

AUTORES

M^a Angeles del Cotillo Fuente¹
Montserrat Robles Sánchez²
Antonio Sánchez-Vallejo³

¹ Enfermera Servicio Neurocirugía.
Complejo Asistencial Universitario de León. SACYL.

² Enfermera Servicio Neurocirugía.
Complejo Asistencial Universitario de León. SACYL. Profesora Asociada. Universidad de León.

³ Enfermero Coordinador de Trasplantes. Servicio Medicina Intensiva. Complejo Asistencial Universitario de León. SACYL. Profesor Asociado. Universidad de León.

DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA

✉ Antonio Sánchez-Vallejo.
Unidad de Cuidados Intensivos.
Complejo Asistencial Universitario de León
Calle. Altos de nava, s/n
24071. León, España.

☎ 0034 987 237400

@ asanv@unileon.es

CUIDADOS DE ENFERMERÍA EN EL PACIENTE CON GLIOMA DE ALTO GRADO TRATADO MEDIANTE CIRUGÍA GUIADA POR FLUORESCENCIA INDUCIDA CON 5-ALA (GLIOLAN®)

RESUMEN

Introducción. La cirugía del glioma de alto grado, asociada a quimio/radioterapia, mejora la calidad de vida del paciente. No obstante, el objetivo quirúrgico es resear tanto tumor como sea posible, evitando dañar el tejido cerebral sano vecino. Esto es posible gracias a la cirugía guiada con fluorescencia inducida con ácido 5-aminolevulinico. El objetivo de este estudio ha sido revisar la evidencia sobre cuidados de enfermería al paciente intervenido mediante esta técnica.

Metodología. Se diseñó un protocolo de revisión sistemática fundamentado sobre la declaración PRISMA. Las guías CASPe permitieron evaluar la calidad metodológica de la evidencia localizada en Cuiden, Scielo, Pubmed, WOS, Science Direct, Biblioteca Virtual de Salud, Ciber Index, Scopus, Up to Date, Clinical Key y Google Académico. Una antigüedad inferior a 5 años, calidad moderada/alta, idioma inglés, francés, portugués o español fueron criterios de selección principales.

Resultados. No se pudo localizar evidencia sobre cuidados de enfermería en el área a estudio. Se optó por una revisión narrativa, basada en la evidencia disponible, sobre aspectos relevantes del cuidado a estos pacientes. Condiciona el éxito de la cirugía la correcta administración del ácido 5-aminolevulinico. Se evitará exponer al paciente a fuentes lumínicas en las 24h posteriores a la administración del fármaco, fundamental para prevenir reacciones adversas. La resección radical vs. parcial adyuvada con radio/quimioterapia debe ser ponderada para ofrecer la máxima supervivencia y calidad de vida al paciente.

Conclusiones. Los cuidados enfermeros en pacientes tratados con cirugía guiada con fluorescencia incluyen la importancia de la protección lumínica del paciente, el conocimiento del fármaco y sus efectos adversos y la información a pacientes, familiares y profesionales sobre el procedimiento. La investigación en cuidados en este campo debe ser potenciada.

PALABRAS CLAVE

ácido aminolevulinico, atención de enfermería, fluorescencia, glioma, neurocirugía.

ABSTRACT

Introduction. High-grade glioma surgery, associated with chemo / radiotherapy, improves the patient's quality of life. However, the surgical goal is to resect as much tumor as possible, avoiding damaging neighboring healthy brain tissue. This is possible thanks to the guided surgery with fluorescence induced with 5-aminolevulinic acid. The aim of this study has been to review the evidence on nursing care to the patient who underwent surgery using this technique.

Methodology. A systematic review protocol based on the PRISMA declaration was designed. The CASPe guidelines allowed to evaluate the methodological quality of the evidence located in Cuiden, Scielo, Pubmed, WOS, Science Direct, Virtual Health Library, Ciber Index, Scopus, Up to Date, Clinical Key and Google Scholar. A seniority of less than 5 years, moderate / high quality, English, French, Portuguese or Spanish were the main selection criteria.

Results No evidence could be located about nursing care in the study area. We opted for a narrative review, based on the available evidence, on relevant aspects of care for these patients. The successful administration of 5-aminolevulinic acid conditions the success of the surgery. It will be avoided to expose the patient to light sources in the 24h after the administration of the drug; fundamental to prevent adverse reactions. Radical resection vs. Partial adjuvant with radio / chemotherapy should be weighted to offer maximum survival and quality of life to the patient.

Conclusions. Nursing care in patients treated with fluorescence-guided surgery includes the importance of patient light protection, knowledge of the drug and its adverse effects, and informing patients, families, and professionals about the procedure. Care research in this field should be strengthened.

KEYWORDS

aminolevulinic acid, nursing care, fluorescence, glioma, neurosurgery.

INTRODUCCIÓN

Las células gliales conforman una red en el Sistema Nervioso Central (SNC) que da soporte a las neuronas. Sobre ellas asienta el 60% de las neoplasias cerebrales. La incidencia de este tipo de tumores es baja; la evidencia informa de 6 casos por 100.000 habitantes/año^{1,2}. Sin embargo, las neoplasias con alto grado de malignidad (grado III y IV de la OMS) son las más frecuentes en adultos, y cuando aparecen presentan mal pronóstico y elevada morbimortalidad, con una supervivencia media entre 12 y 15 meses tras el diagnóstico, y una mortalidad próxima a los 4 casos por 100.000 habitante/año^{1,2}.

Denominados comúnmente gliomas, asientan principalmente en los hemisferios cerebrales. Forman un grupo heterogéneo de tumores diferenciados entre sí por su localización en el SNC. Los más frecuentes proceden de células astrocíticas poco diferenciadas, como el astrocitoma anaplásico, y de células oligodendrocíticas, como el oligodendroglioma anaplásico y el glioblastoma multiforme (GBM). Este último es, en gran medida, el más frecuente y maligno de los tumores gliales³.

El GBM es un tumor altamente invasivo a nivel local, con pronóstico generalmente malo. Las opciones disponibles para el tratamiento son cirugía, radioterapia y quimioterapia. El tratamiento quirúrgico se orienta principalmente a mejorar la calidad de vida a través del alivio sintomático, y favorecer la eficacia de las otras terapias. No obstante, el objetivo de la cirugía siempre es reseca tanto tumor como sea posible, evitando dañar el tejido cerebral sano vecino⁴⁻⁶ (figura 1). Sin embargo, con frecuencia la extirpación total del tumor resulta complicada a causa de la naturaleza del tumor y de su localización, siendo la resección parcial del tumor la única alternativa. En estos casos la citoreducción quirúrgica se beneficiará notablemente de la radioterapia y/o la quimioterapia para mejorar la clínica del paciente⁶⁻¹¹.

