

ELECTROPORACIÓN INVERSA: NANOKNIFE

Evaluación de Tecnología **Versión 1. Octubre, 2023**

Comisión Global de Cirugía

PRESIDENCIA DE SALUD E INNOVACIÓN
CENTRO DE EVIDENCIA, INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN PARA LAS
DECISIONES EN SALUD

Grupo desarrollador

Equipo Metodológico

Nicolás Rozo Agudelo
Epidemiólogo Clínico
Instituto Global de Excelencia Clínica

Fuerza Ampliada

Lina Sofia Morón Duarte
Epidemióloga Clínica
Instituto Global de Excelencia Clínica

María Paula Gutiérrez Sepúlveda
Epidemióloga Clínica
Instituto Global de Excelencia Clínica

Nathalie Ospina Lizarazo
Epidemióloga Clínica
Instituto Global de Excelencia Clínica

Revisión

Nancy Yomayusa G
Medicina Interna-Nefrología. Esp.
Instituto Global de Excelencia Clínica
Presidencia de Salud e Innovación

Aval

El presente documento está avalado por la Comisión Global de Cirugía

Conflicto de intereses

Los autores y expertos que participaron en el desarrollo del documento declaran que en virtud de la metodología establecida por el Instituto Global de Excelencia Clínica – IGEC no existe ningún conflicto de interés que impida o invalide el desarrollo proceso (de índole financiero, intelectual, de filiación o familiar).

Declaración de independencia editorial

Keralty Instituto Global de Excelencia Clínica y los autores declaran que el desarrollo del documento técnico científico se realizó de manera rigurosa, independiente, transparente e imparcial por parte de sus miembros.

Financiamiento

Este documento ha sido financiado por las empresas del Grupo Keralty

Citar como:

Autores Rozo N, Morón L, Gutiérrez MP. Instituto Global de Excelencia Clínica, Keralty. Electroporación Inversa: Nanoknife. Versión1. Octubre, 2023

Derechos de uso

Esta versión aplica a todas las Empresas y Países Keralty, los lineamientos aquí consolidados deben ser adaptadas o ajustadas conforme a las políticas y normas de salud pública emitidas por las instancias regulatorias, Ministerios de Salud y otras Organizaciones de los países donde hace presencia Keralty. Es un documento vivo que irá evolucionando conforme a la emergencia de evidencia nueva.

Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia Reconocimiento-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Organizaciones intergubernamentales de Creative Commons (CC BY-NC-SA 4.0 IGO).



CC BY-NC-SA 4.0

Con arreglo a las condiciones de la licencia, se permite copiar, redistribuir y adaptar la obra con fines no comerciales, siempre que se utilice la misma licencia o una licencia equivalente de Creative Commons y se cite correctamente, como se indica más abajo.

En ningún uso que se haga de esta obra debe darse a entender que Keralty-Instituto Global de Excelencia Clínica respalda una organización, producto o servicio específicos.

Responsabilidad del tomador de decisiones

Las directrices, evaluaciones de tecnologías sanitarias y las síntesis de evidencia para políticas en salud emitidas por el Instituto Global de Excelencia Clínica – Presidencia de Salud e Innovación, representan el compromiso de Keralty con la excelencia en el cuidado, lo que implica procurar que los profesionales, equipos interdisciplinarios de atención, así como los responsables en niveles tácticos y estratégicos, adopten y tomen de manera sistemática decisiones informadas en las evidencia, basadas en datos para mejorar la salud y el bienestar de personas, familias y comunidades, evitar daños y hacer un uso más eficaz de los recursos, garantizando los mejores resultados en salud, una experiencia memorable y el empoderamiento de personas, familias y comunidades, así como el fortalecimiento del liderazgo y orgullo de pertenencia de los profesionales y equipos del ecosistema Keralty.

