

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

¿Es la vía de administración intraductal una alternativa para el tratamiento del cáncer de mama?

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Septiembre 2025

Alumno: SOUKAINA LAHFIDI

Tutor: SANCHEZ DENGRA, BARBARA

Modalidad: Revisión bibliográfica

Curso:2024-2025

AGRADECIMIENTOS

Quiero empezar agradeciendo a **mis padres**, que siempre han estado dispuestos a escucharme, aguantándome y a dedicarme su tiempo. Gracias a ellos, me encuentro donde estoy ahora.

En segundo lugar, quiero agradecer a mi tutora **SANCHEZ DENGRA, BARBARA**, quien estuvo siempre presente durante todo el proceso. Su orientación y guía fueron esenciales para el éxito de este trabajo.



ÍNDICE

RESUMEN.....	5
1. INTRODUCCIÓN.....	6
1.1. Cáncer de mama: definición y causas.....	6
1.2. Tipos y subtipos de cáncer de mama.....	7
1.3. Epidemiología.....	7
1.4. Limitaciones de los tratamientos actuales.....	8
1.5. Administración intraductal y nanomedicina.....	9
2. OBJETIVOS.....	10
3. MATERIALES Y METODOS.....	11
4. RESULTADOS.....	14
5. DISCUSIÓN.....	22
6. CONCLUSIONES:	35
7. BIBLIOGRAFÍA.....	36
8. ANEXO.....	38

ABREVIATURAS

- BRCA1: *Breastcancer 1 (Cáncer de mama 1), gen supresor de tumores humano*
- BRCA2: *Breastcancer2 (Cáncer de mama 2), gen supresor de tumores humano*
- CDIS: *Tratamiento del carcinoma ductal in situ*
- HER2: *(Human Epidermal growth factor Receptor 2), Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano*
- IC50: *Concentración Inhibitoria Media*
- Micro-CT: *microtomografía computarizada*
- NLC: *(Nanostructured Lipid Carriers), nanopartículas lipídicas estructuradas*
- NTC: *Nanotubos de carbono*
- pNIPAM: *Poli(N-isopropilacrilamida), un polímero termo sensible*
- PICO: *Population-Intervention-Comparison-Outcome (método para formular preguntas de investigación o búsqueda de información)*
- PLGA: *poly(lactic-co-glycolicacid), ácido poli(láctico-co-glicólico), es un polímero biocompatible y biodegradable*
- RE: *receptores hormonales de estrógeno*
- RP: *receptores hormonales de progesterona*

RESUMEN

El cáncer de mama continúa siendo una de las principales causas de mortalidad en mujeres, y aunque los tratamientos actuales han mejorado el pronóstico, siguen presentando importantes efectos secundarios que afectan la calidad de vida de las pacientes. En este contexto, surge la necesidad de explorar vías terapéuticas más precisas, eficaces y menos invasivas.

Este trabajo se centra en la administración intraductal, una técnica que consiste en aplicar el tratamiento directamente en los conductos mamarios, lugar donde habitualmente se inicia el tumor. Esta vía, aún en fase experimental, ha demostrado ser prometedora al permitir una acción localizada, evitando la exposición sistémica y reduciendo significativamente los efectos adversos.

A través de la revisión de ocho estudios preclínicos recientes, se analizan diferentes formulaciones basadas en nanotecnología - como nanopartículas termosensibles, nanoemulsiones, geles *in situ* o profármacos de liberación lenta - que han mostrado mejoras en la eficacia antitumoral, una mayor retención en el tejido mamario y un perfil de seguridad más favorable. Además, algunos sistemas han demostrado capacidad para liberar el fármaco de forma controlada en respuesta al entorno tumoral.

Los resultados revisados apuntan a que la combinación de administración intraductal con tecnologías avanzadas de liberación de fármacos podría representar una estrategia terapéutica más personalizada y menos agresiva para tratar el cáncer de mama, en especial en etapas tempranas como el carcinoma ductal *in situ*.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de mama – Vía intraductal – Nanotecnología – Tratamiento dirigido – Efectos secundarios.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Cáncer de mama: definición y causas

El cáncer de mama es una enfermedad caracterizada por el crecimiento descontrolado de células en el tejido mamario. Generalmente, este proceso se origina en las células epiteliales de los conductos galactóforos o de los lóbulos, y puede evolucionar desde una lesión localizada hasta una forma invasiva que se disemina a otros órganos. La figura 1 muestra la anatomía de la mama femenina.

Como ocurre en otros tipos de cáncer, el desarrollo del cáncer de mama implica una serie de mutaciones genéticas acumuladas que alteran la regulación normal del ciclo celular, lo que conduce a la proliferación desordenada de células ya diferenciadas. Entre los factores que contribuyen a esta transformación se encuentran los carcinógenos físicos (radiaciones), químicos (como el tabaco) y biológicos (virus o bacterias), además de predisposiciones genéticas como las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2, que aumentan significativamente el riesgo de desarrollar esta enfermedad ⁽¹⁾.

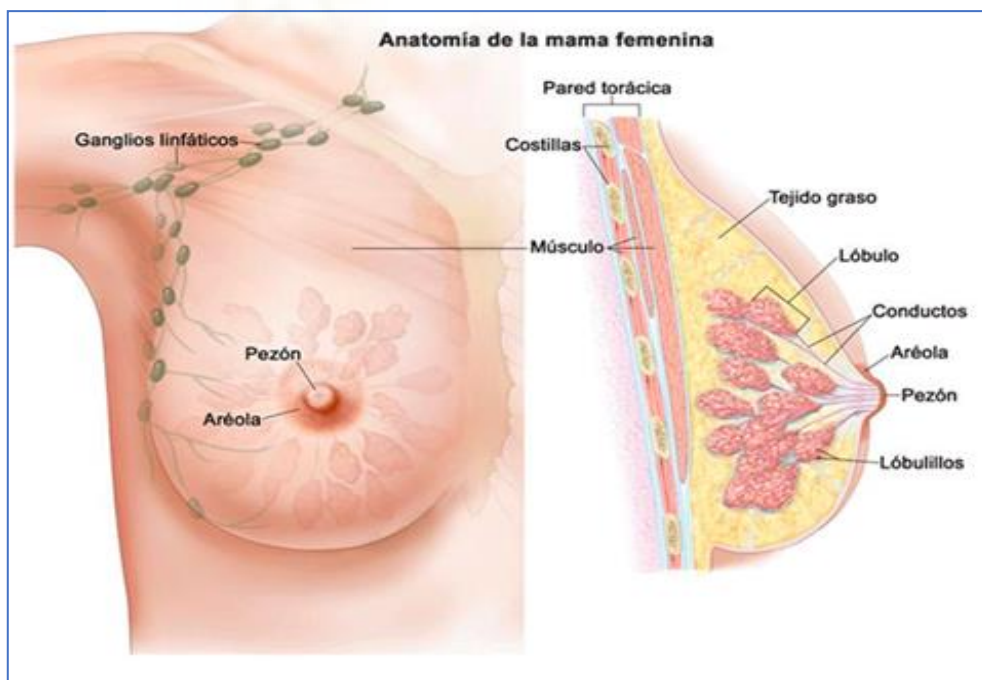


Figura 1. Anatomía de la mama femenina ⁽¹⁾.

1.2. Tipos y subtipos de cáncer de mama

El cáncer de mama no es una enfermedad única, sino que engloba una variedad de subtipos que se diferencian por su origen celular, comportamiento clínico y respuesta al tratamiento. Los más comunes, según su origen celular, son el carcinoma ductal, que se desarrolla en los conductos por donde circula la leche, y el carcinoma lobular, que se origina en los lóbulos encargados de la producción láctea. Además, existen formas menos frecuentes como el cáncer inflamatorio de mama y la enfermedad de Paget del pezón.

Desde el punto de vista molecular, se identifican principalmente tres subtipos que permiten orientar el tratamiento de forma personalizada: los tumores positivos para receptores hormonales (RE: receptores hormonales de estrógenos y RP: receptores hormonales de progesterona), los HER2 positivos y los triples negativos. Los primeros responden a tratamientos hormonales, mientras que los HER2 positivos pueden ser tratados con terapias dirigidas a esta proteína. Por otro lado, los tumores triple negativos, que no expresan ninguno de estos marcadores, suelen presentar un peor pronóstico y limitadas opciones terapéuticas. ⁽²⁾

1.3. Epidemiología del cáncer de mama

El cáncer de mama representa la neoplasia maligna más frecuente en mujeres a nivel mundial, con una incidencia estimada de 2,3 millones de nuevos casos en 2020 según la Organización Mundial de la Salud. En España, este tipo de cáncer ocupa el primer lugar en incidencia entre las mujeres, suponiendo aproximadamente el 30% de todos los casos oncológicos femeninos. La edad es uno de los principales factores de riesgo, con un aumento significativo en la incidencia a partir de los 45 años y un pico entre los 50 y 69 años. Aunque su aparición en hombres es poco común, también se registran casos, representando alrededor del 1% del total. ⁽³⁾

La mortalidad, aunque elevada, ha disminuido en los últimos años gracias al diagnóstico precoz y al avance de los tratamientos. No obstante, la enfermedad sigue siendo la principal causa de muerte oncológica en mujeres, debido sobre todo a la aparición de metástasis.

1.4. Limitaciones de los tratamientos actuales

A lo largo de las últimas décadas, el abordaje terapéutico del cáncer de mama ha evolucionado notablemente, combinando cirugía, quimioterapia, radioterapia y terapias hormonales o dirigidas según el perfil del tumor.

La siguiente tabla (tabla 1) muestra un resumen de las principales líneas de tratamiento actuales.

