

Gliomat

REVISIONES Y CASOS CLÍNICOS

volumen 1 • n.º 1 • 2015



EDITORIAL

Miguel Angel Arráez

2



EXPERTO INVITADO

Current boundaries of 5-ALA as an adjunct in surgery for high-grade gliomas

Alireza Mansouri, Gelareh Zadeh

3



REVISIÓN

Estado actual de la cirugía guiada por fluorescencia de ácido 5-aminolevulínico. Difusión de la técnica y trabajos publicados

Ricardo Díez Valle

5



CASOS CLÍNICOS

Glioma de localización en región rolándica

Paloma Pulido Rivas, Jesús Pastor, Rafael G. Sola

10

Glioblastoma multiforme multicéntrico metacrónico

José Manuel González Darder, Luis Real Peña

12

Fluorescencia de 5-ALA en linfoma cerebral primario

Julio Plata-Bello, Víctor García-Marín, Abián Vega-Falcón, Héctor Roldán-Delgado, Pablo Febles, Mario García-Conde, Luis Pérez-Orribo, Liberto Brage, Verónica Rocha, Vanessa Hernández-Hernández, Ayoze Dóniz

15

Cirugía del glioma con paciente despierto. Aspectos metodológicos poco conocidos que pueden ser la causa del fracaso del mapeo del lenguaje

Gloria Villalba Martínez, Laura Serrano Pérez, Gerardo Conesa Bertrán

17

Director

Miguel Ángel Arráez Sánchez
Jefe del Servicio de Neurocirugía
Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga

Revisor científico

Ricardo Díez Valle
Departamento de Neurocirugía.
Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

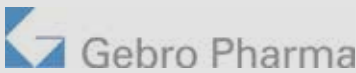
Comité científico

Ángel Rodríguez de Lope
Coordinador Grupo de Trabajo
en Neuroncología de la Sociedad
Española de Neurocirugía (SENEC)

Publicación considerada de interés
divulgativo por la SENEK



Con la colaboración de



Edita:



©2015 EDICIONES MAYO, S.A.
Aribau, 168-170
08036 Barcelona
Condado de Treviño, 9
28033 Madrid

Dirección artística: Emili Sagóls
Depósito legal: B-11364-2015
ISSN: En trámite

Reservados todos los derechos.
Cualquier forma de reproducción,
distribución, comunicación pública
o transformación de esta obra solo puede
ser realizada con la autorización de sus
titulares, salvo excepción prevista por
la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español
de Derechos Reprográficos) si necesita
fotocopiar o escanear algún fragmento
de esta obra (www.conlicencia.com;
91 7021970/93 2720447).

www.edicionesmayo.es

Editorial

En el último número de la extinta *Surgical Neurology*, de 2009, su editor, James Ausman, se preguntaba si la resección macroscópicamente completa de un tumor cerebral glial daba como resultado una mayor longevidad («Does gross total removal of a brain tumor produces greater longevity?»). Durante muchos años –quizá demasiados–, en la historia de la neurocirugía la respuesta que ha anidado en la mente del neurocirujano ha sido: «No», y ello tras superar una fase inicial en la que incluso se había llegado a practicar hemisferectomías para intentar curar al paciente. Un lógico pesimismo ha conducido durante décadas a una pérdida de interés por los aspectos quirúrgicos de esta patología, pese a ser la cirugía de la lesión neoplásica más prevalente del sistema nervioso. En los años noventa empezaron a publicarse trabajos que finalmente convergían en la idea de que la resección macroscópicamente completa (anillo/zona de captación) incrementaba la supervivencia, aunque también constataban que ese grado de resección se llevaba a cabo en un porcentaje de casos decepcionantemente bajo. La razón estribaba en la dificultad para establecer de forma intraoperatoria el margen de la tumoración, máxime teniendo en cuenta que dicha limitación puede acarrear la aparición de déficit neurológico postoperatorio en los casos de proximidad a áreas elocuentes. Durante los últimos años, el perfeccionamiento de determinadas tecnologías intraoperatorias ha llevado a un renovado interés por todo lo relacionado con la resección quirúrgica de los tumores gliales. Determinadas herramientas intraoperatorias se han erigido en sofisticados procedimientos para la detección del mencionado margen tumoral como medio de conseguir una resección macroscópicamente completa de la lesión, todo ello complementado con procedimientos como la monitorización intraoperatoria destinados a convertir la resección radical en una resección realmente fiable que conlleve la menor morbilidad postoperatoria posible.

La presente publicación se va a centrar en el estudio de los tumores gliales, con especial atención a todas aquellas tecnologías en las que el procedimiento quirúrgico puede influir en la evolución y la supervivencia de los pacientes que sufren estos tumores. *Gliomat* incluirá entre sus páginas la publicación de casos clínicos particularmente interesantes y de artículos de opinión firmados por expertos del máximo prestigio internacional en el ámbito de los tumores gliales. Entre las tecnologías intraoperatorias que revisten mayor interés (resonancia intraoperatoria, neuronavegación, ultrasonografía), una de las más relevantes en el momento actual es la resección guiada por fluorescencia. Este procedimiento es objeto de especial atención en este primer número de *Gliomat*, tanto en el artículo de revisión como en la sección «Experto invitado». En este número inaugural contamos con la colaboración como experto internacional de la Dra. Gelareh Zadeh, que ostenta la máxima representación en neurooncología en la World Federation of Neurosurgical Societies, ya que es la responsable del WFNS Neuro-Oncology Committee. La Dra. Zadeh es además profesora en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Toronto y miembro del Departamento de Neurocirugía del Hospital de la Universidad de Toronto. Ha recibido múltiples distinciones y premios por sus trabajos clínicos y de investigación básica, la mayoría de ellos relacionados con el estudio de la biología celular en tumores gliales malignos.

Espero que este primer número de nuestra revista mantenga y avive el interés de los lectores por el siempre complejo y desafiante mundo de los tumores gliales.

Atentamente,

Miguel Ángel Arráez

Director

EXPERTO INVITADO

Current boundaries of 5-ALA as an adjunct in surgery for high-grade gliomas

Alireza Mansouri MD^{a,b,c}, Gelareh Zadeh MD PhD^{a,b}

^aDivision of Neurosurgery. University of Toronto. Toronto (Canada). ^bToronto Western Hospital. University Health Network. Toronto (Canada). ^cDepartment of Clinical Epidemiology and Biostatistics. McMaster University. Hamilton (Canada)

High grade gliomas (HGGs) are the most common primary malignant adult brain tumors and despite current standard aggressive therapy, the prognosis remains poor¹⁻³. The association between maximal extent of resection (EOR) and survival has been the subject of much research and debate in the field of neuro-oncology. One of the main remaining challenges has been identification and resection of the true infiltrative margin of HGGs, a major contributor to the inevitable recurrence we are faced with, regardless of maximal therapy⁴. Thus, there has been an impetus to introduce strategies that can improve the EOR, including the use of adjuncts such as intraoperative MRI (iMRI), Diffusion Tensor Imaging (DTI), and 5-aminolevulinic acid (5-ALA). Among these, the incorporation of 5-ALA into the surgical management of HGG patients has in the past decade gathered accumulating interest and a myriad of studies support its value; however, significant controversy remains on its limitations and boundaries of clinical benefit⁵.

The efficacy of 5-ALA as an adjunctive surgical tool in the management of HGGs patients was first proposed in 2006 by Stummer and colleagues⁶. In this randomized trial, the authors demonstrated an improved EOR and 6-month progression-free survival (PFS). Overall survival (OS) was a secondary outcome. In this landmark study, although a significant difference in 6-month PFS was noted, the two arms converged beyond the 12-month follow-up. Additionally, though the study was ahead of its time in use of 5-ALA, the postoperative adjuvant treatment was unfortunately not the current standard of concomitant radiation and chemotherapy, limiting clinical applicability of results³. Regardless of the limitations, this trial has been instrumental in introducing the possibility of maximizing the EOR in patients with HGGs with adjunctive 5-ALA. In a post-hoc analysis of this trial, the possibility of baseline imbalances affecting the EOR was assessed⁷. All patients confirmed to have a diagnosis of glioblastoma (GBM), independent of the initially-assigned intervention arm, were assessed. A younger age at intervention (≤ 60 years) and presence

of tumor in non-eloquent regions were predictive of a more complete resection, regardless of intervention arm. A stratification of these patients based on RPA class further demonstrated that class IV and V patients with a complete resection experienced a significantly higher median survival and 2-year OS⁸. Together, these reports provided evidence in favor of EOR correlating with OS but did not necessarily prove the correlation of 5-ALA and OS.

Alongside this proof of efficacy, a number of studies have attempted to prove the validity of 5-ALA as an intra-operative “diagnostic” tool for identifying the true histological boundaries of HGGs. In a meta-analysis of 10 prospective studies, Zhao and colleague studied the added value of 5-ALA to conventional neuro-navigation for resection of HGGs. They assessed the correlation of intraoperative fluorescent signal with histological diagnosis of HGGs and concluded an overall sensitivity of 0.87, a specificity of 0.89, and a positive likelihood ratio of 7.62⁹, values that were superior to conventional neuro-navigation used alone. It has been argued that the accurate calculation of sensitivity and specificity would require true positives/negatives and false positive/negatives; thus, to perform these calculations correctly, theoretically biopsy of normal brain tissue would be required, which would be inappropriate, unethical and high-risk in areas adjacent to eloquence⁵. Consequently, the positive/negative predictive value of 5-ALA has been proposed as a better alternative to report the accuracy of 5-ALA in identifying HGG cells¹⁰. Although Zhao concluded that 5-ALA portends an improvement in the quality of life, this conclusion was not supported by the evidence presented. This meta-analysis helped further confirm the role of 5-ALA in expanding the EOR and perhaps the short-term PFS; however, no definitive conclusions can be made based on OS and quality of life.

A critical question often raised, is how 5-ALA compares to other adjunctive strategies? A Cochrane review of strategies for image-guided resection of gliomas identified 4 randomized trials in total, one study pertaining to each of iMRI, DTI, 5-ALA, and an additional one using conventional neuro-navigation alone¹¹. A major limitation of these studies was incomplete reporting of adverse events (e.g. providing accurate statistics regarding total number of events vs. total patients with multiple events or the time period during which these events occurred). Both 5-ALA and iMRI appeared to confer an overall benefit in terms

Correspondence

Gelareh Zadeh. Toronto Western Hospital. 4W-436, 399 Bathurst Street. Toronto, Ontario, Canada M5T 2S8
Phone: (416) 603-5679. Fax: (416) 603-5298
Email: gelareh.zadeh@uhn.ca

of EOR; although the evidence for these two studies was higher than the others, the overall quality of the evidence was rated as “low”, and whether there was an advantage of one method over the other remains unknown. The authors of this review concluded that no recommendation can be made with regards to OS and impact on quality of life; furthermore, there were concerns that maximizing the EOR may be counterbalanced by a higher adverse event rate. Although in concept this is correct and resections based on 5-ALA guidance have a greater likelihood of resulting in neurological deficits within the immediate 48 hours following surgery, longer term adverse event rates are similar to other forms of resection^{6,11}.

