



EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE LA ELECTROQUIMIOTERAPIA PARA EL TRATAMIENTO DE TUMORES: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS.



Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)

Instituto de Salud Carlos III

Ministerio de Ciencia e Innovación

Avda. Monforte de Lemos, 5 – Pabellón 4

28029 MADRID (ESPAÑA)

Tels.: 91 822 20 05

Fax: 91 387 78 41

Catálogo general de publicaciones oficiales:

http://www.mpt.gob.es/es/publicaciones/catalogo_general.html

Para obtener este informe de forma gratuita en Internet (formato pdf):

<http://publicaciones.isciii.es/unit.jsp?unitId=aets>



EDITA: AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
Instituto de Salud Carlos III – Ministerio de Ciencia e Innovación

N.I.P.O. on line: 477-11-092-X

N.I.P.O. para libro electrónico: 477-11-091-4

Imprime: Agencia Estatal Boletín Oficial del Estado.
Avda. de Manoteras, 54. 28050 – MADRID

Este documento es un Informe Técnico de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación.

Dirección de la AETS

Antonio Sarría Santamera

Autores

Luis M.º Sánchez Gómez
Setefilla Luengo Matos
M.º del Mar Polo de Santos
Alfredo Borda Olivas
Rocío Carmona Alférez
Andrés Fernández Ramos

Revisor Externo

Vicente Muñoz Madero
(Plataforma de Oncología Fundación Tedeca Hospital USP San Jaime. Torrevieja, Alicante)

Documentación

Andrés Fernández Ramos

Edición, maquetación y difusión

Antonio Hernández Torres

Para citar este informe

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS).
Instituto de Salud Carlos III - Ministerio de Ciencia e Innovación.
SÁNCHEZ GÓMEZ L.M, LUENGO MATOS S, POLO DE SANTOS M.M, BORDA OLIVAS A, CARMONA ALFÉREZ R, FERNÁNDEZ RAMOS A, "Evaluación de la efectividad y seguridad de la electroquimioterapia para el tratamiento de tumores: Revisión Sistemática y Meta-análisis" IPE 2011/65. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) - Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Madrid. 2011.

Este texto puede ser reproducido siempre que se cite su procedencia.

ÍNDICE

LISTADO DE ABREVIATURAS	6
RESUMEN	7
INAHTA STRUCTURED SUMMARY	11
I. INTRODUCCIÓN	14
I.1 Epidemiología	14
I.2 Descripción de la Electroquimioterapia	14
I.3 Fármacos usados en la Electroquimioterapia	16
I.4 Evolución histórica de la Electroquimioterapia	17
I.5 Indicaciones y forma de utilización de la Electroquimioterapia	17
I.6 Efectividad de la Electroquimioterapia	18
I.7 Riesgo/Seguridad de la Electroquimioterapia	19
I.8 Impacto del tratamiento con Electroquimioterapia	20
I.9 Perspectivas futuras	20
II. OBJETIVOS	22
III. METODOLOGÍA	23
III.1 Búsqueda de información	23
III.2 Selección de estudios	23
III.2.1 Criterios de inclusión y exclusión	23
III.2.2 Proceso de selección de estudios	24
III.3 Evaluación de la calidad metodológica	24
III.4 Extracción de datos	24
III.5 Análisis de los artículos	25
III.5.1 Análisis cualitativo de los estudios incluidos	25
III.5.2 Análisis cuantitativo o meta-análisis	25
IV. RESULTADOS	26
IV.1 Resultados de búsqueda, identificación y selección de estudios	26
IV.2 Análisis descriptivo	27
IV.3 Efectividad de la Electroquimioterapia	29
IV.3.1 Series de casos	29
IV.3.2 Estudios no aleatorizados con grupo control	30
IV.3.3 Estudios aleatorizados con grupo control	31
IV.3.4 Meta-análisis	31
IV.3.4.1 Evaluación temprana de EQT (Bleomicina o Cisplatino) frente a QT (Bleomicina o Cisplatino)	32
IV.3.4.2 Evaluación ulterior de EQT (Bleomicina o Cisplatino) frente a QT (Bleomicina o Cisplatino)	34
IV.3.4.3 Evaluación temprana de EQT (Bleomicina) frente a QT (Bleomicina)	35
IV.3.4.4 Evaluación ulterior de EQT (Bleomicina) frente a QT (Bleomicina)	36
IV.3.4.5 Evaluación temprana de EQT (Bleomicina o Cisplatino) frente a QT (Bleomicina o Cisplatino) para melanoma	38
IV.3.4.6 Evaluación ulterior de EQT (Bleomicina o Cisplatino) frente a QT (Bleomicina o Cisplatino) para melanoma	39

IV.3.4.7 Evaluación de EQT (Bleomicina o Cisplatino) frente a QT (Bleomicina o Cisplatino) para tumores diferentes al melanoma	40
IV.3.5 Repetición de los tratamientos	40
IV.3.6 Otros resultados del tratamiento con Electroquimioterapia	41
IV.4 Seguridad de la Electroquimioterapia	41
V. DISCUSIÓN	43
VI. CONCLUSIONES	49
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50
VIII. ANEXOS	53
ANEXO I. Bases de datos y estrategias de búsqueda	53
ANEXO II. Artículos excluidos	54
ANEXO III. Calidad de los estudios	55
ANEXO IV. Tablas de evidencia de los estudios incluidos	57

LISTADO DE ABREVIATURAS

CR	Respuesta Completa (del inglés " <i>complete response</i> ").
DS	Desviación Estándar.
ECT	Electrochemotherapy
EP	Electroporación.
EQT	Electroquimioterapia.
ESOPE	European Standard Operating Procedures for Electrochemotherapy and Electrogenetherapy.
IC 95%	Intervalo de confianza al 95%.
NC	Sin cambios (del inglés " <i>no change</i> ").
OMS	Organización Mundial de la Salud.
PD	Progresión de la enfermedad (del inglés " <i>progressive disease</i> ").
PR	Respuesta Parcial (del inglés " <i>partial response</i> ").
QT	Quimioterapia.
RR	Riesgo Relativo.

RESUMEN

ANTECEDENTES

La electroquimioterapia (EQT) surge como una nueva modalidad de tratamiento de lesiones tumorales cutáneas y subcutáneas originadas por melanoma u otros tumores primarios y metastásicos. El procedimiento consiste en la administración de agentes citotóxicos por vía intravenosa o intratumoral seguida de impulsos eléctricos cortos e intensos a nivel local (electroporación), que aumentan la permeabilidad de la célula permitiendo la entrada de sustancias que no difunden con facilidad, aumentando así su citotoxicidad.

OBJETIVO

El objetivo de esta revisión es analizar la evidencia científica existente sobre la efectividad y seguridad de la EQT para el tratamiento de lesiones tumorales y valorar el previsible impacto de su uso.

MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática y un meta-análisis de la literatura científica. La identificación de estudios se realizó mediante una búsqueda exhaustiva de la literatura científica en las siguientes bases de datos: MEDLINE (PubMed), EMBASE, The Cochrane Library, bases de datos del CRD y PASCAL. También se realizaron búsquedas en otras bases de datos como Clinicaltrials, y EuroScan. Se diseñaron diversas estrategias de búsqueda para la identificación de estudios utilizando terminología libre y controlada. Se realizaron, igualmente, búsquedas en Internet, en los sitios Web de las sociedades científicas de especialidades relacionadas con la EQT, y de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, de ámbito nacional e internacional. Se llevó a cabo también una revisión manual de las referencias bibliográficas de los documentos encontrados.

La selección de estudios se realizó hasta marzo de 2010 y no se establecieron restricciones por fecha de publicación, ni idioma. Se excluyeron estudios duplicados o desfasados por estudios posteriores de la misma institución, revisiones narrativas, cartas al director, editoriales y estudios a propósito de 1 caso.

Se incluyó cualquier diseño de estudio que incluyera 2 o más pacientes oncológicos en tratamiento con EQT con pacientes diagnosticados de cualquier tipo de patología oncológica, tanto tumor primario como metastásico, en los que se empleara la EQT como procedimiento terapéutico.

Como medidas de resultado se recogieron la respuesta al tratamiento a nivel de la lesión siguiendo los criterios de la OMS en forma de respuesta completa (CR), respuesta parcial (PR), progresión de la enfermedad (PD), enfermedad estable sin cambios (NC). Igualmente se valoró la afectación de la calidad de vida del paciente y

la supervivencia libre de enfermedad, supervivencia con enfermedad o la existencia de recidiva tumoral. Como indicadores de seguridad de la prueba se recogieron las posibles complicaciones o efectos adversos asociados a la EQT.

La identificación y selección de los estudios, así como la extracción de los datos se realizó de forma exhaustiva e independiente por dos revisores. Los desacuerdos se resolvieron por consenso. La calidad de la evidencia fue evaluada de forma independiente por dos investigadores de acuerdo a la escala del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford para estudios de tratamiento.

Se realizó en primer lugar un análisis descriptivo de los datos que incluyó el cálculo de porcentajes e intervalos de confianza al 95% (IC 95%) para las variables cualitativas y media, desviación estándar y rango para las variables cuantitativas. Posteriormente se realizaron meta-análisis utilizando el modelo de efectos aleatorios. Se evaluó el grado de heterogeneidad mediante métodos gráficos y estadísticos (estadístico χ^2 e índice de inconsistencia I^2). Se empleó como medida relativa del efecto el riesgo relativo (RR) presentado gráficamente en los correspondientes “forest plots”, con sus IC95% y se han llevado a cabo análisis según tipo de intervención, o tipo de tumor y se han tenido en cuenta aspectos metodológicos como el diseño del estudio. Para evaluar la presencia del sesgo de publicación se utilizó un gráfico en embudo o “funnel plot”.

Finalmente se realizó una revisión externa de la Revisión por parte de un especialista con reconocida experiencia en el ámbito objeto del estudio.

RESULTADOS

La revisión incluye un total de 26 publicaciones de las 195 referencias inicialmente identificadas, de las cuales 13 son series de casos (nivel de evidencia 4) y 13 son estudios con grupo control (nivel de evidencia 2B). El número total de casos incluidos en los 26 estudios fue de 693 pacientes. El número total de nódulos tumorales incluidos fue de 2730. La edad media de los pacientes fue de 56,9 años (DS= 11,3), siendo el 53,3% de casos hombres. El tratamiento quimioterápico más frecuente fue Bleomicina en un 76% de los estudios. La vía de administración fue intratumoral en el 48% de los estudios, intravenosa en un 36% y conjunta (intratumoral e intravenosa) en el 16% de los estudios.

Se realizó una evaluación temprana en 1714 nódulos (62,8% del total de nódulos incluidos), siendo el tiempo medio de seguimiento de 2,2 meses (DS= 1,39). Se obtuvo una respuesta completa en 999 nódulos (58,3%), una respuesta parcial en 455 nódulos (26,5 %), la enfermedad se mantuvo sin cambios en 182 nódulos (10,6%) y se produjo una progresión de la enfermedad en 78 nódulos (4,6%). Se realizó una evaluación ulterior en 2266 nódulos (83% de los nódulos incluidos), siendo el tiempo de seguimiento medio de 9,7 meses (DS= 1,39). Se obtuvo una respuesta completa en 1359 nódulos (60%), una respuesta parcial en 507 nódulos (22,8 %), la enfermedad se mantuvo sin cambios en 234 nódulos (10,5%) y se produjo una progresión de la enfermedad en 125 nódulos (5,6%).

Todos los meta-análisis realizados en nuestra revisión muestran resultados claramente favorables al tratamiento con EQT versus quimioterapia (QT). Los estudios consideran como medida de resultado el porcentaje de respuesta completa frente a otras respuestas. Los mejores resultados se obtuvieron en la evaluación ulterior de

EQT (Bleomicina o Cisplatino) frente a QT (Bleomicina o Cisplatino), con un RR de 8,05 (IC95%= 3,43-18,88), así como en la evaluación ulterior de EQT (Bleomicina) frente a QT (Bleomicina) con un RR de 8,48 (IC 95%: 3,46-20,79). En las evaluaciones tempranas los valores de RR fueron más bajos (5,01 (IC 95%: 2,70-9,32) y 7,56 (IC95%: 2,64-21,60)), respectivamente.

En los meta-análisis realizados en pacientes con diagnóstico únicamente de melanoma, se encontraron resultados igualmente a favor de la EQT versus la QT. En la evaluación temprana de EQT (Bleomicina o Cisplatino) frente a QT (Bleomicina o Cisplatino), el resultado global fue de un RR de 4,03 (IC 95%= 2,05-7,92) a favor de la EQT. Igualmente, en la evaluación ulterior el resultado fue de un RR de 5,95 (IC 95%= 1,83-19,33) favorable a la EQT versus la QT en los pacientes únicamente con melanoma. En tumores distintos al melanoma, en la evaluación ulterior de EQT (Bleomicina o Cisplatino) frente a QT (Bleomicina o Cisplatino) el resultado fue de un RR de 9,63 (IC 95%= 2,41-38,55) a favor de la EQT versus la QT.

En todos los meta-análisis realizados se descartó la presencia de heterogeneidad estadística entre estudios.

En relación con la seguridad de la EQT, de los 26 estudios, 2 de ellos no informan sobre la aparición de complicaciones. En los restantes 24 estudios se describen complicaciones y efectos secundarios leves.

CONCLUSIONES

- La electroquimioterapia constituye un procedimiento efectivo en el tratamiento local de los nódulos tumorales malignos, aunque el nivel de evidencia encontrado es medio bajo. Solo la mitad de los estudios incluidos en la revisión tienen grupo control, y los estudios presentan ciertas limitaciones.
- Los meta-análisis realizados muestran resultados a favor de la electroquimioterapia frente a la quimioterapia. No hemos encontrado estudios que comparen la electroquimioterapia con otras alternativas terapéuticas, lo que sería de gran interés para valorar la relevancia clínica del procedimiento.
- La electroquimioterapia se ha utilizado sobre todo en el tratamiento de nódulos tumorales cutáneos y subcutáneos, especialmente melanoma y no melanoma, pero también se ha usado en el tratamiento de distintos tipos histológicos de tumores, y de localizaciones diversas como mama, colon o hígado.
- La electroquimioterapia se ha aplicado con mayor frecuencia en el tratamiento de nódulos tumorales metastáticos, aunque también en tumores primarios. La razón más frecuente para el uso de la electroquimioterapia es la falta de respuesta al tratamiento tradicional.
- El tratamiento quimioterápico administrado con mayor frecuencia fue Bleomicina y en menor medida Cisplatino. La vía de administración más utilizada fue la intratumoral, seguida de la intravenosa y con menor frecuencia ambas vías (intratumoral e intravenosa).
- Aunque los resultados de nuestra revisión muestran que la electroquimioterapia resulta efectiva en el control local de la lesión tumoral, no hemos encontrado evidencia científica de que la electroquimioterapia pueda afectar el curso natural de la enfermedad o a la supervivencia del paciente.

- La electroquimioterapia constituye un procedimiento seguro, sin efectos secundarios relevantes para el paciente. Las complicaciones descritas con mayor frecuencia fueron dolor, eritema, contracciones musculares o edema en el sitio de aplicación del procedimiento. En la gran mayoría de los casos fueron complicaciones leves que desaparecieron en pocos días.
- No hemos encontrado estudios que evalúen el impacto del uso de la electroquimioterapia en la práctica clínica. No obstante, la literatura científica resalta la factibilidad, rapidez y sencillez de la electroquimioterapia, la buena aceptación por parte del paciente y el coste aceptable del tratamiento.
- La electroporación se considera una técnica con gran potencial terapéutico. El procedimiento podría aplicarse para la distribución de otros agentes terapéuticos como terapia génica o inmunoterapia, y abrir posibilidades de tratamiento para numerosas enfermedades.

INAHTA STRUCTURED SUMMARY

TITLE: EFFECTIVENESS AND SAFETY OF ELECTROCHEMOTHERAPY TUMOR TREATMENT: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Author(s): Sánchez-Gómez LM, Luengo Matos S, Polo de Santos MM, Borda Olivas A, Carmona Alférez R, Fernández Ramos A. **Agency:** AETS (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias) (Spanish Agency for Health Technology Assessment). **Contact:** Sánchez Gómez LM. **Date:** December 2011. **Pages:** 61 **References:** 56. **Price:** Free. **Language:** Spanish. **English abstract:** Yes. **NIPO on line:** 477-11-092-X **Technology:** Electrochemo-therapy. **Keywords:** Electrochemotherapy, electroporation, locally advanced cancer, cutaneous metastases, limb preservation.

Background

Electrochemotherapy (ECT) is a new procedure for the treatment of cutaneous and subcutaneous tumour nodules of different histologies. ECT combines non-permeable or poorly permeable drugs with the application of electrical pulses (electroporation) to increase drug uptake.

Objective

To know the scientific evidence on effectiveness and safety of ECT in tumours treatment, and to assess the foreseeable impact of using this treatment.

Methods

Systematic review of scientific literature and meta-analysis. Studies were identified using the following databases: MEDLINE (PubMed), EMBASE, The Cochrane Library, Health Technology Assessment Database of the CRD of the University of York, PASCAL database, Clinical trials, and EuroScan. The selection of terms for the search was a combination of free terms and controlled terms in the databases, which have a thesaurus available. Web sites from Health Technology Assessment Agencies, both National and International, were also consulted through INAHTA, as well as the main scientific Societies and journals related to ECT. A manual search of the bibliographic references of the chosen articles was also carried out.

Studies were selected up to March 2010, without any language or sample size restriction. The exclusion criteria included duplicated studies or studies outdated by later studies from the same institution, as well as letters to the editor and case reports.

Any study design with two or more patients evaluating effectiveness and safety of ECT treatment in patients diagnosed with any tumour was included. Outcome measures were collected. Antitumor efficacy was evaluated based on criteria of WHO: complete response (CR) was determined when the tumour nodule was not palpable; partial response (PR) was defined as a decrease of more than 50% in the products of the largest perpendicular diameters of the measure lesions. A < 50% reduction and up to 25% in the increase in the above measurements was defined as no change (NC). Progressive disease (PD) was defined by an increase of more than 25%. Outcomes related to quality of life, mortality, and recidives were reviewed. Complications or adverse effects caused by using ECT were collected as safety indicators of ECT.

Identification and selection of studies, as well as data extraction, were carried out exhaustively and independently by two reviewers. Disagreements were resolved by consensus. The quality of studies was assessed according to the checklist of EBM centre in Oxford for treatment studies.

Data analysis included the percentage and 95% confidence intervals (95% CI) for qualitative variables, and mean, standard deviation and range for quantitative variables. A meta-analysis was done using a random effect model. Heterogeneity was assessed using graphs as well as χ^2 test, and the I^2 index. Relative Risk and a 95% CI were calculated. A subgroup analysis was carried out selecting type of intervention and histological diagnosis of tumour. Study design was also taken into account in the analysis. Finally, a clinical expert in the field of ECT acted as an external reviewer in the study.

Results

A total of 26 studies were included in the review of the 195 initially identified references. Thirteen studies were case series studies (level of evidence 4), and 13 were controlled studies (level of evidence 2b). The number of cases included in the 26 studies was 693 patients; the numbers of nodules was 2730. The mean age of patients was 56.9 years, 53.3% was men. The most common chemotherapy drug used was Bleomicine in 76% of the studies; the most frequent route of administration was intratumoral administration in 48% of studies, followed by intravenous (36%) and both intratumoral and intravenous (16%).

After the treatment, an early assessment of ECT efficacy was performed in 1714 nodules (62.8% of total of nodules), follow up of 2.2 months (SD: 1.39). After the treatment CR was achieved in 999 nodules (58.3%); PR (58.3%); in 455 nodules (26.5%); NC in 182 nodules (10.6%) and PD in 78 nodules (4.6%). A further assessment was performed in 2266 nodules (83%), follow up of 9.7 months (SD: 1.39). After the treatment CR was achieved in 1359 nodules (60%); PR in 507 nodules (22.8%); NC in 34 nodules (10.5%) and PD in 125 nodules (5.6%).

Meta-analysis showed positive antitumor effectiveness of ECT versus chemotherapy. Outcome considered was percentage of CR compared to percentage of PR, NC or PD. Better results were obtained in the further assessment of patients comparing ECT with Bleomicine or Cisplatin versus chemotherapy: RR: 8.05 (IC 95%: 3.43-18.88); and in the further assessment of patients comparing ECT (Bleomicina) versus chemotherapy (Bleomicina): RR: 8.48 (IC:3.46-20.79). Considering only patient with diagnosis of melanoma, favourable results were found also for ECT versus Chemotherapy. Not significant heterogeneity was observed in meta-analysis performed in the study.

Regarding safety, 24 studies reported side effects related to ECT but they were considered mild effects by patients. Most frequent adverse effects were pain, muscle contraction, erythema or slight oedema at the site of the treated areas. In the majority of cases symptoms were mild and disappear after few days.

Conclusions

- Electrochemotherapy is an effective procedure for the treatment of local malignant tumours, but we found a medium level of evidence and studies included in the review have certain limitations.
- Meta-analysis show favorable results for electrochemotherapy versus chemotherapy. We did not find studies comparing electrochemotherapy versus other therapeutic alternatives, which would be very interesting to determine clinical relevance of electrochemotherapy.
- Electrochemotherapy is most used for the treatment of cutaneous and subcutaneous malignant tumours, mainly melanoma and non-melanoma

tumours, but electrochemotherapy is also used in the treatment of different histological types of tumours, and different body locations as breast, bowel or liver.