No obstante a lo expuesto, es necesario destacar que un factor pronóstico decisivo en los gliomas de alto grado es la radicalidad de la cirugía efectuada^{7-9,12}. Un método que per-

mite maximizar la resección del tumor, intentando siempre causar la menor morbilidad posible, es la cirugía guiada con fluorescencia³⁻¹⁸. Esta se obtiene tratando al paciente, previamente a la cirugía, con ácido 5-aminolevulínico (5-ALA)¹²⁻¹⁹. Esta terapia ha demostrado una utilidad especial en la resección de recidivas de tumores gliales de alto grado, que de otro modo serían prácticamente imposibles de abordar quirúrgicamente, tras haber recibido quimioterapia y/o radioterapia sobre una cirugía previa^{18,20}.

El clorhidrato de ácido 5-aminolevulínico (Gliolan®) es un precursor de la clorofila y del grupo hemo, tras cuya metabolización intracelular forma protoporfirina IX (PPIX)²¹⁻²³. Esta es un metabolito con características de fluorescencia ante la luz azul, e invisible ante la luz blanca. Se acumula selectivamente en las células tumorales y tejidos epiteliales de forma que ante la luz azul, el tejido tumoral se puede identificar

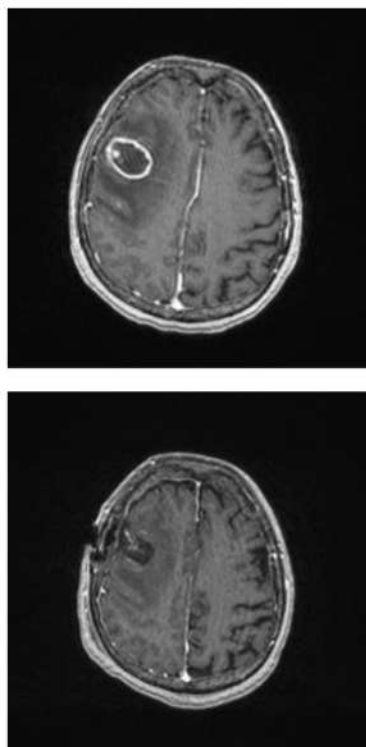


Figura 1.
Tomografía Computarizada pre - post cirugía de GBM.
Imagen cortesía del S. Neurocirugía.
Complejo Asistencial
Universitario de León

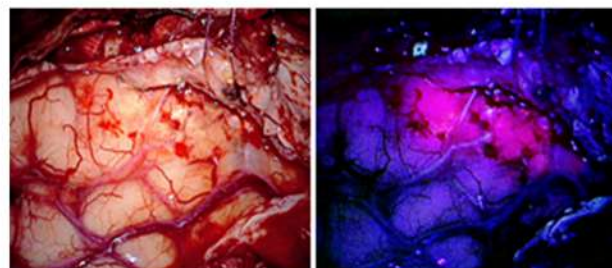


Figura 2.
Fluorescencia inducida por 5-ALA sobre tejido tumoral. Dcha: Imagen fluorescencia con luz azul. Izq: Imagen sin fluorescencia, luz blanca.
Imagen cortesía del S. Neurocirugía.
Complejo Asistencial
Universitario de León.

por su fluorescencia rosácea, diferenciándolo con facilidad del tejido cerebral normal que se ve de color azul violáceo¹⁵⁻²¹ (figura 2). La resolución milimétrica que ofrece 5-ALA en la resección de tumores gliales de alto grado ha permitido que se establezca como una herramienta neuroquirúrgica habitual¹⁴.

La indicación terapéutica de Gliolan® es la visualización del tejido maligno durante la cirugía del glioma maligno (grado III y IV de la OMS)^{21,24-26}. Aprobado para su uso hospitalario desde 2009^{3,21,24-26}, Gliolan® es la única presentación farmacéutica aprobada en la actualidad para el fin analizado por nuestro estudio²¹ (figura 3). Se presenta en forma de polvo para solución oral a concentración de 30 mg/ml. La evidencia disponible reporta pocas complicaciones o efectos adversos potenciales en población sin comorbilidad asociada^{3,27}.



Gliolan®

Figura 3.
Presentación farmacéutica de Gliolan®
Imagen cedida por Gebro Pharma.
Disponible en: <http://www.gebro.es/es/producto/gliolan/>

EL OBJETIVO QUIRÚRGICO ES RESECAR TANTO TUMOR COMO SEA POSIBLE EVITANDO DAÑAR EL TEJIDO CEREBRAL SANO VECINO

Sin embargo, no se han efectuado estudios en pacientes con insuficiencia renal o hepática clínicamente relevantes, por lo que debe emplearse con precaución en dichos pacientes^{21,24}. Del mismo modo, según su ficha técnica²¹, no existen indicaciones especiales para el uso de Gliolan® en pacientes de edad avanzada con función orgánica normalizada^{3,4,8,20,21,25,26}. Está contraindicado en embarazadas²¹⁻²⁶. No se dispone de experiencia de uso en menores de 18 años^{20,21}.

Su correcta utilización requiere que el profesional de enfermería conozca ante qué producto está, sus características, la forma de administración, y las precauciones necesarias durante el tratamiento con este fármaco^{6,18,20,28}. El objetivo principal de este estudio ha sido revisar la evidencia disponible en relación a los cuidados de enfermería a pacientes diagnosticados de glioma de alto grado que son tratados con 5-ALA para resección quirúrgica tumoral. Como objetivos específicos identificamos: analizar los cuidados de enfermería relacionados con la correcta administración del fármaco 5-ALA, describir los cuidados de enfermería prequirúrgicos, intraoperatorios, y durante el postoperatorio inmediato, así como las reacciones adversas descritas, en relación con la administración de

5-ALA así como describir el resultado de la cirugía con 5-ALA registrada en nuestra Unidad en los últimos cinco años.

