorece la concentración de las drogas en la zona del tumor y por ende tendrá mayor acción a dosis menores.

Este procedimiento fue usado exclusivamente en aquellos pacientes en que los recursos terapéuticos convencionales ya habían sido agotados.

Se usó fundamentalmente en los cánceres de cuello y cabeza, en virtud de estar estas regiones anatómicas irrigadas por una arteria principal, la carótida externa, la que aporta la mayor parte del caudal sanguíneo.

También se usó este procedimiento en tumores secundarios del hígado y en tumores infiltrantes de la pelvis.

Se describe en el texto la técnica de la infusión intraarterial en las diversas circunstancias y posteriormente se analizan los resultados observados, ya sean beneficiosos o perjudiciales. El tiempo transcurrido desde la iniciación de esta terapéutica y el reducido número de nuestros casos, no nos permiten sacar conclusiones definitivas.

Creemos que el hallazgo de nuevas drogas antineoplásicas podrá hacer más eficaz este procedimiento.

## BIBLIOGRAFIA

1. CAPPELLANO, R.—Comunicación personal.
2. GIBERT, P. y PEREZ FERNANDEZ, E.—Quimioterapia regional pelviana aplicada al tratamiento del recto inoperable. "3er. Congreso Internacional de Proctología", Vol. II, pág. 814. Editorial García Morales-Mereant S. A., Montevideo, 1963.
3. KHAZEI, A.; WATKINS, E. y SULLIVAN, R. D.—Cateterismo de arteria hepática para quimioterapia mediante inyección prolongada en caso de cáncer hepático. "Clínicas Quirúrgicas de Norte América", pág. 763, junio 1964.
4. KLOPP, C. T.; ALFRED, T. C.; BATEMAN, J.; BARRY, J. N. and WINSHIP, T.—Fractionated Intra-arterial Cancer Chemotherapy with Methyl bis Amine Hydrochloride. "Ann. Surg.", 132: 11: 1950.

5. LIGUORI, V. R.; GIGLIO, J. J.; MILLER, E. and SULLIVAN, R. D.—  
Effects of different doses schedule of amthopterin on serum and  
tissue concentration and urinary excretion patterns. "Clin. Pharmacol.  
Therap.", 3: 34; 1962.
6. PRIARIO, J. C. y KASDORF, H.—Consideraciones sobre la quimioterapia  
de acción antitumoral. "Rev. Urug. de Cirug." (en prensa).
7. PRIARIO, J. C.; IRIONDO, L. y KASDORF, H. Quimioterapia regional  
intraarterial en el cáncer avanzado. "Rev. Urug. de Cirug." (en  
prensa).
8. SULLIVAN, R. D.; MILLER, E. and SYKES, M. P. Antimetabolite-  
Metabolite combination cancer chemotherapy, effect of intra-arterial  
Methotrexate-intramuscular citrovorum factor therapy in human can-  
cer. "Cancer", 12: 1267; 1959.
9. WATKINS, E. (Jr.). Chronometric Infusor. An apparatus for protected  
ambulatory infusion therapy. "New England J. Med.", 269: 850; 1963.
10. WATKINS, E. (Jr.) and SULLIVAN, R. D. Cancer Chemotherapy by  
prolonged arterial infusion. "Surg. Gynec. and Obst.", 118: 3; 1964.