Tabla 1. Principales líneas de tratamiento frente al cáncer de mama ⁽¹⁵⁾

Tipo de tratamiento	Descripción	Ventajas	Limitaciones
Cirugía	Extirpación del tumor (mastectomía o tumorectomía).	Elimina gran parte del tumor, diagnóstico preciso.	No evita recurrencias si hay metástasis. Riesgo de efectos estéticos y emocionales.
Radioterapia	Uso de radiación para destruir células tumorales.	Eficaz localmente tras cirugía. Reduce recidivas.	Puede dañar tejidos sanos cercanos (piel, pulmones, corazón). Fatiga.
Quimioterapia	Uso sistémico de medicamentos citotóxicos.	Útil en enfermedad localmente avanzada o metastásica.	Efectos adversos sistémicos: náuseas, caída de cabello, inmunosupresión.
Terapia hormonal	Bloqueo del efecto de estrógenos en tumores RE+/RP+.	Tratamiento dirigido, útil en prevención de recurrencias.	Ineficaz en tumores hormono-negativos. Posibles efectos como menopausia precoz.
Terapia dirigida (anti-HER2)	Fármacos que atacan específicamente células con HER2+.	Alta eficacia en tumores HER2+. Menos toxicidad que quimio.	Solo útil en HER2+. Puede desarrollar resistencia. Costosa.

Sin embargo, muchos de estos tratamientos se aplican de forma sistémica, lo que conlleva importantes efectos adversos sobre tejidos sanos. Esta toxicidad limita la dosis de fármacos administrada y, en algunos casos, no logra evitar la recidiva del tumor. Asimismo, la resistencia a los fármacos, la heterogeneidad tumoral y la presencia de células tumorales residuales representan retos constantes en la lucha contra esta enfermedad. ⁽⁴⁾

Por ello, la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas más selectivas y con menor impacto sistémico se ha convertido en una prioridad en el ámbito de la oncología mamaria. Entre ellas, la administración intraductal ha surgido como una técnica prometedora al permitir una intervención localizada directamente en la estructura donde se originan la mayoría de los tumores: el sistema ductal.

1.5. Administración intraductal y nanomedicina como abordaje innovador

La administración intraductal consiste en la introducción de agentes terapéuticos directamente en los conductos mamarios mediante una cánula fina que se inserta por el pezón. Esta técnica, que aún se encuentra en fases de investigación, permite alcanzar altas concentraciones del fármaco en el tejido diana, minimizando la exposición sistémica y, por ende, los efectos adversos. Además de su potencial como tratamiento local en fases tempranas, se está investigando su uso en contextos preventivos, especialmente en mujeres con alto riesgo genético de desarrollar cáncer de mama.

Este enfoque cobra aún más relevancia al combinarse con las herramientas que ofrece la nanomedicina. Gracias al desarrollo de nanopartículas, dendrímeros, liposomas y otras nanoestructuras, es posible encapsular los principios activos y controlar su liberación de forma precisa y eficiente en el microambiente tumoral. Esto no solo mejora la biodisponibilidad del fármaco, sino que permite una liberación dirigida y controlada, lo cual podría revolucionar el tratamiento del cáncer de mama tal y como lo conocemos actualmente. ⁽⁵⁾

2. OBJETIVOS

El presente trabajo tiene como objetivo principal analizar la literatura científica disponible sobre la administración intraductal como estrategia terapéutica emergente en el tratamiento del cáncer de mama, haciendo especial énfasis en su integración con tecnologías de nanomedicina. Para ello, se han definido los siguientes objetivos específicos:

- Evaluar los beneficios potenciales de esta vía de administración frente a los tratamientos convencionales, así como identificar los retos y perspectivas futuras en su aplicación clínica.
- Comprobar si la evidencia científica actual respalda el uso de formulaciones nanotecnológicas administradas por vía intraductal, destacando su impacto en la eficacia terapéutica, la reducción de efectos adversos y el papel que podrían desempeñar en la medicina personalizada del cáncer de mama.



3. MATERIALES Y METODOS

En esta revisión bibliográfica, se utilizaron las siguientes bases de datos: Medline (con el buscador científico PubMed) y Web of Science. Se utilizó la estrategia PICO: la población diana fueron mujeres con cáncer de mama, la intervención correspondió a la administración intraductal de fármacos y el resultado se centró en la efectividad de los sistemas de liberación de fármacos aplicados por esta vía. La tabla 2 muestra los descriptores empleados en la búsqueda:

Tabla 2. Descriptores empleados en la búsqueda de esta revisión de acuerdo con la estrategia PICO.

Elemento PICO	Descriptor utilizado
P (Población)	BreastNeoplasms
I (Intervención)	Intraductal administration
O (Resultado)	Drug DeliverySystems

Los criterios de inclusión fueron: investigaciones publicadas en los últimos cinco años, disponibles en español o inglés.

Por otra parte, se excluyeron los artículos no originales (revisiones sistemáticas y bibliográficas), para obtener resultados de las investigaciones más recientes, además, se excluyeron las duplicidades entre bases de datos.

La figura 2 muestra el diagrama de flujo de la búsqueda. Finalmente, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión y descartar aquellos artículos a los que la Universidad Miguel Hernández no tenía acceso, se incluyeron 8 artículos en este trabajo.

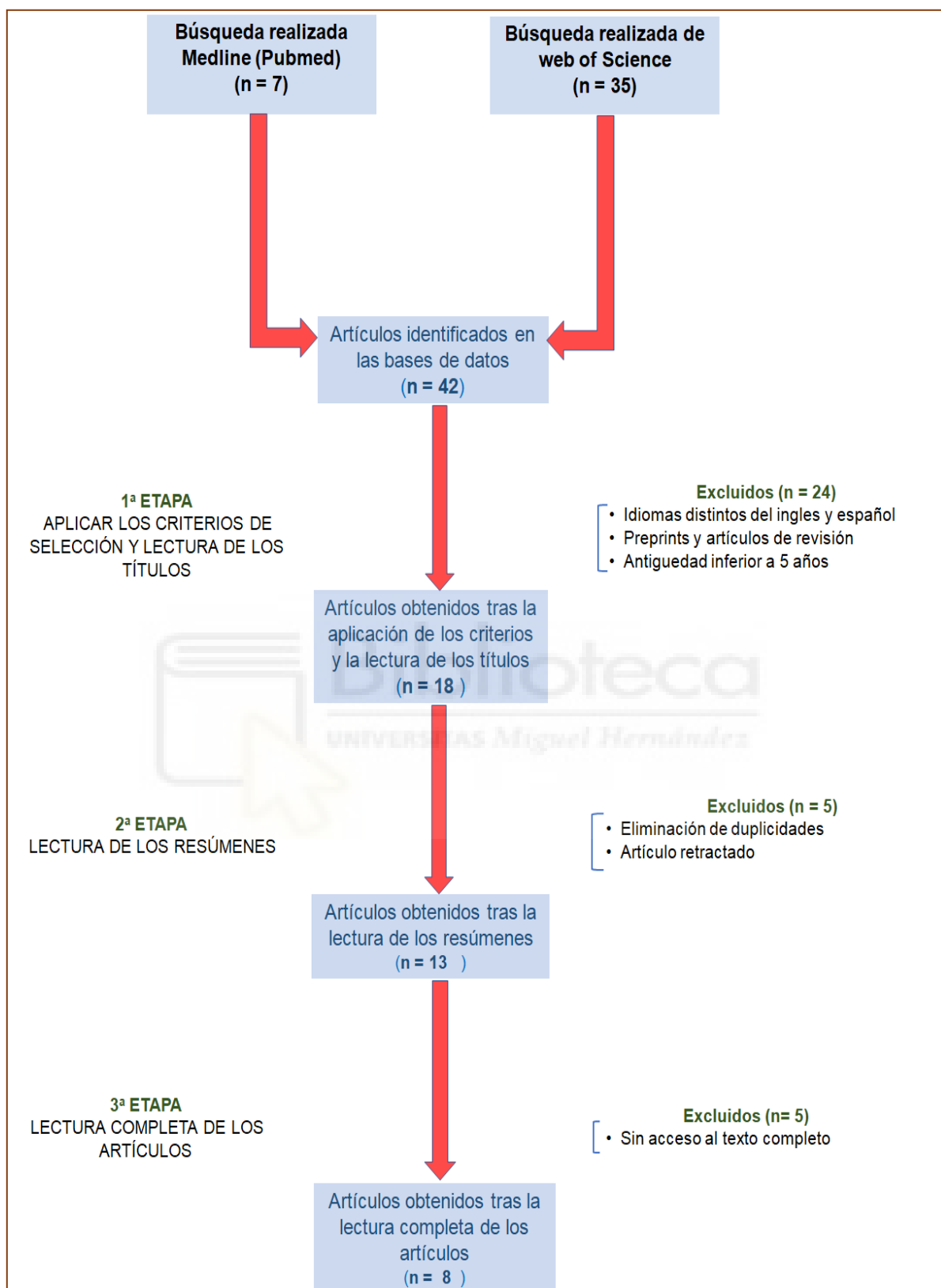


Figura 2. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda y selección de artículos de esta revisión.

Para extraer la información de los artículos se realizó una tabla comparativa con los siguientes apartados:

- Título del artículo.
- Tipo de estudio: Clínico o preclínico, según si había sido realizado en humanos o no.
- Año de publicación.
- Fármaco empleado.
- Sistema de liberación estudiado.
- Ensayos llevados a cabo.
- Resultados más relevantes.

Posteriormente, para evaluar la calidad de los artículos que emplean modelos animales - que son 7 de los 8 artículos incluidos en esta revisión - se utiliza la guía ARRIVE 2.0 (anexo), que está compuesta por 21 ítems que cubren distintos aspectos del estudio: desde el título y el resumen, hasta los métodos, el uso de animales, los procedimientos experimentales, los resultados, la discusión y la declaración de financiación o conflictos de interés. Cada ítem se califica con 1 punto si se cumple completamente, 0,5 si se cumple de forma parcial y 0 si no se cumple o no está informado. En los casos que incluyen subapartados, se calcula la media entre ellos. La puntuación total máxima es de 21 que, finalmente, se recalculó para tener una nota sobre 10. Este sistema permite valorar de forma sistemática la calidad con la que se reporta la investigación y facilita la comparación entre distintos trabajos. Cabe señalar que el artículo número 2, de Passos *et al.* (2023), el único que no empleó modelos animales, utilizó estudios *in vitro* y cultivos en esferoides celulares para evaluar sus formulaciones.