METODOLOGÍA

Se diseñó un estudio de revisión narrativa de la evidencia disponible sobre la temática de estudio. Se siguieron, en todas las áreas en que fue posible, las recomendaciones de la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) sobre revisiones bibliográficas²⁹. Siguiendo estas mismas recomendaciones se estableció el protocolo de revisión previo a la selección y análisis de trabajos que se describe a continuación, para minimizar sesgos y asegurar la reproducibilidad del estudio.

La calidad metodológica de los estudios seleccionados fue evaluada mediante la Guía CASPe (Critical Appraisal Skills Programme España) de lectura crítica de estudios científicos³¹⁻³⁴. El protocolo permitía seleccionar cualquier trabajo, prospectivo o retrospectivo incluyendo revisiones sistemáticas y metaanálisis, publicados desde 2013 hasta el momento de realización de la búsqueda bibliográfica para este trabajo, y que abordase la temática del manejo y cuidado de enfermería en pacientes adultos tratados con 5-ALA para la cirugía del glioma de alto grado. Fueron incluidos trabajos escritos en idioma español, inglés, portugués, o francés; y que presentaran una calidad metodológica moderada o alta según la puntuación CASPe³⁰⁻³⁴.

La búsqueda bibliográfica tuvo lugar en el mes de marzo del año 2018, siendo realizada por cada uno de los investigadores por separado, poniéndose en común posteriormente los trabajos localizados. La búsqueda fue realizada en las bases de datos de Cuiden, Scielo, Pubmed, WOS, Science Direct, Biblioteca Virtual de Salud, Ciber Index, Scopus, Up to Date, Clinical Key y Google Académico. Adicionalmente se realizó una búsqueda manual sobre la bibliografía obtenida hasta la saturación bibliográfica. Se incluyeron también datos de literatura gris, cedidos por el Servicio de Neurocirugía del Complejo Asistencial Universitario de León, relevantes para

cumplir con el tercer objetivo específico planificado.

Fueron localizados en los tesauros DeCS y MeSH³⁵ los descriptores en ciencias de la salud: "Ácido Aminolevulinico", "Atención de Enfermería", "Fluorescencia", "Glioma" y "Neurocirugía", además de sus correspondencias en lengua inglesa: "Aminolevulinic Acid", "Fluorescence", "Glioma", "Neurosurgery" and "Nursing Care". Fueron seleccionados todos los trabajos que tuvieran alguno de los descriptores mencionados en título y/o resumen. La estrategia de búsqueda empleada incluía los operadores booleanos AND y OR, sin emplear operadores de truncamiento; siendo la siguiente para todas las bases de datos: [Atención de Enfermería AND Glioma AND Neurocirugía AND Fluorescencia OR Ácido Aminolevulinico], y en inglés [Nursing Care AND Glioma AND Neurosurgery AND Fluorescence OR Aminolevulinic Acid].

Fueron excluidos todos los trabajos aceptados para publicación con anterioridad a enero de 2013, aquellos cuya temática no era la salud humana, y los que trataban temáticas diferentes al cuidado enfermero en adultos tratados neuroquirúrgicamente del glioma de alto grado mediante técnicas de fluorescencia. Quedaron también excluidos los trabajos que pertenecían al ámbito pediátrico. De los trabajos seleccionados finalmente fueron excluidos aquellos que no estaban disponibles a texto completo. La lectura crítica de todos los trabajos seleccionados fue realizada por cada uno de los autores, poniendo posteriormente en común la información relevante obtenida para la confección de los resultados de esta revisión narrativa.

RESULTADOS

Tras el proceso de revisión de trabajos únicamente pudo localizarse uno²⁸ que cumplía con el requisito de abordar la temática del cuidado enfermero al paciente sometido a cirugía del glioma de alto grado guiada mediante fluorescencia inducida con 5-ALA. Sin embargo, no reunía el requisito de calidad metodológica exigido, y era anterior a 2013. El resto de trabajos localizados eran estudios de revisión, sistemática o narrativa, y guías clínicas^{4,6,8,9,13,14,17,22} guías sobre el medicamento, reco-

mendaciones de uso y fichas técnicas^{3,21,23-26}; el resto de los trabajos localizados y empleados para esta revisión narrativa fueron estudios descriptivos; bien de casos clínicos^{36,37,38}, bien de la técnica quirúrgica y sus resultados^{5,12,15,16,39}, de coste beneficioso⁴⁰ o declaración de datos estadísticos y resultados^{1,2,10,27}.

Los resultados obtenidos, en cuanto a cuidados de enfermería relacionados con el tratamiento con Gliolan®, abarcan varias vertientes a tener en cuenta por el personal de enfermería los cuales se describen a continuación.

Cuidados relación a la preparación y manejo de Gliolan®, su farmacocinética, y sus efectos.

El Clorhidrato de ácido 5-aminolevulinico (5-ALA HCl) es el principio activo del fármaco. Precisa una solución acuosa para su administración por vía oral. Esta se prepara disolviendo 1,5 gr. del producto en polvo, contenido en el vial de Gliolan®, en 50 ml de agua^{3,21,27,28}. Esta solución reconstituida contiene 30 mg/ml de 5-ALA HCL (23,4 mg/ml de 5-ALA). Se recomienda mantener el vial dentro del embalaje, y protegido de la luz hasta el momento de empleo²¹. Esta solución debe prepararse inmediatamente antes de ser administrada^{3,28}; no obstante, una vez reconstituido, se mantiene estable física y químicamente durante 24 horas a 25°C^{21,26}. La preparación puede tomar un color ligeramente amarillento²¹.

El fármaco es absorbido rápidamente, obteniéndose biodisponibilidad entre 30 y 120 minutos tras la ingesta^{21,22}. Las concentraciones plasmáticas valle de fármaco se alcanzan de nuevo transcurridas 24 horas desde la administración^{3,21}. 5-ALA HCl no es fluorescente por sí mismo²¹; la fluorescencia está mediada por la metabolización celular del principio activo en forma PPIX, metabolito activo responsable de la fluorescencia de color rojo ante la luz azul de 400-410 nanómetros^{3,17,21-23}.

La concentración plasmática máxima del fármaco se obtiene 4 horas después de la administración del preparado^{21,28}. Este hecho condiciona, según la evidencia localizada^{21,22,26}, el inicio del momento de máximo cociente de fluorescencia

diferenciada entre el tumor y el parénquima cerebral normal; que alcanza picos de hasta 635 nanómetros. Dicho periodo se prolongará durante un mínimo de 9 horas desde el momento de máxima biodisponibilidad del 5-ALA HCl, a la dosis oral recomendada^{3,21}. Durante este tiempo el tejido sano se ve de color azul y el tejido tumoral, que antes no se distinguía del sano, se ve de color rojo^{3,17,21-23}. La biodisponibilidad del metabolito activo, la PPIX, disminuye con rapidez trascurridas 20 horas desde la administración inicial de Gliolan®; siendo indetectable a las 48h²¹.