- Electrochemotherapy is mainly used in the treatment of cutaneous and subcutaneous metastases, but it is used in primary tumours as well. The most frequent reason for clinicians using electrochemotherapy is non-response or partial response to standard treatment.
- The most common chemotherapy drug used was Bleomicine; the most frequent administration route was intratumoral administration followed by intravenous.
- Although results show electrochemotherapy is an effective treatment for the local control of the tumour, we did not find any evidence that electrochemotherapy can change the natural course of disease or affect patient survival.
- Electrochemotherapy is a procedure safe, without relevant side effects for patients. Most frequent adverse effects were pain, muscle contraction, erythema or slight o edema at the site of the treated areas. In the majority of cases symptoms were mild and disappear after few days.
- We did not find studies assessing impact of electrochemotherapy in clinical practice. Nevertheless, scientific literature highlight that electrochemotherapy is feasible procedure. It is easy and quick to perform, well tolerated and acceptable by the treated patients. The cost of the treatment is not expensive.
- Electroporation is considered a procedure with potential application to therapeutic modalities in the future. The procedure can be used combined with gene and immunotherapy, opening the way for many other possible treatments.

I. INTRODUCCIÓN

I.1 EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer constituye en términos absolutos la primera causa de muerte en España. La incidencia de cáncer en los registros españoles en el periodo 1998-2002 fue de entre 324 y 511 casos/100.000 hombres y de entre 204 y 286 casos/100.000 mujeres¹. Según datos del Centro Nacional de Epidemiología², 100.439 personas murieron por tumores malignos en España en el año 2008 (26,14% del total de defunciones). Del total de cáncer, las lesiones tumorales cutáneas y subcutáneas constituyen un porcentaje importante. Teniendo en cuenta únicamente el melanoma cutáneo, en el año 2008 se produjeron 875 defunciones con una tasa ajustada/100.000 habitantes (población estándar europea) de 1,86 en hombres y 1,07 en mujeres². Se ha observado un incremento del melanoma cutáneo en los últimos años; concretamente entre 1997 y 2006 el porcentaje de cambio anual fue de 0,14 (-0,94 - 1,23) en hombres y de 0,62 (-0,55 - 1,81 en mujeres)¹. Por otra parte, el porcentaje de metástasis cutáneas de tumores sólidos oscila entre el 0,7 y el 9% de todas las metástasis^{3;4}. En relación con el cáncer de mama, solo en el año 2008, 6.034 mujeres murieron por esta causa en España². Alrededor del 5% de las pacientes con cáncer de mama en países desarrollados, sufre recidivas a nivel local que son resistentes al tratamiento⁵.

El tratamiento actual de los nódulos tumorales tanto sencillos como múltiples es la escisión quirúrgica, la perfusión aislada del miembro, infusión aislada del miembro o la radioterapia⁶. Algunas alternativas terapéuticas descritas en el tratamiento de las lesiones metastásicas incluyen la crioterapia, láser ablación o radiofrecuencia ablación, cuyo uso varía de acuerdo con la naturaleza de la lesión⁷. Tras el tratamiento adecuado, la recurrencia local del tumor resulta difícil de abordar, especialmente en tumores de cabeza y cuello, cáncer de mama o melanoma maligno. Las lesiones tumorales extensas originan gran sufrimiento al paciente, sobre todo cuando existe ulceración y sangrado. El cáncer cutáneo no melanoma en un porcentaje variable ocasiona lesiones extensas con un abordaje terapéutico inseguro que en no pocos casos ocasiona grandes mutilaciones. Tumores de diversa índole (ano, pene, vulva, nariz...) requieren en ocasiones la amputación del miembro afecto. A menudo los pacientes tienen que vivir durante meses con un deterioro progresivo de su calidad de vida. Por todo ello, resulta fundamental la incorporación de innovaciones terapéuticas que puedan ayudar al abordaje del problema⁸.

I.2 DESCRIPCIÓN DE LA ELECTROQUIMIOTERAPIA

La electroquimioterapia (EQT) surge como una nueva modalidad de tratamiento de lesiones tumorales cutáneas y subcutáneas originadas por melanoma u otros tumores primarios y metastásicos. El procedimiento consiste en la administración de agentes citotóxicos (quimioterapia) por vía intravenosa o intratumoral seguida de impulsos eléctricos cortos e intensos a nivel local (electroporación), que aumenta la permeabilidad de la célula permitiendo la entrada de sustancias que no difunden con

facilidad, aumentando así su citotoxicidad⁹. La EQT se basa en el fenómeno físico de electroporación (EP). La EP consiste en la aplicación local de impulsos eléctricos de determinada intensidad, amplitud y frecuencia que desestabilizan temporalmente la membrana de la célula y permiten la formación transitoria y reversible de poros no selectivos de tamaño del orden de 1 Amstrong, sin afectar a la viabilidad celular y aumentando la permeabilidad. La exposición de la membrana celular a impulsos eléctricos intensos y prolongados puede originar una necrosis celular debido a cambios irreversibles en la membrana, sin embargo los pulsos eléctricos intensos pero de corta duración inducen una EP reversible manteniendo la viabilidad de la membrana celular⁵. De esta forma se permite la entrada, desde el espacio intercelular al citosol, de medicamentos citotóxicos que, debido a su estructura o a su peso molecular, no difunden con facilidad a través de la membrana celular, aumentando así su citotoxicidad y reduciendo la dosis de aplicación. Igualmente, permite la salida desde el citosol al espacio intercelular de sustancias con carácter antigénico¹⁰.

Un sistema de EP consiste en un generador de impulsos eléctricos conectado mediante un cable a un aplicador con electrodos incorporados que permiten aplicar localmente los impulsos eléctricos sobre el tejido diana. Actualmente, existen en el mercado varios equipos de distintas marcas comerciales y alguno fabricado artesanalmente. Entre ellos se encuentra el CliniporatorTM (IGEA, Carpi, Modena, Italia), Medpulsar (Genetronics Biomedical Corporation, San Diego, USA), o electropulsator Jouan GHT 1287 (Jouan, Saint Herblaine, Francia). Estos liberan impulsos eléctricos de acuerdo a unos parámetros controlados automáticamente mediante un software. Uno de los dispositivos más utilizado es el CliniporatorTM, con marca CE, que permite la aplicación de los pulsos con dos opciones de frecuencia (1 Hz o 5000 Hz). Ésta última opción parece reducir las contracciones musculares asociadas al estímulo eléctrico y hace que el paciente acepte mejor el tratamiento¹¹.



CliniporatorTM



Medpulsar

Los electrodos utilizados en la EQT pueden ser de placa o de agujas. Los primeros, no invasivos, son apropiados para tumores superficiales y están formados por dos placas paralelas de acero inoxidable separadas entre sí 4-8 mm. Se utilizan 8 impulsos de 100 μ s con amplitud entre 100-1300 V/cm a una frecuencia de repetición de 1 Hz^{10;11}. Los electrodos de aguja están indicados para tratar tumores más gruesos y profundos ya que permiten penetrar en el tejido. Las agujas pueden pasar al plano

subcutáneo de forma que todo el tumor quede dentro del campo eléctrico generado por el dispositivo. Los electrodos de aguja pueden ser lineales (tumores <1 cm) o de agujas hexagonales (tumores de diámetro >1 cm). Con los electrodos de aguja es más difícil conocer los parámetros eléctricos óptimos requeridos para la EP, y parece que con ellos se necesitan campos eléctricos de menor intensidad ya que se insertan directamente en el tejido tumoral y no es necesario superar la resistencia del estrato córneo^{10;11}.



Electrodo de placas



Electrodo de agujas paralelas



Electrodo de agujas hexagonales

I.3 FÁRMACOS USADOS EN LA ELECTROQUIMIOTERAPIA

Los fármacos citotóxicos usados en la quimioterapia (QT) asociada a la EP son la Bleomicina y el Cisplatino. Ambos fármacos deben su acción al daño que producen sobre la molécula de ADN. La toxicidad de otros quimioterápicos no aumenta con la EQT probablemente porque difunden fácilmente a través de la membrana celular¹². La EP aumenta significativamente la toxicidad de la Bleomicina y también, aunque en menor medida, del Cisplatino independientemente de la vía de administración de la medicación¹². En relación a la Bleomicina, no parece existir ventaja respecto a la vía de administración intravenosa o intratumoral. Sin embargo en el caso del Cisplatino la administración intratumoral parece ser más efectiva. En general se considera preferible la vía intravenosa en caso de enfermedad extendida o en aquellas condiciones que puedan prever una distribución irregular del citotóxico dentro del tumor. La vía intratumoral se utiliza en tumores pobremente perfundidos. Algunos profesionales prefieren utilizar la administración intravenosa de Bleomicina en los casos de tumores de tamaño mediano o grande. Las dosis de Bleomicina y Cisplatino se calculan en relación al tamaño del tumor usando la fórmula del volumen del elipsoide^{12;13}.

Los impulsos eléctricos se deben administrar en el momento de máxima concentración del fármaco en el tumor, que varía según la vía de administración, con objeto de obtener los mejores resultados¹⁰. Los impulsos se administran en un intervalo de tiempo de 8-28 minutos después de la inyección intravenosa de Bleomicina, o poco después de la inyección intratumoral del fármaco citotóxico¹³. Para algunos autores, la Bleomicina es el citostático más adaptado a la combinación con impulsos eléctricos ya que de esta forma aumenta su toxicidad varios miles de veces¹¹. El uso de Cisplatino unido a la EP parece aumentar su toxicidad en menor proporción. Tanto en el tratamiento con Bleomicina como con Cisplatino, el aumento de la toxicidad no parece ir asociado al aumento de efectos sistémicos indeseables ya que las dosis empleadas en ambos fármacos son menos de una centésima de las empleadas en la QT sistémica¹⁴.

Tras la finalización del tratamiento los pacientes pueden ser tratados nuevamente con EQT⁶. Se recomienda dejar pasar un periodo de una semana entre dos administraciones intravenosas de Bleomicina. La dosis acumulada de Bleomicina no debería exceder de 400.000 IU/ m² debido al riesgo de fibrosis pulmonar¹³.

I.4 EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA ELECTROQUIMIOTERAPIA

Los primeros estudios *in vitro* sobre la EQT comenzaron alrededor de los años 80. En 1982, Newmann y cols demostraron que la transferencia de genes en células de mamíferos aumentaba en gran medida debido al proceso de EP. En años posteriores, estudios realizados *in vitro* y *in vivo* comprobaron el efecto de la EP en la distribución intracelular de medicamentos anticancerígenos¹³. En 1991, Mir y cols realizaron el primer estudio clínico usando EQT en pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. El uso del procedimiento mostró un efecto antitumoral significativo con una buena tolerancia al tratamiento, sin reacciones adversas relevantes¹⁵. Posteriormente, nuevos estudios analizaron la efectividad de la EQT usando Bleomicina o Cisplatino, por vía local o sistémica. Los estudios se realizaron sobre todo en cáncer de piel primario o metastásico de diferentes tipos histológicos con el objetivo fundamental de conocer la eficacia de la EQT en el control local del tumor. En el año 2005, la EQT comenzó a utilizarse como un procedimiento clínico estandarizado en Europa y en el año 2006 se introdujo su uso clínico en España⁵.

I.5 INDICACIONES Y FORMA DE UTILIZACIÓN DE LA ELECTROQUIMIOTERAPIA

El tratamiento con EQT se utiliza en distintos tipos de tumores, pero sobre todo en metástasis de tumores cutáneos y subcutáneos de distintos tipos histológicos. El tumor más tratado es el melanoma, aunque también se ha utilizado EQT en carcinoma de células basales, de células escamosas, de cabeza y cuello, adenocarcinoma, cáncer de mama y sarcoma de Kaposi^{16;17}. Algunos autores han utilizado EQT en el tratamiento de metástasis de cáncer de vejiga¹⁸, de hipernefroma localizado en cuello¹⁹, de condrosarcoma²⁰ y tumor anovulvar de Lowenstein o condiloma gigante⁵. La EQT se utiliza en lesiones de tamaño muy variable, desde pequeños melanomas malignos de 0,3 cm a nódulos cutáneos de 5 cm y metástasis de mama con infiltración cutánea de 8x20 cm²¹. Algunos autores encuentran mejores resultados en tumores de pequeño tamaño, y consideran que la efectividad de la técnica está inversamente relacionada con el tamaño de la lesión^{3;14;22}.

El estudio ESOPE (European Standard Operating Procedures for Electrochemotherapy and Electrogenetherapy) describe tres tipos de indicaciones para el uso de EQT: 1) control local de la enfermedad en caso de no respuesta al tratamiento estándar, 2) preservar un órgano en caso de que el tratamiento indicado requiera amputación o mutilación, y 3) uso paliativo de lesiones extensas para controlar el sangrado, compresión, o el dolor. La EQT también se puede utilizar como un tratamiento coadyuvante previo a la realización del tratamiento convencional^{5;6}.

El tratamiento con EQT es fácil de realizar y además es rápido, suele durar unos 25 minutos. La curva de aprendizaje es igualmente rápida; se estima que un día de formación en un centro especializado es suficiente para que un médico se sienta seguro en la aplicación del procedimiento, siendo más complejo el aprendizaje de sus indicaciones y uso dentro de un esfuerzo multidisciplinar⁶.

Antes de comenzar el tratamiento con EQT, los pacientes deben ser evaluados correctamente, mediante la realización de una historia clínica, exploración física y análisis de sangre. Se debe evaluar el número, tamaño y localización de las lesiones mediante un análisis fotográfico y un registro de las medidas. Tras el tratamiento, los

pacientes deben ser evaluados periódicamente realizándoles una exploración física, análisis de sangre y un análisis fotográfico de las lesiones tratadas¹³.

La EQT puede ser realizada con anestesia local, regional o general. En el primer caso, se realiza una infiltración alrededor de la lesión, aunque se recomienda tratar solo un número limitado de lesiones en la misma sesión para no superar la dosis de anestésico recomendada. La zona a tratar debe ser previamente desinfectada, y se debe informar al paciente antes de la aplicación de cada descarga eléctrica. La anestesia regional y general se recomienda en nódulos muy numerosos o abultados, muy dolorosos, localizados en áreas previamente irradiadas, próximos a grandes vasos o a grandes músculos, o en caso de que exista una distancia menor a 0,5 cm entre la aguja y el periostio ya que en estas condiciones la sedación resulta difícil de obtener¹³.

De acuerdo con gran número de autores, el tratamiento con EQT presenta ciertas limitaciones^{3;23}. En principio es preciso tener en cuenta que en todos los casos los nódulos tumorales deben ser accesibles para la aplicación de los pulsos eléctricos. Las limitaciones más importantes recogidas en la literatura son las siguientes: 1) tamaño del tumor, ya que en nódulos >3cm la respuesta al tratamiento parece ser menor, si bien en el tratamiento multidisciplinar de estas lesiones las EQT tiene un papel central como neoadyuvante previo a la cirugía, 2) aplicación en tumores que afectan a varias áreas anatómicas, como complemento a la QT sistémica y/o radioterapia, 3) utilización en zonas irradiadas previamente, donde la existencia de santuarios celulares, hace más efectivo el uso de fármacos intratumorales y 4) alergia conocida a los fármacos utilizados. No se recomienda el uso de EQT en pacientes con proliferación rápida y progresiva de metástasis no cutáneas debido a la reducida esperanza de vida y por razones éticas. Otra contraindicación relativa es en pacientes portadores de marcapasos.

1.6 EFECTIVIDAD DE LA ELECTROQUIMIOTERAPIA

Conocer la efectividad de la EQT en el tratamiento de lesiones tumorales es el objetivo fundamental de los estudios que evalúan el procedimiento. La respuesta al tratamiento se suele expresar según la clasificación de la OMS en cuatro categorías²⁰: 1) CR (respuesta completa): desaparición clínica del tumor; 2) PR (respuesta parcial): reducción del tamaño del tumor >50% al menos durante 4 semanas; 3) NC (sin cambios): aumento del tamaño del tumor <25% o reducción <50%; y 4) PD (progresión de la enfermedad): aumento del tamaño del tumor >25%. La respuesta al tratamiento también se puede valorar según los criterios de la guía RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours)²⁴, aunque estos criterios son similares a los de la clasificación de la OMS.

El análisis de la efectividad del tratamiento con EQT en diferentes tumores es recogido actualmente en numerosos estudios científicos. La mayoría de ellos son series de casos que muestran la EQT como un tratamiento eficaz con un porcentaje de respuesta objetiva (CR+PR) cercano o superior al 80%^{3;14;16} en un periodo de seguimiento corto. Algunos autores encuentran que el porcentaje de respuesta cuando se administra Bleomicina vía intravenosa o intratumoral parece ser similar; mientras que al administrar Cisplatino vía intravenosa el porcentaje de respuesta es significativamente inferior que por vía intratumoral¹⁶. Estudios comparativos analizan igualmente la efectividad de tratamiento con EQT versus el tratamiento solo con QT.

Los estudios evalúan la EQT con Bleomicina versus tratamiento solo con Bleomicina^{25;26}; o EQT con Cisplatino versus solo Cisplatino²⁷, y encuentran diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) en el porcentaje de respuesta objetiva a favor del uso de la EQT. Por otra parte, algunos autores encuentran que la repetición del tratamiento con EQT puede aportar beneficios adicionales en pacientes que no habían respondido previamente al tratamiento, que presentan respuesta parcial al tratamiento, o en pacientes en los que han aparecido nuevas lesiones tumorales^{3;3;14;22;28;29}.

La efectividad de la EQT parece asociarse con ciertos factores relacionados con la aplicación del procedimiento, como el número, amplitud, duración, forma, orientación y distribución de los pulsos aplicados al tumor^{10;30}. La selección adecuada de estos parámetros permite que la EP ocurra de forma óptima y que la célula vuelva a su estado fisiológico una vez que ha penetrado en ella el fármaco, lo que conlleva un aumento de la efectividad antitumoral de los fármacos y, además, una reducción de efectos secundarios en los pacientes^{10;30}.

Debido a las diferencias existentes en la aplicación de la EQT, se decidió la puesta en marcha del proyecto multicéntrico europeo denominado proyecto ESOPE con el objetivo de normalizar el uso clínico de la EQT de acuerdo a la experiencia de varios centros de cáncer europeos líderes en EQT^{6;23}. El proyecto ESOPE establece procedimientos estándar para la aplicación clínica de la EQT en pacientes con tumores cutáneos y subcutáneos, de acuerdo al tamaño del tumor, el citostático a utilizar, la dosis del mismo en función de la vía de administración y los parámetros eléctricos para la EP. El proyecto analiza los resultados en 41 pacientes con metástasis cutáneas y subcutáneas (98 melanomas y 73 no melanomas), y obtiene una tasa de respuesta objetiva del 85% (CR= 74%)⁶. La publicación de los resultados del proyecto ESOPE y la administración estandarizada del procedimiento ha permitido la consolidación de indicaciones previamente establecidas y la publicación de resultados homogéneos. Estudios realizados tras la realización del proyecto ESOPE, en casos de melanoma pero también en carcinoma de células basales tratados con EQT y Bleomicina, han mostrado buenos resultados en relación con la efectividad de la EQT, siguiendo las recomendaciones del proyecto ESOPE⁵.

I.7 RIESGO/SEGURIDAD DE LA ELECTROQUIMIOTERAPIA

La EQT parece ser un tratamiento bien tolerado sin efectos secundarios relevantes para el paciente^{3;6;16}. Utilizando dosis bajas de fármacos, los efectos adversos son escasos y suelen limitarse a dolor en la zona de aplicación y efectos dermatológicos locales. El eritema local suele desaparecer en pocos días, y a veces puede formarse una costra en la zona tratada. En el estudio ESOPE, los efectos secundarios fueron considerados aceptables por la mayoría de los pacientes incluidos en el estudio. El efecto secundario más molesto asociado al procedimiento suele ser una contracción muscular involuntaria producida en el momento del impulso eléctrico y que en ocasiones puede requerir tratamiento anestésico. Este efecto ocurrió en el 78% de los pacientes del estudio ESOPE⁶. Los efectos secundarios sistémicos son raros; no obstante, se han descrito casos de náuseas y vómitos, posiblemente en relación con el tratamiento sistémico con Bleomicina, y algunos casos de hipotermia tras la aplicación del tratamiento¹³.

I.8 IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON ELECTROQUIMIOTERAPIA

La EQT puede tener un impacto positivo en la salud de ciertos pacientes con lesiones tumorales malignas. La EQT puede influir de forma positiva en la calidad de vida de algunos pacientes, especialmente de aquellos en los que falla o no es posible la aplicación del tratamiento estándar. Un estudio reciente encuentra que tras el tratamiento con EQT, algunos pacientes manifiestan mejoría de la lesión a nivel local, mejoras en la apariencia estética, e incluso recuperación de algunas actividades de la vida diaria. La mayoría de los pacientes muestra buena tolerancia al tratamiento recibido, satisfacción con el procedimiento por la posibilidad de salvar un órgano de la amputación o de una grave mutilación, y aceptaría volver a recibir la EQT³.

El tratamiento con EQT es fácil de realizar y además es rápido, por ello la aplicación del procedimiento no implicaría la necesidad de inversiones o cambios organizativos relevantes en los servicios de salud. Además, dada la facilidad y seguridad del procedimiento, la EQT puede realizarse a nivel ambulatorio⁶, con comodidad para el paciente y con un menor coste para el sistema sanitario en comparación con procedimientos como la cirugía o la radioterapia⁷.