Although the utility of 5-ALA has been established in some capacities, the debate persists in others. The use of 5-ALA has been accepted and promoted in many centers across Europe, but in Canada and the United States its use has been approved only in the setting of clinical trials. While perhaps the *efficacy* of 5-ALA has been established, its *effectiveness* in daily practice remains to be determined. Perhaps pragmatic randomized trials, incorporating 5-ALA as a tool in conjunction with other adjuncts used in daily practice, would be worthwhile. However, prior to embarking on such potentially resource-intensive trials, we must pause to clearly establish the objectives sought and the perspectives taken. For example the intangible benefit of 5-ALA for the comfort of the surgeon and patient, in improving tumor visualization and increasing the safety of resection, can never be quantified in a trial. Another benefit of 5-ALA that must be considered is its general applicability as well. For example, data suggests that the use of iMRI and 5-ALA can have a synergistic effect in increasing the EOR^{12,13}. Direct randomized comparisons of iMRI and 5-ALA have not been made although a randomized trial assessing the additive effect of iMRI to 5-ALA, compared to 5-ALA alone, is proposed to be completed in early 2016¹⁴. While we eagerly await the results of this trial, the capital and operational cost, the space required, and the time invested in each surgical case are factors that potentially hinder the applicability of iMRI and favor the broader use of 5-ALA in everyday practice. De Vleeschouwer suggests that ultimately a surgeon's philosophy and approach toward the management of GBMs is essential and that “best possible” results would be achieved via a combination of available tools¹⁵. Although we agree that all available tools in the armamentarium must be considered carefully, best possible outcomes must be defined clearly as well. While an improved ability to better recognize the extent of tumor infiltration may help the surgeon maximize the EOR, the perspective of the patient in terms of the possibility of adverse neurological events and quality of life must also be taken into consideration¹¹. Finally, beyond the need to establish efficacy/effectiveness, a comprehensive analysis of the merits of this adjunctive tool would also require a health economic analysis as well¹¹.

Great strides have been made in improving the care of patients with HGGs and adjuncts such as 5-ALA hold promise for further achievements. Further trials assessing 5-ALA as an adjunctive tool are necessary to assess patient-important outcomes such as OS and quality of life, in conjunction with the surgeon's ability to achieve maximal resection. We need to have insight regarding the overall goals and objectives, the perspectives, and the settings to which the clinical boundaries of 5-ALA apply prior to conducting future studies.

References

1. Stupp R, et al. High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010; 21 Suppl 5: 190-193.
2. Redzic JS, Ung TH, Graner MW. Glioblastoma extracellular vesicles: reservoirs of potential biomarkers. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2014; 7: 65-77.
3. Stupp R, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med*. 2005; 352(10): 987-996.
4. Hervey-Jumper SL, Berger MS. Reoperation for recurrent high-grade glioma: a current perspective of the literature. *Neurosurgery*. 2014; 75(5): 491-9; discussion 498-499.
5. Stummer W. The fear of 5-ALA – is it warranted? *World Neurosurg*. 2014; 81(5-6): e30-e31.
6. Stummer W, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*. 2006; 7(5): 392-401.
7. Stummer W, et al. Extent of resection and survival in glioblastoma multiforme: identification of and adjustment for bias. *Neurosurgery*. 2008; 62(3): 564-76; discussion 564-576.
8. Pichlmeier U, et al. Resection and survival in glioblastoma multiforme: an RTOG recursive partitioning analysis of ALA study patients. *Neuro Oncol*. 2008; 10(6): 1025-1034.
9. Zhao S, et al. Intraoperative fluorescence-guided resection of high-grade malignant gliomas using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*. 2013; 8(5): e63682.
10. Stummer W, et al. 5-aminolevulinic acid-derived tumor fluorescence: the diagnostic accuracy of visible fluorescence qualities as corroborated by spectrometry and histology and postoperative imaging. *Neurosurgery*. 2014; 74(3): 310-9; discussion 319-320.
11. Barone DG, Lawrie TA, Hart MG. Image guided surgery for the resection of brain tumours. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (1): CD009685.
12. Tsugu A, et al. Impact of the combination of 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence with intraoperative magnetic resonance imaging-guided surgery for glioma. *World Neurosurg*. 2011; 76(1-2): 120-127.
13. Coburger J, et al. Tumor detection with 5-aminolevulinic acid fluorescence and Gd-DTPA-enhanced intraoperative MRI at the border of contrast-enhancing lesions: a prospective study based on histopathological assessment. *Neurosurg Focus*. 2014; 36(2): E3.
14. Senft C. Intraoperative MRI and 5-ALA Guidance to Improve the Extent of Resection in Brain Tumor Surgery (IMAGER). NCT0179877. *ClinicalTrials.gov* [Internet] Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2015 [2015/2/16]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01798771>
15. De Vleeschouwer S. Letter: Maximizing the extent of resection and survival benefit of patients in glioblastoma surgery: high-field iMRI versus conventional and 5-ALA-assisted surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2014; 40(10): 1384-1385.

REVISIÓN

Estado actual de la cirugía guiada por fluorescencia de ácido 5-aminolevulínico. Difusión de la técnica y trabajos publicados

Ricardo Díez Valle

Departamento de Neurocirugía. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

RESUMEN

La cirugía guiada por fluorescencia de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) se utiliza ya en más de 600 hospitales del mundo, y está disponible para una mayoría de pacientes en Europa.

Más de 200 trabajos publicados proporcionan una base científica importante sobre los datos esenciales de la técnica. Esta bibliografía muestra que, mediante su uso, puede aumentarse la tasa de extirpación completa del volumen captante de contraste hasta un 65-80%. Los estudios son unánimes al afirmar que la técnica tiene un altísimo valor predictivo positivo para identificar un tumor en el campo quirúrgico. Algunos trabajos señalan que identifica como tumor un volumen mayor que el captante de gadolinio, y que podría representar un estándar de cirugía más radical.

También existe consenso en que con frecuencia debe combinarse su uso con monitorización neurofisiológica, y que se trata de una técnica cuyos riesgos son básicamente los de la cirugía cerebral.

Palabras clave: 5-aminolevulínico, glioblastoma, glioma, cirugía.

La cirugía guiada por fluorescencia de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) para los gliomas malignos fue introducida en Alemania por Walter Stummer, inicialmente con trabajos desarrollados en la Universidad de Múnich y publicados en 1998 y 2000, y más tarde con un estudio multicéntrico publicado en 2006 y que condujo a su aprobación por parte de la European Medicines Agency (EMA) en 2007. La aprobación de la EMA condicionó el uso de 5-ALA (comercializado como Gliolan®) a la realización por el neurocirujano de un curso específico, a diferencia de cualquier otra técnica neuroquirúrgica. Además del curso, es necesario disponer de un microscopio quirúrgico de última generación con el módulo óptico especial. Esos dos factores fueron una barrera para la rápida difusión de la técnica; sin embargo, en los 7 años transcurridos desde su aprobación la técnica ha pasado de ser una novedad a ser una práctica habitual en

ABSTRACT

Fluorescence guided surgery with 5-aminolevulinic acid (5-ALA) is already in use in over 600 hospitals around the world, and it is available to a majority of European patients.

More than 200 published papers provide relevant knowledge about the basic facts of the technique. Rate of complete resection of enhancing tumor can reach 65-80% using 5-ALA. The data are unanimous in showing a very high positive predictive value for the presence of tumor in the surgical field. Some papers suggests that the volume indicated by fluorescence is bigger than the contrast-enhancing volume, so this could be a more radical standard for resection.

There is a consensus that fluorescence guided surgery should be frequently complemented with neurophysiological monitoring and has very low risk added to that of the brain surgery.

Keywords: 5-aminolevulinic, glioblastoma, glioma, surgery.

muchos sitios. Según datos de MEDAC, el laboratorio fabricante, a finales de 2014 Gliolan® se utilizaba en 660 hospitales distribuidos por 30 países, y hasta el momento unos 20-30.000 pacientes se han operado mediante esta técnica.

Existen diferencias importantes en la distribución geográfica del empleo de esta técnica, ya que 400 de los hospitales acreditados están en Europa (entendida en sentido amplio, incluyendo Rusia), lo que supondría un centro por cada 1.700.000 habitantes.

En España existen alrededor de 40 centros con neurocirujanos acreditados y microscopios con módulo de fluorescencia; es decir, 1 centro por cada 1.100.000 habitantes. Esto equivale aproximadamente a 1 microscopio disponible por cada 60 casos de glioma maligno al año; es decir, poco más de un caso de glioma maligno por microscopio a la semana. Por lo tanto, en teoría existe capacidad de sobra para operar con fluorescencia a todos los pacientes con glioma maligno.

Respecto a otras partes del planeta, es significativo el retraso de Norteamérica, ya que Estados Unidos y Canadá son probablemente los dos únicos países del mundo desarrollado en los

Correspondencia

Ricardo Díez Valle. Departamento de Neurocirugía. Clínica Universitaria de Navarra. Avda. de Pío XII, 36. 31008 Pamplona
Correo electrónico: rdiezvalle@unav.es

que todavía no se ha aprobado su uso. Sin embargo, existe un interés creciente entre los neurocirujanos norteamericanos por esta técnica, con 18 ensayos registrados en clinicaltrials.gov, algunos de ellos en instituciones líderes (UCSF, Barrow Neurological Institute, John Hopkins, Dartmouth, Emory University), y es previsible que su aprobación no esté muy lejana.

Una revisión de la literatura científica realizada en febrero de 2015 con la búsqueda «glioma, 5-ALA» identificó 258 trabajos publicados en PubMed, con un incremento muy notable en los últimos años (171 trabajos corresponden a los últimos 5 años). Incluso se ha publicado ya un metaanálisis¹.

Hacer una revisión bibliográfica exhaustiva queda fuera del alcance de este artículo, por lo que en los apartados siguientes nos limitaremos a resumir brevemente los aspectos más importantes que recogen estos trabajos.

Tasa de resección

Los datos de mayor nivel de evidencia proceden, sin duda, del trabajo de Stummer et al. publicado en 2006², por tratarse de un estudio aleatorizado multicéntrico. En este estudio, realizado sobre una muestra de tumores considerados a priori resecables por el neurocirujano responsable, se consiguió la extirpación completa en el 65% de los casos. Algunos factores hacen que este trabajo pueda no mostrar todo el potencial de la técnica. Debe recordarse que el 5-ALA sólo es una herramienta para guiar al cirujano, no tiene ningún efecto por sí mismo. En ese sentido, hay que tener en cuenta que el estudio era multicéntrico y se realizó cuando el beneficio de la técnica aún no estaba establecido. El propio Stummer ha señalado en comunicaciones orales que se observaron diferencias significativas entre los diversos centros: unos alcanzaron el 80% de extirpación completa y en cambio otros rozaron el mismo 35% conseguido con la luz blanca. El diseño multicéntrico no asegura la homogeneidad en la dedicación y el esfuerzo de los cirujanos, especialmente en un momento en que la técnica aún no era conocida, y para una enfermedad en la que muchos cirujanos siguen siendo escépticos respecto al beneficio de la resección, aunque la hagan. Varias series posteriores, unicéntricas, han coincidido en señalar tasas de extirpación completa superiores, de en torno al 80% o más³⁻⁵. Probablemente, estas cifras reflejan mejor el potencial de la técnica cuando se desarrolla en centros con la adecuada experiencia y dedicación a esta patología. No hay duda de que el uso del 5-ALA ha supuesto un antes y un después en la tasa de extirpación de los gliomas malignos, ya que los resultados previos eran claramente inferiores al 40% incluso en los centros de excelencia⁶. En paralelo, algunos centros norteamericanos de prestigio (MD Anderson, UCLA) han publicado también en los últimos años unos porcentajes de resección similares a los del 5-ALA utilizando resonancia magnética (RM) intraoperatoria en vez de fluorescencia, pero esto conlleva unos costes aún mayores, que no están al alcance de la inmensa mayoría de centros europeos.