La semivida terminal del fármaco es de 1 a 3 horas y el carácter hidrosoluble de 5-ALA HCl y de la PPIX, facilita una rápida excreción urinaria²¹. Aproximadamente el 30% de la dosis oral de Gliolan® se elimina sin metabolizar a través de la orina en un periodo de 12h^{21,24-26}. El 5-ALA HCl es captado preferentemente, por las células tumorales del glioma de alto grado, pero también por el tejido hepático, renal, endotelial, y por la piel; lugares donde también es metabolizado a PPIX fluorescente^{3,21-23}. Esto propicia otros usos del principio activo, pero también algunos de sus efectos adversos.

Cuidados prequirúrgicos al paciente en relación al tratamiento con 5-ALA.

Antes de la cirugía es importante informar al paciente y a su familia del procedimiento a seguir^{3,4,8,30}. Se le debe pesar para calcular su dosis óptima^{21,22,28}. La dosis a administrar es de 20 mg/Kg^{21,22,24,25,26}, y debe ser administrada por vía oral entre 2 y 4 horas previas a la de inducción anestésica^{21,22}. El paciente debe estar en ayunas, al menos desde 6 horas previas a la cirugía. Gliolan® debe acompañarse únicamente por el agua justa para su administración, por seguridad anestésica^{8,22,28}. No se ha estudiado, no obstante, la influencia de los alimentos en la absorción del compuesto, debido a que este medicamento se suele administrar con el estómago vacío antes de la inducción de la anestesia^{21,22,25}.

Se canalizará una vía venosa periférica, y se controlarán las constantes vitales haciendo énfasis en el control tensional y en la vigilancia de aparición de posibles reacciones

adversas ligadas al principio activo. Estas son poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), y varían entre la hipotensión y las náuseas, a la fotosensibilidad y la dermatosis^{21,25,26}, como se verá en el apartado específicamente dedicado al análisis de estas. Además debemos administrar la medicación del paciente, y el resto de premedicación anestésica pautada²⁸. Por último, se identificará en lugar bien visible el fármaco con el que ha sido tratado el paciente a fin de que no se rompa la cadena de protección lumínica en ninguno de los pasos²⁸.

Cuidados intraoperatorios al paciente en relación al tratamiento con 5-ALA^{8,21,22,24-26}.

Una vez administrado el fármaco se recomienda encarecidamente evitar toda exposición a fuentes lumínicas de cualquier tipo^{8,21}. Esto incluye, muy especialmente, las potentes lámparas de quirófano. Solo se permiten niveles bajos de luz ambiente en la habitación y en la sala quirúrgica hasta el comienzo de la cirugía con el campo quirúrgico ya montado sobre el paciente. Se recomienda tapar completamente al paciente también durante su traslado a quirófano. Protegeremos la piel y los ojos



UNA VEZ ADMINISTRADO EL FÁRMACO SE RECOMIENDA ENCARECIDAMENTE EVITAR TODA EXPOSICIÓN A FUENTES LUMÍNICAS DE CUALQUIER TIPO

del mismo hasta transcurridas 24 horas de la administración de Gliolan®. Si la anestesia, o el propio acto quirúrgico, se retrasaran unas horas, no se recomienda bajo ningún concepto administrar dosis adicionales del medicamento. Sí que está recomendado, sin embargo, repetir la dosis si la cirugía se suspende hasta 24 h después o más tiempo.

Cuidados postoperatorios al paciente en relación al tratamiento con 5-ALA.

Es preciso recordar, y hacérselo saber así a la familia y a todo el personal del equipo de atención al paciente, que este no debe ser expuesto a ningún agente fotosensibilizante durante las 2 semanas siguientes a la administración del fármaco^{8,21,26}. Evitar la exposición a la luz directa del sol, o a luces ambientales fuertes durante las 24 horas posteriores a la administración del fármaco^{8,21,26}. El box de reanimación postanestésica debe estar en penumbra, evitando la luz solar y la luz directa de las fuentes lumínicas de la estancia. No debemos tampoco olvidar esta norma a la hora de evaluar el reflejo fotomotor del paciente, evitando hacerlo con asiduidad, y a ser posible emplear otros métodos de valoración de pares craneales, en caso de ser precisa esta exploración³. Se permiten únicamente, de modo excepcional y condicionado a las actividades imprescindibles ligadas al cuidado del paciente, niveles bajos de luz ambiente durante el postoperatorio en UCI o reanimación, y en sala de hospitalización durante ese periodo^{8,21,26}.

Cuidados ligados a la vigilancia y control de reacciones adversas ligadas a la terapia con Gliolan®^{3,8,10,21,24-26}

Los efectos adversos descritos por la evidencia encontrada se dividen en dos grandes áreas. Por un lado, encontramos reacciones inmediatas, aunque poco frecuentes, que aparecen antes de la inducción de la anestesia. Han sido declaradas reacciones de diarrea leve, náuseas y escalofríos moderados en tres pacientes de una serie de 36 intervenidos de glioma. En

otro apareció hipotensión arterial 30 minutos después de la ingesta del medicamento no requiriendo ninguna medida de soporte. En todos los casos la reacción apareció a dosis terapéuticas. Las reacciones cutáneas declaradas varían entre el eritema de la zona expuesta a la luz y las quemaduras solares. En todos los casos la curación de las lesiones ligadas a estas reacciones fue completa^{21,24-26}.

También encontramos reacciones derivadas de la combinación del tratamiento con 5-ALA HCl, con la aplicación de anestesia y el propio procedimiento quirúrgico. Son muy raras (< 1/10.000) la hipoestesia y la diarrea, poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a < 1/100) son la hipotensión, la fotosensibilidad, las dermatosis y la aparición de edema cerebral; este mediado posiblemente por la cirugía más que por el fármaco^{3,8,10}. Frecuente ($\geq 1/100$ a < 1/10) se han declarado tromboembolismos, vómitos, e incluso algunos trastornos neurológicos como la hemiparesia, afasia, convulsiones o hemianopsia^{3,10}. Y muy frecuentemente ($\geq 1/10$) aparecen trastornos de la sangre y sistema linfático como anemia, trombocitopenia o leucocitosis; además de alteraciones hepatobiliares asintomáticas con incremento de la bilirrubinemia, y de las enzimas hepáticas y la amilasa de entre 7 y 14 días de duración^{21,25,26}.