Por último, tras obtener dicha tabla resumen y la evaluación de la calidad, los artículos se agruparon en función de la molécula encapsulada en el sistema de liberación para realizar la discusión.

4. RESULTADOS

Son 8 los artículos incluidos en esta revisión. La tabla 3 muestra un resumen de estos artículos y permite comparar de forma rápida la metodología y resultados obtenidos en cada uno de ellos. Puede apreciarse que todos los artículos son estudios preclínicos (no se han llevado a cabo en humanos) y en 7 de los 8, se realizan estudios con animales.

Respecto a la evaluación de la calidad recogida en la tabla 4, se aprecia que la nota media obtenida por los artículos es 6.77 ± 0.57 , con lo que podemos valorarlos como artículos de calidad media. El artículo con la nota más alta obtiene una puntuación de 7.44 sobre 10, mientras que el artículo con la nota más baja tiene una puntuación de 5.74 sobre 10. Así que, no hay ningún artículo que no pase la evaluación de calidad.

Cabe destacar que, los ítems más incumplidos son los ítems 19 (registro del protocolo) y 20 (acceso a los datos) que no están presentes en ningún artículo, esto reflejaría, por un lado, una falta de planificación por parte de los investigadores al no declarar que el protocolo del estudio se haya preparado de antemano y se haya registrado y, por otro, una falta de transparencia al no poder accederse a todos los datos del estudio (sólo a las tablas y figuras incluidas en los artículos).

Finalmente, algunos ítems de la guía ARRIVE no se aplicaban en ciertos artículos revisados. Esto se debe a que no todos los estudios incluían fases experimentales completas que permitieran evaluar aspectos como la asignación aleatoria, el cegamiento o el análisis estadístico detallado. En estos casos, se ha indicado con una raya (–) para reflejar que esa parte no era relevante en el diseño del estudio. Esta decisión se tomó para mantener una evaluación justa y coherente con la naturaleza de cada trabajo.

Tabla 3. Tabla resumen de los artículos incluidos en esta revisión.

N°	Título	Tipo de estudio (clínico o preclínico)	Año	Fármaco	Sistema de liberación	Ensayos llevados a cabo	Resultados más relevantes	Referencia
1	Thermosensitive Polymeric Nanoparticles for Drug Co-Encapsulation and Breast Cancer Treatment(1)	Preclínico	Febrero 2024	Pipltartina	Este estudio desarrolló un sistema de liberación basado en nanopartículas de poli(N-isopropil acrilamida, pNIPAM) funcionalizadas con el péptido de unión al colágeno SILY, diseñado para administrar pipltartina y YARA de forma dirigida al tejido mamario mediante administración intraductal, logrando liberación controlada y retención localizada	Liberación del fármaco: Evaluación del diámetro de las nanopartículas, potencial zeta, capacidad de carga y perfil de liberación. Ensayos en células: Pruebas de citotoxicidad en cultivos 2D y esferoides 3D de células tumorales. Ensayos en animales: Evaluación de la eficacia en un modelo de carcinogénesis química en ratas hembra Sprague-Dawley.	El sistema de nanopartículas pNIPAM, funcionalizado con el péptido SILY, permitió una administración dirigida de pipltartina y YARA, un inhibidor específico de la quinasa MAPKAP 2. Este sistema redujo la IC50 de pipltartina hasta 15 veces con YARA, disminuyó la incidencia tumoral 5,2 veces y logró una alta concentración de pipltartina en el tejido mamario tratado, con baja exposición sistémica. Esto demuestra una liberación eficaz y localizada en el sitio tumoral.	(7)
2	Collagen-Binding Nanoparticles for Paclitaxel Encapsulation and Breast Cancer Treatment(2)	Preclínico	Noviembre 2023	Paclitaxel	Nanotransportador híbrido para la administración local de fármacos en el tratamiento del cáncer de mama. El sistema consiste en nanopartículas formadas por transportadores lipídicos nanoestructurados (NLC) que contienen paclitaxel, encapsulados en una capa de poli (N-	Se evaluó la liberación de paclitaxel desde nanopartículas (NLC, pNIPAM e híbridas) y su degradación en condiciones de pH ácido (3,5) y fisiológico (7,4), ya que un ambiente ligeramente ácido es el que mejor simula el ambiente tumoral. La capacidad de las	Liberación prolongada: Las nanopartículas híbridas lograron liberar el paclitaxel de manera sostenida durante 120 horas, lo cual sugiere que este sistema podría reducir la frecuencia de administración del fármaco. Alta citotoxicidad: Las nanopartículas mostraron una citotoxicidad hasta 3,7 veces mayor en células tumorales cultivadas en 2D y 1,8 veces	(8)

					isopropilacrilamida) (pNIPAM) y funcionalizados con el péptido SILY, que se une al colágeno tipo I, sobreexpresado en tumores mamarios.	partículas funcionalizadas para unirse al colágeno se estudió en placas cubiertas de colágeno y en dos líneas celulares de cáncer de mama productoras de colágeno (MCF-7 y T-47D). Además, en estas dos líneas celulares se evaluó la capacidad para internalizar las partículas. Se estudió la citotoxicidad de las partículas con un ensayo MTT en las líneas tumorales (MCF-7 y T-47D) y en una línea no tumoral (MCF-10A).	mayor en esferoides 3D, en comparación con nanopartículas no modificadas, lo que destaca su eficacia en la eliminación de células cancerosas. Mejor afinidad por el colágeno: Las nanopartículas funcionalizadas con el péptido SILY se unieron eficazmente al colágeno tipo I, presente en el microambiente tumoral, mejorando la retención local de las nanopartículas en el tumor y aumentando su selectividad hacia las células malignas. Mayor seguridad: En modelos de cocultivo, el sistema híbrido aumentó la viabilidad de las células no tumorales hasta 1,59 veces, lo que indica una menor toxicidad para el tejido sano, sugiriendo que el tratamiento es más seguro en comparación con otras opciones.	
3	Nanostructure d lipid carriers loaded into in situ gels for breast cancer local treatment(3)	Preclínico	Noviembre 2023	Paclitaxel y 5-Fluorouracilo	Este estudio desarrolló un sistema de liberación basado en portadores lipídicos nanoestructurados (NLC) y geles termosensibles para la administración intraductal de paclitaxel y 5-fluorouracilo en el	Se ha estudiado la citotoxicidad de las formulaciones en cultivos celulares 2D y 3D (esferoides). Se ha valorado la liberación <i>in vitro</i>.	Los NLC, cargados con paclitaxel y 5-fluorouracilo , mostraron mayor citotoxicidad en líneas celulares de cáncer de mama, especialmente cuando contenían, como lípido, tributirina , reduciendo entre 2 y 7 veces la IC50 en células cancerosas en comparación con NLC de	(9)

					tratamiento del cáncer de mama.	Además, se han utilizado ratas Wistar para evaluar la retención en el tejido mamario tras la administración intraductal.	tricaprilina. En esferoides, la citotoxicidad también aumentó entre 3,2 y 6,2 veces. Además, su incorporación en un gel termosensible de poloxámero mejoró la retención y liberación prolongada de los fármacos en el tejido mamario, ofreciendo una estrategia prometedora para tratamientos localizados y eficaces.	
4	Hyaluronic acid nanoemulsions improve piplartine cytotoxicity in 2D and 3D breast cancer models and reduce tumor development after intraductal administration (4)	Preclínico	Agosto 2022	Piplartina	Se prepararon nanoemulsiones modificadas con quitosano o ácido hialurónico como estrategia innovadora para la administración intraductal de piplartina..	Se desarrollaron nanoemulsiones modificadas con quitosano (NE-Q) y ácido hialurónico (NE-HA) cargadas con piplartina. Se evaluaron en modelos in vitro 2D (células T-47D y MCF-7) y 3D (esferoides cancerosos) para estudiar citotoxicidad y captación celular mediante tinción fluorescente. En modelos in vivo, se realizaron ensayos en ratas con carcinogénesis mamaria inducida químicamente por 1-metil-1-nitrosourea, administrando intraductalmente las NEs.	El estudio demostró que la piplartina encapsulada en nanoemulsiones modificadas con quitosano (NE-Q) o ácido hialurónico (NE-HA) mejoró la citotoxicidad en modelos in vitro (reducción de IC50 en células y esferoides) y permitió una mejor penetración celular . Además, en un modelo in vivo de cáncer de mama inducido, la administración intraductal de NE-HA cargado con piplartina inhibió el crecimiento tumoral y redujo alteraciones histológicas , sugiriendo un enfoque prometedor para el tratamiento localizado del cáncer de mama.	(10)
5	Intraductal Delivery and	Preclínico	Abril	Solución ablativa de etanol. Óxido	Se utilizó una solución ablativa de etanol 70% con	Las soluciones de etanol con un agente de contraste	La inyección intraductal de etanol al 70% con tantalio en ratones	(11)