Desde un punto de vista económico, la EQT no es un tratamiento caro. Para algunos autores el coste del tratamiento con EQT se puede considerar aceptable⁶. El precio de compra de un dispositivo de EP es similar al de las técnicas de radiofrecuencia⁷. Un estudio económico³¹ analiza el coste efectividad del tratamiento con EQT, aplicado con CliniporatorTM, en relación con otras alternativas terapéuticas como radioterapia, hipertermia asociada con radioterapia y QT, interferón alfa y perfusión de miembro aislado. Los autores encuentran que el tratamiento con EQT es coste-efectivo para el tratamiento de tumores avanzados cutáneos y subcutáneos, con un ratio coste incremental en relación a la radioterapia de 1.572€ para obtener una respuesta adicional.

I.9 PERSPECTIVAS FUTURAS

La EQT es una técnica reciente pero que continúa en evolución y actualmente están en marcha diversos estudios clínicos para aumentar el potencial de esta tecnología, aunque todavía en fase experimental¹². Nuevos generadores y nuevos electrodos estarán disponibles en el mercado en un futuro próximo, para facilitar el tratamiento de lesiones tumorales localizadas en sitios de abordaje complicado. Nuevos modelos de electrodo ya han sido utilizados con éxito en el tratamiento de lesiones tumorales de mucosa (oral, anal y vaginal). Además electrodos endoluminales se han utilizado recientemente en modelos animales para el tratamiento de tumores primarios (páncreas, sistema nervioso central)³² y metástasis viscerales¹³.

Un área de futura investigación se relaciona con los sistemas de reservorio y distribución de fármacos que permitan una rápida y efectiva disponibilidad del medicamento en el sitio donde se necesite. Para algunos autores, un gran potencial de la EP sería la distribución de secuencias cortas de ácidos nucleicos dirigidos a secuencias específicas de ADN responsables de enfermedades diversas¹². Por otra parte, suscita un gran interés la combinación de EP con inmunoterapia ya que podría permitir una respuesta inmune efectiva para el control sistémico del tumor. Este procedimiento podría beneficiar a pacientes con tumores de diferentes tipos histológicos en estadios tempranos o avanzados de la enfermedad. El abordaje sería

especialmente relevante para pacientes con melanoma, ya que las células de melanoma son particularmente resistentes a la QT tradicional. La inmunoterapia combinada con EQT ampliaría las indicaciones terapéuticas de la EQT, constituyendo un procedimiento efectivo para lesiones distantes o no tratadas^{8;13}.

En resumen la EQT aparece como una nueva tecnología sanitaria sencilla, fácil de aplicar, efectiva en el tratamiento de ciertas lesiones tumorales y sin efectos secundarios relevantes. Sin embargo la EQT debe ser evaluada antes de la utilización generalizada en los servicios de salud; es preciso valorar las condiciones de mayor eficacia y seguridad del uso de la prueba. Además, actualmente se están realizando nuevos estudios que utilizan EQT en diferentes tipos de tumores. Por ello, consideramos de gran interés la realización de una revisión sistemática y un meta-análisis que permita conocer la efectividad de la EQT versus otras alternativas terapéuticas en el tratamiento de lesiones tumorales. Además, consideramos necesario comprobar la seguridad de la EQT y valorar el previsible impacto del uso de la prueba.

II. OBJETIVOS

El objetivo de esta revisión es analizar la evidencia científica existente sobre la efectividad y seguridad de la electroquimioterapia para el tratamiento de lesiones tumorales y valorar el previsible impacto de su uso.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión sistemática y un meta-análisis de la literatura científica.

III.1 BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

La identificación de estudios se realizó mediante una búsqueda exhaustiva de la literatura científica en las siguientes bases de datos: MEDLINE (PubMed), EMBASE, The Cochrane Library, bases de datos del CRD (Centre for Reviews and Dissemination, Universidad de York, Reino Unido), y PASCAL. También se realizaron búsquedas en otras bases de datos como Clinicaltrials, y EuroScan. Se diseñaron diversas estrategias de búsqueda ([Anexo I](#)) para la identificación de estudios utilizando terminología libre y controlada, adaptando cada término al tesoro propio de cada base de datos con el fin de obtener una mayor sensibilidad y especificidad en el resultado. Se realizaron, igualmente, búsquedas en Internet, en los sitios Web de las sociedades científicas de especialidades relacionadas con la EQT, y de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, de ámbito nacional e internacional. Se llevó a cabo también una revisión manual de las referencias bibliográficas de los documentos encontrados, con el fin de localizar estudios no identificados con la búsqueda electrónica. Se utilizó el gestor bibliográfico Reference Manager v.10.

La estrategia de búsqueda se realizó en marzo de 2010 y no se establecieron restricciones por fecha de publicación, ni idioma.

III.2 SELECCIÓN DE ESTUDIOS

III.2.1 Criterios de inclusión y exclusión

La recuperación de los estudios se realizó según los siguientes *criterios de inclusión*:

- Tipo de estudio: cualquier diseño de estudio que incluyera 2 ó más pacientes oncológicos en tratamiento con EQT.
- Participantes: pacientes diagnosticados de cualquier tipo de patología oncológica, tanto tumor primario como metastásico.
- Tipo de intervención: utilización de la EQT como procedimiento terapéutico.
- Medidas de resultado:
 - Indicadores de efectividad:
 - Respuesta al tratamiento a nivel de la lesión: respuesta completa (CR), respuesta parcial (PR), progresión de la enfermedad (PD), enfermedad estable sin cambios (NC).
 - Afectación de la calidad de vida del paciente en términos de actividad de la vida diaria, relaciones sociales; apariencia física, y satisfacción del paciente.

- Supervivencia libre de enfermedad, supervivencia con enfermedad;
- Recidiva tumoral.

También se incluyó información sobre el método utilizado para la evaluación de la lesión y tiempo de seguimiento.

— Indicadores de seguridad:

- Aparición de efectos secundarios (adversos) asociados a la EQT
- Localización de los efectos secundarios
- Gravedad de los efectos secundarios (grado 1: ligero, 2: moderado; 3: grave; 4 riesgo de muerte o incapacidad; 5: muerte relacionada con el efecto adverso) de acuerdo con *Common Terminology Criteria for Adverse events (CTCAE) version 3.0*.

Los *criterios de exclusión* considerados fueron los siguientes:

- Estudios duplicados o desfasados por estudios posteriores de la misma institución.
- Revisiones narrativas, cartas al director, editoriales y estudios a propósito de 1 caso.

III.2.2 Proceso de selección de estudios

La selección y la revisión de los estudios se llevó a cabo por dos revisores miembros del equipo investigador de forma independiente. Se realizó una primera selección de estudios mediante la lectura de título y abstract, y aquellos que en principio cumplían los criterios de inclusión fueron revisados con la lectura del texto completo. Los desacuerdos o dudas se resolvieron por consenso o en colaboración con otro miembro del equipo investigador. Se elaboraron tablas detallando los estudios incluidos y excluidos en la revisión, justificando en este último caso la causa de la exclusión.

III.3 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA

La calidad de la evidencia fue evaluada de forma independiente por dos investigadores de acuerdo a la escala del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford para estudios de tratamiento. Además se utilizó la escala de Jadad para valorar la calidad de los estudios comparativos incluidos en el meta-análisis. Las discrepancias entre los investigadores se resolvieron por consenso, o mediante la intervención de un tercer investigador.

III.4 EXTRACCIÓN DE DATOS

Los datos de los estudios seleccionados fueron extraídos por dos revisores de forma independiente utilizando una hoja de extracción de datos elaborada específicamente para esta revisión utilizando el programa Microsoft Office Excel. La hoja incluía información sobre datos bibliográficos, características del estudio, características de los pacientes (edad, sexo), de la patología oncológica tratada: diagnóstico, tipo histológico del tumor, localización del tumor, número de nódulos, tamaño de las lesiones; características de la intervención: tipo de medicación (Bleomicina o Cisplatino) vía de administración (intratumoral o intravenosa), tipo de

equipo y de electrodo utilizado (de placa, de agujas lineales o de agujas hexagonales), número de tratamientos de EQT y medidas de resultado en relación con la efectividad y seguridad del procedimiento, incluyendo método de valoración de la efectividad, así como el tiempo de seguimiento de los pacientes.

III.5 ANÁLISIS DE LOS ARTÍCULOS

III.5.1 Análisis cualitativo de los estudios incluidos

En primer lugar se llevó a cabo una síntesis cualitativa de los resultados a partir de las tablas de evidencia generadas de los estudios incluidos en la revisión. Se realizó un análisis descriptivo que para las variables cualitativas incluyó una distribución de frecuencias en porcentaje y su intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Las variables cuantitativas continuas se expresaron mediante la media, desviación estándar y rango.

III.5.2 Análisis cuantitativo o meta-análisis

Se llevó a cabo un meta-análisis mediante un modelo de efectos aleatorios con el fin de tener en cuenta la heterogeneidad entre los estudios e incorporar dicha variabilidad al estimador combinado a través de los pesos correspondientes. La evaluación del grado de heterogeneidad se hizo mediante métodos gráficos y estadísticos (estadístico χ^2 e índice de inconsistencia I^2). Se ha empleado como medida relativa del efecto el riesgo relativo (RR) que se presenta gráficamente en los correspondientes forest plots, con sus IC95%.

Para evaluar la presencia del sesgo de publicación se utilizó un gráfico en embudo o funnel plot. Si el gráfico resulta simétrico en forma de V invertida, se interpreta como demostración de que probablemente no exista sesgo de publicación.

Con el fin de explorar posibles diferencias en la efectividad y de seguridad de la EQT, se han llevado a cabo análisis de subgrupos según tipo de intervención, o tipo de tumor. Además se han tenido en cuenta aspectos metodológicos como el diseño del estudio.

El análisis de los datos se realizó con el programa STATA V10.

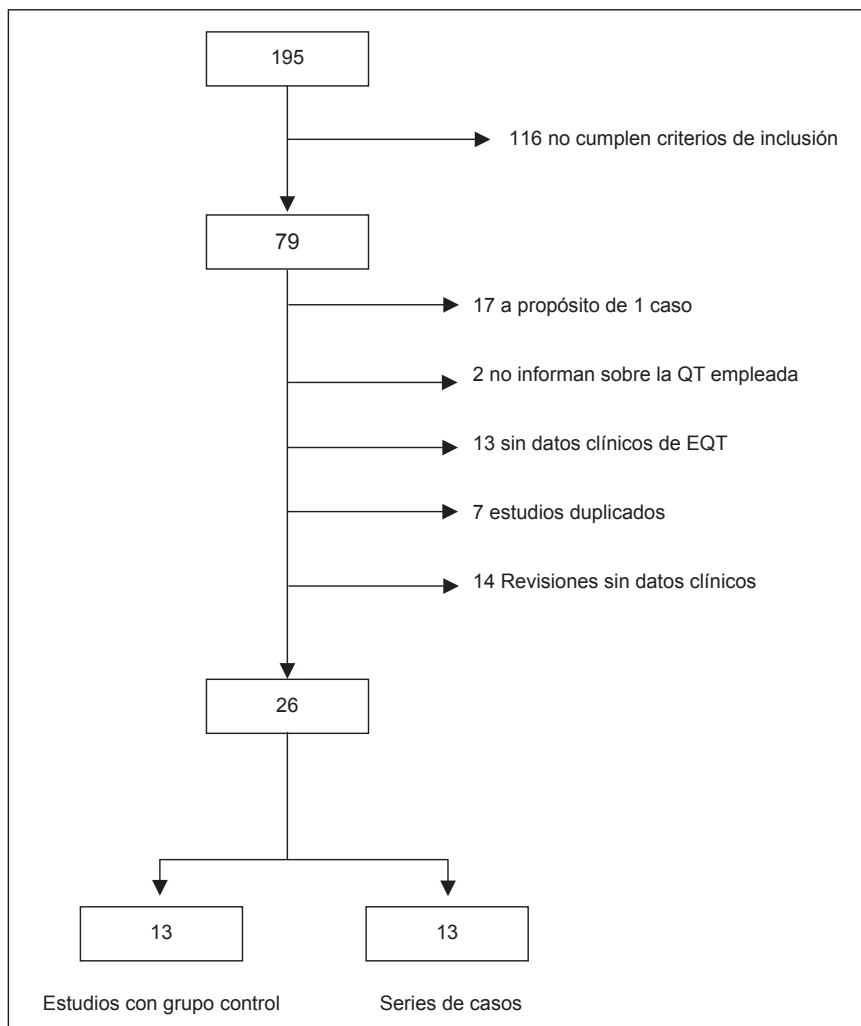
Se ha realizado una revisión externa de la Revisión por parte de un especialista con reconocida experiencia en el ámbito objeto del estudio.

IV. RESULTADOS

IV.1 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA, IDENTIFICACIÓN Y SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

En una primera fase, un total de 195 estudios fueron seleccionados. Tras la lectura del resumen, 116 fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión. Tras la lectura completa de los 79 estudios que inicialmente cumplían los criterios de inclusión/exclusión, 53 estudios fueron excluidos (**Anexo II**), siendo finalmente seleccionados 26 estudios, 13 series de casos^{3;6;14;22;33-41} y 13 estudios con grupo control^{25;28;29;42-51}. Las 13 series de casos aportan un nivel de evidencia 4 (grado de recomendación C) y los 13 estudios con grupo control aportan un nivel de evidencia 2B (grado de recomendación B) de la escala del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford para estudios de tratamiento (**Anexo III**). Las tablas de evidencia de los estudios incluidos aparecen en el **Anexo IV**.

Figura 1. Flow chart de estudios incluidos en el análisis



IV.2 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Las características generales de los estudios incluidos en la revisión, clasificados según el diseño del estudio, aparecen en la [Tabla 1](#). El número total de casos incluidos en los 26 estudios fue de 693 pacientes, rango de 2 a 113. El número total de nódulos tumorales incluidos fue de 2730, rango de 12 a 608. La edad media de los pacientes fue de 56.9 años (DS= 11,3), siendo el 53,3% de casos hombres y el 47,7% mujeres. El tratamiento quimioterápico más frecuente fue Bleomicina en un 76% de los estudios, Cisplatino en el 16%, Bleomicina y Cisplatino en el 4%, e Interferón en el 4% de los estudios. La vía de administración fue intratumoral en el 48% de los estudios, intravenosa en un 36% y conjunta (intratumoral e intravenosa) en el 16% de los estudios.

Tabla 1. Características generales de los estudios incluidos en la revisión

	Nº pacientes	Nº nódulos	Edad años (DS)	Varones %	Bleomicina %	Intratumoral %
Todos los estudios (N = 26)	693	2730	56,9 (11,3)	53,3	76	48
Series de casos (N = 13)	450	1651	60,1 (9,8)	45,2	83,3	33,3
Estudios con grupo control (N=13)	243	1052	53,7	68,8	69,2	61,5
Sin aleatorización (N= 10)	203	902	49,5 (9,5)	72,2	70	60
Con aleatorización (N = 3)	40	150	68,5 (9,2)	55,8	66,7	66,7

Los principales diagnósticos tumorales en los estudios incluidos fueron los de melanoma, cáncer de mama y cánceres de cabeza y cuello (carcinomas espinoso y basocelulares) y en 15 estudios los nódulos descritos fueron metástasis de tumores primarios. La relación detallada de los diagnósticos tumorales y su localización, recogidos en los estudios de la revisión, aparece en la [Tabla 2](#).

El tamaño de los nódulos tumorales es recogido de maneras muy diversas en los diferentes estudios. En 5 de ellos^{28;34;35;42;49} el tamaño de los nódulos no se informa. En 4 estudios^{29;33;50;51} el tamaño viene recogido en forma de volumen de los nódulos (mm³ o cm³) y en el resto se recoge en forma de superficie (mm² o cm²) o como diámetro de la lesión. En las [Tablas 8, 10 y 12](#) del [anexo IV](#) aparecen reflejados los detalles del tamaño de los nódulos de los diferentes estudios.

Tabla 2. Diagnósticos tumorales recogidos en los estudios

Autor/Año	Diseño	Nº de pacientes	Diagnóstico histológico
Allegretti JP; 2001	Serie de casos	14	Cáncer de cabeza y cuello: Carcinoma de células escamosas (12 casos) Carcinoma adenoide quístico (1 caso) Adenocarcinoma (1 caso) En 3 pacientes el tumor implica la arteria carótida interna
Bloom DC; 2005	Cohorte	62	Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello
Burian M; 2003	Serie de casos	12	Carcinoma de células escamosas de cavidad oral y orofaringe
Byrne CM; 2005	ECA	19	Metástasis cutánea y subcutánea de melanoma en distintas localizaciones (pie, tobillo, pierna, muslo, antebrazo...)
Campana LG; 2009	Serie de casos	52	Metástasis superficiales de diferentes tipos de tumor: Melanoma (34 casos) Cáncer de mama (11 casos) Sarcoma de tejido blando (5 casos) Carcinoma de células escamosas (1 caso) Cáncer de cabeza y cuello (1 caso) Localizados en cabeza y cuello (6), tronco (15) y miembros (31)

Autor/Año	Diseño	Nº de pacientes	Diagnóstico histológico
Domenge C; 1996	Serie de casos	7	Cáncer de cabeza y cuello: Cáncer de glándula salival (1 caso) Cáncer de pulmón (1 caso) Cáncer de hipofaringe (1 caso) Cáncer de lengua (1 caso) Cáncer de amígdalas (1 caso) Cáncer de laringe (1 caso) Cáncer de mama (1 caso)
Gaudy C; 2006	ECA	12	Melanoma metastásico en piel
Glass LF; 1996	Cohorte	2	Carcinoma basocelular (un paciente localizado en cuero cabelludo y tronco)
Glass LF; 1997	Cohorte	20	Carcinoma basocelular
Heller R; 1996	Cohorte	6	Metástasis de melanoma (3 casos) Carcinoma basocelular (2 casos) Adenocarcinoma metastásico de mama (1 caso)
Heller R; 1998	Cohorte	34	Carcinoma basocelular (20 casos) Melanoma metastásico subcutáneo o en piel (12 casos) Carcinoma de células escamosas y sarcoma de Kaposi (2 casos)
Lao Y-H; 1994	Serie de casos	50	Cáncer de hígado primario: Carcinoma hepatocelular (43 casos) Carcinoma colangiocelular (4 casos) Carcinoma hepato-colangiocelular (2 casos) Cáncer de hígado (1 caso)
Larkin JO; 2007	Serie de casos	30	Cáncer de mama (17 casos) Carcinoma de células escamosas (5 casos) Melanoma (4 casos). Localizado en ingle, rodilla, miembro inferior y parte posterior del pecho Condrosarcoma sinobial (1 caso) Adenocarcinoma de colon (1 caso) Cáncer de la pared torácica (1 caso) Carcinoma cervical (1 caso)
Marty M; 2006	Serie de casos	61	Nódulos tumorales metastásicos de: Melanoma maligno (32) Carcinoma (27 casos) Sarcoma (2)
Mir LM; 1998	Cohorte		Carcinoma basocelular primario (10 casos) Metástasis de melanoma maligno (20 casos) Adenocarcinoma de glándulas salivares o mama (3 casos) Carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (17 casos)
Peycheva E; 1999	Serie de casos	24	Carcinoma basocelular (16 casos) Localizado en cabeza y cuello (4) y brazo (2) Carcinoma espinocelular (4 casos) Localizado en labio (3) y pierna (1) Melanoma maligno metastásico (4 casos)
Peycheva E; 2004	Serie de casos	113	Carcinoma basocelular primario (85 casos) Carcinoma espinocelular (28 casos)
Peycheva E; 2007	Cohorte	8	Mycosis fungoide en primera etapa
Quaglino P ; 2008	Serie de casos	14	Metástasis cutánea y subcutánea de melanoma localizado en : Miembro superior (12 casos) Miembro inferior (1 caso) Diseminado (1 caso)
Rebersek M ; 2004	Cohorte	6	Metástasis cutáneas de cáncer de mama
Rodríguez-Cuevas S ; 2001	Serie de casos	15	Metástasis cutáneas: Carcinoma basocelular (9 casos) De melanoma maligno (2 casos) Carcinoma de células escamosas de tumor tracto aerodigestivo (2 casos) Metástasis cutáneas de cáncer de mama (2 casos)
Rols MP; 2000	Serie de casos	4	Metástasis cutáneas de melanoma maligno Localizadas en antebrazo, pierna, axila y espalda
Rudolf Z; 1995	Cohorte	2	Metástasis cutáneas de melanoma maligno Localizadas en nódulos linfáticos inguinales
Sersa G; 2000a	Cohorte	10	Metástasis cutáneas de melanoma maligno
Sersa G; 2000b	ECA	9	Metástasis cutáneas de melanoma maligno
Wang HL; 1994	Serie de casos	74	Cáncer de hígado primario

La respuesta al tratamiento se recoge en la [Tabla 3](#). Se realizó una evaluación temprana en 1714 nódulos (62,8% del total de nódulos incluidos), siendo el tiempo medio de seguimiento de 2,2 meses (DS= 1,39). Se obtuvo una CR en 999 nódulos (58,3%), PR en 455 nódulos (26,5 %), NC en 182 nódulos (10,6%) y se produjo PD en 78 nódulos (4,6%). Se realizó una evaluación ulterior en 2266 nódulos (83% de los nódulos incluidos), siendo el tiempo de seguimiento medio de 9,7 meses (DS= 1,39). Se obtuvo una CR en 1359 nódulos (60%), PR en 507 nódulos (22,8 %), NC en 234 nódulos (10,5%) y PD en 125 nódulos (5,6%).