Adicionalmente se ha descrito un caso de sobredosisificación accidental en un paciente de una serie de 201 con glioma maligno que recibieron Gliolan® a dosis terapéuticas. Este paciente recibió una sobredosis accidental, de 3000 mg en lugar de los 1580 mg que por peso le correspondían. El paciente sufrió

insuficiencia respiratoria, resuelta completamente tras aplicarle soporte ventilatorio temporal^{21,25}.

Plan de cuidados de enfermería específico para pacientes tratados con cirugía guiada mediante fluorescencia con 5-ALA^{28,30}.

Para finalizar el análisis de la evidencia localizada en cuanto a los objetivos planteados sobre el cuidado de enfermería a este tipo de paciente, debemos resaltar que la taxonomía enfermera de NANDA, NIC, NOC³⁰ incluye diagnósticos, resultados de cuidados, e intervenciones enfermeras relacionadas con la cirugía en general que no pasaremos a describir aquí por escapar al objetivo del presente estudio. Sí que incluimos, sin embargo, esa taxonomía en relación al cuidado relativo a la exposición a los riesgos de un fármaco, y un tratamiento novedoso, a fin de hacer énfasis en los puntos clave del cuidado enfermero a estos pacientes. Así, el plan de cuidados diferenciado para pacientes tratados con Gliolan®, respecto a los de cualquier otra cirugía del sistema nervioso central, lo encontramos en el único trabajo publicado en relación al motivo de revisión²⁸.

Resultados en la Unidad de Neurocirugía del CAULE

Para finalizar el capítulo de resultados, y en relación al tercer objetivo específico planteado, se procede a describir el resultado de la cirugía con 5-ALA registrada en nuestra Unidad en los últimos cinco años (2013-2017). Nuestra serie resulta de una media de 22 cirugías anuales (n=110). Por género, un 60% (66/110) fueron varones, siendo el rango de edad mayoritario (50,0%) el comprendido entre 41 y 60 años (55/110).

En el **gráfico 1** puede observarse la distribución por género y tipo de tumor. En este se confirma la mayor frecuencia, 66,60% (44/66) de Glioblastoma grado III-IV de la OMS en la población masculina, sin embargo, en las mujeres fueron más frecuentes los gliomas de bajo grado y otros tumores.

La edad media de nuestra distribución fue de

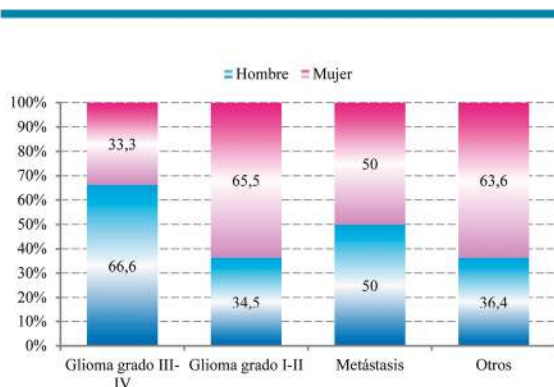


Gráfico 1. Distribución de la muestra por género y tipo de tumor

TABLA 1. DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA POR EDAD Y TIPO DE TUMOR.

Tipo de tumor	Rango de edad en años											
	0-20		21-40		41-60		61-80		>80		Total	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Glioma grado III-IV	0/110	0,00%	4/110	3,60%	43/110	39,10%	34/110	30,90%	2/110	1,80%	83/110	75,50%
Glioma grado I-II	1/110	0,90%	3/110	2,70%	3/110	2,70%	1/110	0,90%	0/110	0,00%	8/110	7,30%
Metástasis	0/110	0,00%	0/110	0,00%	3/110	2,70%	5/110	4,50%	0/110	0,00%	8/110	7,30%
Otros	1/110	0,90%	2/110	1,80%	6/110	5,50%	2/110	1,80%	0/110	0,00%	11/110	10,00%
Total	2/110	1,80%	9/110	8,20%	55/110	50,00%	42/110	38,20%	2/110	1,80%	110/110	100,00%

56,7 años (DT± 13,55 [IC95%= 0,081]; Max: 85, min: 16; RI25-75=50,25-66); La mediana de edad fue de 57 años (DT±13,49). Datos todos ellos que informan de una distribución normal de la muestra por edad.

Como ya se ha indicado, el rango de edad comprendido entre 41 y 60 años sumaba el 50% (55/110) de la distribución, mientras que el grupo comprendido entre 61 y 80 años representaba el 38,20% de la muestra (42/110). Entre ambos sumaban el 88,20% de la muestra total (97/110). El diagnóstico predominante en ambos grupos fue el de Glioblastoma Multiforme grado III-IV de la OMS, con un 39,10% (43/110) y 30,90% (34/110) respectivamente. Igualmente ocurrió en la muestra total, donde el 75,50% (83/110) de los diagnósticos fueron de este mismo tipo. Las reseciones incompletas se dieron en un 51,80% (57/110) de los pacientes, las completas en el 42,70% (47/110); y en seis casos (5,60%) no se pudo realizar el seguimiento por causas diversas. En la **tabla 1** se pueden consultar todos los datos de nuestra actividad distribuidos por edad, y tipo de tumor intervenido con esta técnica.

DISCUSIÓN

El presente estudio es una revisión narrativa de la literatura disponible en torno a la cuestión a estudio: los cuidados enfermeros específicos al paciente tratado con 5-ALA para la cirugía del glioma de alto grado. Fue inicialmente diseñado un protocolo de revisión sistemática, tal y como se especifica en el apartado de material y método. Tal revisión sistemática finalmente no pudo llevarse a efecto. No fue posible localizar ninguna evidencia publicada sobre el tema a estudio con calidad metodológica suficiente, que permitiera

emitir recomendaciones en cuidados a este tipo de pacientes. Todo ello a pesar de que se realizó una búsqueda sistemática en todas las bases de datos y buscadores disponibles, se consultó la bibliografía de los trabajos clínicos localizados, y se consultaron todas las fuentes de literatura gris al alcance de los investigadores. Tan solo se pudo localizar un trabajo al respecto (28), anterior a la fecha seleccionada como criterio inclusivo, que sin embargo, no reunía suficiente puntuación en la escala CASPe. Sin embargo, sirvió para localizar cuidados según la taxonomía NANDA, NIC, NOC³⁰.