Las directrices, evaluaciones de tecnologías sanitarias, las síntesis de evidencia para políticas en salud, incluyen lineamientos para orientar decisiones sobre la práctica clínica en el contexto de nuestro modelo integrado sanitario y socio-comunitario (programas, servicios, centros de excelencia o de alta eficiencia y productos destinados al cuidado de las personas de acuerdo al contexto), la salud pública (programas y servicios destinados a los grupos y poblaciones específicas en aseguramiento, prestación, servicios sociales o comunidades en países donde haga presencia Keralty), la gobernanza integrada en salud (decisiones articuladoras del gobierno clínico y administrativo, decisiones estratégicas corporativas, planeación de recursos, decisiones de inversión o desinversión en tecnologías sanitarias u otras derivadas de análisis de impacto basados en valor).

Keralty Instituto Global de Excelencia Clínica garantiza una metodología rigurosa, sistemática y transparente,

procurando la confianza por parte del tomador de decisiones, de las personas y familias que cuidamos. Por lo tanto, bajo un enfoque de trabajo colaborativo, todos los procesos vinculan en el Equipo Desarrollador, profesionales y expertos de las diferentes disciplinas, así como responsables claves del nivel táctico o estratégico según el foco problémico, siendo al final las Comisiones de Excelencia Keralty las instancias de gobernanza y fuero técnico científico donde se analizan y avalan las directrices y políticas conforme al área disciplinar que corresponda.

Gracias a la sistematización del proceso, el enfoque metodológico permite que los lineamientos emitidos tengan en cuenta todos los criterios importantes que se sustenten en la mejor evidencia disponible procedente de la investigación, los cuales van más allá de la eficacia y seguridad de las intervenciones e incluyen un análisis de contexto, la prioridad del problema, valores, preferencias, experiencias, las implicaciones de financiación y recursos, la equidad, viabilidad, asequibilidad, la aceptabilidad de las partes interesadas, la sostenibilidad y eficiencia, entre otros.

Por lo cual, **se aspira que los profesionales, equipos interdisciplinarios de cuidado, así como responsables en niveles tácticos y estratégicos, tengan en cuenta estos lineamientos para tomar decisiones que generan valor en salud, en el marco de un modelo integral centrado en las personas, a través de decisiones compartidas, lo que implica tener en cuenta la evidencia así como las preferencias, creencias y valores individuales de la persona, garantizando la comprensión de los riesgos, beneficios y consecuencias de las diferentes opciones de cuidado a través de una discusión abierta, empática y compasiva.**

Contenido

Resumen	1
Introducción	2
Objetivo	3
Alcance	3
Población	3
Aspectos de salud y ámbito de aplicación	3
Usuarios	3
Metodología	3
Pregunta PICO	3
Fuentes de Información	4
Estrategia de Búsqueda	4
Criterios de elegibilidad	4
Calificación de evidencia	5
Extracción y Síntesis de Evidencia	5
Resumen de evidencia y recomendaciones	6
Guías de Práctica Clínica	6
Revisiones Sistemáticas	6
Conclusiones y Recomendaciones	7
Bibliografía	8
Anexos	6
Tabla de Resumen de Evidencia RSL	6
Calificación AGREE II GPC	8

Siglas y abreviaturas

GPC Guías de Práctica Clínica

RSL Revisiones Sistemáticas de la Literatura

Resumen

Introducción: La electroporación es una tecnología no ablativa que genera nanoporos en la membrana celular maligna que aumenta su permeabilidad a la quimioterapia y puede llevarle a apoptosis. La utilidad clínica en cáncer de páncreas ha sido previamente estudiada con resultados divergentes.

Objetivo: Sintetizar la evidencia y recomendaciones sobre eficacia y seguridad de la electroporación en pacientes con cáncer de páncreas.

Metodología: Se realizó una evaluación de tecnología rápida. La evidencia fue buscada en MEDLINE, Embase, GIN eligiendo GPC y RSL sobre la eficacia y seguridad de electroporación en cáncer de páncreas. Se calificó la calidad de la evidencia con los instrumentos AGREE II y AMSTAR II para cada caso. La evidencia fue sintetizada de forma narrativa teniendo en cuenta recomendaciones con gradación y los resultados de las RSL.