Correlación con la resonancia magnética

La extirpación del volumen de tumor que capta contraste en la RM (T1Gd) es el objetivo aceptado de la cirugía para casi todos los neurocirujanos. Desde que se empezó a utilizar el 5-ALA, se ha usado la RM precoz como técnica de referencia con la que evaluar el nuevo sistema, con buenos resultados, como hemos visto antes. Aunque no es posible comparar de forma directa el volumen fluorescente y el volumen T1Gd en la resonancia, diversos autores han publicado datos que indican que la fluorescencia con 5-ALA marca un volumen tumoral mayor. Hay varios tipos de datos, algunos basados en analizar los casos en los que queda fluorescencia en el campo, pero la extirpación del volumen T1Gd es completa^{7,8}; lo contrario, que no quede fluorescencia pero haya algo en T1Gd, es raro, y cuando ocurre se trata casi siempre de una zona de tumor que no se veía en el campo quirúrgico, bien por limitaciones del abordaje, bien por estar oculto por una zona de tejido normal⁹. En este sentido, existe un artículo discordante en la bibliografía¹⁰, según el cual al parecer la RM intraoperatoria encuentra con frecuencia restos no extirpados con 5-ALA; sin embargo, este artículo plantea algunas dudas metodológicas, que el lector interesado puede seguir en la correspondencia al mismo. Otros autores han publicado datos basados en la correlación entre la RM y el 5-ALA sobre biopsias selectivas, con una mayoría de resultados en la misma dirección: la fluorescencia de 5-ALA indica tumor más allá de los bordes de la RM¹¹⁻¹³. Esto supone que una resección

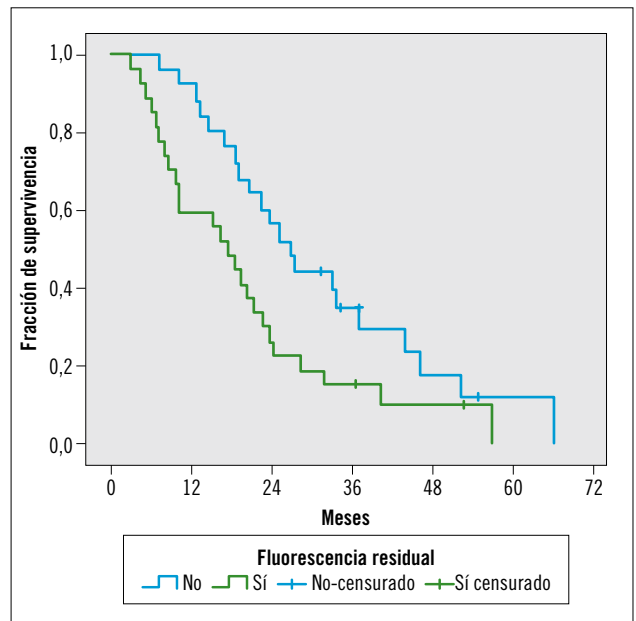


Figura 1. Curva de supervivencia de dos grupos de pacientes con glioblastoma y extirpación completa del volumen T1Gd, uno mediante fluorescencia residual y otro sin ella. Son los mismos pacientes del artículo de Aldave et al.⁸, con un seguimiento más largo

R. Díez Valle

completa del tejido fluorescente es más radical que una resección completa del volumen T1Gd. En nuestra serie, dentro del grupo de pacientes con extirpación completa por RM, el subgrupo con extirpación completa del tejido fluorescente presentó una mayor supervivencia⁸ (figura 1). Por último, un estudio que incluyó medición volumétrica del tumor, de la cavidad residual y del volumen total del cerebro constató que, en las extirpaciones guiadas por fluorescencia, el volumen de tejido extirpado es mayor que el T1Gd¹⁴.

Esta relación entre volumen de tejido fluorescente y volumen T1Gd tiene una gran relevancia, ya que el volumen T1Gd se viene aceptando como el mejor volumen blanco de la cirugía desde hace más de 20 años, y ahora podría plantearse un cambio. El propio Mitchel Berger subraya, en un editorial publicado recientemente en *Neurosurgical Focus* sobre uno de estos trabajos, que «nos permitirá llevar las extirpaciones incluso más allá para conseguir un mejor resultado para nuestros pacientes»¹⁵.

Combinación con monitorización neurofisiológica

Otro de los temas que suscitan preocupación desde que se empezó a usar el 5-ALA es la posibilidad de que una mayor resección se asociara a un déficit neurológico. Obviamente, no es nuevo para el neurocirujano, pero durante el proceso de revisión de los datos del ensayo aleatorizado para la aprobación del fármaco, la EMA insistió en la importancia de que en el grupo tratado con 5-ALA hubiera un número mayor de casos con deterioro posquirúrgico por afasia, aunque dicha diferencia no fue significativa. El análisis individualizado de los casos mostró que correspondían a pacientes que tenían cierto grado de afasia prequirúrgica, que no se había recuperado por completo con los esteroides antes de la intervención. Fruto de esta observación, en el curso de formación necesario para poder emplear el fármaco se insiste en que, en los pacientes con déficits que no responden totalmente a esteroides, la cirugía debe hacerse con especial precaución, o utilizarse monitorización neurofisiológica. Esta combinación de 5-ALA y monitorización ha contribuido al uso creciente de la monitorización en los pacientes con gliomas de alto grado, y se han publicado resultados muy buenos en la combinación de la resección y conservación de la función, incluso en tumores localizados en áreas elocuentes^{4,5,16}.

Valor predictivo positivo/negativo, sensibilidad/especificidad

Se han publicado diversos estudios sobre la cuantificación de la «bondad» con la que la fluorescencia del 5-ALA puede guiar al cirujano, y se ha generado una cierta polémica respecto a cuál puede ser la mejor forma de medirla. Lo más habitual en medicina es utilizar los términos «especificidad» y «sensibilidad» para determinar la bondad de una prueba; sin embargo, el uso de la fluorescencia en el quirófano es una circunstancia

peculiar que no se ajusta a los parámetros adecuados para utilizar especificidad y sensibilidad. El cálculo de estos parámetros requiere conocer algunos datos de los que no se dispone. Para calcularlos sería necesario incluir biopsias al azar de pacientes sanos, sin tumor; sustituir estos datos por los procedentes de biopsias cogidas en el quirófano es incorrecto, porque el cirujano puede sesgar los resultados dependiendo de cuántas muestras tome y de dónde. Además, en un paciente con un tumor invasivo como el glioblastoma, es dudoso si alguna biopsia es realmente negativa; depende de cómo se busquen y se diagnostiquen las células aisladas. Es muy aconsejable la lectura del artículo publicado recientemente por Stummer en *Neurosurgery*, que ofrece una interesante discusión sobre estos datos¹⁷. El único parámetro que puede calcularse con precisión es el valor predictivo positivo (VPP), que es precisamente el más relevante para que la herramienta sea de utilidad al neurocirujano para tomar decisiones: si el valor es muy alto, puede trabajar con confianza, sabiendo que el tejido que se extirpa es tumor. El valor predictivo negativo plantea el mismo problema metodológico que la sensibilidad: requeriría realizar biopsias aleatorias de pacientes sanos, y además es dudoso si alguna zona del cerebro es realmente negativa en el glioblastoma; lo importante es conocer que la resección del tejido fluorescente con 5-ALA incluye llevar la extirpación al menos hasta la captación de gadolinio, y muy probablemente algo más allá, como veremos más adelante.

Hechas estas aclaraciones, todos los trabajos coinciden en señalar que el VPP del 5-ALA es muy alto. Hay dos aspectos adicionales que conviene matizar a la hora de interpretar los datos que ofrecen los distintos autores: uno es el VPP de las áreas de fluorescencia intensa frente al de las áreas de fluorescencia más pálida (figura 2); el otro es si consideramos como positivo encontrar tumor sólido, o consideramos como positivo encontrar células tumorales infiltrantes. El valor predictivo positivo de que una muestra con fluorescencia intensa contenga tumor es prácticamente del 100%, y el de que contenga tumor sólido muy cercano. En nuestra serie, el VPP de las muestras de fluorescencia intensa fue del 100%, y el de las muestras de fluorescencia pálida del 97% si consideramos positivo tumor sólido o invasivo¹⁸ (figura 3); unos resultados similares se han obtenido en el resto de series, con pequeñas variaciones según cómo interprete los datos cada autor^{19,21}.

Complicaciones

Una característica del 5-ALA es la escasez de complicaciones graves asociadas a su uso. Que sepamos, no se han comunicado reacciones alérgicas graves. Básicamente, el fármaco tiene una contraindicación, que son las porfirias, y tres efectos secundarios: fotosensibilidad, hipotensión y elevación de las enzimas hepáticas. Para los tres efectos secundarios, los acontecimientos adversos comunicados han sido muy ocasionales y



Figura 2. Fotografía de una pieza quirúrgica con luz normal y con AZ400. Puede apreciarse que el centro necrótico no es fluorescente. De las zonas viables del tumor, algunas parecen patológicas a simple vista, mientras que otras (círculo verde) parecen normales con luz blanca

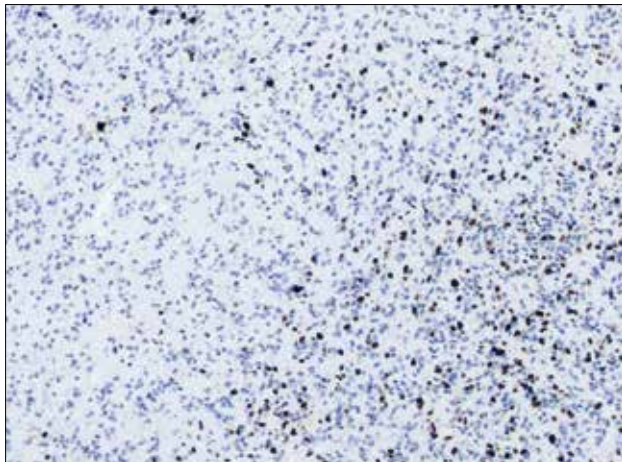


Figura 3. Inmunotinción con Ki67 de una biopsia tomada de una zona de fluorescencia pálida. Se aprecia el límite difuso del tumor

leves. Nuestro centro utiliza una sencilla política de fotoprotección, que se limita a evitar la luz solar directa durante 24 h, sin necesidad de gafas ni otras protecciones. En una revisión reciente de Honorato et al²² sobre 207 pacientes consecutivos, no se detectó ningún caso de quemadura. Tampoco observamos ninguna alteración hemodinámica o hepática de relevancia clínica, ni siquiera en la comparación con una cohorte de pacientes operados sin 5-ALA. La ficha técnica señala también como posibles efectos secundarios la anemia y la trombocitopenia, pero subraya que los efectos descritos incluyen el procedimiento quirúrgico; en nuestra serie, no hubo diferencias en estos parámetros entre los pacientes operados con 5-ALA y sin 5-ALA, con una tasa de transfusión del 3,9 frente al 3,8%.