	X-ray Visualization of Ethanol-Based Ablative Solution for Prevention and Local Treatment of Breast Cancer in Mouse Models(5)		2022	de tantalio para estudiar la distribución intraductal de la solución.	nanopartículas de óxido de tantalio, para poder su visualización mediante microtomografía computarizada (micro-CT) /fluoroscopia.	a base de tantalio fueron administradas en un modelos de ratón (FVB y NSG) y se observó su distribución por microtomografía computarizada /fluoroscopia.	FVB y NSG llena eficazmente el árbol ductal, lo cual se verificó por micro-CT en tiempo real y se confirmó ex vivo mediante tinción y microscopía.	
6	Breast intraductal nanoformulations for treating ductal carcinoma in situ II: Dose de-escalation using a slow releasing/slow bioconverting prodrug strategy(6)	Preclínico	Enero 2022	Fármacos 1-Ciclopirox (CPX) Profármacos(CPD) 1-CPD2 (R = metilo) 2-CPD3 (R = t-butilo) 3-CPD4 (R = fenilo) 4-Combinación CPD4 NS Y NP	Nanosuspensiones (NS) y nanopartículas (NP) con profármacos de liberación lenta	Se sintetizaron profármacos de Ciclopirox (CPDs) y se formularon en nanosuspensiones (NSs) y nanopartículas (NPs) de PLGA. Se evaluó la liberación de los CPDs y se administraron intraductalmente en ratas Fischer 344 con CDIS inducido. Las formulaciones estudiadas incluyeron CPX NS, CPD4 NS y una mezcla de CPD4 NS y NPs, comparándose con controles no tratados y CPX de liberación inmediata. También se midió la persistencia del fármaco en tejido mamario a las 6 y 48	La administración intraductal de CPX en nanoformulaciones de liberación lenta mostró una eficacia antitumoral significativa y una mayor persistencia en el tejido mamario, especialmente con el profármaco CPD4. Esta formulación permitió reducir la dosis en cinco veces sin comprometer la efectividad, mostrando una fuerte correlación entre la retención del fármaco y su eficacia.	(12)

						horas.		
7	Breast intraductal nanoformulations for treating ductal carcinoma in situ I: Exploring metal-ion complexation to slow cyclopirox release, enhance mammary persistence and efficacy(7)	Preclínico	Julio 2020	Ciclopirox(CPX) y el complejo CPX-Zn	El estudio utiliza un sistema de liberación controlada a nanoescala para administrar ciclopirox (CPX) y CPX acompañado con Zn en el tratamiento del carcinoma ductal in situ (CDIS). Se probaron nanosuspensiones y nanopartículas de PLGA para ralentizar la liberación y prolongar la persistencia del fármaco en el tejido mamario.	Se estudió la liberación y se caracterizaron las nanosuspensiones y nanopartículas <i>in vitro</i> . Posteriormente, se utilizó un modelo de carcinoma ductal in situ (CDIS) en ratas para evaluar la acumulación en la mama y la eficacia de las distintas formulaciones de ciclopirox (CPX) y su complejo con zinc (CPX-Zn). Las ratas fueron tratadas con nanosuspensiones y nanopartículas de liberación controlada.	El complejo CPX-Zn se sintetizó y caracterizó con éxito. La liberación de CPX fue más lenta desde la NS CPX-Zn y se redujo aún más al incorporar CPX-Zn en nanopartículas de PLGA, siguiendo el orden: NS CPX < NS CPX-Zn << NP CPX-Zn . La persistencia en tejido mamario a las 6 h y 48 h también mostró este patrón, correlacionándose con una mayor eficacia terapéutica. Las nanopartículas NP CPX-Zn lograron prolongar la exposición mamaria y reducir la dosis requerida hasta 5 veces frente al CPX libre, manteniendo la misma efectividad en la inhibición tumoral. Estas formulaciones representan una opción prometedora para el tratamiento local del carcinoma ductal in situ (CDIS), mejorando la eficacia y reduciendo efectos secundarios.	(13)
8	Intraductal Drug Delivery to the Breast: Effect of Particle Size and Formulation on Breast	Preclínico	Febrero 2020	No se menciona el uso de un fármaco específico, sino que se emplearon nanopartículas ,	Se usaron micropartículas y nanopartículas de diferentes tamaños, encontrando que las micropartículas más grandes (1 µm) se retuvieron mejor en los	Se sintetizaron y caracterizaron las distintas formulaciones cargadas con el tinte Cy 5.5. Se estudió el proceso de liberación <i>in vitro</i> y la biodistribución <i>in vivo</i> (en	El estudio muestra que las micropartículas de mayor tamaño (1 µm) tuvieron una retención más prolongada que las nanopartículas más pequeñas. Las formulaciones de PLGA en gel y micropartículas se	(14)

	Duct and Lymph Node Retention(8)			micropartículas y un gel <i>in situ</i> de ácido poliláctico-co-ácido glicólico (PLGA) cargados con un tinte fluorescente (Cy 5.5) como sistemas de administración para estudiar la retención intraductal de formulaciones.	conductos mamarios y liberaron el tinte de manera prolongada, mientras que las nanopartículas se drenaron más rápido hacia los ganglios linfáticos. Estos hallazgos ayudan a diseñar formulaciones que mejoran la retención local y controlan la liberación de fármacos en el tejido mamario.	rata). Además, una vez terminado el ensayo de biodistribución se realizó un estudio histológico para valorar la toxicidad de las formulaciones.	mantuvieron en la mama hasta 4 días, mientras que las nanopartículas se retuvieron 2 días. El estudio mostró que el tamaño de las partículas y la formulación influyen en la retención, lo que sugiere un enfoque útil para el tratamiento localizado del cáncer de mama.	
--	----------------------------------	--	--	---	--	--	--	--

Tabla 4. Evaluación de la calidad de los artículos.

N	1		2		3			4		5	6		7		8		9				10		11	12		13	14	15	16			17		18	19	20	21		/21	/10		
	a	b	a	b	a	b	c	a	b		a	b	a	b	a	b	a	b	c	d	a	b		a	b				a	b	c	a	b			a	b					
1	0.5	1	1	0	-	-	-	-	-	-	1	0	1	0.5	1	0.5	1	0.5	0	0.5	1	0	1	1	0.5	1	0.5	0	-	-	-	1	0.5	0.5	0	-	1	1	9.75/17			
x	0.75		0.5		-			-		-	0.5		0.75		0.75		0.5				0.5		1	0.75		1	0.5	0	-			0.75		0.5	0	0	1	12.04	5.74			
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
x	-		-		-			-		-	-		-		-		-				-		-	-		-	-	-	-			-		-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	1	1	1	0	0	0	1	-	-	-	1	0.5	1	0	1	0.5	1	1	0.5	1	1	0	0.5	1	1	1	1	0.5	1	1	0	1	1	1	0	-	1	1	12.88/19			
x	1		0.5		0.33			-		-	0.75		0.5		0.75		0.88				0.5		0.5	1		1	1	0.5	0.67			1		1	0	0	1	14.24	6.78			
4	1	1	1	0	0.5	0	1	-	-	-	1	0.5	1	0	1	0.5	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	0	-	-	-	1	0.5	1	0	0	1	1	12.25/18			
x	1		0.5		0.5			-		-	0.75		0.5		0.75		1				0.5		1	1		1	1	1	0	-			0.75		1	0	0	1	14.29	6.81		
5	1	1	1	0	0	0	0.5	0.5	0	0	1	0	1	0.5	1	0.5	1	1	0.5	1	1	0	1	1	1	1	1	0.5	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	13.8/21			
x	1		0.5		0.17			0.25		0	0.5		0.75		0.75		0.88				0.5		1	1		1	1	0.5	1			1		1	0	0	1	13.80	6.57			
6	1	1	1	0	-	-	-	-	-	-	1	0	0.5	0	1	0.5	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	13.25/18			
x	1		0.5		-			-		-	0.5		0.25		0.75		0.75				0.5		1	1		1	1	1	1			1		1	0	0	1	15.46	7.36			
7	1	1	1	0	0	0	1	-	-	0	1	0	0.5	0	1	0.5	1	1	0.5	1	1	0	1	1	1	1	1	1	-	-	-	1	1	1	0	0	1	1	12.71/19			
x	1		0.5		0.33			-		0	0.5		0.25		0.75		0.88				0.5		1	1		1	1	1	-			1		1	0	0	1	14.05	6.69			
8	1	1	1	0	1	1	1	-	-	0	1	0.5	1	0	1	0.5	1	1	0.5	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	14.88/20			
x	1		0.5		1			-		0	0.75		0.5		0.75		0.88				0.5		1	1		1	1	1	1			1		1	0	0	1	15.62	7.44			
																															Nota media total					14.21	6.77					
																															Desviación estándar						0.57					

5. DISCUSIÓN

El estudio desarrollado por Dartora *et al.* en 2024 ⁽⁷⁾ tuvo como objetivo diseñar y evaluar una plataforma de liberación localizada para el tratamiento del carcinoma ductal *in situ* (DCIS), una forma no invasiva de cáncer de mama. Para ello, se utilizaron nanopartículas de poli N isopropilacrilamida (pNIPAM), un polímero termosensible, que fueron funcionalizadas con el péptido SILY (secuencia RRANAALKAGELYKSILYGSG), el cual tiene afinidad por el colágeno del microambiente tumoral. Estas nanopartículas fueron diseñadas para encapsular simultáneamente dos agentes terapéuticos: piplartina, un compuesto con propiedades citotóxicas, y YARA, un péptido inhibidor de la enzima MAPKAP Kinase 2, con el propósito de lograr un efecto sinérgico en la eliminación de células tumorales. F

Las nanopartículas fueron caracterizadas físicamente en cuanto a su tamaño, índice de polidispersidad, carga superficial (potencial zeta), eficiencia de encapsulación y perfil de liberación de fármacos a distintas temperaturas. La liberación de los compuestos se activaba térmicamente, aprovechando el colapso de la red polimérica de pNIPAM por encima de su temperatura crítica (~33 °C), lo que permite controlar la disponibilidad del fármaco en el sitio objetivo.

En los estudios *in vitro*, realizados en cultivos bidimensionales (2D) de células de cáncer de mama, se observó que las nanopartículas cargadas con piplartina redujeron el valor de IC₅₀ (concentración inhibitoria media) en aproximadamente 4,9 veces en comparación con el fármaco libre. Cuando se co-encapsuló YARA junto con piplartina, esta reducción fue aún más significativa, alcanzando una disminución de alrededor de 15 veces en el IC₅₀, lo que demuestra un claro efecto sinérgico entre ambos compuestos.

Además, en cultivos tridimensionales (esferas 3D), se observó un aumento significativo de la citotoxicidad, evidenciado por la reducción en el tamaño y la viabilidad de los esferoides tratados, como se muestra en la figura 3.

