



EFICACIA, SEGURIDAD E IMPACTO ECONÓMICO DE UNA FORMULACIÓN DE ÁCIDO 5-AMINOLEVULÍNICO ORAL EN LA CIRUGIA DEL GLIOMA MALIGNO

María de los Reyes García Osuna

Facultad de Farmacia

Universidad de Sevilla



Trabajo de Fin de Grado
Grado en Farmacia
Universidad de Sevilla

**Eficacia, seguridad e impacto
económico de una formulación
de ácido 5-aminolevulínico oral
en la cirugía del glioma maligno**

Trabajo experimental

Área de prácticas tuteladas en el Hospital
Universitario Virgen del Rocío

Alumna: María de los Reyes García Osuna

Tutor: Francisco Javier Bautista Paloma

RESUMEN

El glioma maligno es el tumor cerebral más agresivo que existe, debido a la rápida proliferación que presentan los astrocitos reactivos y su capacidad para infiltrarse en el tejido sano adyacente. Se manifiesta mayormente con cefalea, vómitos, ataques epilépticos y trastornos mentales. Se da con poca frecuencia, de 2 a 3 casos por 100.000 personas en un año, pero representa el 50-60% de todos los tumores astrocíticos. Debido a su mal pronóstico, la cirugía es la mejor opción para combatirlo ya que existe una mayor supervivencia cuanto más completa es la resección alcanzada en la intervención. Para conseguir esa mayor resección se utiliza la terapia fotodinámica con ácido 5-aminolevulínico (5-ALA), que se transforma dentro de las células cancerosas en protoporfirina IX emitiendo fluorescencia con luz ultravioleta. Esto permite guiar a los neurocirujanos especializados en esta terapia a conocer con una mayor exactitud la extensión del tumor y el grado de infiltración que posee y conseguir así una óptima resección de éste.

Gliolan® es la única fórmula que se comercializa, presenta un alto coste y un límite de dosificación por vial. En este trabajo se evalúa el uso de la fórmula magistral de 5-ALA preparada en los laboratorios del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR) como una alternativa a Gliolan®. Para ello se recogen distintas variables entre los pacientes intervenidos que componen el estudio. Con el análisis de los datos recogidos se comprueba que la fórmula magistral presenta una eficacia y seguridad similar que el preparado comercial al obtener una tasa de resección completa del 73,1% y una respuesta completa del 70% siguiendo el criterio de Macdonald, resaltando que muchos síntomas postoperatorios son debidos al proceso quirúrgico y no al principio activo en sí. Teniendo en cuenta esta similitud de ambas formulaciones y el bajo coste que supone su elaboración, se puede concluir que la fórmula magistral de 5-ALA cumple la misma función que Gliolan® en la cirugía del glioma maligno y su uso supone un ahorro importante para el hospital.

Palabras clave: 5-ALA, glioma, glioblastoma, Gliolan®, fórmula magistral.

ÍNDICE

| | | |
|---------------|--|-----------|
| 1. | Introducción | 1 |
| 1.1. | Glioma | 1 |
| 1.2. | Terapia fotodinámica con 5-ALA | 8 |
| 1.3. | Tratamiento posquirúrgico | 11 |
| 2. | Situación en el Hospital Universitario Virgen del Rocío | 13 |
| 3. | Objetivos | 14 |
| 4. | Metodología | 14 |
| 4.1. | Tipo de estudio | 14 |
| 4.2. | Pacientes | 14 |
| 4.3. | Variables de eficacia | 15 |
| 4.3.1. | Principal | 15 |
| 4.3.2. | Secundarias | 15 |
| 4.4. | Procedimiento | 16 |
| 4.4.1. | Estudio de la Eficacia | 16 |
| 4.4.2. | Estudio de seguridad | 18 |
| 4.4.3. | Estudio fármaco-económico | 19 |
| 5. | Resultados | 19 |
| 5.1. | Valoración eficacia | 19 |
| 5.2. | Seguridad | 22 |
| 5.3. | Impacto económico | 22 |
| 6. | Discusión | 25 |
| 7. | Conclusiones | 27 |
| 8. | Bibliografía | 28 |

1. Introducción

1.1. Glioma

Los gliomas son un tipo de tumor cerebral, muy invasivos y difíciles de tratar. Pueden aparecer en cualquier parte del sistema nervioso central (SNC). Las células implicadas en este tipo de cáncer son astrocitos, oligodendrocitos o células ependimarias.