Se localizó, sin embargo, suficiente evidencia clínica en torno a las recomendaciones y precauciones clínicas a tener en cuenta a la hora de tratar a un paciente con el fármaco Gliolan[®]^{3,4,8,19-22,24-26,28}. Las diferentes metodologías de estudio empleadas por estos trabajos no permitieron la comparación necesaria para ofrecer algún tipo de recomendación con grado de evidencia suficiente. Por tanto, los autores optaron por realizar la presente revisión narrativa de la literatura sobre la temática planteada; intentando agrupar el conocimiento disponible en base a los distintos estadios temporales del proceso, y orientándolo al cuidado enfermero.

Quizá el hallazgo más relevante de este estudio haya sido el déficit de investigación enfermera en el campo del cuidado específico al paciente tratado con 5-ALA para la cirugía del glioma. Este extremo resulta preocupante, no solo por lo que comporta de cara al avance profesional y la mejora en el cuidado, sino porque a nuestro juicio, este vacío en el conocimiento entre los profesionales de enfermería redundaría, sin lugar a dudas, en un riesgo potencial para

el paciente que precisa esta terapia.

Probablemente haya disponible literatura gris de calidad suficiente sobre esta área del cuidado enfermero, a la que no se ha podido acceder. Sin embargo, en nuestra opinión, no publicar nuestros resultados de investigación implica negar el avance y el conocimiento al resto de la profesión; menoscabando con ello la calidad asistencial al usuario. Queda patente, por tanto, la gran necesidad de investigación, pero sobre todo de publicación de resultados. Estimamos muy recomendable la publicación de protocolos, que a buen seguro existen en nuestros centros sanitarios, relativos a esta u otras áreas, haciendo uso de las tecnologías que actualmente tenemos al alcance de la mano.

En cuanto a los hallazgos referidos a la preparación y manejo de Gliolan[®]^{3,21,26-28} entendemos como punto crítico la determinación exacta del peso del paciente en el momento de la administración. Evitaremos así sobredosificaciones y efectos adversos como los referidos en el capítulo de resultados. Por otra parte, administrar el fármaco a la hora exacta²¹ es de importancia capital para los resultados de la cirugía. Debemos programar toda la preparación del paciente tomando como objetivo que la hora de máxima disponibilidad coincida con la hora prevista para el inicio de la cirugía. Es preciso hacer hincapié en conocer y respetar escrupulosamente los tiempos de vida media, y el momento de mayor biodisponibilidad del fármaco. El personal de enfermería es quien debe controlar esos tiempos. De su adecuada gestión deriva la óptima visualización del tumor, lo que redundaría en una mayor precisión quirúrgica y grado de exéresis del mismo y mejores resultados para

ESTA INVESTIGACIÓN HA REVELADO UNA IMPORTANTE LAGUNA DE INVESTIGACIÓN EN ENFERMERÍA



el paciente. La puntualidad en el momento de la toma del fármaco resulta crucial, por tanto^{21,28}.

El resto de cuidados, previos a la cirugía, intraoperatorios, y postquirúrgicos, se centran fundamentalmente en controlar y evitar todo estímulo lumínico excesivo que pudiera ocasionar daños cutáneos, y/o oculares

al paciente^{8,21,24-26}. Debemos ser escrupulosos en este apartado. Adicionalmente, y así lo recomienda la evidencia consultada^{21,24-26,28,30}, resulta imprescindible formar debidamente a paciente, familia, y profesionales, sobre las precauciones a tomar cuando se administra Gliolan®. La formación a familia y paciente además previene el estrés de ambos, e incrementa su autonomía²⁸. La vigilancia de posibles efectos adversos es también crucial²¹. La enfermería posee un gran potencial de cuidado en esta área. Es la primera que puede dar la alerta, por su mayor presencia junto al paciente, por lo cual conviene incrementar el conocimiento de los profesionales en este campo.

En cuanto a las posibles reacciones adversas, como no puede ser de otro modo, lo más importante es adelantarse a las mismas y prevenirlas. En este sentido la evidencia recomienda evitar, durante el tratamiento con Gliolan®, fármacos hepatotóxicos, nefrotóxicos, fototóxicos y porfirinógenos, entre los que se encuentran numerosos fármacos empleados en anestesia como barbitúricos, etomidato, atracurio, o pirazolonas^{3,8,21,22,24-27}. La profilaxis antitrombótica resulta imprescindible como en cualquier otra cirugía^{3,21}. En caso de sobredosis la recomendación es ofrecer soporte sintomático en tanto desaparecen los síntomas, que según la evidencia disponible al momento de la redacción de este

trabajo, desaparecen con recuperación ad integrum^{3,21,26}.

Para concluir, debemos añadir que, en relación a la serie estudiada en nuestro centro, y en línea con la evidencia disponible, se ha podido observar que una resección tumoral radical incrementa el intervalo libre de síntomas postquirúrgicos, y aumenta, según la evidencia, en 4,9 meses la supervivencia^{3-5,8,10,11,19,20,27,36,38,39}. No obstante, la mejora final es producto de la suma de terapias, no dependiendo en exclusiva de una cirugía radical^{5,7,9,18,20,27,39,40}.

En este sentido, será el equipo quirúrgico quien deberá ponderar el potencial beneficio de una cirugía radical frente a los potenciales efectos adversos de la misma. Está demostrado que, una radicalidad superior en la exéresis tumoral guiada por 5-ALA se acompaña de un mayor número de efectos secundarios, por afectación de áreas elocuentes adyacentes al área de intervención. El éxito terapéutico radica, por tanto, en asegurar la mejor calidad de vida posible para los pacientes, y no exclusivamente en la extirpación total del tumor^{9,10,11,40}.

Como principal limitación del estudio debemos señalar la falta de evidencia disponible. Este hallazgo no ha posibilitado la realización de una verdadera revisión sistemática sobre la temática a estudio. Esta limitación es importante, y ha condiciona notablemente el resultado final, restándole validez externa y obligando a modificar el diseño del estudio. Sin embargo, el equipo de investigación, lejos de ver en ello un impedimento, espera que suponga un punto de inflexión para el inicio de mayor investigación enfermera sobre la temática.