La parte central del estudio consistió en los ensayos *in vivo*, utilizando ratas Sprague–Dawley en un modelo de carcinogénesis química. Las nanopartículas fueron administradas directamente en los conductos mamarios mediante inyección intraductal, con el objetivo de proporcionar una liberación focalizada del tratamiento en el lugar exacto donde se desarrollan los tumores ductales. Esta estrategia permitió evaluar no solo la eficacia terapéutica sino también el perfil de distribución del fármaco. Los resultados obtenidos tras la administración intraductal fueron notables. Se observó una reducción de la incidencia tumoral de 5,2 veces en comparación con los grupos controles no tratados, lo cual demuestra una alta eficacia antitumoral mediante esta vía.

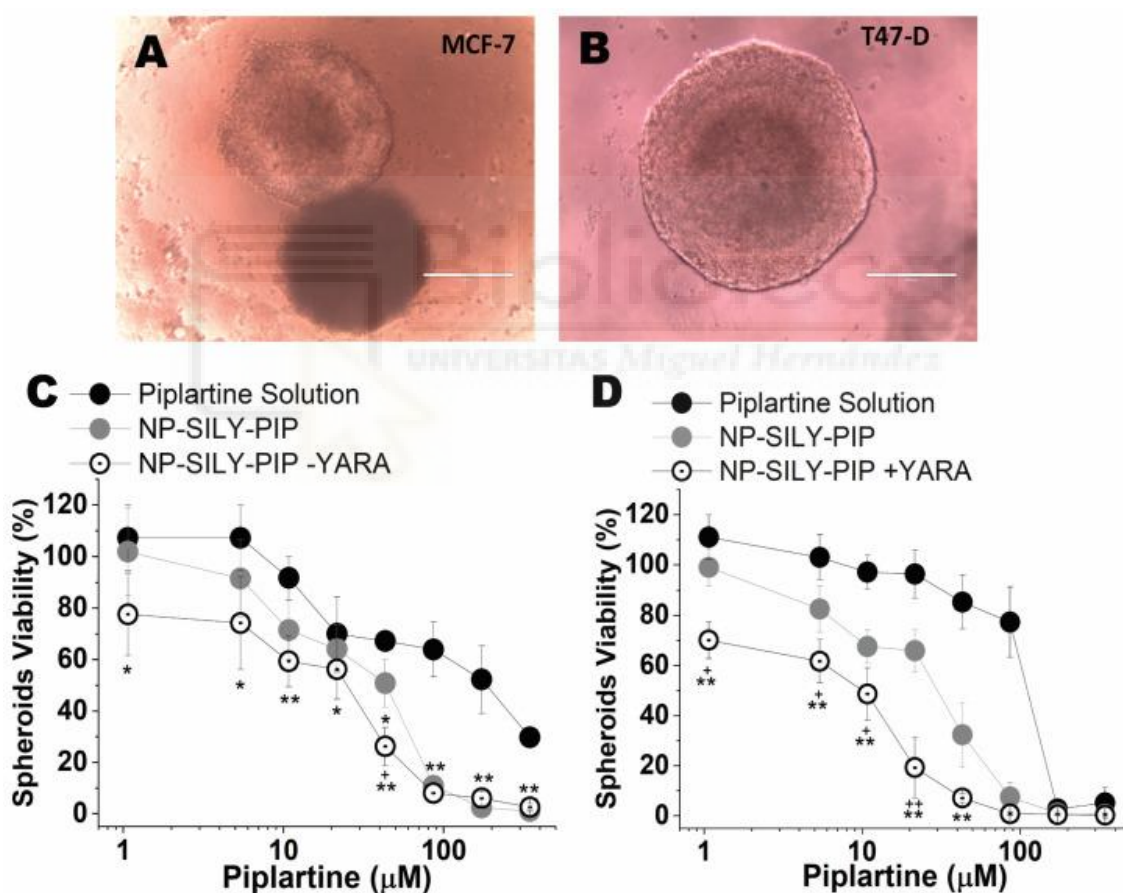


Figura 3. Esta figura demuestra el efecto de las nanopartículas termo-sensibles desarrolladas por Dartora et al. sobre la formación y viabilidad de esferoides de células de cáncer de mama MCF-7 y T47-D. Tras cinco días de cultivo, los esferoides tratados con nanopartículas que co-encapsulan piplartina (PIP) y el péptido YARA muestran una reducción significativa en tamaño, indicando un

efecto antiproliferativo. Además, la viabilidad celular se ve más comprometida con las formulaciones NP-SILY-PIP-YARA en comparación con PIP en solución, sugiriendo que la co-encapsulación potencia la eficacia del tratamiento. Estos hallazgos refuerzan el potencial terapéutico de esta estrategia en modelos tridimensionales que imitan mejor el entorno tumoral in vivo ⁽¹⁰⁾.

Además, los análisis de biodistribución revelaron que las concentraciones del fármaco en el tejido mamario fueron significativamente más altas que en el resto del organismo: la concentración de piplartina en las glándulas mamarias fue de $35,3 \pm 22,4 \mu\text{g/mL}$, mientras que en el plasma se detectó una concentración mucho menor, de apenas $0,7 \pm 0,05 \mu\text{g/mL}$, lo que indica una retención local altamente eficiente y una exposición sistémica mínima. Esta diferencia de más de 50 veces entre el sitio de acción y la circulación sistémica es crítica para reducir efectos secundarios y mejorar la seguridad del tratamiento.

En conjunto, los datos presentados en este artículo demuestran que la administración intraductal de nanopartículas termosensibles de pNIPAM funcionalizadas con SILY y co-encapsulando piplartina y YARA ofrece una estrategia terapéutica localizada, altamente eficaz y con mínima toxicidad sistémica para el tratamiento del carcinoma ductal *in situ*. La plataforma permite una entrega controlada por temperatura, una retención prolongada en el tejido mamario y una fuerte actividad antitumoral sin requerir administración sistémica. Esta aproximación representa un avance significativo en el desarrollo de tratamientos selectivos y menos invasivos para el cáncer de mama en etapas tempranas.

En el estudio de Passos, Lopes y Panitch de 2023 ⁽⁸⁾, se desarrolló una plataforma de nanopartículas híbridas diseñadas para el tratamiento localizado del cáncer de mama mediante la administración intraductal. Estas nanopartículas se construyeron a partir de un núcleo lipídico tipo *nanostructured lipid carrier* (NLC) recubierto con una capa externa de poly(N-isopropylacrylamide) (pNIPAM), un polímero termosensible. Además, fueron

funcionalizadas con el péptido SILY, el cual tiene alta afinidad por el colágeno tipo I, comúnmente sobre-expresado en el microambiente tumoral mamario. La formulación fue diseñada específicamente para encapsular el fármaco paclitaxel, ampliamente utilizado en quimioterapia, con el objetivo de lograr una liberación prolongada y dirigida del fármaco tras su administración directa dentro del sistema ductal.

El proceso de fabricación se realizó en dos etapas. Primero se formó el núcleo lipídico utilizando Compritol, tributyrin y fosfatidilcolina a través de una técnica de emulsificación a alta temperatura. Luego, el núcleo fue recubierto con pNIPAM a 60 °C para generar una capa externa polimérica termosensible.

Finalmente, las nanopartículas fueron funcionalizadas con el péptido SILY. La incorporación de esta capa incrementó el tamaño de las partículas en aproximadamente 140 nm, resultando en un sistema homogéneo en un 96 % después de su purificación. La eficiencia de encapsulación del paclitaxel fue alta, alcanzando un 76 %, y el sistema demostró una liberación sostenida del fármaco durante más de 120 horas. El sistema también fue sensible al pH ácido, lo que es beneficioso para liberar el fármaco en el entorno tumoral.

Para comprobar la especificidad de las nanopartículas funcionalizadas, se realizaron ensayos de unión al colágeno tipo I. Las partículas modificadas con SILY mostraron una alta afinidad por superficies recubiertas con colágeno, así como por colágeno producido por líneas celulares tumorales como MCF-7 y T-47D. Esta capacidad de unión aumentaba proporcionalmente al grado de funcionalización con SILY, lo que validó su potencial de dirección activa hacia el tejido tumoral mamario.

Los estudios de eficacia *in vitro* se realizaron en tres modelos distintos. En cultivos bidimensionales (2D), las nanopartículas híbridas con paclitaxel mostraron una citotoxicidad hasta 3,7 veces mayor que las nanopartículas compuestas únicamente de pNIPAM. En cultivos tridimensionales (esferas 3D), el aumento de citotoxicidad fue de 1,8 veces, reflejando una mejora también en modelos más complejos.

Además, se empleó un modelo de co-cultivo indirecto entre células tumorales y células epiteliales mamarias no tumorales. En este contexto, las nanopartículas funcionalizadas con SILY no solo mantuvieron su eficacia contra las células cancerosas, sino que también preservaron la viabilidad de las células no tumorales hasta 1,59 veces más que las formulaciones sin capa pNIPAM, lo que sugiere un perfil de selectividad terapéutica favorable. Aunque el estudio no incluyó ensayos animales, los autores diseñaron explícitamente las nanopartículas para su aplicación mediante administración intraductal. Esta estrategia se justifica ampliamente a lo largo del artículo, con énfasis en que el tamaño de las partículas, la afinidad por el colágeno, y la liberación controlada por temperatura y pH son propiedades ideales para maximizar la retención del fármaco dentro del sistema ductal mamario. La funcionalización con SILY permite que las partículas se adhieran al colágeno del tejido mamario, lo que evitaría su rápida eliminación y favorecería su permanencia prolongada en el sitio de acción. La combinación de alta carga de paclitaxel, liberación sostenida, sensibilidad ambiental y dirección activa al colágeno hace que esta formulación sea adecuada para aplicaciones en etapas tempranas del cáncer de mama, particularmente el carcinoma ductal *in situ*.

En el estudio de Passos et al. de 2023 ⁽⁹⁾, los autores desarrollaron sistemas de *nanostructured lipid carriers* (NLC) cargados con paclitaxel (PTX) y 5-fluorouracilo (5-FU), incorporados en geles *in situ* termosensibles para su aplicación en el tratamiento local del cáncer de mama mediante administración intraductal.