El parénquima cerebral (sistema nervioso) está formado por neuronas, células gliales y vasos sanguíneos. Dentro del sistema nervioso central, que está compuesto por el encéfalo y la médula espinal, podemos diferenciar las siguientes células gliales: astrocitos, oligodendrocitos, células de Schwann y microglía.

Los astrocitos, responsables de generar glioblastomas cuando sufren alteraciones, son células con forma estrellada, debido a unos filamentos internos que poseen que les confiere esa forma. Aun así, su forma es diferente según si se encuentran en la sustancia gris, llamados astrocitos protoplásmicos, o en la sustancia blanca, conocidos como astrocitos fibrosos. Estos dos tipos se diferencian en que los astrocitos protoplásmicos emiten muchas prolongaciones ramificadas llamadas pies terminales, cuya función es recubrir vasos sanguíneos, superficie pial y sinapsis. En cambio, los astrocitos fibrosos de la sustancia blanca poseen prolongaciones más delgadas sin apenas ramificaciones. La función de estos últimos es envolver a los nodos de Ranvier de los axones y a los vasos sanguíneos de los tractos de fibras donde se encuentran (Megías et al., 2019).

Los astrocitos son el tipo de células más numerosas en el encéfalo, representando un 20-25% del volumen. Estas se generan en el periodo perinatal, que comprende desde la semana 28 de gestación hasta el séptimo día de vida tras el parto. La diferenciación de estas células viene de distintas líneas celulares. En la corteza cerebral pueden diferenciarse desde la glía radial, desde las paredes ventriculares y desde la glía indiferenciada tipo NG2. De aquí salen los astrocitos progenitores. Estos pueden diferenciarse directamente a astrocitos maduros o pueden llevar a cabo una serie de

divisiones mitóticas para aumentar el número de astrocitos progenitores y así aumentar la población de astrocitos maduros. El cociente en el periodo perinatal de glía/neurona es de 0,86, mientras que en adultos es de 1,4 (Megías et al., 2019). En adultos también pueden desarrollarse cuando están en el estado indiferenciado.

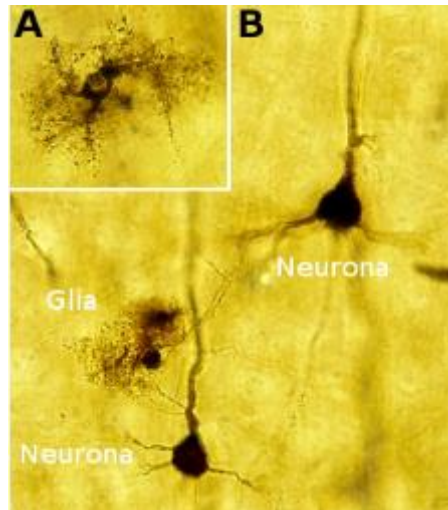


Figura 1. A, astrocito. B, astrocito y neuronas (Megías et al., 2019)

Comúnmente se les ha asignado a los astrocitos funciones pasivas, si se comparan con la de las neuronas. Recubren la superficie externa del encéfalo y médula espinal. Las prolongaciones terminales que poseen, conocidas como pies terminales, forman una capa limítrofe llamada membrana glial limitante, que aísla a las neuronas de las membranas meníngeas que recubren la superficie, los astrocitos están anclados a una membrana basal y ésta a su vez está anclada a la membrana pial interna. Se dice que forman la barrera hematoencefálica (BHE), que está estructurada por el endotelio, pericitos, lámina basal y los pies terminales de los astrocitos. Estas prolongaciones de los astrocitos hacen que formen una barrera regulando el paso de sustancias a través del endotelio. Sin embargo, no son células excitables, sino que se trata de células implicadas en la homeostasis: mantienen el medio extracelular constante, retiran lo que sobra y aportan lo que falta. También regulan la cantidad de neurotransmisores que se liberan. Todo esto afecta de manera indirecta a la propia sinapsis.

También presentan funciones más activas en el procesamiento de la información nerviosa, ya que poseen en sus membranas receptores para muchos neurotransmisores como monoaminas, neuropéptidos, GABA, acetilcolina, óxido nítrico y endocannabinoides. Estos neurotransmisores interactúan con los receptores de los astrocitos de una manera conocida como transmisión en volumen. Esto significa que los astrocitos responden a la actividad neuronal, comprobado por un aumento en las concentraciones de calcio en el interior de los astrocitos que están próximos a las sinapsis activas (Megías et al., 2019). Liberan moléculas como glutamato, ATP o adenosina que se conocen como gliotransmisores. Estas interactúan con los receptores de las neuronas y consiguen regular su actividad. Así los autores hablan de una sinapsis tripartita (figura 2) formada por una neurona presináptica, neurona postsináptica y por la glía que envuelve la sinapsis (Megías et al., 2019; Savtchouk and Volterra, 2018). Otras de sus funciones activas son la formación, maduración, mantenimiento y eliminación de la sinapsis mediante fagocitosis. Permiten instaurar conexiones neuronales durante el desarrollo, ya que cooperan a la migración de los axones. Aparte también liberan moléculas neurotróficas, que son proteínas que favorecen la supervivencia de las neuronas, son fuente importante de matriz extracelular y centros de detoxificación (Liddelow and Barres, 2015).