Futuros desarrollos

Entre las pocas limitaciones del uso de 5-ALA está la necesidad de utilizar microscopio quirúrgico. No todos los neurocirujanos son partidarios de emplear el microscopio quirúrgico para todos los casos de tumores cerebrales, y además supone una inversión notable. Algunos trabajos recientes han explorado el uso con endoscopia²³, exoscopia²⁴ e incluso con lupas quirúrgicas²⁵.

Cabe señalar que los datos de eficacia y seguridad actuales se han conseguido con microscopio y con filtros muy concretos, por lo que todos estos nuevos sistemas deben validarse antes de poder emplearse fuera de un ensayo clínico. Sin embargo, los principios ópticos que se aplican son los mismos que para el microscopio, por lo que es de esperar que en un futuro puedan homologarse adecuadamente y ampliar las opciones de aplicación del sistema.

Bibliografía

1. Zhao S, Wu J, Wang C, Liu H, Dong X, Shi C, et al. Intraoperative fluorescence-guided resection of high-grade malignant gliomas using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*. 2013; 8(5): e63682.
2. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol*. 2006; 7(5): 392-401.
3. Díez Valle R, Tejada Solís S, Idoate Gastearena MA, García de Eulate R, Domínguez Echavarrí P, Aristu Mendiroz J. Surgery guided by 5-aminolevulinic fluorescence in glioblastoma: Volumetric analysis of extent of resection in single-center experience. *J Neurooncol*. 2011; 102(1): 105-113.
4. Della Puppa A, De Pellegrin S, D'Avella E, Giofrè G, Rossetto M, Gerardi A, et al. 5-aminolevulinic acid (5-ALA) fluorescence guided surgery of high-grade gliomas in eloquent areas assisted by functional mapping. Our experience and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013; 155(6): 965-972.
5. Schucht P, Beck J, Abu-Isa J, Anderreggen L, Murek M, Seidel K, et al. Gross total resection rates in contemporary glioblastoma surgery: results of an institutional protocol combining 5-aminolevulinic acid intraoperative fluorescence imaging and brain mapping. *Neurosurgery*. 2012; 71(5): 927-936.
6. Sanai N, Berger MS. Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. *Neurosurgery*. 2008; 62(4): 753-64; discussion 264-266.
7. Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, Reulen HJ. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg*. 2000; 93(6): 1.003-1.013.
8. Aldave G, Tejada S, Pay E, Marigil M, Bejarano B, Idoate MA, et al. Prognostic value of residual fluorescent tissue in glioblastoma patients after gross total resection in 5-aminolevulinic acid-guided surgery. *Neurosurgery*. 2013; 72(6): 915-920; discussion 920-921.
9. Schucht P, Murek M, Jilch A, Seidel K, Hewer E, Wiest R, et al. Early re-do surgery for glioblastoma is a feasible and safe strategy to achieve complete resection of enhancing tumor. *PLoS One*. 2013; 8(11): e79846.
10. Roder C, Bisdas S, Ebner FH, Honegger J, Naegel T, Ernemann U, et al. Maximizing the extent of resection and survival benefit of patients in

R. Díez Valle

- glioblastoma surgery: high-field iMRI versus conventional and 5-ALA-assisted surgery. *Eur J Surg Oncol*. 2014; 40(3): 297-304.
11. Eljamel S, Petersen M, Valentine R, Buist R, Goodman C, Moseley H. Comparison of intraoperative fluorescence and MRI image guided neuronavigation in malignant brain tumours, a prospective controlled study. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2013; 10(4): 356-361.
 12. Yamada S, Muragaki Y, Maruyama T, Komori T, Okada Y. Role of neurochemical navigation with 5-aminolevulinic acid during intraoperative MRI-guided resection of intracranial malignant gliomas. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015; 130C: 134-139.
 13. Coburger J, Engelke J, Scheuerle A, Thal DR, Hlavac M, Wirtz CR, et al. Tumor detection with 5-aminolevulinic acid fluorescence and gd-DTPA-enhanced intraoperative MRI at the border of contrast-enhancing lesions: a prospective study based on histopathological assessment. *Neurosurg Focus*. 2014; 36(2): E3.
 14. Schucht P, Knittel S, Slotboom J, Seidel K, Murek M, Jilch A, et al. 5-ALA complete resections go beyond MR contrast enhancement: shift corrected volumetric analysis of the extent of resection in surgery for glioblastoma. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014; 156(2): 305-312; discussion 312.
 15. Berger MS. Use of 5-aminolevulinic acid helps see the way beyond MRI. *Neurosurg Focus*. 2014; 36(2): E4.
 16. Feigl G, Ritz R, Moraes M, Klein J, Ramina K, Gharabaghi A, et al. Resection of malignant brain tumors in eloquent cortical areas: a new multimodal approach combining 5-aminolevulinic acid and intraoperative monitoring. *J Neurosurg*. 2010; 113(2): 352-357.
 17. Stummer W. Response to journal club: 5-aminolevulinic acid-derived tumor fluorescence: the diagnostic accuracy of visible fluorescence qualities as corroborated by spectrometry and histology and postoperative imaging. *Neurosurgery*. 2015; 76(2): 230-231.
 18. Idoate MA, Díez Valle R, Echeveste J, Tejada S. Pathological characterization of the glioblastoma border as shown during surgery using 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence. *Neuropathology*. 2011; 31(6): 575-582.
 19. Stummer W, Tonn JC, Goetz C, Ullrich W, Stepp H, Bink A, et al. 5-aminolevulinic acid-derived tumor fluorescence: the diagnostic accuracy of visible fluorescence qualities as corroborated by spectrometry and histology and postoperative imaging. *Neurosurgery*. 2014; 74(3): 310-319; discussion 319-320.
 20. Roberts DW, Valdes PA, Harris BT, Fontaine KM, Hartov A, Fan X, et al. Coregistered fluorescence-enhanced tumor resection of malignant glioma: relationships between delta-aminolevulinic acid-induced protoporphyrin IX fluorescence, magnetic resonance imaging enhancement, and neuropathological parameters. *Clinical article. J Neurosurg*. 2011; 114(3): 595-603.
 21. Hefti M, Von Campe G, Moschopoulos M, Siegner A, Looser H, Landolt H. 5-aminolevulinic acid induced protoporphyrin IX fluorescence in high-grade glioma surgery: a one-year experience at a single institution. *Swiss Med Wkly*. 2008; 138(11-12): 180-185.
 22. Honorato-Cia C, Martínez-Simón A, Cacho-Asenjo E, Guillén-Grima F, Tejada-Solís S, Díez-Valle R. Safety profile of 5-aminolevulinic acid as a surgical adjunct in clinical practice: A review of 207 cases from 2008 to 2013. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2015 Feb 26 [Epub ahead of print].
 23. Rapp M, Kamp M, Steiger HJ, Sabel M. Endoscopic-assisted visualization of 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in malignant glioma surgery: a technical note. *World Neurosurg*. 2014; 82(1-2): e277-e279.
 24. Belloch JP, Rovira V, Llacer JL, Riesgo PA, Cremades A. Fluorescence-guided surgery in high grade gliomas using an exoscope system. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014; 156(4): 653-660.
 25. Kuroiwa T, Kajimoto Y, Furuse M, Miyatake S. A surgical loupe system for observing protoporphyrin IX fluorescence in high-grade gliomas after administering 5-aminolevulinic acid. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2013; 10(4): 379-381.

CASO CLÍNICO

Glioma de localización en región rolándica

Paloma Pulido Rivas, Jesús Pastor^a, Rafael G. SolaUnidad de Neurocirugía. ^aUnidad de Neurofisiología. Hospital Nuestra Señora del Rosario. Madrid

La cirugía de los tumores cerebrales localizados en la región rolándica conlleva un alto riesgo de provocar un déficit neurológico o agravar el ya existente. En el caso de los gliomas este riesgo es mayor porque son infiltrantes, sin un buen plano de disección. El pronóstico de supervivencia de un glioma es superior en los pacientes en los que la resección quirúrgica es más radical, en comparación con aquellos en los que la resección es parcial o con biopsia.

La administración de 5-ALA como marcador de las células tumorales gliales supone una ayuda quirúrgica cuando se intenta llevar a cabo una resección más extensa¹. Sin embargo, al ser tumores infiltrantes, cuando se realiza la resección siguiendo el teñido rojizo del marcador se puede provocar una lesión sobre el parénquima cerebral, y esto entraña un riesgo mayor de ocasionar déficit neurológico si la lesión está localizada en áreas funcionantes². La utilización de técnicas de monitorización neurofisiológica en la resección de tumores localizados en áreas elocuentes disminuye el riesgo de lesión neurológica³.

Actualmente, con el registro cortical con mantas de electrodos y la realización de potenciales evocados somatosensoriales, puede visualizarse la inversión de fase que determina la zona pre- y post-rolándica sin necesidad de que el paciente esté despierto. Mediante estimulación sobre los diferentes electrodos de la manta se efectúa un *mapping* con la representación motora del paciente⁴.

Esto también es útil para decidir la vía de abordaje al tumor, accediendo por la zona menos funcionante. Mientras se está resecando el tumor, el neurofisiólogo puede realizar estimulación transcraneal e informar al cirujano de la mayor o menor proximidad de las zonas elocuentes. Todo ello con la finalidad de resecar la lesión sin provocar déficit neurológico.

Motivo de consulta

Pérdida de fuerza progresiva en el hemisferio derecho desde hace 3 meses.