Tabla 3. Respuesta al tratamiento en el total de estudios incluidos

	Nódulos analizados N (%)	CR %	PR %	NC %	PD %
Evaluación temprana*	1714 (62,8)	58,3	26,5	10,6	4,6
Evaluación ulterior**	2266 (83)	60,0	22,8	10,5	5,6

CR: Respuesta completa. PR: Respuesta parcial. NC: Sin cambios. PD: Progreso de la enfermedad.

* Media de seguimiento de 2,2± 1,39 meses

** Media de seguimiento de 9,7± 1,39 meses

IV.3 EFECTIVIDAD DE LA ELECTROQUIMIOTERAPIA

IV.3.1 Series de casos

El número total de casos incluidos en las 13 series de casos fue de 450, rango de 4 a 113 pacientes ([Tabla 1](#)). El número de nódulos tumorales incluidos en los estudios fue de 1651, rango de 12 a 608 nódulos. La edad media de los pacientes fue de 60,1 años (DS= 9,8), siendo el 45, 2% hombres y el 54,8% mujeres. El tratamiento quimioterápico más frecuente fue Bleomicina en un 83,3% de los estudios, y Bleomicina y/o Cisplatino en el 16,6%. La vía de administración fue intratumoral en el 33,3% de los estudios, intravenosa en el 41,7%, y conjunta (intratumoral e intravenosa) en el 25 % de los estudios

El detalle de los diagnósticos tumorales de los estudios correspondientes a series de casos aparece recogido en la [tabla 2](#). Los tamaños de los nódulos tumorales aparecen en la [tabla 8](#) del [Anexo IV](#).

La respuesta al tratamiento se recoge en la [Tabla 4](#). Se realizó una evaluación temprana en 1204 nódulos (72,9% de los nódulos incluidos), siendo el tiempo medio de seguimiento de 2,5 meses (DS= 0,7). Se obtuvo una CR en 692 nódulos (57,5%), PR en 411 nódulos (34,1 %), NC en 85 nódulos (7,1%) y se produjo PD en 16 nódulos (1,3%). Se realizó una evaluación ulterior en 1491 nódulos (90,3% de los nódulos incluidos) siendo el tiempo medio de seguimiento de 8,3 meses (DS= 2,9). Se obtuvo CR en 974 nódulos (65,3%), PR en 355 nódulos (23,8 %), NC en 126 nódulos (8,5%) y se produjo PD en 36 nódulos (2,4%).

Las series de casos aportan un nivel de evidencia 4 (grado de recomendación C) de la escala del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford para estudios de tratamiento ([Anexo III](#)).

Tabla 4. Respuesta al tratamiento en las series de casos

	Nódulos analizados N (%)	CR %	PR %	NC %	PD %
Evaluación temprana*	1204 (72,9)	57,5	34,1	7,1	1,3
Evaluación ulterior**	1491 (90,3)	65,3	23,8	8,5	2,4

CR: Respuesta completa. PR: Respuesta parcial. NC: Sin cambios. PD: Progreso de la enfermedad.

* Media de seguimiento de 2,5 ± 0,7 meses

** Media de seguimiento de 8,3 ± 2,9 meses

IV.3.2 Estudios no aleatorizados con grupo control

El número total de pacientes que fueron incluidos en los 10 estudios no aleatorizados con grupo control fue de 203, rango de 2 a 62 pacientes. El número de nódulos tumorales incluidos en los estudios fue de 902, con un rango de 12 y 290. La edad media de los pacientes fue de 49,5 años (DS= 9,5), siendo un 72,2% hombres y 27,8% mujeres. El tratamiento administrado fue Bleomicina en un 70% de los estudios, Cisplatino en un 20%, e Interferón en un 10%. La vía de administración fue intratumoral en el 60% de los estudios, intravenosa en un 30 % y conjunta (intratumoral e intravenosa) en el 10% de los estudios (Tabla 1).

El detalle de los diagnósticos de los estudios aleatorizados con grupo control aparecen recogidos en la tabla 2. Los tamaños de los nódulos tumorales de aparecen en la tabla 10 del Anexo IV.

La respuesta al tratamiento se recoge en la Tabla 5. En 5 artículos se realizó una evaluación temprana en 456 nódulos (50,6% del total de nódulos incluidos) siendo el tiempo medio de seguimiento de 2,2 meses (DS= 1,8). En el grupo de la EQT, se obtuvo una CR en el 82,9% de los nódulos frente al 4,7% en el grupo control, PR en el 8,9% del grupo de EQT frente al 5,7 % del grupo control, NC en el 6,3% del grupo de EQT frente al 55,7% del grupo control, y PD en un 2% de los casos en el grupo de EQT frente al 34% del grupo control. En 7 artículos se realizó una evaluación ulterior en 664 nódulos (73,7 % de los nódulos incluidos) siendo el tiempo medio de seguimiento de 14 meses (DS= 16,7). En el grupo con EQT, la CR se produjo en el 62,7% de los nódulos frente al 4,3% en el grupo control, PR en el 20,9% del grupo de EQT frente al 7% del grupo control, NC en el 10,7% del grupo de EQT frente al 15,7% del grupo control, y PD en un 2,2% de los casos en el grupo de EQT frente al 53,9% del grupo control.

Tabla 5. Respuesta al tratamiento en los estudios con grupo control (N=10)

	Nódulos analizados N (%)	CR %	PR %	NC %	PD %
Evaluación temprana	456 (50,6)				
Grupo EQT	350	82,9	8,9	6,3	2,0
Grupo Control	106	4,7	5,7	55,7	34,0
Evaluación ulterior	664 (73,7)				
Grupo EQT	549	62,7	20,9	10,7	2,2
Grupo Control	115	4,3	7,0	15,7	53,9

CR: Respuesta completa. PR: Respuesta parcial. NC: Sin cambios. PD: Progreso de la enfermedad.

* Media de seguimiento de 2,2 ± 1,8 meses

** Media de seguimiento de 14,0 ± 16,7 meses

IV. 3.3 Estudios aleatorizados con grupo control

El número total de casos incluidos en los 3 estudios aleatorizados con grupo control^{25;43;50} fue de 40 pacientes con un rango de 9 a 19 (Tabla 1). El número de nódulos tumorales incluidos fue de 150, con un rango de 45 a 59. La edad media de los pacientes fue de 68,5 años (DS= 9,2) siendo el 55,8% de los casos hombres y el 44,2% mujeres. El tratamiento quimioterápico más frecuente fue Bleomicina en un 66,7% de los estudios, y Cisplatino en el otro 33,3%. La vía de administración fue intratumoral en el 66,7% de los estudios e intravenosa en un 33,3 %.

El detalle de los diagnósticos tumorales de los estudios aleatorizados con grupo control aparece recogido en la tabla 2. Los tamaños de los nódulos tumorales aparecen en la tabla 12 del Anexo IV.

La respuesta al tratamiento se recoge en la Tabla 6. Se realizó una evaluación temprana en 54 nódulos, 36% de los nódulos incluidos (17 nódulos en el grupo de EQT y 37 nódulos en el grupo Control). El tiempo medio de seguimiento fue de 2 meses (DS= 1,4). En el grupo de la EQT, se obtuvo una CR en el 47,1% de los nódulos frente al 10,8% en el grupo control, una PR en el 11,8% del grupo de EQT frente al 13,5 % del grupo control, NC en el 23,5% del grupo de EQT frente al 32,4% del grupo control, y PD en un 17,6% de los casos en el grupo de EQT frente al 43,2% del grupo control. Se realizó una evaluación ulterior en 84 nódulos, 56% del total de nódulos incluidos (68 nódulos en el grupo de EQT y 16 nódulos en el grupo Control). El tiempo medio de seguimiento fue de 4,5 meses (DS= 0,9). En el grupo de la EQT se obtuvo una CR en el 47,1% de los nódulos frente al 12,5% en el grupo control, PR en el 19,2% del grupo de EQT frente al 37,5% del grupo control, NC en el 23,5% del grupo de EQT frente al 25% del grupo control, y PD en un 10,3% de los casos en el grupo de EQT frente al 25% del grupo control.

Tabla 6. Respuesta al tratamiento en estudios aleatorizados con grupo control (N=3)

	Nódulos analizados N (%)	CR %	PR %	NC %	PD %
Evaluación temprana*	54 (36)				
Grupo EQT	17	47,1	11,8	23,5	17,6
Grupo Control	37	10,8	13,5	32,4	43,2
Evaluación ulterior**	84 (56)				
Grupo EQT	68	47,1	19,2	23,5	10,3
Grupo Control	16	12,5	37,5	25	25

CR: Respuesta completa. PR: Respuesta parcial. NC: Sin cambios. PD: Progreso de la enfermedad.

* Media de seguimiento de 2 ± 1,4 meses

** Media de seguimiento de 4,5 ± 0,9 meses

IV.3.4 Meta-análisis

Se han realizado los siguientes meta-análisis, no encontrando sesgo de publicación en los funnel plots realizados:

— Según tipo de intervención:

1. Evaluación temprana de EQT (Bleomicina o Cisplatino) frente a QT (Bleomicina o Cisplatino) siendo la variable de resultado el % de respuesta completa (CR) frente a cualquier otro resultado (PR + NC + PD) (N= 6).

Estudios con grupo control sin aleatorización (n = 5).

2. Evaluación ulterior de EQT (Bleomicina o Cisplatino) frente a QT (Bleomicina o Cisplatino) siendo la variable de resultado el % de respuesta completa (CR) frente a cualquier otro resultado (PR + NC + PD) (N= 7).

Estudios con grupo control sin aleatorización (n = 6).

3. Evaluación temprana de EQT (Bleomicina) frente a QT (Bleomicina) siendo la variable de resultado el % de respuesta completa (CR) frente a cualquier otro resultado (PR + NC + PD) (N= 4).

Estudios con grupo control sin aleatorización (n = 3).

4. Evaluación ulterior de EQT (Bleomicina) frente a QT (Bleomicina) siendo la variable de resultado el % de respuesta completa (CR) frente a cualquier otro resultado (PR + NC + PD) (N= 6).

Estudios con grupo control sin aleatorización (n = 5).

— Según tipo de tumor:

5. Evaluación temprana de EQT (Bleomicina o Cisplatino) frente a QT (Bleomicina o Cisplatino) para únicamente melanoma, siendo la variable de resultado el % de respuesta completa (CR) frente a cualquier otro resultado (PR + NC + PD) (N=3).

Estudios con grupo control sin aleatorización (n = 2).

6. Evaluación ulterior de EQT (Bleomicina o Cisplatino) frente a QT (Bleomicina o Cisplatino) para únicamente melanoma, siendo la variable de resultado el % de respuesta completa (CR) frente a cualquier otro resultado (PR + NC + PD) (N=2).

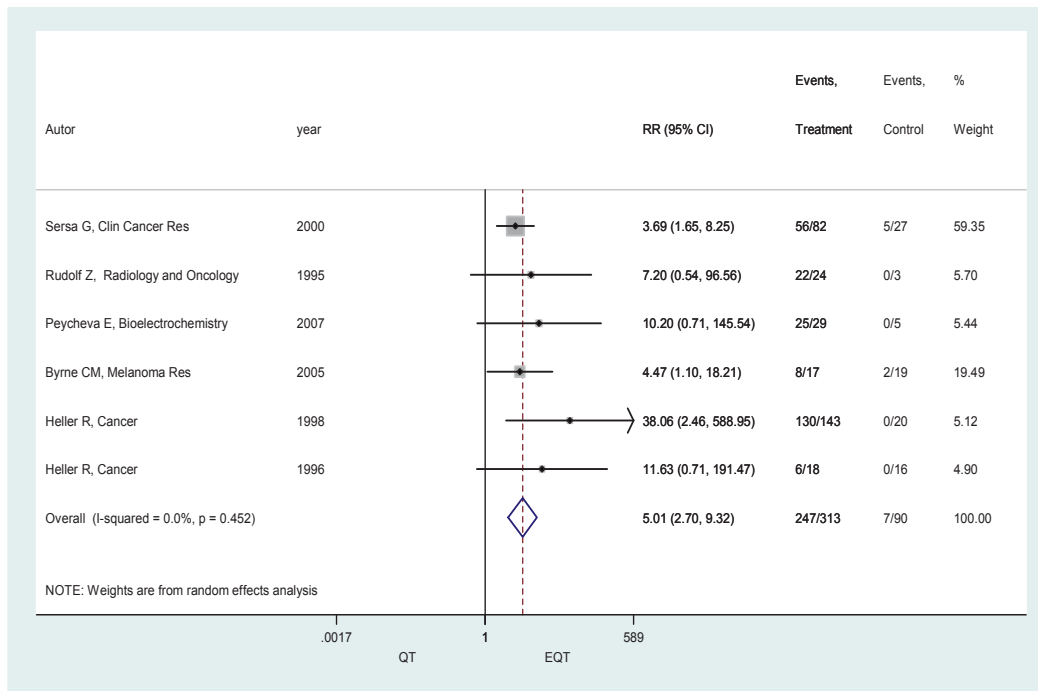
7. Evaluación ulterior de EQT (Bleomicina o Cisplatino) frente a QT (Bleomicina o Cisplatino) para tumores distintos al melanoma, siendo la variable de resultado el % de respuesta completa (CR) frente a cualquier otro resultado (PR + NC + PD) (N=4).

IV.3.4.1 Evaluación temprana de EQT (Bleomicina o Cisplatino) frente a QT (Bleomicina o Cisplatino)

Para este análisis se consideraron los datos de 6 estudios (N=403) que analizaban como resultado el porcentaje de respuesta completa (CR) frente a cualquier otro resultado (PR + NC + PD).

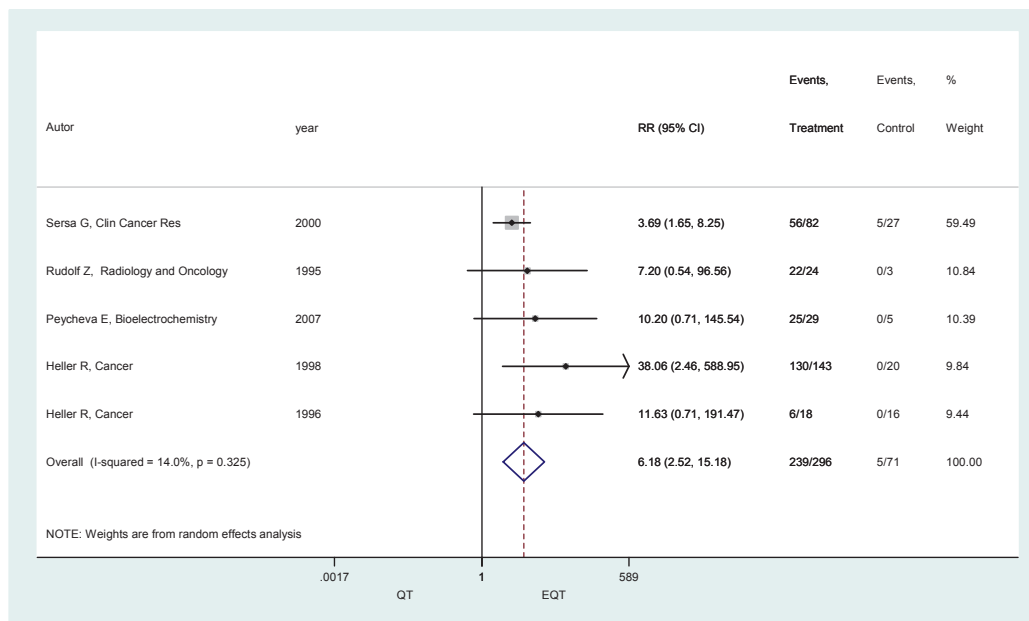
En la evaluación temprana, el meta-análisis de estos datos mostró un resultado global a favor de la EQT, con un RR= 5,01 (IC 95%= 2,70–9,32) estadísticamente significativo, no existiendo heterogeneidad entre los estudios de acuerdo a los estadísticos empleados ($I^2= 0\%$ $p= 0,45$) (Figura 2).

Figura 2. Meta-análisis de EQT (Bleomicina o Cisplatino) frente a QT (Bleomicina o Cisplatino). Evaluación temprana



Heterogeneity chi-squared = 4,71 (d.f. = 5) p = 0,452
 I squared (variation in RR attributable to heterogeneity) = 0,0%.
 Estimate of between-study variance Tau-squared = 0,0000
 Test of RR=1: z = 5,10; p = 0,000

Figura 3. Meta-análisis de EQT (Bleomicina o Cisplatino) frente a QT (Bleomicina o Cisplatino) solo para estudios sin aleatorización. Evaluación temprana



Heterogeneity chi-squared = 4,65 (d.f. = 4) p = 0,325
 I squared (variation in RR attributable to heterogeneity) = 14,0%.
 Estimate of between-study variance Tau-squared = 0,1849
 Test of RR=1: z = 3,97; p = 0,000

De estos 6 estudios, únicamente el estudio de Byrne²⁵ era un ensayo con aleatorización cuyo resultado a favor de la EQT fue de un RR de 4,47 (IC 95%= 1,10-18,21).

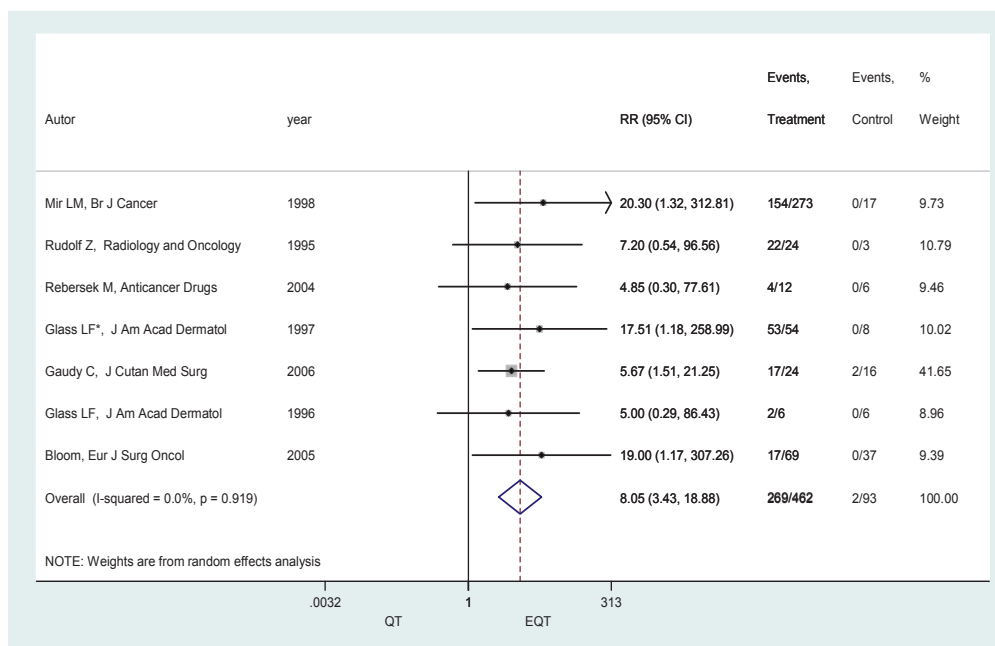
Al retirar este ensayo y realizar el meta-análisis únicamente con los 5 estudios con grupo control pero sin aleatorización (N = 367), mostró un resultado global a favor de la EQT, con un RR= 6,18 (IC 95%= 2,52-15,18) estadísticamente significativo, no existiendo heterogeneidad entre los estudios de acuerdo a los estadísticos empleados (I²= 14%; p= 0,32) (Figura 3).

IV.3.4.2 Evaluación ulterior de EQT (Bleomicina o Cisplatino) frente a QT (Bleomicina o Cisplatino)

Para este análisis se consideraron los datos de 7 estudios (N=555) que analizaban como resultado el porcentaje de respuesta completa (CR) frente a cualquier otro resultado (PR + NC + PD).

El meta-análisis de estos datos mostró un resultado global a favor de la EQT, con un RR= 8,05 (IC 95%= 3,43-18,88) estadísticamente significativo, no existiendo heterogeneidad entre los estudios de acuerdo a los estadísticos empleados (I²= 0%; p= 0,92) (Figura 4).