Los astrocitos están interconectados mediante uniones en hendidura que les permiten tener conectados sus citoplasmas, generando así una red extensa. Cuando éstos incorporan los neurotransmisores extracelulares les permiten generar una respuesta más rápida y sincronizada con los cambios en su morfología, como el aumento de la concentración de calcio intracelular que controla el flujo sanguíneo en áreas encefálicas (Megías et al., 2019; Savtchouk and Volterra, 2018).

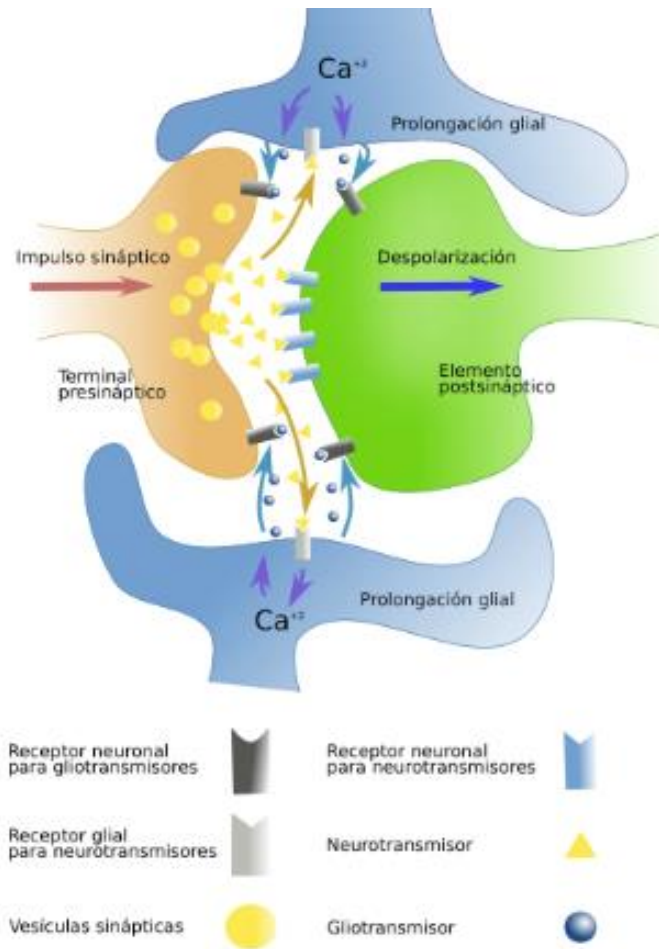


Figura 2. Sinapsis tripartita (Megías et al., 2019)

En condiciones extremas o patológicas, como la falta de glucosa o hipoxia, los astrocitos son muy resistentes, ya que almacenan glucógeno que les permite generar ATP de forma anaeróbica. Cuando suceden daños en el sistema nervioso central se observa una hipertrofia o hiperplasia de estas células que se denominarían astrocitos reactivos (figura 3). Este fenómeno es conocido como gliosis reactiva, donde podemos diferenciar dos tipos de astrocitos: los A2 que son reparadores y los A1 que favorecen la degradación del tejido. Los astrocitos A2 son los de mayor interés por su capacidad para llevar a cabo la angiogénesis, por su implicación en enfermedades neurodegenerativas como Parkinson, Alzheimer y corea de Huntington y por ser los responsables de generar los gliomas (Megías et al., 2019).

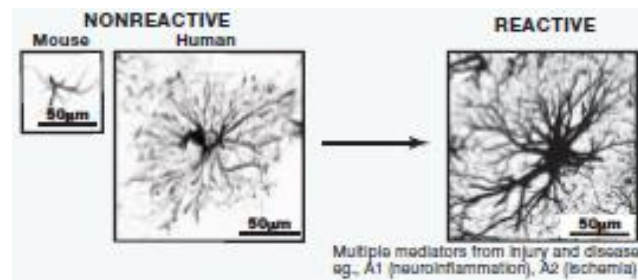


Figura 3. Izquierda, astrocito en condiciones normales. Derecha, astrocito reactivo
(Liddelow and Barres, 2015).