Los NLC se prepararon utilizando diferentes combinaciones de lípidos sólidos (Compritol o Precirol), lípidos líquidos (tributyrin o tricaprilyn) y surfactantes (Tween 80 o poloxámero 188). Estas combinaciones permitieron obtener formulaciones con tamaños de partícula que oscilaron entre 221,6 y 467,5 nm, dependiendo de la composición seleccionada y de la carga de fármacos. La elección del lípido sólido afectó la cantidad encapsulada de paclitaxel, siendo mayor con Compritol, mientras que el tipo de lípido no tuvo efecto sobre la cantidad de 5-FU encapsulado. El uso de tributyrin, en particular, mostró un efecto significativo sobre la citotoxicidad de los NLC, con una reducción de los

valores de IC_{50} entre 2,0 y 7,0 veces en comparación con las formulaciones que contenían tricaprylin, al ser evaluados en tres líneas celulares de cáncer de mama: MCF-7, T-47D y MDA-MB-231.

Además, los NLC se evaluaron en modelos tridimensionales de cultivo celular (esferas), donde los valores de IC_{50} fueron entre 3,2 y 6,2 veces menores que los observados con las soluciones libres de los fármacos, lo que indica una eficacia mejorada del sistema nanoparticulado. Para adaptar los NLC a la vía intraductal, estos se incorporaron en una solución de poloxámero al 11 % (p/p) para formar un gel *in situ* termosensible. Este gel mostró un aumento de viscosidad al alcanzar los 37 °C, temperatura fisiológica, lo que favorece su permanencia local tras la administración.

Los estudios de liberación *in vitro* demostraron que, en las primeras 24 horas, los NLC liberaron aproximadamente 53 % del paclitaxel y 83 % del 5-FU. Al incorporarlos en el gel, la liberación de ambos fármacos fue aún más sostenida, lo que confirma que la matriz de gel actúa como una barrera adicional que modula el perfil de liberación. Para evaluar específicamente la eficacia del sistema mediante administración intraductal, se realizaron experimentos con marcadores fluorescentes hidrofílicos y lipofílicos. Estos fueron incorporados tanto en NLC como en soluciones libres, y se inyectaron por vía intraductal en tejido mamario.

Los resultados demostraron que el gel *in situ* mejoró la retención local de los marcadores en la glándula mamaria: los marcadores hidrofílicos mostraron una retención 2,2 a 3,0 veces mayor, y los lipofílicos una retención 2,1 a 2,3 veces mayor, en comparación con las formulaciones líquidas (NLC sin gel o solución libre). Esto confirma que el sistema de gelificación *in situ* ofrece una ventaja significativa para mantener los compuestos en el sitio de aplicación, aspecto crucial para terapias localizadas como la intraductal. Finalmente, se evaluó la toxicidad sistémica del sistema en un modelo alternativo de seguridad con larvas de *Galleria mellonella*. Aunque se observó una ligera disminución del índice de salud de las larvas a los cinco días post-administración (una diferencia de 1,26 puntos, con $p < 0,001$), no se observó una disminución

significativa en la supervivencia. Esto sugiere que la formulación posee una baja toxicidad sistémica y un perfil de seguridad aceptable.

En conjunto, este estudio demuestra que los NLC cargados con paclitaxel y 5-FU, cuando se formulan en un gel *in situ* termosensible de poloxámero, ofrecen una estrategia eficaz para el tratamiento local del cáncer de mama mediante administración intraductal. El sistema mejora la citotoxicidad frente a células tumorales, prolonga la liberación del fármaco, mejora la retención local en tejido mamario y presenta baja toxicidad, consolidándose como una formulación prometedora para futuras aplicaciones clínicas por esta vía.

En su estudio, Dartora et al. ⁽¹⁰⁾ desarrollaron nanoemulsiones (NE) cargadas con piplartina, un compuesto con propiedades antitumorales, y modificadas con ácido hialurónico (NE-HA) o quitosano (NE-Q) para evaluar su efecto en modelos de cáncer de mama en 2D y 3D, así como tras su administración intraductal en un modelo animal. Las nanoemulsiones mostraron tamaños inferiores a 100 nm. La NE-HA presentó una potencial zeta de -25,5 mV, mientras que la NE-Q fue de +17,9 mV. Ambas formulaciones presentaron eficiencia de encapsulación superior al 90 %. La NE-HA fue seleccionada para los estudios posteriores por presentar mayor estabilidad y mejores propiedades para la administración intraductal. Se evaluó la citotoxicidad *in vitro* de las formulaciones en líneas celulares de cáncer de mama MCF-7 y T-47D en monocapa (2D). La piplartina libre mostró un IC_{50} de $2,28 \pm 0,25 \mu M$ en MCF-7 y $1,54 \pm 0,19 \mu M$ en T-47D. Al ser encapsulada en nanoemulsiones, la citotoxicidad aumentó, con reducciones del IC_{50} de hasta 3,6 veces, dependiendo del sistema y la línea celular. No se observaron diferencias significativas entre NE-HA y NE-Q en este modelo. En el modelo tridimensional (esferas tumorales), la encapsulación también mejoró significativamente la eficacia del fármaco. La piplartina libre presentó valores de IC_{50} de $10,5 \pm 0,9 \mu M$ en MCF-7 y $6,2 \pm 1,1 \mu M$ en T-47D.

Las formulaciones nanoemulsionadas lograron reducir estos valores hasta 6,6 veces, demostrando una mejor penetración y eficacia del sistema. Para evaluar la eficacia *in vivo* tras administración intraductal, se utilizó un modelo de

carcinogénesis mamaria inducida por 1-metil-1-nitrosourea (MNU) en ratas. La administración de NE-HA cargada con piplartina se realizó de forma intraductal, y el efecto sobre la progresión tumoral se evaluó histológicamente. Se observó que los animales tratados con la formulación presentaron una reducción en el desarrollo tumoral, así como una disminución de alteraciones histológicas típicas del proceso carcinogénico.

Esto sugiere que la administración local del tratamiento en el sistema ductal mamario permitió una acción localizada eficaz, con inhibición del crecimiento tumoral.

En el estudio de Kenyon *et al.* de 2022 ⁽¹¹⁾, se desarrolló y evaluó una técnica de administración intraductal para entregar una solución ablativa basada en etanol al 70% en los conductos mamarios de modelos murinos de cáncer de mama. La solución también contenía nanopartículas de óxido de tantalio para permitir la visualización mediante microtomografía computarizada (micro-CT) y un tinte para facilitar la identificación visual. La administración se realizó mediante una cánula adaptada para inyectar la solución directamente en el árbol ductal mamario de las glándulas abdominales e inguinales de los ratones. La distribución precisa y completa de la solución dentro del sistema ductal fue confirmada en tiempo real mediante fluoroscopia y posteriormente con micro-CT (figura 4).

Los resultados mostraron que la solución ablativa administrada intraductalmente provocó una ablación eficaz del epitelio ductal con un daño mínimo al tejido estromal y a la vasculatura circundante. En modelos murinos propensos a desarrollar cáncer de mama, esta ablación local retrasó significativamente la aparición de tumores, aumentando la latencia media de desarrollo tumoral y reduciendo la incidencia total de tumores en los animales tratados en comparación con los controles no tratados.

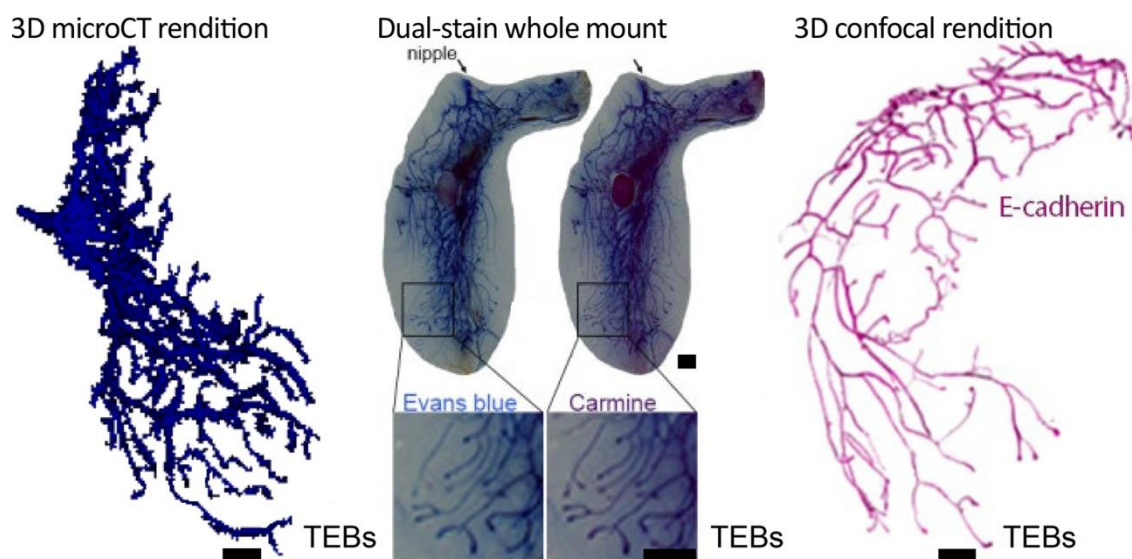


Figura 4: Esta figura ilustra distintas técnicas utilizadas para visualizar el sistema ductal mamario en modelos murinos. A la izquierda, la reconstrucción tridimensional por microtomografía computarizada (microCT) revela la arquitectura compleja del árbol ductal, permitiendo confirmar la distribución completa de la solución administrada. En el centro, los montajes de mama entera teñidos con azul de Evans y carmín muestran visualmente la penetración y alcance del compuesto dentro de los conductos. A la derecha, la imagen tridimensional obtenida mediante microscopía confocal con marcaje de E-cadherina permite identificar con alta resolución la estructura del epitelio ductal. En conjunto, estas imágenes demuestran que la administración intraductal logra una cobertura uniforme y localizada del sistema ductal, lo que respalda la eficacia y precisión de esta vía de administración para tratamientos focalizados contra el cáncer de mama.