Resultados: Se encontró evidencia disponible en 2 GPC y 5 RSL donde la electroporación muestra desenlaces de eficacia y seguridad provenientes de estudios de baja calidad y alto riesgo de sesgo. En comparaciones con la terapia estándar no se muestra superioridad en la electroporación

Conclusiones: La evidencia actual no se recomienda el uso de electroporación irreversible en pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado dado la baja certeza de la evidencia.

Palabras clave: Electroporation, Ablation Techniques, Pancreatic Neoplasm

Introducción

La electroporación consiste en la estimulación eléctrica de la membrana celular para aumentar su permeabilidad por la creación de nanoporos(1). Este fenómeno favorece la entrada de moléculas farmacológicas con fines quimioterapéuticos, y también promueve señales celulares que llevan a la apoptosis celular. Se considera una tecnología ablativa, cuya particularidad es la baja o ausencia de generación de calor durante el procedimiento, esto ofrece unas ventajas en la técnica respecto a tecnologías similares que si generan calor lo que lleva a mayor ocurrencia de efectos no deseados por el aumento de la temperatura corporal.

Nanoknife es el dispositivo medico para la aplicación de electroporación irreversible(2). Consiste en un catéter con una aguja 19G de inserción disponibles en 15 cm y 25 cm, con un electrodo de superficie ecogénica que se activa desde un tip ajustable entre 0.05 a 4 cm, así como una conexión de cable de 10 metros. La aplicación de la tecnología puede hacerse directamente sobre el tejido en abordajes abiertos o laparoscópicos, pero también puede hacerse en abordajes percutáneos guiados por ecografía o por tomografía axial computarizada

El uso clínico de la electroporación incluye la terapia ablativa en el manejo del cáncer. En el cáncer de páncreas, en pacientes en estadio localmente avanzado con perfil borderline, se plantea la posibilidad de usar la electroporación para el tratamiento(1). Sin embargo, hasta el momento la evidencia no es clara sobre la eficacia y seguridad de la electroporación, por lo tanto, el presente documento sintetiza la evidencia sobre el uso de electroporación en cáncer de páncreas.

Objetivo

Sintetizar la evidencia y recomendaciones sobre eficacia y seguridad de la electroporación en pacientes con cáncer de páncreas.

Alcance

Electroporación en pacientes con cáncer de páncreas en todos los abordajes (abierto, laparoscópico, percutáneo)

Población

1.1. Población diana

Pacientes con cáncer de páncreas

1.2. Población no incluida

Otros usos de electroporación (Cáncer de hígado, próstata, usos dermatológicos, entre otros)

Aspectos de salud y ámbito de aplicación

Tratamiento del cáncer de páncreas

Usuarios

Profesionales especializados en cirugía oncológica del páncreas y vías biliares

Metodología

La presente Evaluación de Tecnología Rápida fue elaborada siguiendo el Manual para la elaboración de Evaluación de Tecnología del Instituto Global de Excelencia Clínica (IGEC) Keralty (referencia).

Pregunta PICO

Se formula la siguiente estructura de pregunta para la búsqueda de evidencia:

P: Pacientes con cáncer de páncreas

I: Electroporación

C: Tratamiento usual (Quimioterapia, radioterapia o cirugía)

O: Supervivencia total, mortalidad, complicaciones, eventos adversos

Fuentes de Información

Se realizó la búsqueda de evidencia sobre el uso de electroporación (Nanoknife) en pacientes con cáncer de páncreas. La búsqueda fue realizada en MEDLINE (PubMed), Embase y Guideline International Network (GIN).

Estrategia de Búsqueda

A continuación, se presentan las estrategias de búsqueda utilizadas en las distintas fuentes de información.