Figura 4. Meta-análisis de EQT (Bleomicina o Cisplatino) frente a QT (Bleomicina o Cisplatino). Evaluación ulterior



Heterogeneity chi-squared = 2.01 (d.f. = 6) p = 0.919

I-squared (variation in RR attributable to heterogeneity) = 0.0%

Estimate of between-study variance Tau-squared = 0.0000

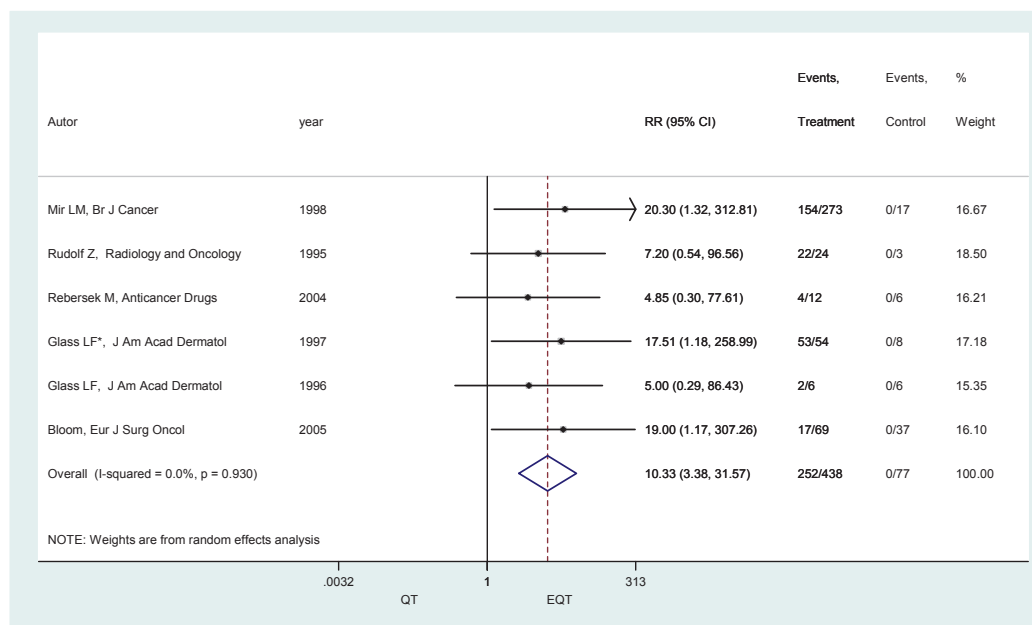
Test of RR=1: z = 4.79; p = 0.000

De estos 7 estudios, únicamente el estudio de Gaudy⁴³ era un ensayo con aleatorización cuyo resultado a favor de la EQT fue de un RR de 5,67 (IC 95% = 1,51-21,25).

Al retirar este ensayo y realizar el meta-análisis únicamente con los 6 estudios con grupo control pero sin aleatorización (N = 515), mostró un resultado global a favor de la EQT, con un RR= 10,33 (IC 95%= 3,38-31,57) estadísticamente significativo,

no existiendo heterogeneidad entre los estudios de acuerdo a los estadísticos empleados ($I^2= 0\%$; $p= 0,93$) (Figura 5).

Figura 5. Meta-análisis de EQT (Bleomicina o Cisplatino) frente a QT (Bleomicina o Cisplatino) solo para estudios sin aleatorización. Evaluación ulterior



Heterogeneity chi-squared = 1,35 (d.f. = 5) $p = 0,930$
 I-squared (variation in RR attributable to heterogeneity) = 0,0%
 Estimate of between-study variance Tau-squared = 0,0000
 Test of RR=1 : $z = 4,10$; $p = 0,000$

IV.3.4.3 Evaluación temprana de EQT (Bleomicina) frente a QT (Bleomicina)

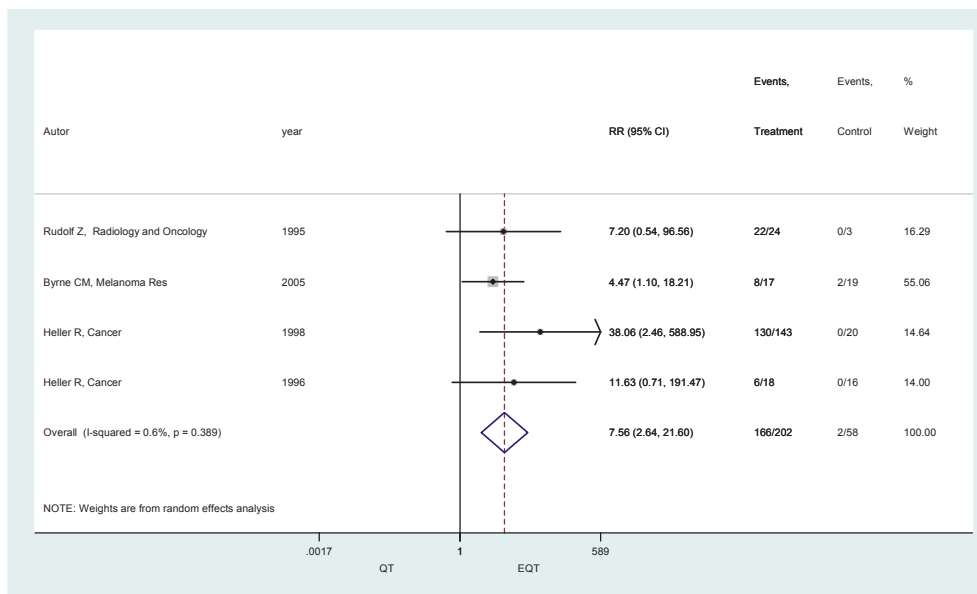
Para este análisis se consideraron los datos de 4 estudios (N=258) que analizaban como resultado el porcentaje de respuesta completa (CR) frente a cualquier otro resultado (PR + NC + PD).

El meta-análisis de estos datos mostró un resultado global a favor de la EQT, con un $RR = 7,56$ (IC 95% = 2,64–21,60) estadísticamente significativo, no existiendo heterogeneidad entre los estudios de acuerdo a los estadísticos empleados ($I^2 = 0,6\%$; $p = 0,39$) (Figura 6).

De estos 4 estudios, únicamente el estudio de Byrne²⁵ era un ensayo con aleatorización cuyo resultado a favor de la EQT fue de un RR de 4,47 (IC 95% = 1,10–18,21).

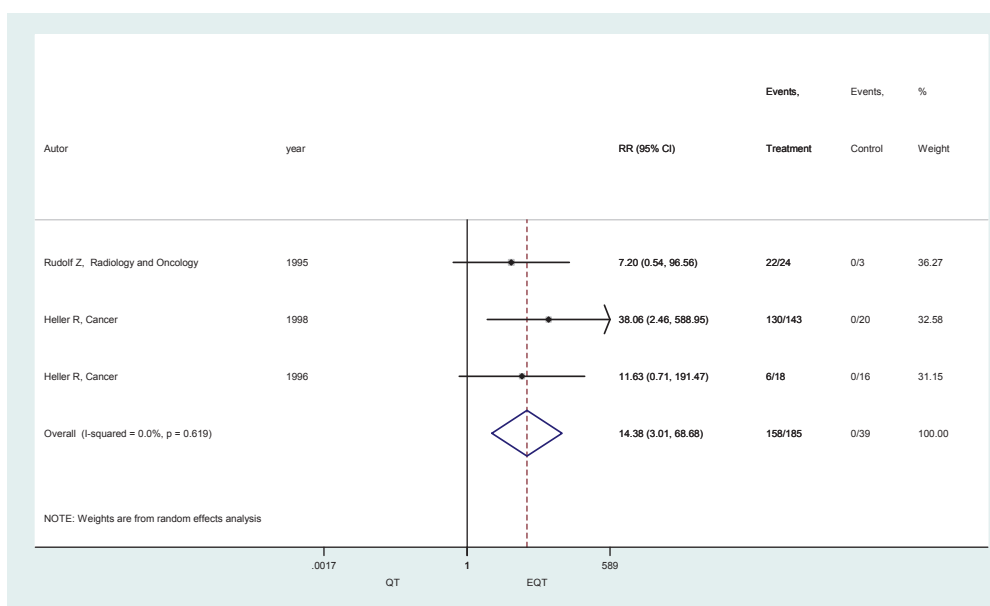
Al retirar este ensayo y realizar el meta-análisis únicamente con los 3 estudios con grupo control pero sin aleatorización (N = 224), mostró un resultado global a favor de la EQT, con un $RR = 14,38$ (IC 95% = 3,01–68,68) estadísticamente significativo, no existiendo heterogeneidad entre los estudios de acuerdo a los estadísticos empleados ($I^2 = 0\%$; $p = 0,62$) (Figura 7).

Figura 6. Meta-análisis de EQT (Bleomicina) frente a QT (Bleomicina). Evaluación inicial



Heterogeneity chi-squared = 3,02 (d.f. = 3) p = 0,389
 I squared (variation in RR attributable to heterogeneity) = 0,6%
 Estimate of between-study variance Tau-squared = 0,0079
 Test of RR=1: z = 3,77; p = 0.000

Figura 7. Meta-análisis de EQT (Bleomicina) frente a QT (Bleomicina) solo para estudios sin aleatorización. Evaluación temprana



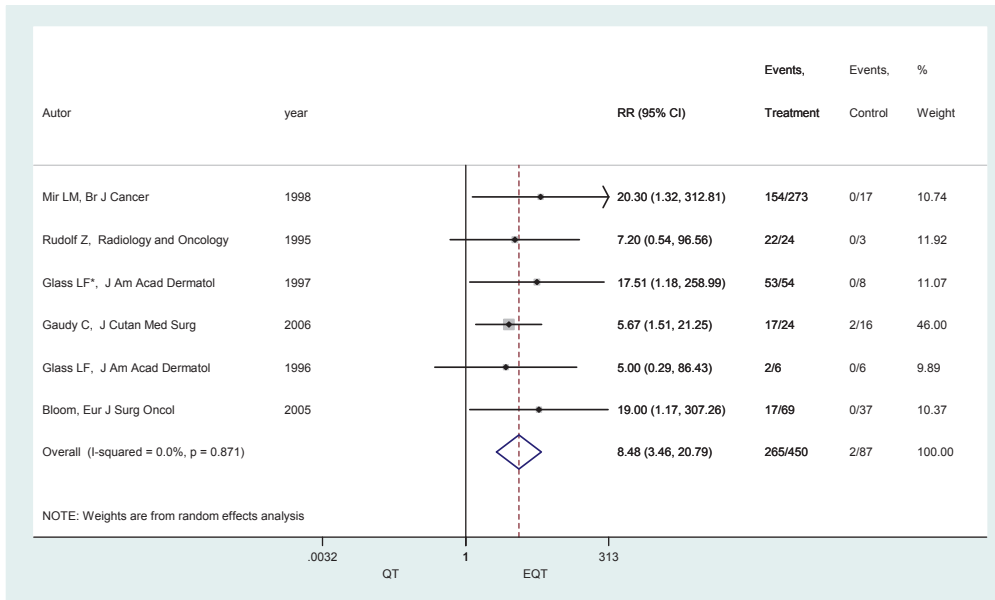
Heterogeneity chi-squared = 0,96 (d.f. = 2) p = 0,619
 I squared (variation in RR attributable to heterogeneity) = 0%
 Estimate of between-study variance Tau-squared = 0,0000
 Test of RR=1: z = 3,34; p = 0.001

IV.3.4.4 Evaluación ulterior de EQT (Bleomicina) frente a QT (Bleomicina)

Para este análisis se consideraron los datos de 6 estudios (N=537) que analizaban como resultado el porcentaje de respuesta completa (CR) frente a cualquier otro resultado (PR + NC + PD).

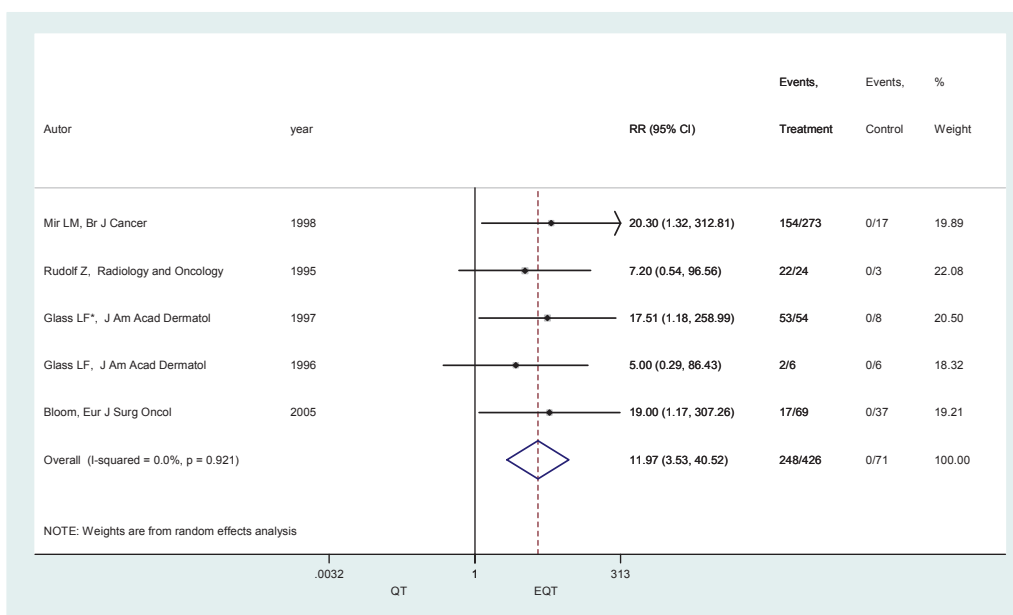
El meta-análisis de estos datos mostró un resultado global a favor de la EQT, con un RR=8,48 (IC 95%= 3,46–20,79) estadísticamente significativo, no existiendo heterogeneidad entre los estudios de acuerdo a los estadísticos empleados ($I^2= 0\%$; $p= 0,87$) (Figura 8).

Figura 8. Meta-análisis de EQT (Bleomicina) frente a QT (Bleomicina). Evaluación ulterior



Heterogeneity chi-squared = 1,84 (d.f. = 5) p = 0,871
 I squared (variation in RR attributable to heterogeneity) = 0%
 Estimate of between-study variance Tau-squared = 0,0000
 Test of RR=1: z = 4,68; p = 0.000

Figura 9. Meta-análisis de EQT (Bleomicina) frente a QT (Bleomicina) solo para estudios sin aleatorización. Evaluación ulterior



Heterogeneity chi-squared = 0,93 (d.f. = 4) p = 0,921
 I squared (variation in RR attributable to heterogeneity) = 0%
 Estimate of between-study variance Tau-squared = 0,0000
 Test of RR=1: z = 3,99; p = 0.000

De estos 6 estudios, únicamente el estudio de Gaudy⁴³ era un ensayo con aleatorización cuyo resultado a favor de la EQT fue de un RR de 5,67 (IC 95% = 1,51-21,25).

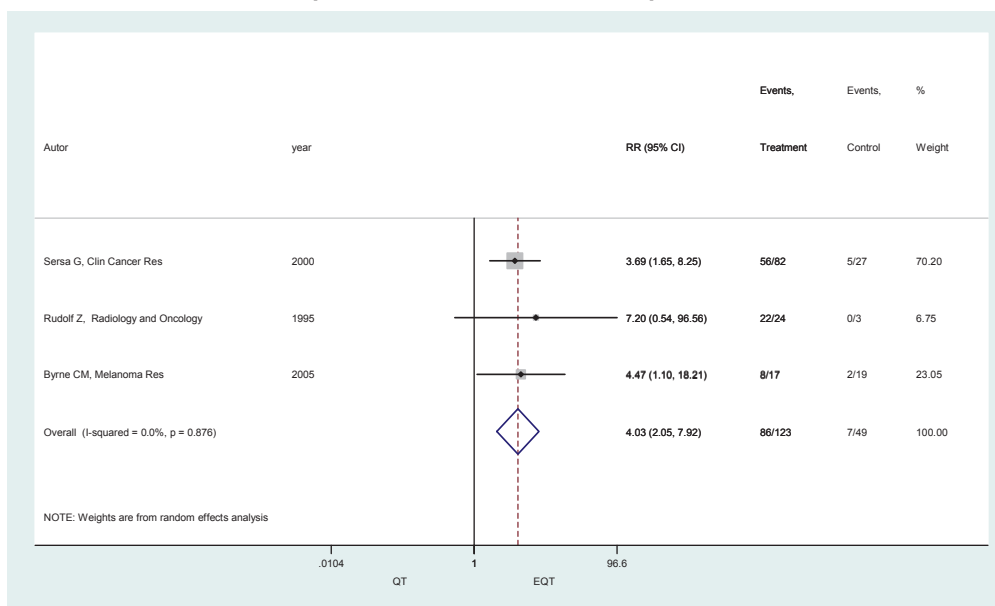
Al retirar este ensayo y realizar el meta-análisis únicamente con los 5 estudios con grupo control pero sin aleatorización (N = 497), mostró un resultado global a favor de la EQT, con un RR= 11,97 (IC 95% = 3,53–40,52) estadísticamente significativo, no existiendo heterogeneidad entre los estudios de acuerdo a los estadísticos empleados ($I^2= 0\%$; $p= 0,92$) (Figura 9).

IV.3.4.5 Evaluación temprana de EQT (Bleomicina o Cisplatino) frente a QT (Bleomicina o Cisplatino) para melanoma

Para este análisis se consideraron los datos de 3 estudios (N=172) que analizaban como resultado el porcentaje de respuesta completa (CR) frente a cualquier otro resultado (CR + NC + PD).

El meta-análisis de estos datos mostró un resultado global a favor de la EQT, con un RR= 4,03 (IC 95%= 2,05–7,92) estadísticamente significativo, no existiendo heterogeneidad entre los estudios de acuerdo a los estadísticos empleados ($I^2= 0\%$; $p= 0,87$) (Figura 10).

Figura 10. Meta-análisis de EQT (Bleomicina o Cisplatino) frente a QT (Bleomicina o Cisplatino) para melanoma. Evaluación temprana

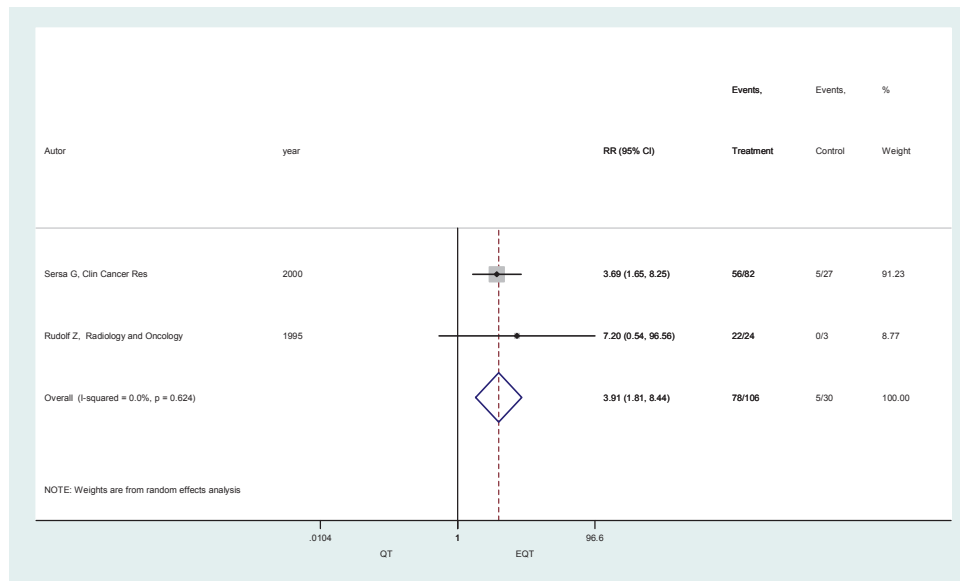


Heterogeneity chi-squared = 0,26 (d.f. = 2) $p = 0,876$
 I^2 squared (variation in RR attributable to heterogeneity) = 0%
 Estimate of between-study variance Tau-squared = 0,0000
 Test of RR=1: $z = 4,05$; $p = 0.000$

De estos 3 estudios, únicamente el estudio de Byrne²⁵ era un ensayo con aleatorización cuyo resultado a favor de la EQT fue de un RR de 4,47 (IC 95%= 1,10-18,21).

Al retirar este ensayo y realizar el meta-análisis únicamente con los 2 estudios con grupo control pero sin aleatorización (N = 136) mostró un resultado global a favor de la EQT, con un RR= 3,91 (IC 95%= 1,81–8,44) estadísticamente significativo, no existiendo heterogeneidad entre los estudios de acuerdo a los estadísticos empleados ($I^2 = 0\%$; $p = 0,62$) (Figura 11).

Figura 11. Meta-análisis de EQT (Bleomicina o Cisplatino) frente a QT (Bleomicina o Cisplatino) para melanoma solo para estudios sin aleatorización. Evaluación temprana

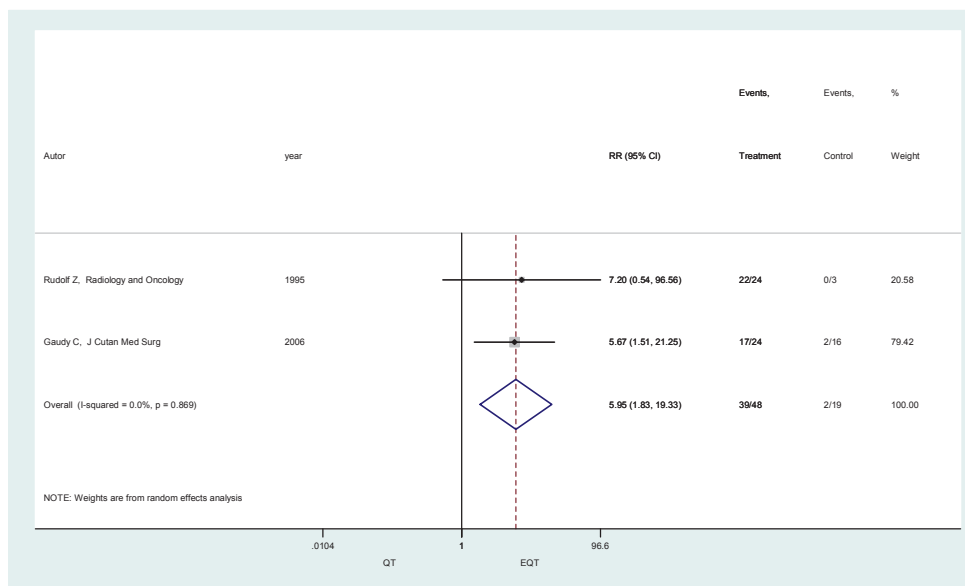


Heterogeneity chi-squared = 0,24 (d.f. = 1) p = 0,624
 I squared (variation in RR attributable to heterogeneity) = 0%
 Estimate of between-study variance Tau-squared = 0,0000
 Test of RR=1: z = 3,48; p = 0.001

IV.3.4.6 Evaluación ulterior de EQT (Bleomicina o Cisplatino) frente a QT (Bleomicina o Cisplatino) para melanoma

Para este análisis se consideraron los datos de 2 estudios (N=65) que analizaban como resultado el porcentaje de respuesta completa (CR) frente a cualquier otro resultado (PR + NC + PD).