Anamnesis y exploración

Mujer de 64 años sin antecedentes previos de interés que, desde hace 3 meses, presenta un cuadro progresivo de pérdida de

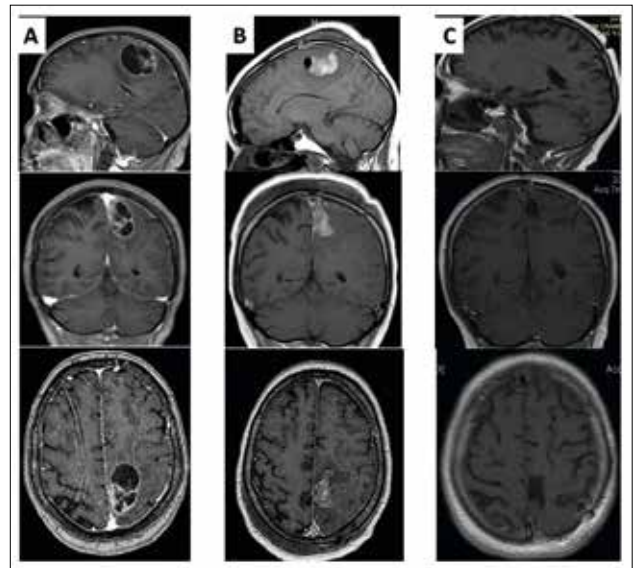


Figura 1. Estudios de resonancia magnética (RM) en secuencia T1 con contraste en cortes sagitales, coronales y axiales. A) RM preoperatoria. B) RM a las 48 horas de la cirugía. C) RM a los 48 meses de la cirugía

fuerza en las extremidades derechas, principalmente en el miembro inferior derecho. En la última semana le ha imposibilitado caminar.

En la exploración destaca una paresia del miembro inferior derecho de 2/5 y de 3/5 en la extremidad superior, sobre todo distal.

Diagnóstico y evolución

El estudio de resonancia magnética (RM) craneal muestra una lesión a nivel rolándico izquierdo parasagital, de $3,8 \times 2,9 \times 3,2$, con captación heterogénea de contraste, necrosis en su interior y edema perilesional. El hallazgo es compatible con glioma de alto grado (figura 1A).

Tras completar el estudio preoperatorio, la paciente es intervenida quirúrgicamente previa administración de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) en dosis de 20 mg/kg de peso 4 horas antes de la inducción anestésica. Se le realiza una craneotomía parasagital frontoparietal derecha centrada sobre la lesión con ayuda del navegador. Apertura dural y registro electrocorticográfico con manta de 20 electrodos sobre la superficie cortical (fi-

Correspondencia

Paloma Pulido Rivas. Unidad de Neurocirugía. Hospital Nuestra Señora del Rosario. Príncipe de Vergara, 53. 28006 Madrid.

Correo electrónico: ppulido@neuroorgs.com

P. Pulido Rivas, et al.

gura 2A). Se observa pérdida de actividad sobre los electrodos 2-3 y 7-8. Los PESS muestran una inversión de fase en los electrodos 12-13 como pre-rolándicos y 16-17 como post-rolándicos (figura 3). Al realizar la estimulación cortical, se obtiene una respuesta de la zona proximal del brazo sobre los electrodos 2-3 (figura 2B).

Se decide abordar el tumor a través de los electrodos 4-5, con disección de la vena rolándica y a través del surco (figura 2C). En profundidad y con la luz azul del microscopio de fluorescencia, se observa el teñido rojizo correspondiente al tumor (figura 2D). Se extirpa el tumor controlando la respuesta neurofisiológica, que se mantiene sin alteraciones. Se realizan controles de fluorescencia de los límites tumorales, así como con el navegador, hasta llegar a los márgenes tumorales (figura 2E y 2F). Resección macroscópicamente completa. El diagnóstico anatómico patológico fue el de glioblastoma con un Ki-67 del 60%.

La evolución de la paciente fue favorable. Pudo ser dada de alta a la semana de la cirugía, con una mejora del déficit preoperatorio de 3/5 para la extremidad inferior y balance motor 4/5 para la superior. A las 48 horas de la cirugía, se efectuó una resonancia de control posquirúrgico que mostró una resección tumoral completa sin evidencia de restos (figura 1B). Al mes de la intervención comenzó el tratamiento con radioterapia hasta completar 60 Gy, con temozolomida concomitante, para seguir con 6 ciclos más en dosis de 240 mg/24 h, siguiendo el esquema de Stupp⁵.

A los 3 meses, la paciente presentaba una leve paresia de la extremidad inferior 4/5. De momento, lleva 54 meses de supervivencia; cada 6 meses se realiza controles de resonancia, en los que sólo se observa una cavidad porencefálica en la zona in-

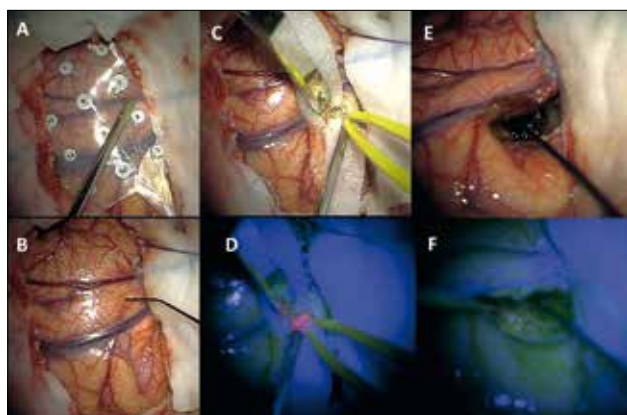


Figura 2. Imágenes quirúrgicas. A) Manta de electrodos colocada sobre la superficie cortical para registro. B) Estimulación cortical directa sobre la zona correspondiente a la zona motora del brazo. C) Disección cortical en la región posmotora. D) Imagen similar a la de la figura C con fluorescencia; se observa el intenso teñido tumoral. E) Cavidad posquirúrgica; comprobación con el estimulador de la zona motora tras finalizar la resección. F) Control con luz azul para detectar la fluorescencia al finalizar la resección

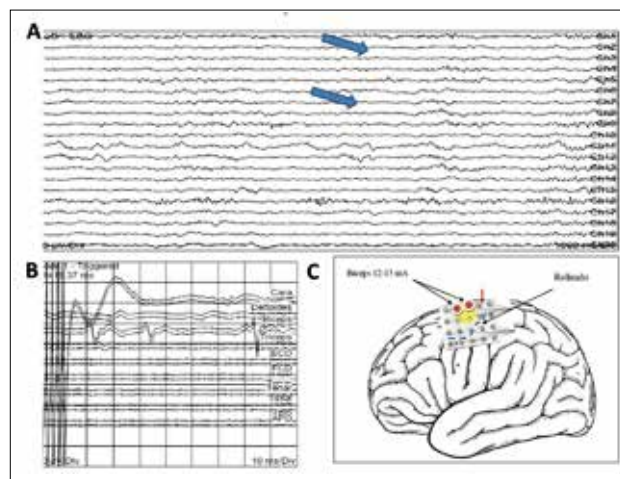


Figura 3. Estudios neurofisiológicos intraoperatorios. A) Pérdida de actividad en los electrodos 2-3 y 7-8. B) Respuesta del biceps al estimular el electrodo 3. C) Esquema de los hallazgos obtenidos: en amarillo la región con pérdida de actividad, en rojo la zona motora del brazo y en azul el surco de Rolando; la flecha roja indica la región de abordaje del tumor

tervenida, sin captaciones de contraste y sin signos de recidiva (figura 1C). Neurológicamente sufre una mínima paresia del pie derecho, que no le impide realizar las actividades de la vida diaria. No presenta ninguna otra focalidad neurológica.

Conclusión

La utilización de 5-ALA permite llevar a cabo una resección tumoral más extensa, pero se requiere la utilización de monitorización neurofisiológica para no provocar o aumentar el déficit neurológico. Las resecciones extensas posibilitan una mayor supervivencia. A pesar de tener un Ki-67 elevado, nuestra paciente ha superado las expectativas de vida en estos tumores.

Bibliografía

1. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ, et al. Fluorescence-guided surgery with 5 aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 392-401.
2. Stummer W, Tonn JC, Mehdorn HM, Nestler U, Franz K, Goetz C, et al. 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: 613-623.
3. Feigl GC, Ritz R, Moraes M, Klein J, Ramina K, Gharabaghi A, et al. Resection of malignant brain tumors in eloquent cortical areas: a new multimodal approach combining 5-aminolevulinic acid and intraoperative monitoring. *J Neurosurg.* 2010; 113: 352-357.
4. Pastor J, Vega-Zelaya L, Pulido P, Sola RG. Role of intraoperative neurophysiological monitoring during fluorescence-guided resection surgery. *Acta Neurochir (Wien).* 2013; 155: 2.201-2.213.
5. Stupp R, Mason WP, Vam dem Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005; 352: 987-996.

CASO CLÍNICO

Glioblastoma multiforme multicéntrico metacrónico

José Manuel González-Darder, Luis Real Peña

Servicio de Neurocirugía. Hospital Clínico Universitario de Valencia

Motivo de consulta

Hombre de 65 años de edad remitido en febrero de 2008 a nuestro servicio tras el hallazgo de una lesión cerebral compatible con una tumoración primaria de alto grado en un estudio de resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral realizado a petición de atención primaria, ante un cuadro de cefalea holocraneal persistente sin ritmo circadiano asociado. El paciente no refería antecedentes médicos ni quirúrgicos de interés.

Anamnesis y exploración

En la exploración clínica presentaba una leve monoparesia braquial con un balance motor de 4 ± 5 . La RMN se realizó según el protocolo de estudio tumoral utilizado en nuestro centro, con secuencias potenciadas en T2 en los tres planos ortogonales, potenciadas en T1 en axial y sagital, potenciadas en T1 con gadolinio (T1 + Gd) en los tres planos ortogonales y axial de navegación de 128 cortes, secuencias FLAIR, eco-gradiente, difusión B3000, espectroscopia y perfusión.

Diagnóstico y evaluación

En dicha RMN se observaba una lesión frontal derecha hipointensa en T1, hiperintensa en T2, con captación de contraste en anillo en T1 + Gd, restricción a la difusión en regiones periféricas, alteración de la barrera hematoencefálica en secuencias FLAIR, incremento del volumen sanguíneo relativo de 2,5 respecto al hemisferio contralateral en perfusión y alteración espectroscópica con elevación de la ratio Cho/NAA $>2,7$, tanto en el área de captación como en el parénquima cerebral circundante. Ante estos hallazgos, se consideró como primera posibilidad diagnóstica una tumoración cerebral primaria de alto grado (figura 1A).