MEDLINE (Consulta realizada el 28/09/2023)

```
("electroporation"[MeSH Terms] OR "electroporation"[All Fields] OR ("irreversible"[All Fields] AND "electroporation"[All Fields]) OR "irreversible electroporation"[All Fields]) AND ("pancreatic neoplasms"[MeSH Terms] OR ("pancreatic"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "pancreatic neoplasms"[All Fields] OR ("pancreatic"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "pancreatic cancer"[All Fields])) AND (consensusdevelopmentconference[Filter] OR consensusdevelopmentconferencenih[Filter] OR guideline[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR practiceguideline[Filter] OR systematicreview[Filter])}
```

Embase (Consulta realizada el 28/09/2023)

```
('pancreas cancer'/exp OR 'pancreas cancer') AND ('irreversible electroporation'/exp OR 'irreversible electroporation') AND [embase]/lim AND [2013-2023]/py AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim)
```

Embase (Consulta realizada el 28/09/2023)

```
('pancreas cancer'/exp OR 'pancreas cancer') AND ('irreversible electroporation'/exp OR 'irreversible electroporation') AND 'practice guideline'
```

GIN (Consulta realizada el 28/09/2023)

Pancreatic cancer

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron revisiones sistematicas de la literatura (RSL) con o sin metaanálisis, así como guías de práctica clínica (GPC) que incluyeran recomendaciones sobre el uso de electroporación. Se excluyeron estudios primarios de cualquier tipo.

Calificación de evidencia

Para las RSL se realizó calificación de la calidad con la herramienta AMSTAR II, en caso de las GPC se aplicó el instrumento AGREE II de forma pareada e independiente (Ver Anexo 2). No se realizó exclusión de evidencia de acuerdo a calidad.

Extracción y Síntesis de Evidencia

Mediante una matriz realizada en Google Sheets, se realizó la extracción de autor, año, calidad del estudio, número de estudios incluidos, número de pacientes, intervención evaluada, comparador, supervivencia total, desenlaces de eficacia, desenlaces de seguridad, y características del tumor. En caso de las GPC, se hizo extracción y evaluación de las recomendaciones, incluyendo la fuerza de la recomendación.

Resumen de evidencia y recomendaciones

Se recuperaron 74 registros en todas las fuentes de información. Se incluyeron 2 GPC y 5 RSL que cumplieron los criterios de elegibilidad, los cuales fueron llevados a síntesis de evidencia clínica (Ver Anexo 1).

Guías de Práctica Clínica

Aproximadamente el 40% de los cáncer de páncreas en estadio localmente avanzado son irresecables. Por lo tanto, se recomienda la evaluación por juntas multidisciplinarias cono 2 a 3 meses para evaluar posibilidad de cirugía (III, A)(3). Respecto al uso de electroporación, debido a preocupaciones sobre potenciales complicaciones y experticia clínica, no se recomienda la electroporación para el tratamiento de cáncer de páncreas localmente avanzado (4).

NICE realizó una evaluación de tecnología donde su recomendación sobre la evidencia disponible es utilizar la electroporación solo con fines investigativos, dado que la evidencia disponible es inadecuada en cantidad y calidad(5).

Revisiones Sistemáticas

Se incluyeron 5 RSL(1,6–9), publicadas entre los años 2019 a 2021, con un rango de estudios incluidos entre 9 y 27 estudios de múltiples diseños (estudios observacionales retrospectivos, prospectivos y ensayos clínicos). Se evaluó la electroporación en todos los abordajes y en pacientes con cáncer de páncreas usualmente en comparación al manejo estándar con cirugía sin electroporación y quimioterapia/radioterapia.

La evidencia de RSL muestra un rango supervivencia total entre 7 a 30 meses luego del procedimiento. La mortalidad asociada a la tecnología se reporta entre el 1.1% al 2.2%, así como la morbilidad acumulada cercana al 30%. Las complicaciones resaltadas se asocian con episodios trombóticos venosos, episodios de hipertensión/hipotensión, así como complicaciones clasificadas por Clavien Dindo grado 3 o más entre el 0% al 53%.