Figura 12. Meta-análisis de EQT (Bleomicina o Cisplatino) frente a QT (Bleomicina o Cisplatino) para melanoma. Evaluación ulterior



Heterogeneity chi-squared = 0,03 (d.f. = 1) p = 0,869
 I squared (variation in RR attributable to heterogeneity) = 0%
 Estimate of between-study variance Tau-squared = 0,0000
 Test of RR=1: z = 2,97; p = 0.003

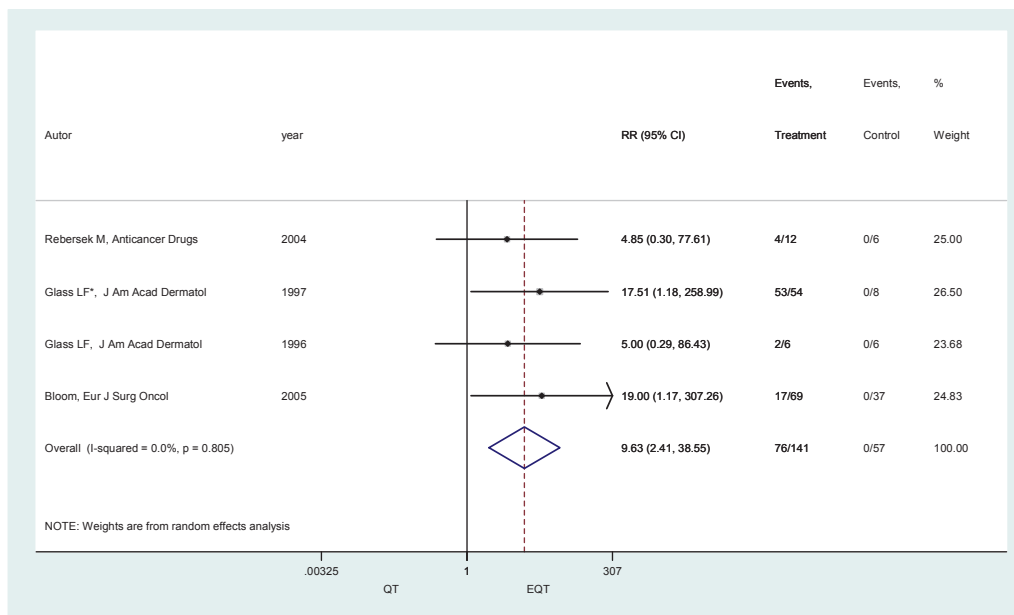
El meta-análisis de estos datos mostró un resultado global a favor de la EQT, con un RR= 5,95 (IC 95%= 1,83–19,33) estadísticamente significativo, no existiendo heterogeneidad entre los estudios de acuerdo a los estadísticos empleados ($I^2= 0\%$; $p=0,87$) (Figura 12).

El estudio de Gaudy⁴³ era un ensayo con aleatorización cuyo resultado a favor de la EQT fue de un RR de 5,67 (IC 95%= 1,51-21,25) y el estudio de Rudolz era un estudio sin aleatorización y presentaba un RR= 7,20 con un IC 95%= 0,54-96,56 ($p = 0,13$).

IV.3.4.7 Evaluación de EQT (Bleomicina o Cisplatino) frente a QT (Bleomicina o Cisplatino) para tumores diferentes al melanoma

La evaluación temprana de este tipo de tumores solo fue realizada en el estudio de Peycheva⁴⁸. Para el análisis de la evaluación ulterior se consideraron los datos de 4 estudios (N=198) que analizaban como resultado el porcentaje de respuesta completa (CR) frente a cualquier otro resultado (PR + NC + PD). El meta-análisis de estos datos mostró un resultado global a favor de la EQT, con un RR= 9,63 (IC 95%= 2,41–38,55) estadísticamente significativo, no existiendo heterogeneidad entre los estudios de acuerdo a los estadísticos empleados ($I^2= 0\%$; $p= 0,81$) (Figura 13).

Figura 13. Meta-análisis de EQT (Bleomicina o Cisplatino) frente a QT (Bleomicina o Cisplatino) para tumores diferentes a melanoma. Evaluación ulterior



Heterogeneity chi-squared = 0,99 (d.f. = 3) $p = 0,805$
 I^2 squared (variation in RR attributable to heterogeneity) = 0%
 Estimate of between-study variance Tau-squared = 0,0000
 Test of RR=1: $z = 3,20$; $p = 0.001$

IV.3.5 Repetición de tratamientos

Un total de 6 estudios^{3;14;22;28;35;41} recogen la repetición del tratamiento con EQT en lesiones que han tenido una PR, NC o PD en el primer tratamiento. Tras repetir la EQT, 4 estudios informan de mejora de la respuesta inicial^{3;14;22;28}. En el estudio de Domengue, un paciente al que se le repite el tratamiento no mejora los resultados iniciales debido a la profundidad del tumor³⁵. Otros estudios^{25;33} manifiestan la

posibilidad de que exista re-tratamiento con EQT aunque no ofrecen resultados. Por otra parte, 5 estudios^{14;22;29;35;50} realizan más de una sesión de EQT en pacientes con nuevas lesiones fuera del área inicial de tratamiento. Los resultados son satisfactorios, aunque el estudio de Quaglino¹⁴ recoge una tasa de respuesta en el tratamiento con EQT de las nuevas lesiones significativamente menor respecto al tratamiento inicial ($p=0,023$) atribuido a la menor respuesta en metástasis de tamaño mayor a 1 cm².

A efectos de esta revisión los resultados recogidos del tratamiento con EQT se refieren a los obtenidos tras la última sesión del tratamiento.

IV.3.6 Otros resultados del tratamiento con Electroquimioterapia

Un estudio evalúa la calidad de vida de los pacientes tratados con EQT mediante un cuestionario con 8 ítems realizado antes, al mes y a los 2 meses del tratamiento³. El cuestionario fue completado por 36 de los 53 pacientes (69%) y 34 refieren un impacto positivo de la EQT en uno o más de los ítems investigados antes y después del tratamiento (curación de la herida, sangrado, estética, actividad para la vida diaria, relaciones sociales, control del dolor). Además 4 estudios^{3;29;50;51} encuentran mejoras estéticas a nivel de la lesión después del tratamiento con EQT.

IV.4 SEGURIDAD DE LA ELECTROQUIMIOTERAPIA

En relación con la seguridad de la EQT, de los 26 estudios, 2 de ellos no informan sobre la aparición de complicaciones^{38;48}. En los restantes 24 estudios se describen complicaciones y efectos secundarios leves. Los más frecuentes son contracciones musculares (14 estudios), dolor leve (12 estudios) y eritema y edema en la zona de aplicación de los pulsos eléctricos (9 estudios). En la **Tabla 7** aparecen los efectos secundarios y complicaciones asociadas a la EQT recogidos en los estudios incluidos en la revisión.

Tabla 7. Efectos secundarios asociados a la EQT

Autor / Año	Efectos secundarios asociados a la EQT
Allegretti JP; 2001	Lesiones mínimas en piel y mucosas Osteomielitis (1), disfagia, fístulas faringocutáneas y malestar general
Bloom DC; 2005	Exudado de zonas de aguja Hipercalcemia
Burian M; 2003	Dolor de grado I: 41,7%, Dolor grado II: 41,7%, Dolor grado III: 16,6%. Remitió en 3-4 semanas
Byrne CM; 2005	Sensación de descarga eléctrica Dolor y espasmo muscular Respuesta inflamatoria Necrosis superficial, escaras, todas con cicatrización a las 16 semanas
Campana LG; 2009	Dolor leve después del tratamiento y manejable con analgésicos
Domenge C; 1996	Contracciones en cuello, hombros y brazos
Gaudy C; 2006	Dolor Espasmo muscular con mioclonías Eritema y edema Necrosis
Glass LF; 1996	Dolor localizado Eritema, edema
Glass LF; 1997	No cambios en signos vitales Contracciones musculares Incomodidad tolerable
Heller R; 1996	Contracciones en cada pulso Dolor leve que remitió al final de cada pulso Inflamación leve
Heller R; 1998	Contracciones musculares con cada pulso Ardor de piel que remitió en 6-8 semanas
Lao Y 1994	Sangrado
Larkin JO; 2007	Dolor leve que se disipa en plazo de 48 horas
Marty M; 2006	Dolor local leve Contracciones musculares leves
Mir LM; 1998	Contracciones musculares en lugar de aplicación Eritema y leve edema que remitieron en 24 horas
Peycheva E; 1999	Leve edema y eritema que remitió en 72 horas
Peycheva E; 2004	No reporta efectos secundarios
Peycheva E; 2007	No reporta efectos secundarios
Quaglino P; 2008	Eritema y leve edema que desaparecieron a pocos días Marcas en epidermis
Rebersek M; 2004	Contracción muscular Eritema y edema que desaparecieron en 2-4 semanas
Rodríguez-Cuevas S; 2001	Dolor Contracciones musculares
Rols MP; 2000	Contracciones a la aplicación Eritema y edema leve Vesículas y necrosis superficial en algunos casos que remitió a las 2-3 semanas
Rudolf Z; 1995	Contracciones musculares con cada pulso Eritema, leve edema en el área, que desaparecieron en 1 día Marcas de electrodos en varias semanas
Sersa G; 2000a	Dolor Contracciones musculares en lugar de aplicación Ardor y picazón
Sersa G; 2000b	Dolor leve Contracciones musculares en lugar de aplicación Eritema
Wang ; 1994	Fiebre Dolor estomago y vómitos Alopecia Leucopenia Alteración del ECG Aumento de encimas hepáticas

V. DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática incluye los resultados de 26 estudios que utilizan la EQT en el tratamiento de lesiones tumorales. La revisión analiza la efectividad y seguridad de la EQT en el tratamiento de 2730 nódulos tumorales correspondientes a 693 pacientes. Según nuestra información, creemos que constituye la revisión sistemática más amplia sobre la efectividad de esta tecnología. Los resultados muestran que la EQT es un procedimiento efectivo y seguro en el tratamiento local de nódulos tumorales malignos.

Es preciso tener en cuenta que nuestra revisión presenta limitaciones. En relación con el diseño de los estudios encontramos que únicamente 13 estudios son estudios comparativos con grupo control, y de estos solamente 3 son estudios aleatorizados por lo que podemos considerar la calidad de la evidencia de moderada a baja. La mitad de los estudios incluidos en la revisión son series de casos con inherentes limitaciones. No obstante, debemos tener en cuenta que la literatura científica resalta la utilidad de los estudios descriptivos para evaluar la eficacia y seguridad de los dispositivos y procedimientos terapéuticos⁵²⁻⁵⁴

Observamos que los estudios incluidos en la revisión tienen ciertas limitaciones. Algunos estudios muestran un reducido tamaño muestral, criterios de selección no explícitos, y pérdidas no identificadas. El tratamiento se ha aplicado en distintos tipos de tumores, de localizaciones variadas y de tamaños distintos. Los estudios describen distintas formas de aplicación de la EQT, aunque, en este sentido, los estudios más recientes hacen referencia al proyecto ESOPE que establece los estándares para la aplicación clínica de la EQT⁶. En los estudios comparativos no encontramos suficiente información para valorar si los casos en el grupo de intervención y en el grupo control son homogéneos, o si los periodos de seguimiento para la evaluación del tratamiento son similares en ambos grupos. En relación con la evaluación de resultados a nivel de la lesión, afortunadamente observamos que existe bastante homogeneidad en el método utilizado. La gran mayoría de los estudios utilizan el método de la OMS⁶, con cuatro categorías de resultados: 1) CR (respuesta completa): desaparición clínica del tumor; 2) PR (respuesta parcial): reducción del tamaño del tumor >50% al menos durante 4 semanas; 3) NC (sin cambios): aumento del tamaño del tumor <25% o reducción <50%; y 4) PD (progresión de la enfermedad): aumento del tamaño del tumor >25%.

Con objeto de minimizar los posibles sesgos en la revisión, se han llevado a cabo algunas medidas. De esta forma, dos revisores de forma independiente han realizado la inclusión, revisión de los estudios y la extracción de los datos en una hoja específicamente diseñada para este estudio. Igualmente, se ha realizado una búsqueda exhaustiva de la literatura científica para evitar en la medida de lo posible el sesgo de publicación. Además los funnel plots realizados no parecen indicar la existencia de un posible sesgo de publicación.

En nuestra revisión encontramos que la EQT se ha utilizado sobre todo en el tratamiento de tumores de piel, melanoma y no melanoma, localizados en distintas par-

tes del cuerpo, pero también en distintos de tipos histológicos de tumores e incluso de localizaciones tan diversas como mama, colon o hígado. Algunos autores encuentran que la EQT resulta efectiva en el tratamiento de tumores, independientemente del tipo histológico de que se trate^{6;23}. Actualmente, la EQT se considera una tecnología con gran potencial en el tratamiento de tumores de tejidos distintos y de estadios diversos, incluidos los estadios más precoces de la enfermedad^{8;12}. Recientemente, además, se ha descrito el uso de EQT en tumores de localizaciones profundas como metástasis óseas, tumores de tejidos blandos, y metástasis hepáticas no resecables¹².

Observamos que la EQT se ha aplicado sobre todo en el tratamiento de nódulos tumorales metastásicos, pero también en el tratamiento de tumores primarios. Algunos estudios recogen que los tumores habían sido previamente tratados sin éxito mediante los tratamientos tradicionales. No obstante, no siempre los autores detallan el origen primario o metastásico del tumor, o la razón para la indicación de la EQT. Normalmente, el tratamiento con EQT se aplica como un tratamiento paliativo cuando falla el tratamiento tradicional, al considerar que la EQT puede beneficiar a los pacientes en estadios avanzados de la enfermedad, o ayudar a la preservación de un órgano⁶. La recurrencia local del tumor en áreas previamente irradiadas constituye un reto difícil de abordar. Sin embargo, los autores del proyecto ESOPE encontraron un control local de la lesión efectivo en áreas previamente tratadas por cirugía o radioterapia⁶. La EQT se utiliza también en los casos en que no es posible aplicar los tratamientos tradicionales, o cuando los pacientes no desean recibir el tratamiento estándar²².

En relación con el tamaño de la lesión, encontramos que la EQT se ha utilizado en el tratamiento de lesiones tumorales de distintos tamaños. Sin embargo, debido a la gran heterogeneidad en la forma de recoger el tamaño de los nódulos tumorales en los estudios incluidos en nuestra revisión, no hemos podido analizar la posible relación entre tamaño del nódulo tumoral y la efectividad de la EQT. La literatura científica considera el tamaño de la lesión tumoral un factor importante a tener en cuenta al valorar la efectividad de la EQT. Para algunos autores la efectividad del procedimiento es inversamente proporcional al tamaño del tumor, y consideran el mayor tamaño de la lesión como una limitación del tratamiento con EQT^{14;35}. No obstante, algunos autores no han encontrado diferencias en la respuesta al tratamiento según el tamaño del nódulo tumoral⁶, y otros encuentran buenos resultados en tumores grandes que son abordables, al repetir varias veces el procedimiento³.

En nuestra revisión observamos que el tratamiento quimioterápico administrado con mayor frecuencia fue Bleomicina en el 76% de los estudios, y en menor medida Cisplatino (16% de los estudios). La Bleomicina y el Cisplatino son los quimioterápicos que mejor se adaptan a la EQT y encontramos gran número de estudios que recogen la experiencia sobre el uso de ambos fármacos. No obstante, se espera que, en un futuro próximo, la EP pueda llegar a aplicarse para la distribución de otros agentes como ADN, ácidos inhibidores nucleicos o inmunoterapia^{8;12}.

En uno de los estudios incluidos en nuestra revisión, el fármaco utilizado fue Interferón- α para el tratamiento de lesiones histológicamente confirmadas de micosis fungoide. Los autores comprobaron que las lesiones tratadas con interferón y EP respondían mejor al tratamiento que las del grupo control, encontrando tras el tratamiento una respuesta completa en el total de las lesiones en un periodo de seguimiento de 12 meses⁴⁸.

En relación a la vía de administración de la QT, encontramos que la más utilizada fue la vía intratumoral en el 46% de los estudios, intravenosa en un 36% y conjunta en el 16% de los estudios. En nuestra revisión no es posible analizar posibles ventajas del fármaco utilizado o a la vía de administración y la efectividad de la EQT. En el proyecto ESOPE los autores encontraron una tasa de respuesta del 85% en los nódulos tumorales tratados con EQT. La respuesta fue independiente de la droga utilizada (Bleomicina o Cisplatino) y la vía de administración (intravenosa o intratumoral), así como del tipo histológico del tumor. De acuerdo con este estudio los médicos preferían usar EP con Bleomicina intravenosa en el caso de nódulos tumorales de medianos a grandes^{6,12}.

Encontramos en los estudios de nuestra revisión diferentes protocolos de uso de la EQT que incluyen dosis distintas de quimioterápicos, distintos generadores de pulsos eléctricos, y diferentes tipos de electrodos. Para algunos autores la duración de los pulsos eléctricos es un factor fundamental en la eficacia de la EQT³⁸. Los estudios más recientes utilizan el procedimiento de EQT establecido en el proyecto ESOPE (European Estándar Operating Procedures of Electrochemotherapy) cuyos resultados publicados en 2006 han ayudado a la estandarización del uso de la EQT²³. El proyecto ESOPE encuentra datos similares de eficacia usando distintas frecuencias de repetición de pulsos eléctricos. Actualmente los métodos establecidos en el citado proyecto se realizan de forma rutinaria en toda Europa¹².

En relación con la efectividad de la EQT, nuestro estudio encuentra que la EQT es una tecnología efectiva en el tratamiento local de los nódulos tumorales en comparación con el tratamiento solo con QT, aunque es preciso tener en cuenta las limitaciones de los estudios. Encontramos que normalmente los pacientes se someten a una evaluación temprana y después a una evaluación posterior para valorar los efectos del tratamiento. El tiempo medio de seguimiento encontrado en la evaluación temprana fue de 2,2 meses; el tiempo medio de seguimiento en la evaluación ulterior fue de 9,7 meses. En algunos estudios, los autores realizan una única evaluación que suele corresponder con una evaluación ulterior. Teniendo en cuenta estos datos podemos considerar la EQT como un procedimiento efectivo, en un periodo de tiempo de corto a medio plazo.

Todos los meta-análisis realizados en nuestra revisión muestran resultados claramente favorables al tratamiento con EQT versus QT. Los estudios consideran como medida de resultado el porcentaje de respuesta completa (CR) frente a otras respuestas (PR, o NC o PD). Los mejores resultados se obtuvieron en la evaluación ulterior de EQT (Bleomicina o Cisplatino) frente a QT (Bleomicina o Cisplatino), con un RR de 8,05 (IC 95%= 3,43-18,88), así como en la evaluación ulterior de EQT (Bleomicina) frente a QT (Bleomicina) con un RR de 8,48 (IC 95%= 3,46-20,79). En las evaluaciones tempranas los valores de RR fueron más bajos (5,01 (IC 95%: 2,70-9,32) y 7,56 (IC 95%= 2,64-21,60)), respectivamente. Los meta-análisis realizados descartaron la presencia de heterogeneidad entre estudios de acuerdo a los estadísticos utilizados.

Por otra parte, se realizan meta-análisis en subgrupos teniendo en cuenta el diagnóstico tumoral de los pacientes. De esta forma, se realizó un meta-análisis en pacientes con diagnóstico únicamente de melanoma, encontrando resultados igualmente a favor de la EQT versus la QT. Los estudios analizaban como medida de resultado el porcentaje de respuesta completa frente a otras respuestas (PR, o NC o PD). En la evaluación temprana de EQT (Bleomicina o Cisplatino) frente a QT

(Bleomicina o Cisplatino), el resultado global fue de un RR de 4,03 (IC 95%= 2,05-7,92) a favor de la EQT. Igualmente, en la evaluación ulterior el resultado fue de un RR de 5,95 (IC 95%= 1,83-19,33) favorable a la EQT “versus” la QT en los pacientes únicamente con melanoma. En tumores distintos al melanoma, en la evaluación ulterior de EQT (Bleomicina o Cisplatino) frente a QT (Bleomicina o Cisplatino) el resultado fue de un RR de 9,63 (IC 95%= 2,41-38,55) a favor de la EQT “versus” la QT. Los meta-análisis realizados descartaron la presencia de heterogeneidad estadística entre estudios de acuerdo a los estadísticos utilizados. Estos resultados son similares a los resultados del proyecto ESOPE que encuentra que melanoma y no melanoma responden de igual forma al tratamiento con EQT⁶.

Igualmente, se realizan meta-análisis teniendo en cuenta el diseño de los estudios, con la inclusión y la exclusión de los estudios aleatorizados. El valor del estimador global de efecto variaba, pero en todos los casos mostraba un resultado favorable al uso de la EQT “versus” la QT. En este sentido, estudios recientes sugieren que ensayos no aleatorizados y aleatorizados pueden producir estimaciones similares de los efectos de un tratamiento determinado y que el meta-análisis de estudios no aleatorizados puede producir resultados similares a los de meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados⁵².