CONCLUSIONES

El profesional de enfermería es fundamental para asegurar el éxito de la cirugía guiada por fluorescencia con ácido 5-aminolevulínico en el glioma de alto grado. La observación escrupulosa de los plazos de administración y aplicación de cuidados preoperatorios resulta crucial para un buen resultado. De importancia máxima es el mantenimiento de la cadena de protección lumínica. La enfermera debe asegurarse de que se identifica debidamente el trata-

miento al que se somete al paciente con este fin, además de vigilar la aparición de efectos adversos.

La formación es otro aspecto esencial para evitar efectos adversos y accidentes relacionados con la administración del fármaco. El personal de enfermería debe tomar la responsabilidad de formarse, y formar a otros miembros del equipo asistencial, al paciente, y a su familia sobre los cuidados necesarios cuando se atiende a un paciente tratado con ácido 5-aminolevulínico.

La evidencia disponible muestra que una resección tumoral radical no resulta necesariamente en una mejora de la supervivencia; pudiendo, por el contrario, menoscabar la calidad de vida del paciente tras la cirugía. Es preciso ponderar una posible resección no completa del tumor, que sea adyuvada con otras terapias. La valoración individualizada de cada caso asegura una supervivencia y calidad de vida máximas para el paciente.

Finalmente, esta investigación ha revelado una importante laguna de investigación en enfermería en el campo estudiado. Se requiere, por tanto, mayor esfuerzo en investigación y divulgación de resultados, que posibilite formular recomendaciones en cuanto a cuidados de enfermería basados en la evidencia y el acceso al conocimiento por parte de todos los profesionales.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los investigadores declaran no tener conflictos de interés.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la colaboración desinteresada, y opinión experta, de los doctores Fernández, e Ibañez, del Servicio de Neurocirugía del Complejo Asistencial Universitario de León. También al Dr. D. José García Cosamalón, presidente de la Fundación Leonesa pro neurociencias, y a la empresa Gebro Pharma S.A. por su apoyo y colaboración.