El glioblastoma es una neoplasia maligna del SNC muy heterogénea, es la más común y grave de todos los tumores gliales, con una incidencia de 2 o 3 casos nuevos por 100.000 personas por año (Gliolan: EPAR - Scientific Discussion, 2007; Cramer and Chen, 2020). Es la alteración de los astrocitos con la presencia bien de su proliferación microvascular (vasos en neoformación) y/o de la necrosis del tumor. Representa el 12-15% de todas las neoplasias intracraneales y el 50-60% de todos los tumores astrocíticos (Gliolan: EPAR - Scientific Discussion, 2007) . Se presenta en adultos de 45 a 70 años, habitualmente localizado en los hemisferios y en un 5-10% de los casos se origina en más de un lugar (Guía clínica Fisterra Tumores Cerebrales).

En concreto, el glioblastoma, conocido también como astrocitoma de grado IV, es un tipo de tumor de crecimiento rápido del SNC que se forma a partir del tejido glial del cerebro y la medula espinal, formado por células muy diferentes a las normales. Es un tumor muy maligno que presenta gran polimorfismo, células gliales en constante mitosis y abundante diferenciación astrocítica.

Se conocen varios subtipos según las células que se vean afectadas. Se pueden dividir en gliomas infiltrantes, que infiltran el tejido cerebral sano que lo rodea de manera difusa, y gliomas bien delimitados, que infiltran de manera más limitada. (Wesseling and Capper, 2018)

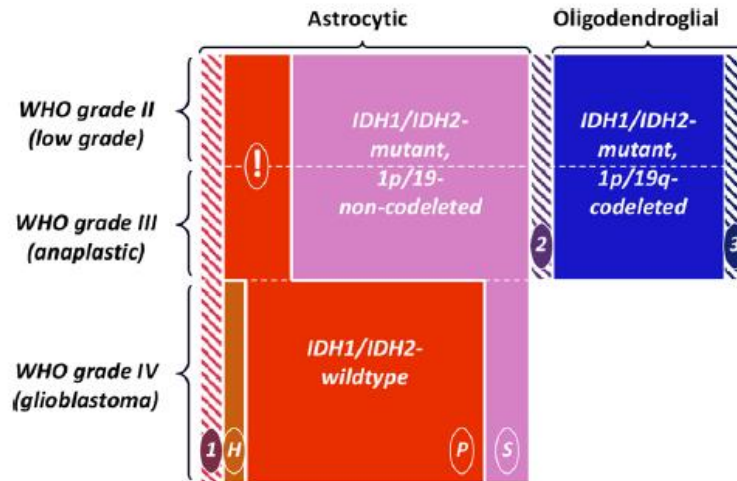


Figura 4. Clasificación de la OMS de gliomas diseminados 2016. (Wesseling and Capper, 2018)

La clasificación más actual de los gliomas es la que recoge la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2016, basada en estudios histológicos y moleculares. Los divide en dos grandes subgrupos hablando de gliomas diseminados y gliomas no diseminados que muestran un crecimiento delimitado.

Dentro de los gliomas diseminados diferenciamos 3 grupos, según sus aspectos moleculares y la presencia y/o ausencia de ciertas características histológicas (marcada actividad mitótica, proliferación microvascular, necrosis):

- Glioma de bajo grado (II): son aquellos que presentan isocitrato deshidrogenasa (IDH) mutado sin la eliminación del fragmento 1p/19q o con la eliminación de este. Puede darse en astrocitos y oligodendrocitos.
- Glioma anaplásico (III): mismas condiciones que en el de grado II.
- Glioblastoma (IV): presenta un IDH no mutado, y sólo se da en astrocitos. Además de que muchos glioblastomas IDH mutados vienen de la evolución de otros tumores de bajo grado.

En niños, estos gliomas diseminados llevan la mutación de la histona H3K27M y presentan un pobre pronóstico.

Los glioblastomas IDH no mutados son mucho más frecuentes y de alto carácter maligno, se conocen como glioblastomas primarios. Histológicamente, muchos gliomas IDH no mutados de grado II y III se comportan y muestran características de glioblastomas (Wesseling and Capper, 2018).

En la clasificación de los gliomas no diseminados se incluyen también otros tumores neuronales y gliales (figura 5).