En nuestra revisión, algunos estudios recogen de forma explícita la repetición del tratamiento con EQT, aunque solo ocasionalmente los autores informan sobre el número de sesiones realizadas y los resultados de estas sesiones. Los estudios recogen la repetición del tratamiento tanto en las lesiones ya tratadas, por falta de respuesta total o parcial, como en nuevas lesiones del enfermo. La mayoría de los autores describen mejoría a nivel de la lesión en las lesiones ya tratadas tras la repetición del procedimiento^{3;14;22;28}. La falta de respuesta encontrada en uno de los estudios es atribuida a la profundidad del tumor³⁵. Los autores del proyecto ESOPE encontraron que en los tumores que recurren después del tratamiento, la repetición de la EQT es posible con la misma efectividad que en el primer tratamiento⁶.

Los resultados encontrados en nuestra revisión a favor de la efectividad de la EQT en el tratamiento de nódulos tumorales, coinciden con los resultados de los distintos estudios que analizan el uso de EQT, y apoyan el reconocimiento al procedimiento recogido recientemente en la literatura científica¹². En noviembre de 2010, en Bolonia, Italia, se celebró un congreso sobre EQT con 240 asistentes: médicos con experiencia en EQT, investigadores y profesionales implicados en el desarrollo de la tecnología. Los médicos informaron sobre los resultados del tratamiento en nódulos cutáneos y subcutáneos de melanoma, cáncer de mama, cabeza y cuello, sarcoma de Kaposi, y otros tumores. Hubo unanimidad sobre la efectividad y seguridad de la EQT en el tratamiento de nódulos cutáneos y subcutáneos de distinta etiología siguiendo las recomendaciones del proyecto ESOPE¹².

Encontramos que, además del control local de la enfermedad, algunos autores describen otros resultados del tratamiento con EQT. Así, cuatro estudios recogen que los pacientes refieren mejoras estéticas a nivel de la lesión tras el tratamiento con EQT^{3;29;50;51}. Consideramos de interés estos resultados ya que las mejoras estéticas pueden influir de forma positiva en la calidad de vida del paciente. Por otra parte, un estudio incluido en la revisión con 52 pacientes, analiza un cuestionario con 8 ítems diseñado para valorar la percepción del paciente sobre el impacto del tratamiento en el control local de la enfermedad. Casi todos los pacientes informaron de una mejoría

a nivel local de la lesión, una mejora en la apariencia física, en las actividades diarias y en las relaciones sociales³. Además, un alto porcentaje de pacientes se mostraba satisfecho con el tratamiento recibido. De acuerdo con los autores, la percepción positiva del tratamiento junto con los limitados efectos secundarios explicaría, probablemente, la alta proporción de pacientes que acepta la repetición del tratamiento³. En el proyecto ESOPE los autores encuentran que la gran mayoría de los pacientes aceptaría de nuevo el tratamiento en caso de que se les ofreciera, lo que según los autores indica claramente que la EQT es un procedimiento adecuado y bien tolerado por los pacientes⁶.

Al valorar los resultados positivos sobre la efectividad de la EQT encontrados en nuestra revisión, creemos importante considerar que los estudios comparativos únicamente analizan la efectividad de la EQT versus la QT. No hemos encontrado estudios que comparen la EQT con otras alternativas terapéuticas, como por ejemplo la escisión quirúrgica, lo que resultaría de gran interés para valorar la relevancia clínica de la EQT.

Igualmente, otra cuestión importante a tener en cuenta al valorar la efectividad de la EQT, es si el tratamiento con EQT puede llegar a modificar la historia natural de la enfermedad. De acuerdo con algunos autores, los buenos resultados en relación con la efectividad de la EQT no afectan el curso natural de la enfermedad, ya que gran número de pacientes sufre progresión visceral de la enfermedad o aparición de nuevas lesiones metastásicas³. Sin embargo, estos mismos autores mantienen que los pacientes se benefician del tratamiento con EQT y que el procedimiento consigue un buen control local de la enfermedad³.

En relación con la seguridad de la EQT los estudios recogen que el tratamiento con EQT es un procedimiento seguro, sin efectos secundarios relevantes para el paciente, aún en los casos en que es preciso repetir varias veces el tratamiento³⁵. Las complicaciones descritas con mayor frecuencia son dolor, eritema o edema en el sitio de aplicación de la EQT, consideradas a menudo como complicaciones leves y remitiendo en la mayoría de los casos en pocos días. Un efecto secundario recogido con frecuencia por los autores son las contracciones musculares en el lugar del tratamiento, aunque refieren que normalmente suelen desaparecer cuando finaliza la aplicación de los pulsos^{29;50;51}. Complicaciones generales como fiebre, náuseas o malestar general descritas en algunos estudios son consideradas por los autores como efectos secundarios asociados al tratamiento quimioterápico y no a la EQT^{44;45}. Únicamente un estudio con 74 pacientes con cáncer hepático encontró un mayor número de complicaciones generales de índole diversa⁴¹, posiblemente asociadas al diagnóstico de base y a los tratamientos concomitantes que recibieron los pacientes. Algunos autores señalan que dada la factibilidad y seguridad del procedimiento, la EQT resulta muy adecuada para pacientes mayores en los que la cirugía está contraindicada⁶.

No hemos encontrado estudios que evalúen el impacto del uso de la EQT en la práctica clínica. No obstante, la literatura científica resalta la factibilidad y la sencillez de la EQT, la buena aceptación por parte del paciente y el coste aceptable del tratamiento^{3;6;12}. La EQT se considera un procedimiento rápido y seguro que ofrece resultados reproducibles en el tratamiento de lesiones tumorales cutáneas y subcutáneas⁸.

Los estudios incluidos en nuestra revisión no suelen informar sobre el tiempo de duración del tratamiento, aunque algunos autores recogen la rapidez del procedimiento y la ausencia de efectos secundarios relevantes, lo que hace que para la gran mayoría de los pacientes la estancia en el centro sanitario se limite a unas pocas horas³. Varios estudios recogen que los enfermos fueron tratados a nivel ambulatorio^{28;33;45}. En este sentido, el tratamiento con EQT puede suponer un ahorro económico en comparación con otros procedimientos como la cirugía o la radioterapia⁷. De acuerdo a su experiencia, el Dr Muñoz Madero recomienda la creación de unidades de tratamiento del cáncer cutáneo mucoso, localmente avanzado, recidivado y metastásico con un abordaje multidisciplinar, incluyendo el tratamiento con EQT, para la obtención de los mejores resultados⁵⁵.

No hemos encontrado estudios económicos que evalúen la EQT. Únicamente un estudio, no incluido en la revisión, analiza el coste efectividad del tratamiento con EQT, usando CliniporatorTM, en relación con otras alternativas terapéuticas y encuentra que el procedimiento es coste efectivo³¹. Algunos autores consideran que dado que la tecnología no es cara, el procedimiento puede ser adecuado para hospitales pequeños y para los países en vías de desarrollo⁶.

La EQT se ha introducido a nivel clínico en España, al igual que en otros países de nuestro entorno. El dispositivo de EQT CliniporatorTM cuenta actualmente con la marca CE, y existen ensayos en marcha para conseguir la aprobación de la FDA (Food and Drug administration)⁷. Algunos autores mantienen que la EQT constituye una alternativa terapéutica a tener en cuenta por su eficacia, buena tolerancia, facilidad de administración, y mínimos efectos secundarios, especialmente cuando las condiciones del paciente o la extensión de la enfermedad descartan los tratamientos tradicionales⁵. Sin embargo, un informe sobre EQT realizado por el Departamento de Salud del gobierno australiano⁷, considera poco probable que la tecnología se difunda con rapidez. El informe señala que las metástasis subcutáneas son tratadas con éxito usando otras alternativas terapéuticas. La amplia difusión de la tecnología podría venir relacionada con su potencial terapéutico, ya que los pulsos eléctricos como facilitadores de la quimioterapia pueden facilitar el camino a muchos otros agentes terapéuticos y abrir posibilidades de tratamiento para numerosas enfermedades^{12;56}.

VI. CONCLUSIONES

La revisión de la literatura científica realizada permite formular las siguientes conclusiones:

- La Electroquimioterapia constituye un procedimiento efectivo en el tratamiento local de los nódulos tumorales malignos. No obstante es preciso tener en cuenta que el nivel de evidencia encontrado es medio bajo. Solo la mitad de los estudios incluidos en la revisión tienen grupo control, y los estudios presentan ciertas limitaciones.
- Los meta-análisis realizados muestran resultados a favor de la Electroquimioterapia versus la quimioterapia. Sin embargo, no hemos encontrado estudios que comparen la Electroquimioterapia con otras alternativas terapéuticas, lo que sería de gran interés para valorar la relevancia clínica del procedimiento.
- La Electroquimioterapia se ha utilizado sobre todo en el tratamiento de nódulos tumorales cutáneos y subcutáneos, especialmente melanoma y no melanoma, pero también se ha usado en el tratamiento de distintos tipos histológicos de tumores, y de localizaciones diversas como mama, colon o hígado.
- La Electroquimioterapia se ha aplicado con mayor frecuencia en el tratamiento de nódulos tumorales metastáticos, aunque también en tumores primarios. La razón más frecuente para el uso de la Electroquimioterapia es la falta de respuesta al tratamiento tradicional.
- El tratamiento quimioterápico administrado con mayor frecuencia fue Bleomicina y en menor medida Cisplatino. La vía de administración más utilizada fue la intratumoral, seguida de la intravenosa y con menor frecuencia ambas vías (intratumoral e intravenosa).
- Aunque los resultados de nuestra revisión muestran que la EQT resulta efectiva en el control local de la lesión tumoral, no hemos encontrado evidencia científica de que la EQT pueda afectar el curso natural de la enfermedad o a la supervivencia del paciente.
- La Electroquimioterapia constituye un procedimiento seguro, sin efectos secundarios relevantes para el paciente. Las complicaciones descritas con mayor frecuencia fueron dolor, eritema, contracciones musculares o edema en el sitio de aplicación del procedimiento. En la gran mayoría de los casos fueron complicaciones leves que desaparecieron en pocos días.
- No hemos encontrado estudios que evalúen el impacto del uso de la Electroquimioterapia en la práctica clínica. No obstante, la literatura científica resalta la factibilidad, rapidez y sencillez de la Electroquimioterapia, la buena aceptación por parte del paciente y el coste aceptable del tratamiento.
- La Electroporación se considera un procedimiento con gran potencial terapéutico. El procedimiento podría aplicarse para la distribución de otros agentes terapéuticos como terapia génica o inmunoterapia, y abrir posibilidades de tratamiento para numerosas enfermedades.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CABANES-DOMENECH A, PÉREZ-GÓMEZ B, ARAGONÉS N, POLLÁN M, LÓPEZ-ABENTE G. *La situación del cáncer en España, 1975-2006*. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2009.
2. CENTRO NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA (ISCIII). *Mortalidad por cáncer y otras causas en España, año 2008*. <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-ambiental-y-cancer/mortal2008.pdf>. 2008 [Consultado el 27/07/2011].
3. CAMPANA LG, MOCELLIN S, BASSO M, PUCETTI O, DE SALVO GL, CHIARION-SILENI V, et al. *Bleomycin-based electrochemotherapy: clinical outcome from a single institution's experience with 52 patients*. Ann Surg Oncol 2009; 16(1): 191-9.
4. ROLZ-CRUZ G, KIM CC. *Tumor invasion of the skin*. Dermatol Clin 2008; 26: 89-102.
5. MUÑOZ MADERO V, ORTEGA PÉREZ G. *Electrochemotherapy for treatment of skin and soft tissue tumours*. Update and definition of its role in multimodal therapy. Clin Transl Oncol 2011; 13: 18-24.
6. MARTY M, SERSA G, GARBAY JR, GEHL J, COLLINS CG, SNOJ M, et al. *Electrochemotherapy - An easy, highly effective and safe treatment of cutaneous and subcutaneous metastases: Results of ESOPE (European Standard Operating Procedures of Electrochemotherapy) study*. Eur J Cancer 2006; Supl 4(11): 3-13.
7. ADELAIDE HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT (AHTA) ON BEHALF OF NATIONAL HORIZON SCANNING UNIT (HealthPACT and MSAC). *Electrochemotherapy; horizon scanning prioritizing summary - volume 15*. 2007.
8. SADADCHARAM M, SODEN DM, O'SULLIVAN GC. *Electrochemotherapy: an emerging cancer treatment*. Int J Hyperthermia 2008; 24(3): 263-73.
9. MIR L, ORLOWSKI S, BELENHRADEK JJ, PAOLETTI C. *Electrochemotherapy potentiation of antitumour effect of bleomycin by local electric pulses*. Eur J Cancer 1991; 27: 68-72.
10. SERSA G, CEMAZAR M, RUDOLF Z. *Electrochemotherapy: advantages and drawbacks in treatment of cancer patients*. Cancer Therapy 2003; 1: 133-42.
11. MIR LM. *Protocolo europeo de investigación en electroquimioterapia*. Oncología 2004; 27(10): 49-51.
12. HAMPTON T. *Electric pulses help with chemotherapy, may open new paths for other agents*. JAMA 2011; 305(6): 549-51.
13. TESTORI A, TOSTI G, MARTINOLI C, SPADOLA G, CATALDO F, VERRECHIA F, et al. *Electrochemotherapy for cutaneous and subcutaneous tumor lesions: a novel therapeutic approach*. Dermatologic Therapy 2010; 23(6): 651-61.
14. QUAGLINO P, MORTERA C, OSELLA-ABATE S, BARBERIS M, ILLENGO M, RISSONE M, et al. *Electrochemotherapy with intravenous bleomycin in the local treatment of skin melanoma metastases*. Ann Surg Oncol 2008; 15(8): 2215-22.
15. MIR LM, BELEHRADEK M, DOMENGE C, ORLOWSKI S, PODDEVIN B, BELEHRADEK J, et al. *Electrochemotherapy, a new antitumor treatment: first clinical trial*. C R Acad Sci III 1991; 313(13): 613-8.
16. SERSA G. *The state-of-the-art of electrochemotherapy before the ESOPE study; advantages and clinical uses*. Eur J Cancer 2006; Supl 4(11): 52-9.
17. SERSA G, MIKLAVCIC D. *Electrochemotherapy of tumours*. J Vis Exp 2008; (22): 1038.
18. KUBOTA Y, MIR LM, NAKADA T, SASAGAWA I, SUZUKI H, AOYAMA N. *Successful treatment of metastatic skin lesions with electrochemotherapy*. J Urol 1998; 160(4): 1426.
19. SERSA G, CUFER T, CEMAZAR M, REBERSEK M, ZVONIMIR R. *Electrochemotherapy with bleomycin in the treatment of hypernephroma metastasis: case report and literature review*. Tumori 2000; 86(2): 163-5.
20. SHIMIZU T, NIKAIDO T, GOMYO H, YOSHIMURA Y, HORIUCHI A, ISOBE K, et al. *Electrochemotherapy for digital chondrosarcoma*. J Orthop Sci 2003; 8(2): 248-51.
21. GOTHELF A, MIR LM, GEHL J. *Electrochemotherapy: results of cancer treatment using enhanced delivery of bleomycin by electroporation*. Cancer Treat Rev 2003; 29(5): 371-87.

22. LARKIN JO, COLLINS CG, AARONS S, TANGNEY M, WHELAN M, O'REILY S, et al. *Electrochemotherapy: aspects of preclinical development and early clinical experience*. Ann Surg 2007; 245(3): 469-79.
23. MIR LM, GEHL J, SERSA G, COLLINS CG, GARBAY J-R, BILLARD V, et al. *Standard operating procedures of the electrochemotherapy: Instructions for the use of bleomycin or cisplatin administered either systemically or locally and electric pulses delivered by the Cliniporator (TM) by means of invasive or non-invasive electrodes*. Eur J Cancer 2006; Supl 4(11): 14-25.
24. EISENHAUER EA, THERASSE P, BOGAERTS J, SCHWARTZD L, SARGENTE D, FORD R, et al. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. Eur J Cancer 2009; 45: 228-47.
25. BYRNE CM, THOMPSON JF, JOHNSTON H, HERSEY P, QUINN MJ, MICHAEL HT, et al. *Treatment of metastatic melanoma using electroporation therapy with bleomycin (electrochemotherapy)*. Melanoma Res 2005; 15(1): 45-51.
26. OKINO M, MOHRI H. *Effects of a high-voltage electrical impulse and an anticancer drug on in vivo growing tumours*. Jpn J Cancer Res 1987; 78: 1319-21.
27. SERSA G, STABUC B, CEMAZAR M, JANCAR B, MIKLAVCIC D, RUDOLF Z. *Electrochemotherapy with cisplatin: potentiation of local cisplatin antitumour effectiveness by application of electric pulses in cancer patients*. Eur J Cancer 1998; 34(8): 1213-8.
28. GLASS LF, JAROSZESKI M, GILBERT R, REINTGEN DS, HELLER R. *Intralesional bleomycin-mediated electrochemotherapy in 20 patients with basal cell carcinoma*. J Am Acad Dermatol 1997; 37(4): 596-9.
29. RUDOLF Z, STABUC B, CEMAZAR M, MIKLAVCIC D, VODOVNIK L, SERSA G. *Electrochemotherapy with bleomycin. The first clinical experience in malignant melanoma patients*. Radiology and Oncology 1995; 29(3): 229-35.
30. CAMUÉ H, SEGURA D. *La electroquimioterapia: una nueva alternativa terapéutica en la oncología*. Rev Cubana Oncol 2001; 17: 188-94.
31. COLOMBO GL, DI MATTEO S, MIR LM. *Cost-effectiveness analysis of electrochemotherapy with the Cliniporator (tm) vs other methods for the control and treatment of cutaneous and subcutaneous tumors*. Therapeutics and Clinical Risk Management 2008; 4(2): 541-8.
32. ELECTROCHEMOTHERAPY. *1st international users' meeting*. Bologna. Italy: 2010.
33. ALLEGRETTI JP, PANJE WR. *Electroporation therapy for head and neck cancer including carotid artery involvement*. Laryngoscope 2001; 111(1):52-6.
34. BURIAN M, FORMANEK M, REGELE H. *Electroporation therapy in head and neck cancer*. Acta Otolaryngol 2003; 123(2):264-8.
35. DOMENGE C, ORLOWSKI S, LUBOINSKI B, DE BAERE T, SCHWAAB G, BELEHRADEK J, et al. *Antitumor electrochemotherapy: new advances in the clinical protocol*. Cancer 1996; 77(5):956-63.
36. LAO YH, GE T-G, ZHENG XL, ZHANG J-Z, HUA YW, MAO SM, et al. *Electrochemical therapy for intermediate and advanced liver cancer: A report of 50 cases*. European Journal of Surgery, Acta Chirurgica, 1994; Supl (574):51-3.
37. PEYCHEVA E, DASKALOV I. *Electrochemotherapy of skin tumours*. Journal of B U ON 1999; 4(2):185-8.
38. PEYCHEVA E, DASKALOV I. *Electrochemotherapy of skin tumours: Comparison of two electroporation protocols*. Journal of B U ON 2004; 9(1):47-50.
39. RODRIGUEZ-CUEVAS S, BARROSO-BRAVO S, ALMANZA-ESTRADA J, CRISTOBAL-MARTINEZ L, GONZALEZ-RODRIGUEZ E. *Electrochemotherapy in primary and metastatic skin tumors: phase II trial using intralesional bleomycin*. Arch Med Res 2001; 32(4):273-6.
40. ROLS MP, BACHAUD JM, GIRAUD P, CHEVREAU C, ROCHE H, TEISSIE J. *Electrochemotherapy of cutaneous metastases in malignant melanoma*. Melanoma Research 2000; 10(5):468-74.
41. WANG HL. *Electrochemical therapy of 74 cases of liver cancer*. European Journal of Surgery, Acta Chirurgica 1994; Supl (574):55-7.
42. BLOOM DC, GOLDFARB PM. *The role of intratumour therapy with electroporation and bleomycin in the management of advanced squamous cell carcinoma of the head and neck*. Eur J Surg Oncol 2005; 31(9):1029-35.
43. GAUDY C, RICHARD MA, FOLCHETTI G, BONERANDI JJ, GROB JJ. *Randomized controlled study of electrochemotherapy in the local treatment of skin metastases of melanoma*. J Cutan Med Surg 2006; 10(3):115-21.
44. GLASS LF, FENSKE NA, JAROSZESKI M, PERROTT R, HARVEY DT, REINTGEN DS, et al. *Bleomycin-mediated electrochemotherapy of basal cell carcinoma*. J Am Acad Dermatol 1996; 34(1):82-6.