BIBLIOGRAFÍA

- Howlader N, Noone AM, Krapcho M, et al. eds. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011. Bethesda, National Cancer Institute, 2014. Último acceso 8 de Noviembre de 2018. Disponible en: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2011/#contents
- Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al.: GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013. IARC Cancer Base No. 11. Último acceso 8 de Noviembre de 2018. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/data-sources-methods>
- Gil-Salúa JL, Arraez MA, Barcia JA, Piquer J, Rodríguez de Lope A y Villalba Martínez G. Recomendaciones sobre el uso de ácido 5-aminolevulinico en la cirugía de los gliomas malignos. Documento de consenso. Neurocirugía 2013; 24:163-71. DOI:10.1016/j.neucir.2013.01.004
- Motekallemi A, Jeltama HR, Metzemaekers JDM, van Dam GM, Crane LMA y Groen RJM. The current status of 5-ALA fluorescence-guided resection of intracranial meningiomas—a critical review. Neurosurg Rev. 2015; 38(4):619–28. DOI: doi: 10.1007/s10143-015-0615-5
- Chan DTM, Yi-Pin Sonia H, y Poon WS. 5-Aminolevulinic acid fluorescence guided resection of malignant glioma: Hong Kong experience. Asian J Surg. 2018; 41(5):467-72. doi: 10.1016/j.asjsur.2017.06.004
- Maugeri R, Villa A, Pino M, Imperato A, Giammalva GR, Costantino G, Graziano F, Gullì C, Meli F, Francaviglia N y Iacopino DG. With a little help from my friends: The role of intraoperative fluorescent dyes in the surgical management of high-grade gliomas. Brain Sci. 2018; 8(2). DOI: 10.3390/brainsci8020031.
- Kaneko, Sadao, Eljamel, Muftah S; Future Oncology. Nov2017; 13(26): 2341-8. <https://doi.org/10.2217/fo-2017-0194>
- Wiley J. Cirugía guiada por imágenes para la resección de tumores cerebrales (Revisión Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014; 1. Art. No.: CD009685. DOI: 10.1002/14651858.CD009685.
- Stupp R, Hegi ME, Mason WR, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, Ludwin SK, Allgeier A, Fisher B, Belanger K, Hau P, Brandes AA, Gijtenbeek J, Marosi C, Vecht CJ, Mokhtari K, Wesseling P, Villa S, Eisenhauer E, Gorlia T, Weller M, Lacombe D, Cairncross JG, Mirmanoff RO; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumour and Radiation Oncology Groups and National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomized phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. Lancet Oncol. 2009; 10:459-66. DOI:10.1016/S1470-2045(09)70025-7.
- Sanai N, Blurger MS (2008) Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. Neurosurgery 62:753-64 DOI: 10.1227/01.neu.0000318159.21731.
- R. Helseth R, Helseth E, Johannesen TB, Langberg CW, Lote K, Rønning P, Scheie D, Vik A y Meling TR. Overall, prognostic factors, and repeated surgery in a consecutive series of 516 patients with glioblastoma multiforme. Acta Neurol Scand 2010; 122:159-67. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.01350.x
- Eljamel MS. Which intracranial lesions would be suitable for 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence-guided identification, localization, or resection? A prospective study of 114 consecutive intracranial lesions. Clin Neurosurg. 2009; 56:93–7. DOI: 148-703/09/5601-0093
- Barone DG, Lawrie TA, Hart MG. Image guided surgery for the resection of brain tumours. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014; 1. DOI: 10.1002/14651858.CD009685.pub2
- Suero Molina E, Schipmann S y Stummer W. Maximizing safe resections: the roles of 5-aminolevulinic acid and intraoperative MR imaging in glioma surgery—review of the literature. Neurosurg Rev. 2017; 1–12. DOI: 10.1007/s10143-017-0907-z.
- Lakomkin N, Hadjipanayis CG. Fluorescence-guided surgery for high-grade gliomas. J Surg Oncol. 2018;118(2):356-61. DOI: 10.1002/jso.25154.
- Rovira VPJ, Llacer JL y Riesgo P. Telescopía fluorescente guiada mediante neuronavegación en la cirugía del glioblastoma multiforme. Comunicación oral presentada al XVI Congreso Nacional de la SENECA. Madrid, 2011.
- Diez Valle R. Importancia clínica de los marcadores moleculares en tumores cerebrales. Gliomat. 2017; 3(1): 6-9. Disponible: <https://senec.es/wp-content/uploads/2016/12/GLIOMAT-31.pdf#page=16>
- Felipe Murcia M. Resección guiada por fluorescencia en recidivas de gliomas de alto grado. Gliomat. 2017; 3(1): 19-21 Disponible en: <https://senec.es/wp-content/uploads/2016/12/GLIOMAT-31.pdf#page=16>
- Schatlo B, Fandino J, Smoll NR, Wetzel O, Remonda L, Marbacher S, Ferrig W, Landolt H y Fathi AR. Outcomes after combined use of intraoperative MRI and 5-aminolevulinic acid in high-grade glioma surgery. Neuro Oncol. 2015; 17(12):1560–7. DOI: 10.1093/neuonc/nov049.
- González-García L, Fernández-Letamendi N, Rivero-Celada D, Moles-Herberal JA, Novo-González B, Clerencia-Sierra M y Alberdi-Viñas J. Utilidad del ácido 5-aminolevulinico en la resección de tumores cerebrales en pacientes mayores de 65 años. Gliomat. 2017; 3(1): 10-3. disponible: <https://senec.es/wp-content/uploads/2016/12/GLIOMAT-31.pdf#page=16>
- Gebro Pharma S A. Ficha técnica de Gliolan. Noviembre 2016. [Última revisión 02/2014]. [Internet. www.gebro.es]. Disponible: http://www.gebro.es/wp-content/uploads/2017/01/FT-Gliolan-02_2014.pdf
- Salazar Bravo M y García Robredo B. Ácido 5-aminolevulinico visualización de tejidos malignos durante la cirugía del glioma maligno. Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. - Informe Génesis v. 3.0 - 2013. Disponible en: http://gruposedetabaja.sefh.es/genesis/genesis/Documents/Acido%205_ALA_glioma_final.pdf
- Krieg RC, Fickweiler S, Wolfbeis OS, Knuechel R. Celltype specific protoporphyrin IX metabolism in human bladder cancer in vitro. Photochem Photobiol 2000; 72:226-33.
- Wharf C. European public assessment report (EPAR) Gliolan. Eur Med Agency. 2007; 4–5. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/overview/gliolan-epar-summary-public_en.pdf
- Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. Informe público europeo de evaluación de Gliolan. EMEA /H/C/744. European Medicines Agency. Londres 2007. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/ipe/07413001/PE_07413001.pdf.
- Comisión de farmacia y terapéutica. Hospital Universitari i Politècnic La Fé, Valencia. Informe de evaluación Ácido 5-aminolevulinico. Acta Nº 74, septiembre 2011. Disponible: http://gruposedetabaja.sefh.es/genesis/genesis/Documents/5-ALA_GLIOLAN_HULF_09_2011.pdf
- Stummer W, Tonn JC, Mehdorn HM, Nestler U, Franz K, Goetz C, Bink A y Pichlmeier U. ALA-Glioma Study Group. Counterbalancing risks and gains from extended resections in malignant glioma surgery: A supplemental analysis from the randomized 5-aminolevulinic acid glioma resection study. Clinical article. J Neurosurg. 2011; 114(3): 613–23. DOI: 10.3171/2010.3.JNS097.
- Archilla Mariño E, Martín Bravo VE y Jiménez Megias M. Cuidados de enfermería antes y después de la cirugía guiada por fluorescencia con 5-ALA. III Congreso Internacional Virtual de Enfermería y Fisioterapia "Ciudad de Granada". [Internet 11-22 mayo 2012] Comunicación poster. [Consultado 15/11/2018 en: <http://www.congreso-enfermeria.es/libros/2012/sala2.html#>] Disponible: http://www.congreso-enfermeria.es/libros/2012/salas/sala2/p_248.pdf
- Urrutia G y Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Med Clin. 2010; 135(11):507-11. DOI:10.1016/j.medcli.2010.01.015
- NNN Consult [recurso electrónico]; Nanda, Noc, Nic. [Consultado el 10 Noviembre de 2018]. Disponible en: <http://www.nnnconsult.com>
- Cabello, J.B. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender un Estudio de Casos y Controles. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe, 2005. Cuaderno II. p.13-9. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/instrumentos>
- Cabello, J.B. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender Estudios de Cohortes. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe, 2005. Cuaderno II. p.23-7. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/instrumentos>
- Cabello, J.B. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender un Ensayo Clínico. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe, 2005. Cuaderno I. p.5-8. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/instrumentos>
- Cabello, J.B. por CASPe. Plantilla para ayudarte a entender una Revisión Sistemática. En: CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. Alicante: CASPe, 2005. Cuaderno I. p.13-7. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/instrumentos>
- Descriptores en Ciencias de la Salud. DeCS [Internet]. ed. 2017. Sao Paulo (SP): BIREME / OPS / OMS. 2017 [actualizado 2017 May 18; citado 2018 Nov 15]. Disponible en: <http://decs.bvsalud.org/E/homepagee.htm>
- Vargas Rosales AF, Vargas Rosales, GE y Vargas Grau GM. Cirugía de Tumores Cerebrales guiada por fluorescencia con ácido 5-Aminolevulinico (5-ALA): Primera experiencia en Colombia y Latinoamérica. Neurociencias en Colombia. 2015; 22(3): p.262-7. disponible en: <http://www.acncx.org/images/revistas/pdf/Septiembre2015.pdf#page=76>
- Peña JM, Bonet LG, Andrés OC y Gaona J. Uso del ácido 5-aminolevulinico en tumores intraventriculares. Gliomat. 2017; 3(1): 17-8. Disponible: <https://senec.es/wp-content/uploads/2016/12/GLIOMAT-31.pdf#page=16>
- Puppa A Della, Ciccarino P, Lombardi G, Rolma G, Cecchin D y Rossetto M. 5-aminolevulinic acid fluorescence in high grade glioma surgery: Surgical outcome, intraoperative findings, and fluorescence patterns. Biomed Res Int. 2014; Article ID 232561. pp.8. DOI: 10.1155/2014/232561
- Stummer W, Kamp A. The importance of surgical resection in malignant glioma. Curr Opin Neurol 2009; 22(6):645-9. DOI: 10.1097/WCO.0b013e3283320165.
- Solf J, Diez Valle R y Galván J. Cost effectiveness of 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in malignant glioma surgery. Neurologia (English Edition) 2015. 30:163-8. DOI:10.1016/j.nrl.2013.11.002.