Se reportó tamaños del tumor con medianas sobre los 3 cm, evidenciando que era uno de los predictores asociados con mayor supervivencia total [HR 0.43, IC 95% 0.20 - 0.94]. La mortalidad a 90 días luego del procedimiento se observó en el rango entre 0% al 17% logrando tasas de recurrencia en un estudio de 33% y proporción de resección R0 en un 73%.

Las RSL incluidas son de calidad críticamente baja principalmente dado por el no registro en PROSPERO, heterogeneidad en las herramientas para calificación del riesgo de sesgo, inclusión de estudios observacionales. De igual manera, 2 RSL calificaron la certeza de la evidencia encontrando cuerpos de evidencia de muy baja calidad y con riesgos moderados de sesgos.

Conclusiones y Recomendaciones

La electroporación es una tecnología ablativa no térmica con utilidades en el pacientes con cáncer de páncreas. La evidencia actual no es lo suficientemente fuerte en calidad y cantidad para ser incluida en recomendaciones de las GPC referente, estudios secundarios muestran cuerpos de evidencia de baja certeza. Se requieren de estudios experimentales de alta calidad y/o estudios con datos de la vida real y con tamaños de muestras más grandes con el fin de establecer con adecuada certeza la eficacia y seguridad de la tecnología.

En conclusión, con la evidencia actual no se recomienda el uso de electroporación irreversible en pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado dado la baja certeza de la evidencia.

Bibliografía

1. Lafranceschina S, Brunetti O, Delvecchio A, Conticchio M, Ammendola M, Currò G, et al. Systematic review of irreversible electroporation role in management of locally advanced pancreatic cancer. Vol. 11, *Cancers*. MDPI AG; 2019.
2. Angiodynamics. NanoKnife [Internet]. 2023 [cited 2023 Sep 27]. Available from: <https://nanoknife.com/technology/>
3. Conroy T, Pfeiffer P, Vilgrain V, Lamarca A, Seufferlein T, O'Reilly EM, et al. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 2023 Sep;
4. Benson III AB, Lurie RH, Cardin DB, Gabriela Chiorean E, Hutchinson Cancer Center Jared Christensen FA, Chung V, et al. NCCN Guidelines Version 2.2023 Pancreatic Adenocarcinoma Continue NCCN Guidelines Version 2.2023 Pancreatic Adenocarcinoma [Internet]. 2023. Available from: <https://www.nccn.org/home/member->
5. NICE. Irreversible electroporation for treating pancreatic cancer [Internet]. 2017. Available from: www.nice.org.uk/guidance/ipg579
6. Moris D, Machairas N, Tsilimigras DI, Prodromidou A, Ejaz A, Weiss M, et al. Systematic Review of Surgical and Percutaneous Irreversible Electroporation in the Treatment of Locally Advanced Pancreatic Cancer. Vol. 26, *Annals of Surgical Oncology*. Springer New York LLC; 2019. p. 1657–68.
7. Charalambous P, Moris D, Karachaliou GS, Papalampros A, Dimitrokallis N, Tsilimigras DI, et al. The efficacy and safety of the open approach irreversible electroporation in the treatment of pancreatic cancer: A systematic review. Vol. 46, *European Journal of Surgical Oncology*. W.B. Saunders Ltd; 2020. p. 1565–72.
8. Ratnayake B, Al-Leswas D, Mohammadi-Zaniani G, Littler P, Sen G, Manas D, et al. Margin accentuation irreversible electroporation in stage III pancreatic cancer: A systematic review. Vol. 13, *Cancers*. MDPI; 2021.
9. Sugumar K, Hurtado A, Naik I, Hue JJ, Rothermel LD, Ammori JB, et al. Multimodal therapy with or without irreversible electroporation for unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. Vol. 24, *HPB*. Elsevier B.V.; 2022. p. 586–95.