El paciente fue sometido a tratamiento quirúrgico mediante craneotomía y exéresis asistida con neuronavegación. La anatomía patológica extemporánea y definitiva fue compatible con glioblastoma multiforme (GBM) de grado IV según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 2007. Tras la intervención, el paciente no presentó nueva sintomatología neurológica. Se llevó a cabo una RMN de control posquirúrgico precoz (<72 h), en la que se objetivó la resección completa del área de

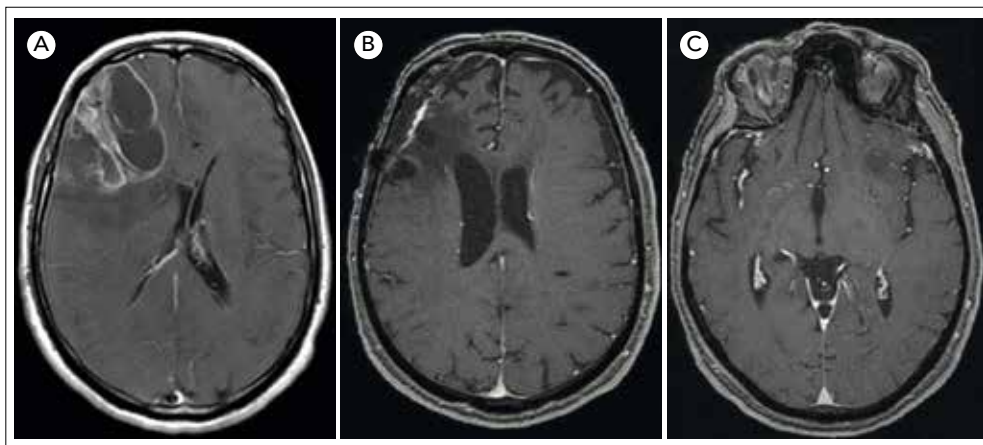


Figura 1: A) Imagen de resonancia magnética nuclear (RMN) diagnóstica T1 + Gd, en la que se observa una lesión frontal derecha multilobulada con captación de contraste en anillo calloso. B-C) Imagen de RMN de control posquirúrgico en la que se objetiva la ausencia de la lesión frontal derecha intervenida y la nueva lesión en la región insular izquierda, hipointensa T1 y sin captación de contraste

Correspondencia

José Manuel González Darder. Servicio de Neurocirugía.
Hospital Clínico Universitario de Valencia, 4.ª planta, pabellón A.
Avenida Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia.
Correo electrónico: gonzalez_jos@gva.es

Luis Real Peña. Servicio de Neurocirugía.
Hospital Clínico Universitario de Valencia, 4.ª planta, pabellón A.
Avenida Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia.
Correo electrónico: luisreal85@gmail.com

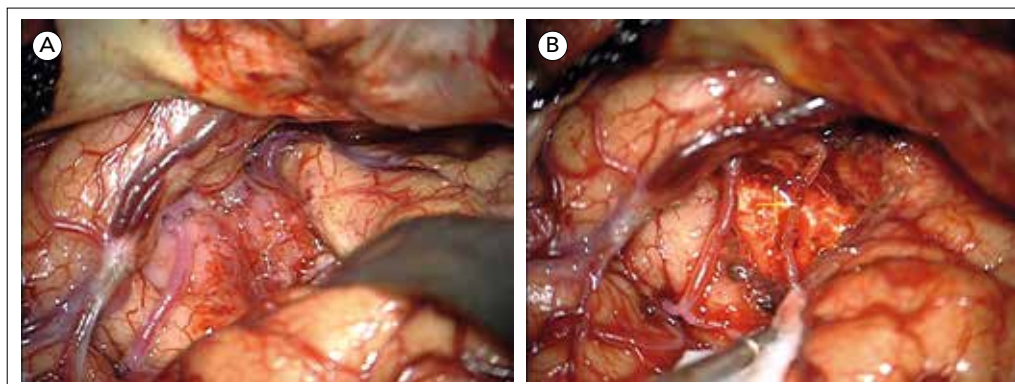


Figura 2. A) Imagen intraoperatoria tras la apertura del valle silviano izquierdo, que muestra una alteración cortical de la ínsula con las ramas de la arteria cerebral media surcando la superficie tumoral. B) Imagen intraoperatoria tras la exéresis de la lesión tumoral asistida por navegación manteniendo la trama arterial

captación de contraste. El paciente fue sometido al protocolo de Stupp: radioterapia holocraneal 60 Gy en 30 sesiones más temozolomida (TMZ) 75 mg/m²/día, seguido de 4 semanas de descanso, a continuación 6 ciclos de TMZ 150 mg/m²/día durante 5 días y luego 23 días de descanso. El paciente completó el tratamiento sin sufrir reacciones adversas, y con posterioridad fue sometido a controles semestrales por imagen mediante RMN cerebral, con aplicación del protocolo de estudio tumoral referido.

Durante más de 4 años el paciente se mantuvo estable y no presentó alteraciones, ni clínicas ni radiológicas, sugestivas de progresión de la enfermedad. A los 54 meses de la cirugía, la RMN de control reveló una lesión sin captación de contraste, con alteración del cociente Cho/NAA >2,5 en la espectroscopia y sin incremento del volumen de sangre relativo en las secuencias de perfusión, en la región insular izquierda y sin asociar alteración de señal ni en los ganglios de la base ni en el cuerpo calloso (figura 1 B-C). En los controles de imagen sucesivos se comprobó que esta lesión crecía, aunque no se acompañó de ninguna clínica. Ante la sospecha por imagen de una nueva le-

sión glial de alto grado, se decidió intervenir de nuevo al paciente en julio de 2012. En la cirugía, asistida por navegación, se extirpó un tumor localizado en la porción anterosuperior de la ínsula (figura 2). Tras la cirugía no se produjeron déficits neurológicos, pero en el postoperatorio el paciente presentó un cuadro frontal, que se controló con medicación. Se practicó otra RMN cerebral de control posquirúrgico precoz, que únicamente mostró una alteración en difusión coherente con cambios posquirúrgicos. La anatomía patológica intraoperatoria y definitiva confirmó que la lesión extirpada correspondía de nuevo a un GBM. Ante la evidencia constatada por imagen de una resección completa (figura 3A), y dado que el paciente había recibido ya tratamiento con TMZ y radioterapia holocraneal, se descartó el tratamiento por parte de los servicios de oncología médica y oncología radioterápica, y se reservó la posibilidad de instaurar tratamiento con antiangiogénicos en caso de que se produjera una nueva progresión.

A los 9 meses de la intervención el paciente sufrió un rápido y grave deterioro clínico, con aparición de una disfasia mixta

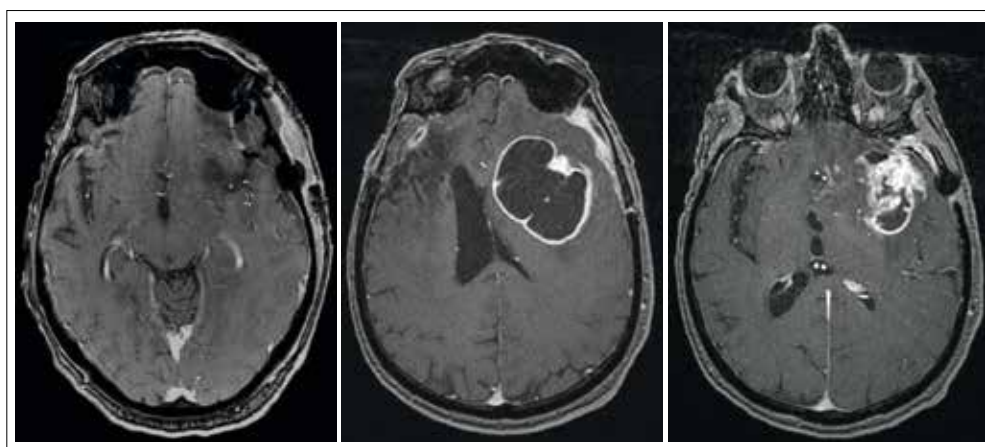


Figura 3. A) Imagen de RMN de control posquirúrgico precoz, en la que se observa la resección completa de la lesión. B-C) Imágenes de RMN T1 + Gd que muestran la recidiva final

severa y un cuadro de agitación resistente al tratamiento farmacológico. En una nueva RMN cerebral se constató la progresión masiva de la enfermedad, con infiltración en los lóbulos frontal y temporal izquierdos y captación de contraste subaracnoideo (figura 3 B-C). Dada la magnitud de la progresión, se desestimó efectuar tratamiento quirúrgico y se pautó tratamiento farmacológico paliativo. El paciente falleció 4 semanas más tarde, 55 meses después de la primera cirugía y 10 meses después de la segunda.

Conclusión

Actualmente, siempre que sea posible, la exéresis quirúrgica radical es el tratamiento inicial de elección del GBM, puesto que, como demuestran múltiples estudios bibliográficos, la extensión de la resección se relaciona con un incremento del tiempo hasta la progresión. Además, las resecciones superiores al 78% tienen un impacto en la supervivencia y en el tiempo libre hasta la progresión, siendo el beneficio más acusado cuando la resección es igual o superior al 95%¹. Del mismo modo, la posibilidad de un nuevo tratamiento exéresico ante una recidiva de la enfermedad también tiene un impacto positivo sobre el pronóstico del paciente². Tras la cirugía, siempre es necesaria la asociación de tratamientos oncológicos adyuvantes. Desde hace unos pocos años el tratamiento de elección lo constituye el protocolo de Stupp³, aunque recientemente la adición de obleas de liberación prolongada de BCNU (carmustina) puede prolongar la supervivencia en los pacientes candidatos al implante de las mismas cuando se añade al protocolo de Stupp⁴.

Aunque el pronóstico global del GBM es funesto, se ha descrito una cierta variabilidad evolutiva y pronóstica vinculada a factores biológicos no bien conocidos. Una situación particular la constituyen los casos de pacientes diagnosticados de varias lesiones cerebrales correspondientes histológicamente a un GBM. Si aparecen dos o más lesiones en el momento del diagnóstico, esto puede explicarse o como lesiones derivadas de la lesión inicial por crecimiento infiltrante a través de las vías anatómicas de la sustancia blanca (diseminación del GBM inicial), o como lesiones diferentes que se han desarrollado independientemente y al mismo tiempo (GBM multifocal o multicéntrico

co sincrónico)⁵. Si las lesiones aparecen separadas en el tiempo, la génesis podría relacionarse también con un crecimiento invasivo a distancia siguiendo las vías anatómicas de la sustancia blanca, con un GBM multifocal o multicéntrico metacrónico⁶, y finalmente, podría considerarse como un tumor inducido por los tratamientos adyuvantes y, por tanto, un nuevo GBM primario *de novo*.

En nuestro caso, el largo tiempo transcurrido entre uno y otro tumor, junto con la ausencia de cambios de señal en la sustancia blanca entre ambos focos, hacen poco probable la diseminación. El estudio de las alteraciones citogenéticas de los GBM de nuestro paciente podría dar pistas acerca de todas estas hipótesis patogénicas. Dichas alteraciones pueden modular además el tratamiento del paciente (como la mutación del MGMT, que puede condicionar el tratamiento con TMZ)⁷ y, en consecuencia, el pronóstico global. Esta reflexión puede aplicarse en nuestro paciente, con un primer GBM frontal derecho tratado según el protocolo de Stupp y sin recidiva local a los 55 meses de la cirugía, y en cambio, un segundo tumor que, aunque no recibió tratamiento oncológico, mostró una evolución rápidamente mortal a los 10 meses de su resección.

Bibliografía

1. Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS. An extend of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg.* 2011; 115: 3-8.
2. Parsa AT, Wachhorst S, Lamborn KR, Prados MD, McDermott MW, Berger MS, et al. Prognostic significance of intracranial dissemination of glioblastoma multiforme in adults. *J Neurosurg.* 2005; 102: 622-628.
3. Stupp R, Mason WP, Van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005; 352: 987-996.
4. Westphal M, Ram Z, Riddle V, Hilt D, Bortey E. Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochir (Wien).* 2006; 148: 269-275.
5. Batzdorf U, Malamud N. The problem of multicentric gliomas. *J Neurosurg.* 1963; 20: 122-136.
6. Mamelak AN, Prados MD, Obana WG, Cogen PH, Edwards MS. Treatment options and prognosis for multicentric juvenile pilocytic astrocytoma. *J Neurosurg.* 1994; 81: 24-30.
7. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, Hamou MF, De Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 2005; 352: 997-1.003.