45. HELLER R, JAROSZESKI MJ, GLASS LF, MESSINA JL, RAPAPORT DP, DECONTI RC, et al. *Phase I/II trial for the treatment of cutaneous and subcutaneous tumors using electrochemotherapy*. Cancer 1996; 77(5):964-71.
46. HELLER R, JAROSZESKI MJ, REINTGEN DS, PULEO CA, DECONTI RC, GILBERT RA, et al. *Treatment of cutaneous and subcutaneous tumors with electrochemotherapy using intralesional bleomycin*. Cancer 1998; 83(1):148-57.
47. MIR LM, GLASS LF, SERSA G, TEISSIE J, DOMENGE C, MIKLAVCIC D, et al. *Effective treatment of cutaneous and subcutaneous malignant tumours by electrochemotherapy*. Br J Cancer 1998; 77(12):2336-42.
48. PEYCHEVA E, DASKALOV I, TSONEVA I. *Electrochemotherapy of Mycosis fungoides by interferon-alpha*. Bioelectrochemistry 2007; 70(2):283-6.
49. REBERSEK M, CUFER T, CEMAZAR M, KRANJC S, SERSA G. *Electrochemotherapy with cisplatin of cutaneous tumor lesions in breast cancer*. Anticancer Drugs 2004; 15(6):593-7.
50. SERSA G, STABUC B, CEMAZAR M, MIKLAVCIC D, RUDOLF Z. *Electrochemotherapy with cisplatin: the systemic antitumour effectiveness of cisplatin can be potentiated locally by the application of electric pulses in the treatment of malignant melanoma skin metastases*. Melanoma Res 2000; 10(4):381-5.
51. SERSA G, STABUC B, CEMAZAR M, MIKLAVCIC D, RUDOLF Z. *Electrochemotherapy with cisplatin: clinical experience in malignant melanoma patients*. Clin Cancer Res 2000; 6(3):863-7.
52. BENSON K, HARTZ AJ. *A comparison of observational studies and randomized controlled trials*. N England J Med 2000; 342:1878-86.
53. DICKERSIN K. *Systematic reviews in epidemiology: why are we so far behind?* Int J Epidemiol 2002; 31:6-12.
54. STEIN K, DALZIEL K, GARSIDE R, CASTELNUOVO E, ROUND A. *Association between methodological characteristics and outcome in health technology assessments which included case series*. Int J Technol Assess Health Care 2005; 21:277-87.
55. MUÑOZ MADERO V. *Proyecto de Unidad de tratamiento de tumores de piel y tejidos blandos avanzados, recidivados y metastásicos*. 2010. Unpublished Work.
56. ROUX S, BERNAT C, AL SAKERE B, GHIRINGHELLI F, OPOLON P, CARPENTIER AF, et al. *Tumor destruction using electrochemotherapy followed by CpG oligodeoxynucleotide injection induces distant tumor responses*. Cancer Immunology, Immunotherapy 2008; 57(9):1291-300.

VIII. ANEXOS

ANEXO I. BASES DE DATOS Y ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Listado de bases de datos consultadas

MEDLINE (interface PUBMED)

EMBASE

PASCAL

CRD Databases (DARE, HTA database, NHS Economic Evaluation Database)

COCHRANE DATABASE OF SYSTEMATIC REVIEWS Y CENTRAL (interface –
Biblioteca Cochrane Plus)

CLINICALTRIALS

EUROSCAN

Estrategias de búsquedas

Estrategia para MEDLINE

1. “Electrochemotherapy”[Mesh]
2. Electrochemotherap*[tiab]
3. #1 OR 2#
4. #3 Limits: Humans
5. “Neoplasms”[Mesh]
6. Cancer OR tumor OR tumors
7. #5 OR #6
8. #4 AND #7

Estrategia para EMBASE

1. electrochemotherapy.sh.
2. electrochemotherapy.ti,ab.
3. 1 or 2
4. exp neoplasm/
5. 3 and 4
6. limit 5 to human

Estrategia para PASCAL, CRD databases, COCHRANE DATABASE, CENTRAL, CLINICAL TRIALS Y EUROSCAN

1. Electrochemotherapy

ANEXO II. ARTÍCULOS EXCLUIDOS

Artículos excluidos y causa de exclusión

Autor	Referencia	Causa de exclusión
1. AHTA 2007	Adelaida Health Technology Assessment 2007	Revisión bibliográfica
2. Ass Am Osteop	J Am Osteo Ass 2007	Sin datos clínicos
3. Andersen y cols	Semen Cancer Biol 2003; 13(6): 49-59	Sin datos clínicos
4. Belehadreck y cols	Cancer 1993; 72(12):3694-700	Estudio duplicado
5. Byrne y cols	Exp Rev Anticancer Ther 2006; 6(5):671-8	Revisión sin datos clínicos
6. Chakrabarty y cols	Clinics in dermatology 2004; 3:183-8	Revisión sin datos clínicos
7. Colombo y cols	Ther and Clin Risk Manag 2008; 4(2):541-8	Estudio Coste - efectividad
8. Curatolo y cols	Dermatol Surg 2008; 34(6):839-42	A propósito de 1 caso
9. Curatolo y cols	Arch Dermatol 2009; 145(4):494-5	A propósito de 1 caso
10. Duvillard y cols	Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 2007; 124:53-60.	Revisión bibliográfica
11. Fantini y cols	Arch Dermatol 2008; 144(9):1186-8.	A propósito de 1 caso
12. Garbay y cols	Eur J of Cancer 2006; supl 4(11): 29-31	A propósito de 1 caso
13. Gehl J y cols	Melanoma Res 2000; 10(6):585-9.	A propósito de 1 caso
14. Gehl J y cols	Methods Mol Biol 2008; 423:351-9	Revisión bibliográfica
15. Giardino y cols	Biomed Pharmacother 2006; 60(8):458-62	Revisión bibliográfica
16. Giraud y cols	Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996; 36(5):1285	Revisión bibliográfica
17. Glass y cols	Arch Dermatol 1996; 132(11):1353-7.	Estudio duplicado
18. Gothelf y cols	Cancer Treat Rev 2003; 29(5):371-87	Revisión bibliográfica
19. Gualdi y cols	J Eur Acad of Derma and Ven 2010; (2):239-41.	Sin datos clínicos
20. Hadrup y cols	Cancer Biology and Therapy 2006; 5(5):480-2.	A propósito de 1 caso
21. Heller y cols	J Fla Med Assoc 1995; 82(2):147-50	Estudio duplicado
22. Heller y cols	Adv Drug Deliv Rev 1999; (1):119-29	Estudio duplicado
23. Hoekstra y cols	Int J of Hyperthermia 2008; (3):227-37	Sin datos clínicos
24. Kamisnki M y cols	Gastroenterologia Polska 1999; 6(4):277-84	EQT vs Radioterapia
25. Kubota y cols	Melanoma Res 2005; 15(2):133-4.	A propósito de 1 caso
26. Kubota y cols	J Urol 1998; 160(4):1426	A propósito de 1 caso
27. Matshusima y cols	Eur J Surg Acta Chirurgical 1994; sup 574:59-67	Datos en animales
28. Mir y cols	CR Acad Sci 1991; 313(13):613-8	Estudio duplicado
29. Mir y cols	Bull Cancer 1994; 81(9):740-8	Estudio duplicado
30. Mir y cols	Pathol Biol 1994; 42(6):557-60	Revisión bibliográfica
31. Mir y cols	Oncologia 2004; 27(10):49-51	Revisión bibliográfica
32. Mir y cols	Eur J Cancer 2006; 4(11):14-25	Revisión bibliográfica
33. Mir y cols	Eur J Cancer 2006; 4(11):38-44	Revisión bibliográfica
34. Mir y cols	J Exp Clin Cancer Res 2003; 22(4):145-8	Revisión bibliográfica
35. Nishi T y cols	Hum Cell 1997; 10(1):81-86	Sin datos clínicos
36. Plesnicar A y cols	Eur J Surg Acta Chirurgical 1994; sup 574:45-9	Solo electroterapia
37. Quan K y cols	Eur J Surg Acta Chirurgical 1994; sup 574:37-40	No dicen QT empleada
38. Rebersek y cols	Radiology and Oncology 2000; (4):357-61	A propósito de 1 caso
39. Sadadcharam M y cols	Int J Hyperthermia 2008; 24(3):263-73	Revisión bibliográfica
40. Sersa G y cols	Cancer Research 1995; (15):3450-5	A propósito de 1 caso
41. Sersa G y cols	Tumori 2000; 86(2):163-5	A propósito de 1 caso
42. Sersa G y cols	Eur J Oncol Surg 2008; 34(2):232-40	Estudio preclínico
43. Sersa G y cols	Eur J Cancer 1998; 34(8):1213-8	Estudio duplicado
44. Shen Z y cols	Arch Dermatol 2009; 4:494-5	A propósito de 1 caso
45. Shimizu y cols	J Orthop Sci 2003; 8(2):248-51	A propósito de 1 caso
46. Snoj y cols	Eur J. of Cancer 2006; (11):26-8.	A propósito de 1 caso
47. Snoj y cols	Croat Med J 2007; 48(3):391-5	A propósito de 1 caso
48. Snoj y cols	Tumori 2009; 95(3):398-402	A propósito de 1 caso
49. Snoj y cols	Anticancer Drug 2005; 16(3):345-8	A propósito de 1 caso
50. Song L y cols	Eur J Surg Acta Chirurgical 1994; sup 574:79-81	Lesiones benignas
51. Song L y cols	Eur J Surg Acta Chirurgical 1994; sup 574:41-3	No dicen QT empleada
52. Wojcicki M y cols	Hepato-Gastroenterology 1999; 25:278-84	No datos de cáncer
53. Zai.Xing J	Chinese J of Clin Oncol 1994; 6:415-7	Sin datos clínicos

ANEXO III. CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

a) Escala del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford para estudios de tratamiento

Estudios sobre tratamiento, prevención, etiología y complicaciones		
Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1 a	Revisión sistemática de ECA, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	1 b	ECA individual (con intervalos de confianza estrechos).
	1 c	Eficacia demostrada por la práctica clínica y no por la experimentación.
B	2 a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	2 b	Estudio de cohortes individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad (< 80% de seguimiento).
	2 c	Investigación de resultados en salud.
	3 a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad, o sea que incluya estudios con resultados comparables y en la misma dirección.
	3 b	Estudios de casos y controles individuales.
C	4	Serie de casos y estudios de cohortes y casos y controles de baja calidad.

* Si tenemos un único estudio con IC amplios o una revisión sistemática con heterogeneidad estadísticamente significativa, se indica añadiendo el signo (-) al nivel de evidencia que corresponda y la recomendación que se deriva es una D

b) Escala de Jadad

Se consideran tres preguntas:

P1 ¿Se indica si el estudio es aleatorizado?

P1A ¿El método de aleatorización se describe y es adecuado?

P2 ¿Se indica si el estudio fue doble ciego?

P2A ¿El método de enmascaramiento se describe y es adecuado?

P3 ¿Hay una descripción de las pérdidas de seguimiento?

Puntuación de 0 a 5, a mayor puntuación mayor calidad. Se da un punto para cada SI y 0 puntos por cada NO. Un punto adicional si en la pregunta 1 se describe el método de aleatorización y este es adecuado y/o en la pregunta 2 se describe el método de enmascaramiento y es el adecuado. Se resta 1 punto si en la pregunta 1A y/o la 2A el método es inadecuado.

c) Calidad de la evidencia y grado de recomendación según la escala del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford para estudios de tratamiento.

Autor/Año	Diseño	Nivel Evidencia	Recomendación
Allegretti JP y cols; 2001	SERIE DE CASOS	4	C
Bloom DC y cols; 2005	COHORTE	2B	B
Burian M y cols; 2003	SERIE DE CASOS	4	C
Byrne CM y cols; 2005	ECA	2B	B
Campana LG y cols; 2009	SERIE DE CASOS	4	C
Domenge C y cols; 1996	SERIE DE CASOS	4	C
Gaudy C y cols; 2006	ECA	2B	B
Glass LF y cols; 1996	COHORTE	2B	B
Glass LF y cols; 1997	COHORTE	2B	B
Heller R y cols; 1996	COHORTE	2B	B
Heller R y cols; 1998	COHORTE	2B	B
Lao YH y cols; 1994	SERIE DE CASOS	4	C
Larkin JO y cols; 2007	SERIE DE CASOS	4	C
Marty M y cols; 2006	SERIE DE CASOS	4	C
Mir LM y cols; 1998	COHORTE	2B	B
Peycheva E y cols; 1999	SERIE DE CASOS	4	C
Peycheva E y cols; 2004	SERIE DE CASOS	4	C
Peycheva E y cols; 2007	COHORTE	2B	B
Quaglino P y cols; 2008	SERIE DE CASOS	4	C
Rebersek M y cols; 2004	COHORTE	2B	B
Rodriguez-Cuevas S y cols; 2001	SERIE DE CASOS	4	C
Rols MP y cols; 2000	SERIE DE CASOS	4	C
Rudolz Z y cols; 1995	COHORTE	2B	B
Sersa G y cols; 2000a	COHORTE	2B	B
Sersa G y cols; 2000b	ECA	2B	B
Wang HL y cols; 1994	SERIE DE CASOS	4	C

d) Calidad de los estudios según la escala de Jadad.

Autor/Año	P1	P1A	P2	P2A	P3	TOTAL
Byrne CM y cols; 2005	1	-1	0	0	1	1
Gaudy C y cols; 2006	1	-1	0	0	1	1
Sersa G y cols; 2000b	1	-1	0	0	1	1

ANEXO IV. TABLAS DE EVIDENCIA DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

Tabla 8. Estudios series de casos (n = 13)

Autor/año	Pacientes (nódulos)	Edad (años)	Tamaño de los nódulos	Terapia previa
Allegretti JP; 2001	14 (14)	Rango: 37-95 Media: 67	Máximo 90 cm ³	Si
Burian M; 2003	12 (12)	Media: 57	No consta	No consta
Campana LG; 2009	52 (608)	Rango:35-85 Media: 67	≤5 mm: 33 nódulos 6-10 mm: 95 nódulos 11-20 mm: 63 nódulos 21-30 mm: 19 nódulos >30 mm: 55 nódulos Media 22 mm. Rango 2-57 mm	Pacientes no aptos para tratamiento convencional
Domenge C; 1996	7 (41)	Media: 51 años	No consta	Si
Lao YH; 1994	50 (50)	Rango: 21-73 Media: 47	3,5 a 21 cm	No consta
Larkin JO; 2007	30 (111)	>18 años	<3 cm: 90 nódulos >3 cm: 21 nódulos	Si
Marty M; 2006	61 (290)	Rango: 22-91 Media: 66	No consta	Si
Peycheva E; 1999	24 (38)	Rango: 56-82 Media: 75	Rango: 5-40 mm	No consta
Peycheva E; 2004	113 (113)	Media: 64	Media: 11,4 mm	No
Quaglino P; 2008	14 (233)	Rango: 49-77 Mediana: 61	Media 8,7 mm	No aptos para cirugía
Rodriguez-Cuevas S; 2001	15 (38)	Media: 62	Media 16.5 mm (DS 5,3)	Si
Rols MP; 2000	4 (55)	Rango: 43-64	<5 mm diámetro: 26 nódulos >5 mm diámetro: 29 nódulos	Si
Wang HL; 1994	74 (75)	Rango: 28-71 Media: 43	Medido por eco: 3-20 cm > 5 cm diámetro: 59 nódulos < 5 cm diámetro: 15 nódulos	No consta

Tabla 9. Estudios series de casos (n = 13)

Autor/Año	Quimioterapia empleada	Vía de administración	Tipo equipo utilizado	Tipo electrodo	Otros resultados
Allegretti JP; 2001	Bleomicina	Intratumoral	Electrosquare Porator, 820RN Med Pulsar (Genetronics, Inc.)	6 agujas espiral	No consta
Burian M; 2003	Bleomicina	Intratumoral	MedPulsar (Genetronics Inc, San Diego, CA)	6 agujas	No consta
Campana LG; 2009	Bleomicina	Intratumoral / Intravenosa	No consta	Agujas paralelas Agujas hexagonales	Mejoría en Calidad de vida Mejoras estéticas
Domenge C; 1996	Bleomicina	Intravenosa	PS15 Electropulsador (Jouan-France)	Electrodo externo transcutáneo	No consta
Lao YH; 1994	No consta	No consta	Equipo doméstico tipo WL-B	Electrodo de platino de 6-25cm de longitud	No consta
Larkin JO; 2007	Bleomicina	Intratumoral/ Intravenosa	Cliniporator™ (IGE A Ltd)	Placas Agujas	No consta
Marty M; 2006	Bleomicina / Cisplatino	Bleomicina: Intratumoral / Intravenosa Cisplatino: Intratumoral	Cliniporator™ (IGE A S.r.l. Carpi, Italy)	Placas Agujas paralelas Agujas hexagonales	No consta
Peycheva E; 1999	Bleomicina	Intratumoral	Propio	Placas	No consta
Peycheva E; 2004	Bleomicina	Intratumoral	Chemopulse, Centre of Biomedical Engineering, Sofia	Placas	No consta
Quaglino P; 2008	Bleomicina	Intravenosa	Cliniporator™ (IGE A Ltd)	Placas Agujas paralelas Agujas hexagonales	No consta
Rodríguez –Cuevas S; 2001	Bleomicina	Intratumoral	Propio diseñado por el departamento de ingeniería biomédica	Agujas	No consta
Rols MP; 2000	Bleomicina	Intravenosa	PS 15 electropulsador (Jouan, France)	Placas	No consta
Wang HL; 1994	Cisplatino	Intratumoral y Intravenosa	Propio, fabricado en Pekín	Agujas	No consta

Tabla 10. Estudios con grupos control sin aleatorización (n = 10)

Autor/Año	Pacientes (Nódulos)	Edad (años)	Tamaño de los nódulos	Terapia previa
Bloom DC; 2005	62 (106)	Rango: 47 -89.	No consta	Si
Glass LF; 1996	2 (12)	39 y 45 años	No consta	Si
Glass LF; 1997	12 (59)	Rango: 49-77 media 62 (DE 2.9)	Bleomicina: media 10 mm (DE 0,8) Mediana: 10; rango: 4-18 mm Bleomicina+ EQT: media 11 mm (DE: 1) Mediana: 10. rango 3-36 mm	No consta
Heller R; 1996	6 (34)	Media: 50	Rango: 4x4,5 - 14,6x16 mm	Si
Heller R; 1998	34 (169)	Rango 33-76 Media: 59,6	Media: 8 mm Rango: 2-36 mm	Si
Mir LM; 1998	50 (291)	Rango: 37-76 Media: 54.6	media 11.24 mm de diametro Rango: 2-125 mm	Si
Peycheva E; 2007	11 (39)	Media: 45.8 Rango: 25-72	< 30 mm de diámetro	No consta
Rebersek M; 2004	6 (26)	>18años.	No consta	Si
Rudolf Z; 1995	2 (27)	26 y 43 años	Rango: 9 - 2915 mm ³	Si
Sersa G; 2000a	10 (133)	Rango: 38 a 71 Media: 57,3	Media 57 mm ³ Rango: 0,5-39270 mm ³	Si

Tabla 11. Estudios con grupos control sin aleatorización (n = 10)

Autor/Año	Quimioterapia empleada	Vía de administración	Tipo equipo utilizado	Tipo electrodo	Otros resultados
Bloom DC; 2005	Bleomicina	Intratumoral	Genetronics Medpulsar™ (San Diego, CA)	Agujas	No consta
Glass LF; 1996	Bleomicina	Intravenosa	BTX T820	Placas	No consta
Glass LF; 1997	Bleomicina	Intratumoral	BTX T820 (Genetronics, Inc, San Diego, Calif.)	Placas Agujas	No consta
Heller R; 1996	Bleomicina	Intravenosa	BTX T820 Electro Square Porator (Genetronics, Inc, San Diego, CA)	Placas	No consta
Heller R; 1998	Bleomicina	Intratumoral	BTX T820 Electro Square Porator (Genetronics, Inc, San Diego, CA)	Placas 6 agujas circular	No consta
Mir LM; 1998	Bleomicina	Intratumoral / Intravenosa	PS 15 Electropulsator (Jouan, Nantes, France) BTX T820 (Genetronics, San Diego, CA, USA)	Placas 6 agujas	No consta
Psycheva E; 2007	Interferón	Intratumoral	No consta	Placas	No consta
Rebersek M; 2004	Cisplatino	Intratumoral	Electroporator GHT 1287 (Jouan, France)	Placas	No consta
Rudolf Z; 1995	Bleomicina	Intravenosa	Electropulsator Jouan GHT 1287 (Jouan, Francia)	Placas	Mejoras estéticas
Sersa G; 2000a	Cisplatino	Intratumoral	Electropulsator Jouan GHT 1287 (Jouan, Saint Herblaine, France)	Placas	Mejoras estéticas

Tabla 12. Estudios con grupos control con aleatorización (n = 3)

Autor/Año	Pacientes (Nódulos)	Edad (años)	Tamaño de los nódulos	Terapia previa
Byrne CM; 2005	19 (46)	Rango:45-86 Media: 75	Rango: 3x3 mm - 50x50 mm	No consta
Gaudy C; 2006	20 (54)	Rango: 40-71	0,91 cm de media Rango: 0,37-2,1 cm	Si
Sersa G; 2000b	9 (45)	No consta	Cisplatino: 502 mm ³ (±201) EQT:1010 mm ³ (±474)	No aptos para cirugía

Tabla 13. Estudios con grupos control con aleatorización (n =3)

Autor/Año	Quimioterapia empleada	Vía de administración	Tipo equipo utilizado	Tipo electrodo	Otros resultados
Byrne CM; 2005	Bleomicina	Intratumoral	Medpulser (Genetronics, San Diego, CA)	Agujas	No consta
Gaudy C; 2006	Bleomicina	Intratumoral	MedPulser (Genetronics Inc, San Diego, CA)	6 agujas	No consta
Sersa G; 2000b	Cisplatino	Intravenosa	Electropulsator Jouan GHT 1287 (Jouan, France)	Placas	Mejoras estéticas