Anexos

Tabla de Resumen de Evidencia RSL

Autor	Año	Calidad del estudio	Número de Estudios	Número de pacientes	Intervención	Comparador	Supervivencia Total	Seguridad	Eficacia	Características/Tamaño del tumor	Observaciones
Charalambous	2020	Criticamente baja	4 retrospectivos 5 prospectivos	460	Electroporación en abordaje abierto	Quimioterapia, Radioterapia	7.5 a 30.7 meses (Mediana = 17.8 meses)	Eventos intraoperatorios: 1 episodio hipotensión, 2 episodio hipertensión, 1 taquicardia supraventricular transitoria. Morbilidad acumulada: 29.5 % Mortalidad debida a electroporación: 1.1%	Progresión de la enfermedad: 40.8% Enfermedad estable: 28.6% Respuesta parcial: 37.1% Mortalidad a 90 días: 3.4%	Mediana: 3.4 cm	NA
Lafranceschina	2019	Criticamente baja	15	691	Abordaje abierto: 56.7% Percutaneo: 39.8% Laparoscopico: 3.5%	Quimioterapia, Radioterapia	10 a 27 meses	Morbilidad acumulada: 30.5%	Mortalidad: 3.4%	Mediana: 3.58 cm	NA
Sugumar	2021	Criticamente baja	9 retrospectivos 16 prospectivos 2 ensayos clínicos fase I - II	Mayoría de estudios con muestras menores de 100 pacientes, excepto en 3 estudios (150, 150, 237 respectivamente)	No específica	Quimioterapia, Radioterapia	Desde el diagnóstico: 6 meses: 99% 12 meses: 84% 24 meses: 28% Desde el procedimiento: 6 meses: 89% 12 meses: 55% 24 meses: 12%	Complicaciones Clavien - Dido mayor o igual a 3: 0 - 53 %	Mortalidad a 30 días: 0 - 10 % Mortalidad a 90 días: 0 - 17 %	NA	GRADE: Evidencia de muy baja calidad

Moris	2019	Criticamente baja	18	498	Abierta: 52.6% Percutanea: 46.6% Laparoscopica: 0.8%	Quimioterapia (80.6%)	Mediana: 7 a 27 meses Por abordaje: Abierta: 7.5 - 18 meses Laparoscopica: 6 - 14 meses	Morbilidad acumulada: 30% Clavien - Dindo: I - II: 28.4% III o más: 21% Mortalidad por IRE: 2.2% Morbilidad por abordaje: Abierta: 35.6% Laparoscopica: 50 % Percutanea: 23% Clavien - Dindo por abordaje: Mas comunes por laparoscopia (50%) Mortalidad por abordaje: Abierta: 4.6% (Unica)	Remisión del tumor: 16% Supervivencia libre de progreso: 5 a 15 meses Respuesta parcial: 38.2%	Mediana: 3.5 cm	Lambert et al: Electroporación vs cirugía no curativa = HR 0.54, (p = 0.053) Tamaño del tumor es un factor asociado con supervivencia [HR 0.43, IC 95% 0.20 - 0.94]
Ratnayake	2021	Criticamente baja	9	593	No específica	No específica	Media ponderada: 8.69 meses	Complicaciones generales: 29% Clavien Dindo Grado 3 - 5 : 19% Mortalidad Postoperatoria : 2% Trombosis vena porta, mesenterica superior: 8%	Tasa de recurrencia: 33% Resección R0: 73%	Cabeza y proceso uncinado (50%) Compromiso vascular (97%)	MINORS: Riesgo moderado de sesgo

Calificación AGREE II GPC

GPC	Dominio 1	Dominio 2	Dominio 3	Dominio 4	Dominio 5	Dominio 6
ESMO2023	31%	42%	38%	50%	17%	83%
NCCN2023	33%	11%	46%	83%	25%	92%