CASO CLÍNICO

Fluorescencia de 5-ALA en linfoma cerebral primario

Julio Plata-Bello, Víctor García-Marín, Abián Vega-Falcón^a, Héctor Roldán-Delgado, Pablo Febles, Mario García-Conde, Luis Pérez-Orribo, Liberto Brage, Verónica Rocha, Vanessa Hernández-Hernández, Ayoze Dóniz

Servicio de Neurocirugía. ^aServicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de Canarias. La Laguna (Tenerife)

Motivo de consulta

Varón de 65 años que acude al servicio de urgencias por presentar un cuadro de debilidad en el hemisferio izquierdo. No tiene antecedentes médico-quirúrgicos de interés.

Anamnesis y exploración

El paciente describe un cuadro de debilidad progresiva en el hemisferio izquierdo de una semana de evolución. Además de la alteración en la fuerza, refiere una sensación de adormecimiento/entumecimiento en el brazo izquierdo e incoordinación en los movimientos que realiza con él, así como torpeza e inestabilidad en la marcha. En la anamnesis dirigida, comenta que ha sufrido cefalea constante en las últimas semanas, y su familia informa de que ha perdido 8 kg de peso en el último mes y medio.

En la exploración física el paciente se encuentra completamente consciente y orientado en tiempo, espacio y persona. Su lenguaje es coherente, bien articulado, sin elementos disfásicos. Se muestra colaborador durante toda la anamnesis y la exploración. Presenta una claudicación del miembro superior izquierdo en la maniobra de Barré, con mayor debilidad proximal (grado 4/5); no se evidencian alteraciones en la exploración motora de los miembros inferiores. No muestra alteraciones en la exploración de reflejos osteotendinosos y tampoco durante la exploración de la sensibilidad táctil superficial, artrocinética ni vibratoria. La marcha presenta una ligera ampliación de la base de sustentación, con inestabilidad franca cuando se le solicita que realice una marcha en tándem. La maniobra de Romberg es negativa. Por último, la exploración de pares craneales no revela ningún hallazgo significativo.

Las analíticas de sangre y orina no ofrecen ningún resultado relevante. Se realiza una tomografía computarizada (TC) de cráneo, en la que se aprecia una lesión de unos 19 mm de diámetro de localización frontal medial derecha, en contacto con el cuerpo calloso, con captación homogénea de contraste y presencia de edema vasogénico perilesional.

Correspondencia

Julio Plata Bello. Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario de Canarias. Carretera Ofra s/n. La Cuesta. 38320 La Laguna (Tenerife).
Correo electrónico: jplata5@hotmail.com

Diagnóstico y evolución

Ante estos hallazgos, se efectúa un estudio de resonancia magnética que confirma la presencia de dicha lesión, con intensa captación de gadolinio (figura 1). Se establece un diagnóstico diferencial que incluye glioblastoma multiforme (GBM), metástasis y linfoma como posibles diagnósticos. Se realiza una TC de cuerpo que descarta la presencia de lesiones en el resto del organismo, así como una punción lumbar para estudios citométrico y citológico, ambos con resultado negativo para la presencia de células tumorales.

Finalmente, se decide hacer una biopsia de la lesión mediante un abordaje interhemisférico, realizándose una craneotomía frontoparietal derecha, guiados por neuronavegador (StealthStation®, Medtronic SNT, Louisville, CO, USA) y con monitorización neurofisiológica. Ante la sospecha de GBM, y como establece el protocolo de manejo quirúrgico de los gliomas malignos en nuestro centro, una hora antes de comenzar con la inducción anestésica se le administran 20 mg/kg de peso de ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) disueltos en 50 mL de solución glucosada al 5%.

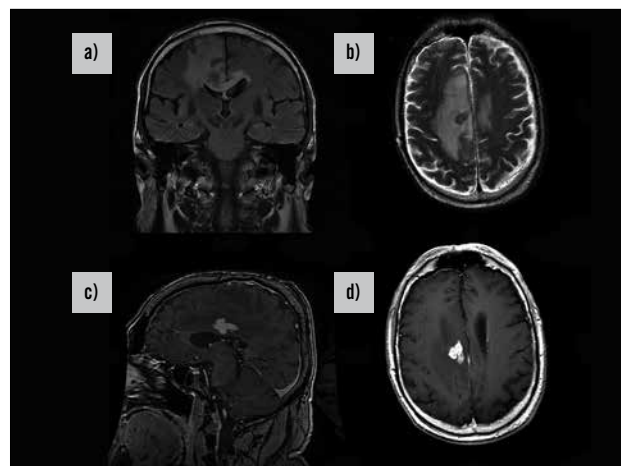


Figura 1. Imágenes de resonancia magnética preoperatoria. Corte coronal con secuencia FLAIR (A) y corte axial de imagen potenciada en T2 (B) que muestran la presencia de intenso edema vasogénico peritumoral. Corte sagital (C) y corte axial (D), potenciados en T1, que muestran la intensa captación de la lesión frontomedial, que mide 18 mm en sentido craneocaudal, 15 mm en sentido transversal y 23 mm en sentido anteroposterior

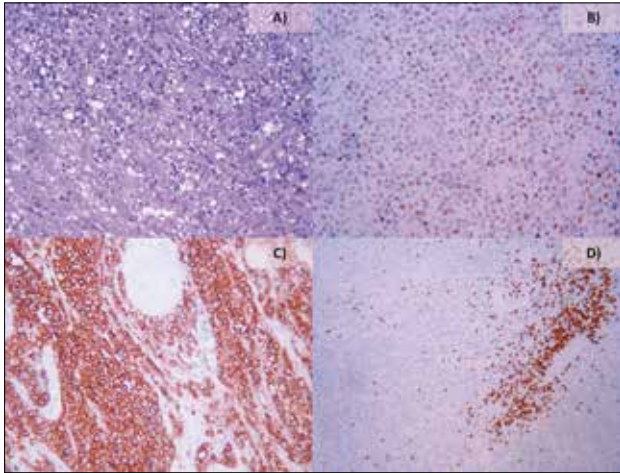


Figura 2. Los estudios anatomopatológicos muestran áreas de gliosis en confrontación con múltiples células tumorales tipo centroblastos o centrocitos de aspecto anaplásico (A, tinción con hematoxilina eosina). Las células tumorales presentan positividad para los marcadores inmunohistoquímicos bcl-6 (B) y CD-20 (C); asimismo, la positividad para CD-3 (D) confirma que el linfoma es de tipo B

Durante la intervención quirúrgica, se confirma la existencia de fluorescencia en el tejido tumoral tras el uso de luz ultravioleta de 440 nm (OPMI Pentero, Carl Zeiss), y se toman varias muestras de biopsia, todas ellas en áreas de fluorescencia.

El procedimiento quirúrgico no presentó complicación alguna y a los 2 días de la cirugía se inició terapia rehabilitadora. Los estudios anatomopatológicos de las muestras remitidas como biopsia mostraron unos elementos tumorales grandes tipo centroblastos o centrocitos anaplásicos junto a escasa población linfoide pequeña y cuerpos apoptóticos. La actividad mitótica era moderada y el análisis inmunohistoquímico mostró positividad para CD-20 y bcl-6. El diagnóstico final fue el de linfoma B difuso de células grandes (figura 2).

Discusión

El presente trabajo describe un caso de linfoma cerebral de células B cuya biopsia se realiza guiada por la fluorescencia de 5-ALA.

El 5-ALA se emplea de manera habitual en la cirugía de los gliomas de alto grado, ya que ha demostrado incrementar el grado de resección quirúrgica de estas lesiones, que, a la postre, constituye uno de los factores pronóstico más importantes para la supervivencia de los pacientes con tumores gliales¹. Sin embargo, no sólo los gliomas de alto grado presentan fluorescencia tras la administración de 5-ALA. En efecto, al igual que el caso de nuestro paciente, se han publicado otros casos en los que se describe la fluorescencia de lesiones hematológicas que asientan en el parénquima cerebral, concretamente de linfomas cerebrales²⁻⁴.

El linfoma cerebral es una de las lesiones que deben incluirse dentro del diagnóstico diferencial de las tumoraciones gliales. A pesar de que el diagnóstico por RM, incluyendo la espectroscopia,

ofrece una gran especificidad, el estudio anatomopatológico continúa siendo el *gold standard* en el diagnóstico de este tipo de lesiones cerebrales primarias. Por ello, la toma de biopsia de una lesión cerebral resulta obligatoria en la gran mayoría de los casos. Uno de los principales problemas que pueden presentarse tras la toma de una biopsia es que la muestra obtenida no sea concluyente para establecer un diagnóstico histológico. En este sentido, el empleo de 5-ALA puede mejorar la sensibilidad de la toma de muestras, puesto que la presencia de fluorescencia es un indicativo de la existencia de tejido tumoral. Este hecho ha sido señalado por varios autores^{2,3}, y el presente caso confirma esta utilidad del 5-ALA. Por lo tanto, cuando se plantea la realización de una biopsia cerebral de una lesión sugestiva de linfoma cerebral, el uso de 5-ALA puede incrementar el rendimiento del procedimiento.

Por otro lado, el empleo del 5-ALA en el manejo del linfoma cerebral podría ser de utilidad no sólo en el propio proceso diagnóstico, sino también al incluirse dentro del armamento terapéutico. La terapia fotodinámica se basa en el uso de radiación ultravioleta sobre lesiones a las que se les ha administrado un agente fotosensibilizante para favorecer la generación de radicales libres en las células tumorales. Este efecto ha sido probado en células de glioblastoma multiforme, demostrándose un incremento de fenómenos apoptóticos, así como una inhibición de la capacidad de invasión y migración celular⁵. En este sentido, la terapia fotodinámica, empleada en la actualidad para algunas lesiones cutáneas, podría tener aplicación en los tumores cerebrales que muestren captación de 5-ALA, entre los que se incluyen, como ya hemos remarcado, el linfoma cerebral.

Conclusión

El linfoma cerebral primario es una lesión que puede mostrar fluorescencia tras la administración de 5-ALA y el uso de radiación ultravioleta. Este hecho puede permitirnos confirmar que el material obtenido durante un procedimiento de biopsia es óptimo para el estudio anatomopatológico.

Bibliografía

1. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* 2006; 7(5): 392-401.
2. Yamaguchi F, Takahashi H, Teramoto A. Photodiagnosis for frameless stereotactic biopsy of brain tumor. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2007; 4(1): 71-75.
3. Moriuchi S, Yamada K, Dehara M, Teramoto Y, Soda T, Imakita M, et al. Use of 5-aminolevulinic acid for the confirmation of deep-seated brain tumors during stereotactic biopsy. Report of 2 cases. *J Neurosurg.* 2011; 115(2): 278-280.
4. Grossman R, Nossek E, Shimony N, Raz M, Ram Z. Intraoperative 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in primary central nervous system lymphoma. *J Neurosurg.* 2014; 120(1): 67-69.
5. Etminan N, Peters C, Ficnar J, Anlasik S, Bünemann E, Slotty PJ, et al. Modulation of migratory activity and invasiveness of human glioma spheroids following 5-aminolevulinic acid-based photodynamic treatment. Laboratory investigation. *J Neurosurg.* 2011; 115(2): 281-288.