En el estudio de Al-Zubaydi *et al.* de 2020 ⁽¹³⁾, se abordó el desarrollo y evaluación de nanoformulaciones intraductales diseñadas para mejorar el tratamiento localizado del carcinoma ductal *in situ* (CDIS) de mama mediante el uso de ciclopirox, un agente antifúngico con propiedades antitumorales. La estrategia principal consistió en acomplejar el ciclopirox con iones metálicos para modular y ralentizar su liberación, con el objetivo de prolongar su persistencia en el tejido mamario y mejorar su eficacia terapéutica tras la administración directa en los conductos mamarios.

Para ello, los autores prepararon distintas nanoformulaciones en las que ciclopirox se combinó con diferentes iones metálicos (por ejemplo, hierro, aluminio y otros metales seleccionados) para formar complejos estables. Estas formulaciones fueron caracterizadas mediante análisis físico-químicos que confirmaron la formación de complejos y su estabilidad, además de evaluar la morfología y tamaño de nanopartícula apropiado para la administración intraductal.

En estudios de liberación *in vitro*, se observó que la complejación metálica retardaba significativamente la liberación de ciclopirox, con una cinética controlada que contrastaba con la liberación rápida de formulaciones sin complejo metálico. Esta liberación sostenida es crucial para mantener concentraciones terapéuticas prolongadas en el sitio de acción.

Para evaluar la biodistribución *in vivo*, las nanoformulaciones fueron administradas intraductalmente en modelos murinos, demostrando una mayor retención y persistencia del fármaco en el tejido mamario en comparación con formulaciones convencionales. Esto indica que la complejación con iones metálicos mejora la permanencia local, aumentando el tiempo de exposición del tumor al agente activo.

La eficacia antitumoral se examinó en modelos murinos de CDIS, donde las formulaciones complejadas mostraron una reducción significativa del tamaño tumoral y menor proliferación celular en comparación con controles y formulaciones sin complejos. La histopatología reveló una mayor apoptosis y daño selectivo en las células tumorales con preservación del tejido sano circundante. En cuanto a la seguridad, el estudio reportó baja toxicidad local, sin inflamación ni daño tisular significativo, y ausencia de efectos sistémicos adversos, lo que reafirma la ventaja del enfoque intraductal para limitar la exposición sistémica al fármaco.

En el estudio llevado a cabo por Al-Zubaydi *et al.* en 2022 ⁽¹²⁾, se investigó la administración intraductal de nanoformulaciones que contienen uno de los profármacos diseñado en el estudio anterior para liberar lentamente el ciclopirox en el tratamiento del carcinoma ductal in situ (CDIS) de mama. El

objetivo principal fue explorar una estrategia de de-escalamiento de dosis mediante el uso de un profármaco con liberación sostenida y bioconversión retardada, buscando maximizar la eficacia local y minimizar la toxicidad sistémica.

Para ello, se desarrollaron nanoformulaciones (nanosuspensiones y nanopartículas de PLGA) con propiedades físico-químicas optimizadas que garantizan estabilidad y liberación controlada del profármaco. Estas formulaciones fueron administradas directamente en los conductos mamarios de modelos murinos a través de técnicas intraductales especializadas, asegurando una entrega precisa y localizada en el sistema ductal.

El estudio incluyó análisis farmacocinéticos que demostraron que el profármaco se convertía gradualmente en el fármaco activo dentro del tejido mamario, manteniendo concentraciones terapéuticas sostenidas durante períodos prolongados. Esta liberación lenta permitió reducir la dosis total necesaria para obtener un efecto antitumoral, lo que respalda la estrategia de de-escalamiento de dosis.

En términos de eficacia, los resultados mostraron una reducción significativa en el volumen tumoral en los animales tratados con la formulación intraductal en comparación con los controles no tratados. La evaluación histopatológica confirmó que la proliferación tumoral estaba inhibida y que el epitelio ductal mostraba una integridad preservada, sin daño severo al tejido circundante. Además, el perfil de seguridad fue favorable; no se observaron efectos adversos locales importantes ni toxicidad sistémica, lo que destaca la ventaja de la administración intraductal para limitar la exposición del organismo a la droga activa. La toxicidad limitada también facilita la posibilidad de administrar dosis repetidas si fuera necesario.

Por su parte, el estudio de Joseph *et al.* de 2020 ⁽¹⁴⁾ evaluó el impacto del tamaño de partícula y la formulación en la retención de fármacos administrados por vía intraductal en los conductos mamarios y ganglios linfáticos en modelos murinos. Se prepararon partículas de diferentes tamaños, desde nano- hasta microescala, con variaciones en carga superficial y composición, para analizar

cómo estas propiedades afectan la distribución y persistencia del fármaco tras su administración directa en el sistema ductal.

Los análisis demostraron que las nanopartículas lograban una mayor retención en los conductos mamarios, en comparación con partículas más grandes, debido a su capacidad para adherirse e interactuar eficientemente con las paredes ductales. Asimismo, las características de superficie y carga influyeron en la liberación sostenida del fármaco, prolongando su presencia en el tejido mamario. Sin embargo, también se observó que las partículas de menor tamaño podían migrar más fácilmente hacia los ganglios linfáticos, lo que podría aumentar la exposición sistémica.

No obstante, algunas formulaciones lograron un equilibrio óptimo entre retención local y baja migración hacia los ganglios, lo cual es clave para optimizar la seguridad y eficacia de los tratamientos por esta vía. En particular, se identificó que las partículas de aproximadamente 200 nm ofrecían el mejor perfil de distribución local. Estos hallazgos subrayan la importancia de diseñar formulaciones adecuadas para maximizar la permanencia local del fármaco y reducir su dispersión sistémica, consolidando el potencial de la vía intraductal como estrategia para terapias focalizadas en enfermedades mamarias.

Los artículos analizados muestran que aplicar tratamientos directamente en los conductos de la mama - una técnica llamada administración intraductal - puede ser una opción muy efectiva y menos invasiva para prevenir o tratar el cáncer de mama en etapas tempranas, como el carcinoma ductal in situ.

En el estudio de Kenyon *et al.*, se usó una solución con etanol que, al introducirse en los conductos, eliminó las células dañadas sin afectar el tejido sano. En modelos de ratón, esto ayudó a prevenir la aparición de tumores. Además, gracias a imágenes de rayos X, se pudo ver cómo se distribuía el líquido, lo que permitió aplicar el tratamiento con precisión.

Los dos estudios de Al-Zubaydiet *al.* se centraron en mejorar la forma en que se libera el fármaco. En uno, usaron un profármaco que se activaba

lentamente, lo que permitió usar dosis más bajas sin perder eficacia. En el otro, combinaron el fármaco con iones metálicos para que durara más tiempo dentro del conducto. En ambos casos, se logró reducir el crecimiento tumoral y mantener baja la toxicidad.

El estudio de Joseph *et al.* analizó el tamaño de las partículas del fármaco y cómo esto afecta su permanencia en el conducto. Descubrieron que las formulaciones con el tamaño adecuado (≈ 200 nm) se mantenían más tiempo en el lugar y no se desplazaban a otras zonas como los ganglios linfáticos, lo cual es importante para que el tratamiento sea más seguro y localizado.

Los dos estudios de Dartora *et al.* y Passos *et al.* demuestran que el uso de formulaciones termosensibles puede ser una estrategia prometedora en el cáncer de mama al permitir una liberación controlada. Además, revelan que el añadir una molécula que incremente la adhesividad a los conductos mamarios también mejora la eficacia de los tratamientos y proponen diferentes moléculas que pueden emplearse con este fin: SILY, poloxámero, ácido hialurónico y chitosan.

En conjunto, estos estudios muestran que la administración intraductal es una estrategia prometedora. Permite aplicar el tratamiento justo donde empieza la enfermedad, con menos efectos secundarios, y podría ayudar a evitar cirugías u otros tratamientos más agresivos en el futuro. Aunque, se deben realizar estudios clínicos que confirmen estos resultados prometedores.

6. CONCLUSIONES

Se ha analizado con éxito la literatura científica disponible sobre la administración intraductal como estrategia terapéutica emergente en el tratamiento del cáncer de mama. Concretamente, se ha apreciado que:

- La administración intraductal presenta como principal beneficio la reducción de los efectos adversos asociados a los tratamientos convencionales, pero se requieren estrategias de formulación que permitan la retención del fármaco en el lugar de acción.
- La evidencia científica actual respalda el uso de formulaciones nanotecnológicas administradas por vía intraductal, principalmente del tipo termosensible y con alta capacidad de adhesión, pues han demostrado mejorar los perfiles de seguridad y eficacia en estudios preclínicos.