CASO CLÍNICO

Cirugía del glioma con paciente despierto. Aspectos metodológicos poco conocidos que pueden ser la causa del fracaso del mapeo del lenguaje

Gloria Villalba Martínez, Laura Serrano Pérez, Gerardo Conesa Bertrán

Servicio de Neurocirugía. Hospital del Mar (Barcelona)

Motivo de consulta

Paciente de 47 años diagnosticado 2 años antes de un glioma frontotemporoinisular izquierdo de bajo grado en otro centro. Se remite a nuestro hospital para una segunda opinión. El paciente había debutado con una crisis tonicoclónica generalizada, y posteriormente había presentado varias crisis parciales complejas. Se encontraba en tratamiento con levetiracetam 1.500 mg/12 h, valproato 1.000-500-500 mg/día, Noiafrem® 10 mg/12 h, con buen control de las crisis en el último año.

Anamnesis y evolución

La resonancia magnética (RM) realizada en nuestro centro (figura 1) mostró una lesión infiltrativa temporoinsulofrontobasal izquierda, con una captación de contraste de 3 mm a nivel insular (figura 2), un hallazgo que sugería una posible transformación a malignidad de un glioma inicialmente de bajo grado.

En la exploración neurológica destacaba una bradipsiquia leve, y el paciente refería astenia en los últimos meses. Ambos hallazgos se atribuyeron al tratamiento con levetiracetam y a la propia extensión de la lesión tumoral. La valoración neuropsicológica evidenció una afasia de expresión muy leve, un defecto moderado-severo de la memoria verbal y un discreto déficit ejecutivo verbal. La analítica sanguínea y los niveles de valproato preoperatorios fueron normales. Se decidió una cirugía con la intención de hacer una extirpación tumoral lo más amplia posible, con fluorescencia oncológica con ácido 5-aminolevulínico (5-ALA) para guiar la exéresis del foco de captación de contraste y otros posibles focos de estudio anatomopatológico.

Diagnóstico y evolución

Debido a la extensión tumoral, y siguiendo el protocolo de nuestro servicio, se decidió llevar a cabo la cirugía en dos tiempos quirúrgicos: en un primer tiempo quirúrgico, con anestesia general, se realizaría una craneotomía frontotemporal izquierda y una resección de 3,5 cm del lóbulo temporal izquierdo (infiltrado por el tumor), y

en un segundo tiempo y de manera diferida, con anestesia local y una sedación mínima, se procedería al mapeo del lenguaje cortico-subcortical y a la resección de la lesión insular y frontal izquierda.

Tras el primer acto quirúrgico, el paciente presentó un empeoramiento de la afasia leve preoperatoria, que pasó a ser leve-moderada, y a ello se le sumó una afasia de compresión leve; además, se encontraba más bradipsíquico. Los resultados de la analítica general estaban dentro de la normalidad. La RM de control postoperatoria de este primer tiempo quirúrgico no reveló complicaciones (figura 3). Pese a que no se produjo mejoría clínica en los 8 días posteriores a la intervención, se decidió proceder al segundo tiempo quirúrgico (cirugía con el paciente despierto) debido a la alta sospecha de transformación maligna establecida a partir de la imagen de RM.

Siguiendo el protocolo de nuestro centro para la cirugía con paciente despierto, se realiza una sedación consciente, que consiste en la aplicación de anestesia local (bupivacaína al 0,25% con epinefrina, 8 ampollas) para cubrir la incisión de piel, la punción del cabezal de Mayfield-kees, y las seis terminaciones sensitivas trigeminales del lado izquierdo, y una perfusión de remifentanilo en una dosis mínima (0,025 µg/kg/h), que se interrumpe antes de abrir la duramadre. Justo antes de iniciar la incisión de la piel, el paciente presenta una somnolencia excesiva y luego una dificultad respiratoria grave, que obliga a una sedación completa y a la colocación de mascarilla laríngea. Transcurrida una hora, se retira toda la sedación y el paciente despierta de manera lenta, pero su nivel de consciencia no permite la colaboración suficiente como para hacer un mapeo del lenguaje. Se decide finalizar la cirugía.

En los días posteriores, el paciente presenta temblor en ambas manos. Tras la sospecha de encefalopatía por amonio, se determinan los niveles de amonio en sangre, que fueron elevadas (106 µg/

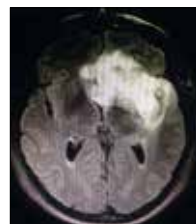


Figura 1. Resonancia magnética cerebral, secuencia FLAIR, corte axial, que muestra una lesión infiltrativa frontotemporoinisular izquierda

Correspondencia

Gloria Villalba Martínez. Servicio de Neurocirugía. Hospital del Mar. Passeig Marítim 25-29. 08003 Barcelona
Correo electrónico: Gloriavillalbamartinez@gmail.com



Figura 2. Resonancia magnética cerebral, T1 con contraste, corte axial, que muestra la captación de contraste de 3 mm a nivel insular

dL); los de valproato eran normales (98,20 $\mu\text{g}/\text{mL}$). Se atribuye el cuadro clínico (pre- y postoperatorio) a una encefalopatía por amonio. Se inicia tratamiento con L-carnitina y se retira el valproato, con desaparición progresiva del temblor, la bradipsiquia y el cansancio.

Discusión

La mayoría de los pacientes que se diagnostican de un glioma de bajo grado y gran parte de los pacientes con gliomas de alto grado debutan con crisis comiciales; por tanto, son pacientes que van a llegar a la cirugía con tratamiento anticonvulsivo. La encefalopatía por amonio (EA) no es una complicación frecuente derivada del tratamiento con valproato. También los pacientes con niveles normales de valproato pueden sufrir hiperamonemia, y los pacientes con hiperamonemia no necesariamente tienen que desarrollar una EA. No existe una asociación entre la dosis de valproato y la severidad de la EA. Entre los posibles síntomas de la EA figuran la letargia, la bradipsiquia, la disminución del nivel de consciencia, los vómitos y los déficits neurológicos focales, e incluso puede llegar a producir la muerte. El diagnóstico se realiza en función de la clínica, los niveles sanguíneos de amonio y el electroencefalograma¹.

Sólo encontramos en la bibliografía dos publicaciones sobre la asociación entre el tratamiento anticonvulsivo y la anestesia empleada^{2,3}. El estudio de Ishii et al.² muestra la interacción entre valproato y la necesidad de una menor dosis de propofol en pacientes con cirugías que requieren una mínima sedación. Por su parte, el trabajo de Nosseck et al.³ constata que el tratamiento con fenitoína puede producir alteraciones cognitivas y excesiva somnolencia en pacientes con una mínima sedación. Éste es el único artículo existente que investiga las causas por las que fracasa una cirugía con paciente despierto para el mapeo del lenguaje, estando bien seleccionado el paciente.

El estudio de Benzinover et al.⁴ muestra que los niveles de amonio pueden incrementarse en el periodo perioperatorio de pacientes tratados con valproato. En el caso de nuestro paciente, la primera cirugía podría haber aumentado los niveles de amonio y, por tanto, la EA.

Existen dos técnicas anestésicas para la cirugía con mapeo del lenguaje: la técnica dormido-despierto-dormido (DDD) y la sedación consciente, que es la empleada en nuestro centro⁵. En nuestra opinión, la técnica DDD tiene la desventaja de que seda o altera cognitivamente a algunos pacientes cuando se retira la sedación, que es el momento en el que se requiere su colabora-

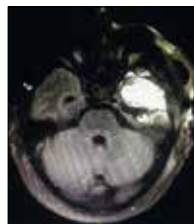


Figura 3. Resonancia magnética cerebral, FLAIR, corte axial, que muestra la resección temporal izquierda de 3,5 cm realizada en el primer acto quirúrgico

ción. Por su parte, la técnica de sedación consciente presenta la desventaja de que, si la lesión es muy extensa, requiere un mayor tiempo quirúrgico; eso implica que el paciente puede llegar a sentirse incómodo y cansarse, y que, por tanto, puede mostrarse poco colaborador. Por este motivo, en estos casos en nuestro centro se decidió realizar, en un primer tiempo, una intervención con anestesia general en la que se dejase preparada la craneotomía y se extrajese la parte del lóbulo temporal que no comporta riesgo de afasia (3,5 cm desde el polo), y en un segundo tiempo, no mucho más tarde (unos días después), una nueva cirugía con el paciente despierto. En el caso presentado, pese a reseccionar los 3,5 cm desde el polo temporal, la afasia del paciente empeoró, hasta el punto de que nos cuestionamos si sería un buen candidato para el mapeo del lenguaje. En estos casos en los que se realiza parte de la lobectomía temporal (considerada segura) con anestesia general, quizá la planificación con DTI \pm TMS (estimulación magnética transcraneal) podría ayudarnos a evitar déficits.

Conclusión

En los pacientes que vayan a ser sometidos a una cirugía con paciente despierto para un mapeo del lenguaje, que estén en tratamiento con valproato y que presenten una clínica que pueda incluir el diagnóstico diferencial con la encefalopatía por amonio, por sutil que sea, debería realizarse la determinación preoperatoria de los niveles de amonio.

El efecto en cuanto a sedación con unas dosis mínimas de remifentanilo, y posiblemente de otros anestésicos similares, en pacientes con encefalopatía hiperamonémica es mayor que en aquellos sin encefalopatía hiperamonémica.

Bibliografía

- Lewis C, Deshpande A, Tesar G, Dale R. Valproate induced hyperammonemic encephalopathy: a brief review. *CMRO*. 2012; 28(6): 1.039-1.042.
- Ishii M, Higuchi H, Maeda S, Tomoyasu Y, Egusa M, Miyawaki T. The influence of oral VPA on the required dose of propofol for sedation during dental treatment in patients with mental retardation: a prospective observer-blinded cohort study. *Biochem Pharmacol*. 2003; 65(9): 1.441-1.449.
- Nosseck E, Matot I, Shahar T, Barzilai O, Rapoport Y, Gonen T, et al. Failed awake craniotomy: a retrospective analysis in 424 patients undergoing craniotomy for brain tumor. *J Neurosurg*. 2013; 118(2): 243-249.
- Benzinover D, Postula M, Donahue K, Bentzen B, McInerney J, Janicki PK. Perioperative exacerbation of valproic acid associated hyperammonemia: a clinical and genetic analysis. *Anesth Analg*. 2011; 133(4): 858-861.
- Piccioni F, Fanzio M. Management of anesthesia in awake craniotomy. *Minerva Anesthesiol*. 2008; 74(7-8): 393-408.

Gliomat

REVISIONES Y CASOS CLÍNICOS