7. BIBLIOGRAFÍA

- (¹). Cancer de mama - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. [cited 2025 May 23]. Available from: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama>
- (²). Cáncer de mama - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [cited 2025 May 23]. Available from: <https://seom.org/125- Informaci%C3%B3n%20al%20P%C3%ABlico%20-%20Patolog%C3%ADas/cancer-de-mama>
- (³). El cáncer de mama en España - GEICAM - Investigación en Cáncer de Mama [Internet]. [cited 2025 May 23]. Available from: https://www.geicam.org/sala-de-prensa/el-cancer-de-mama-en-espana?utm_source=chatgpt.com
- (⁴). Anders CK, LeBoeuf NR, Bashoura L, Faiz SA, Shariff AI, Thomas A. What's the Price? Toxicities of Targeted Therapies in Breast Cancer Care. Am Soc Clin Oncol Educ Book [Internet]. 2020 May [cited 2025 May 23];40(40):55–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32421449/>
- (⁵). Tagde P, Najda A, Nagpal K, Kulkarni GT, Shah M, Ullah O, et al. Nanomedicine-Based Delivery Strategies for Breast Cancer Treatment and Management. International Journal of Molecular Sciences 2022, Vol 23, Page 2856 [Internet]. 2022 Mar 5 [cited 2025 May 23];23(5):2856. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/5/2856/html>
- (⁶). Mousavi HS, Monga V, Rao G, Rao AUK. Automated discrimination of lower and higher grade gliomas based on histopathological image analysis. J Pathol Inform [Internet]. 2015 Jan [cited 2025 May 23];6(1):15. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4382761/>
- (⁷). Dartora VFC, Passos JS, Costa-Lotufo L V., Lopes LB, Panitch A. Thermosensitive Polymeric Nanoparticles for Drug Co-Encapsulation and Breast Cancer Treatment. Pharmaceutics [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2025 Jan 29];16(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38399285/>
- (⁸). Passos JS, Lopes LB, Panitch A. Collagen-Binding Nanoparticles for Paclitaxel Encapsulation and Breast Cancer Treatment. ACS BiomaterSciEng [Internet]. 2023 Dec 11 [cited 2025 Jan 29];9(12):6805–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37982792/>
- (⁹). Passos JS, Apolinario AC, Ishida K, Martins TS, Lopes LB. Nanostructured lipid carriers loaded into in situ gels for breast cancer local treatment. Eur J Pharm Sci [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2025 Jan 29];192. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37967657/>

- (¹⁰). Dartora VFC, Salata GC, Passos JS, Branco PC, Silveira E, Steiner AA, et al. Hyaluronic acid nanoemulsions improve piplartine cytotoxicity in 2D and 3D breast cancer models and reduce tumor development after intraductal administration. *Int J BiolMacromol* [Internet]. 2022 Oct 31 [cited 2025 Jan 29];219:84–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35907458/>
- (¹¹). Kenyon E, Zaluzec EK, Powell K, Volk M, Chakravarty S, Hix J, et al. Intraductal Delivery and X-ray Visualization of Ethanol-Based Ablative Solution for Prevention and Local Treatment of Breast Cancer in Mouse Models. *J Vis Exp* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2025 Jan 29];2022(182). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35435915/>
- (¹²). Al-Zubaydi F, Gao D, Kakkar D, Li S, Holloway J, Szekely Z, et al. Breast intraductal nanoformulations for treating ductal carcinoma in situ II: Dose de-escalation using a slow releasing/slow bioconverting prodrug strategy. *Drug DelivTransl Res* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2025 Jan 29];12(1):240–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33590464/>
- (¹³). Al-Zubaydi F, Gao D, Kakkar D, Li S, Adler D, Holloway J, et al. Breast intraductal nanoformulations for treating ductal carcinoma in situ I: Exploring metal-ion complexation to slow ciclopirox release, enhance mammary persistence and efficacy. *J Control Release* [Internet]. 2020 Jul 10 [cited 2025 Jan 29];323:71–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32302762/>
- (¹⁴). Joseph MK, Islam M, Reineke J, Hildreth M, Woyengo T, Pillatzki A, et al. Intraductal Drug Delivery to the Breast: Effect of Particle Size and Formulation on Breast Duct and Lymph Node Retention. *Mol Pharm* [Internet]. 2020 Feb 3 [cited 2025 Jan 29];17(2):441–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31886676/>
- (¹⁵). J. Wang and S. G. Wu, “Breast Cancer: An Overview of Current Therapeutic Strategies, Challenge, and Perspectives,” *Breast Cancer : Targets and Therapy*, vol. 15, p. 721, 2023, doi: 10.2147/BCTT.S432526 https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10596062/?utm_source

8. ANEXO

Las 10 Esenciales

Estos *items* recogen la información básica y mínima a incluir en el artículo. Sin esta información, los lectores y revisores no pueden evaluar la fiabilidad de los hallazgos.

Diseño del estudio	1	Detalles resumidos del diseño de cada experimento, sobre: - Los grupos que se están comparando, incluyendo los grupos control. Si no se utilizan grupos control, se debe justificar. - La unidad experimental (un animal, una camada, una jaula de animales).
Tamaño de la muestra	2	- Especificar el número exacto de unidades experimentales de cada grupo y el número total en cada experimento. E indicar también el número total de animales utilizados. - Explicar cómo se ha decidido el tamaño de la muestra, proporcionando detalles sobre el cálculo del tamaño de la muestra a priori, en caso de que se haya realizado.
Criterios de inclusión y de exclusión	3	- Describir todos los criterios utilizados en la inclusión y exclusión de animales (o unidades experimentales) durante el experimento, y datos durante el análisis. Especificar si estos criterios se establecieron a priori, y si no fue así, decirlo explícitamente. - Informar sobre cualquier animal, unidad experimental o datos no incluidos en el análisis, especificando la razón. Si no ha habido exclusiones, decirlo explícitamente. - Decir el valor exacto de n en cada grupo experimental, en todos los análisis.
Aleatorización	4	- Informar sobre si se ha utilizado aleatorización para distribuir las unidades experimentales en los diferentes grupos de tratamiento y de control. En caso afirmativo, informar sobre el método utilizado para determinar la secuencia de aleatorización. - Describir la estrategia utilizada para minimizar las variables de confusión, como el orden de los tratamientos y mediciones o localización de los animales/jaulas. Si no se han controlado las variables de confusión, se debe decir de forma explícita.
Cegamiento	5	Describir quién tenía conocimiento de la distribución de los grupos en las diferentes fases del experimento (durante la distribución, la realización del experimento, la evaluación de los resultados y el análisis de los datos).
Medida de los resultados	6	- Definir claramente todas la medidas evaluadas (por ejemplo, muerte celular, marcadores celulares, o cambios del comportamiento). - Especificar la medida de resultado primaria, es decir, la medida de resultado que se ha utilizado para determinar el tamaño de la muestra.
Métodos estadísticos	7	- Proporcionar detalles de los métodos estadísticos utilizados para cada análisis, incluyendo el software utilizado. - Describir cualquier método utilizado para evaluar si los datos se ajustan a las suposiciones estadísticas, y lo que se ha hecho de no ser así.
Animales experimentales	8	- Proporcionar información sobre los animales utilizados, incluyendo la especie, la cepa y subcepa, el sexo, la edad o etapa del desarrollo y, si procede, el peso. - Proporcionar toda la información relevante sobre el origen de los animales, su estado de salud/ inmunitario, su estado de modificación genética, su genotipo y cualquier procedimiento previo al que hayan sido sometidos.
Procedimientos experimentales	9	Describir detalladamente los procedimientos de cada grupo experimental, incluyendo los controles, al objeto que otros investigadores puedan replicarlos: - Lo que se ha hecho, cómo se ha hecho y lo que se ha utilizado. - Cuándo y con qué frecuencia. - Dónde (incluyendo la información sobre los periodos de aclimatación). - Por qué (justificar los procedimientos).
Resultados	10	En cada uno de los experimentos realizados, incluyendo las replicaciones independientes, informar sobre: - Los datos estadísticos resumidos/descriptivos, con medidas de la variabilidad, en su caso (por ejemplo, media y desviación estándar, o mediana e intervalo). - En su caso, el tamaño del efecto con un intervalo de confianza.

La lista recomendada

Estos *items* complementan las 10 Esenciales y añaden un contexto importante al estudio. Lo más correcto es proporcionar información de los *items* incluidos en ambos sets.

Resumen	11	Hacer un resumen adecuado de los objetivos de la investigación, las especies animales, la cepa y el sexo, los métodos más importantes, los hallazgos principales, y las conclusiones del estudio.
Antecedentes	12	a. Incluir suficiente información científica sobre los antecedentes para que se comprenda la razón y contexto del estudio, así como explicar el enfoque experimental. b. Explicar cómo se ajusta la especie animal y el modelo utilizado a los objetivos científicos y, si procede, la relevancia en la biología del ser humano.
Objetivos	13	Describir claramente lo que se pretende averiguar con la investigación, los objetivos, y, si procede, las hipótesis específicas que se están probando.
Informe ético	14	Dar el nombre del comité ético o institución equivalente que ha aprobado el uso de animales en el estudio, y el número de autorización del proyecto. En caso de que el estudio no cuente con un informe ético, se debe justificar la razón.
Alojamiento y manejo	15	Se debe proporcionar detalles del alojamiento y manejo de los animales, incluyendo el enriquecimiento.
Cuidado de los animales y vigilancia	16	a. Hay que describir cualquier intervención o medida tomada en los protocolos experimentales para disminuir el dolor, sufrimiento y angustia de los animales. b. También comunicar cualquier efecto adverso esperado o no. c. Asimismo, describir los puntos finales humanitarios establecidos para el estudio, los signos que se controlan y la frecuencia de la monitorización. Si el estudio no cuenta con puntos finales humanitarios, se debe señalar expresamente.
Interpretación/ implicaciones científicas	17	a. Interpretar los resultados, teniendo en cuenta los objetivos del estudio y las hipótesis, las teorías actuales y cualquier otro estudio relevante en la literatura científica. b. Comentar las limitaciones del estudio, incluyendo cualquier fuente potencial de desviación, las limitaciones del modelo animal y la imprecisión asociada a los resultados.
Generalización/ traslado	18	Comentar si y de qué manera los hallazgos del estudio se pueden generalizar a otras especies o condiciones experimentales, incluyendo su relevancia para la biología humana (si procede).
Registro del protocolo	19	Declarar si el protocolo, (incluyendo la pregunta a contestar, las características clave del diseño y el plan de análisis), se ha preparado antes del estudio, y si se ha registrado y en dónde.
Acceso a los datos	20	Describir si y dónde se pueden encontrar los datos del estudio.
Declaración de intereses	21	a. Declarar cualquier conflicto de intereses, financieros o no. Si no hay conflicto de intereses, se debe decir. b. También informar sobre las fuentes de financiación (incluyendo las becas o ayudas), y el papel de las entidades financiadoras en el diseño, análisis y comunicación. del estudio.

Directrices ARRIVE 2.0: directrices actualizadas para informar sobre la investigación con animales. Publicadas por primera vez en *PLOS Biology*, Julio 2020.