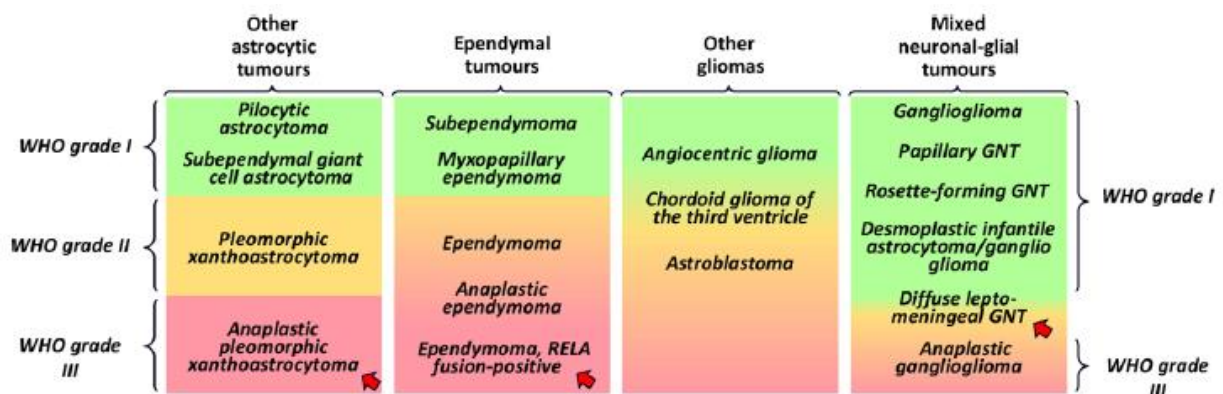


Figura 5. Clasificación de los gliomas no diseminados y tumores mixtos neuronales-gliales WHO 2016. (Wesseling and Capper, 2018)

La etiología de esta enfermedad se desconoce. Se conocen varios factores de riesgo que pueden desencadenarla. Un factor de riesgo, definido por el Grupo Español de Investigación en Neurooncología (GEINO), es aquello que incrementa la posibilidad de que una persona desarrolle el cáncer cerebral, que es la enfermedad objeto de este trabajo. Entre ellos se conocen los factores genéticos, cambios en los cromosomas, radiaciones, virus, sustancias químicas, el sexo, la raza y la edad. La presencia de ellos no implica que se vaya a desarrollar la enfermedad, pero su presencia está relacionada con una mayor probabilidad para su aparición.

La clínica del glioblastoma se caracteriza por cefalea, vómitos, trastornos mentales y ataques epilépticos. A las pocas semanas, síndrome focal lobar o síndrome de cuerpo calloso. En algunas ocasiones el inicio de los síntomas puede ser un ictus causado por una hemorragia intratumoral (Guía Clínica Fisterra Tumores Cerebrales).

Respecto al diagnóstico de la enfermedad, si el especialista sospecha de la presencia de un tumor cerebral por los signos y síntomas, se llevan a cabo una serie de análisis y procedimientos tales como: examen neurológico, pruebas de diagnóstico por imágenes y biopsia.

Las opciones de tratamiento que se llevan a cabo son cirugía, radioterapia y quimioterapia. Como se trata de un tumor muy invasivo, el mejor tratamiento consiste en su extirpación completa. Tras esta intervención, pueden quedar células en los bordes y al tratarse de un cáncer tan invasivo, deriva en muchas recidivas. Por esto se suele proseguir la cirugía con radioterapia y quimioterapia según el tipo de pacientes. El pronóstico no es bueno, presenta una supervivencia mediana de 14 meses desde su diagnóstico y las recidivas son muy frecuentes (Garfias Arjona et al., 2019).

1.2. Terapia fotodinámica con 5-ALA

Para conseguir la mayor resección del tumor en la cirugía se utilizan marcadores ópticos que, mediante un efecto fotodinámico (activación de un compuesto químico mediante la aplicación de radiación lumínica), ayudan a conocer con mucha más precisión cuál es la extensión concreta del tumor. Estos marcadores ayudan a no extraer tejido sano de alrededor o dejar restos de células cancerosas que puedan seguir proliferando en el tiempo. Uno de esos marcadores ópticos es el ácido 5-aminolevulínico (5-ALA), el cual se estudia en este trabajo.

El ácido 5-ALA es un profármaco, usado para lesiones dermatológicas como psoriasis y cáncer de piel; para tumores gastrointestinales; y recientemente para gliomas de alto grado (Garfias Arjona et al., 2019). Se administra en forma de solución acuosa, con una dosificación de 20 mg por kilogramo de peso del paciente. Se debe administrar 3 horas antes de la inducción anestésica, ya que su administración en otras condiciones supone un riesgo para el paciente.

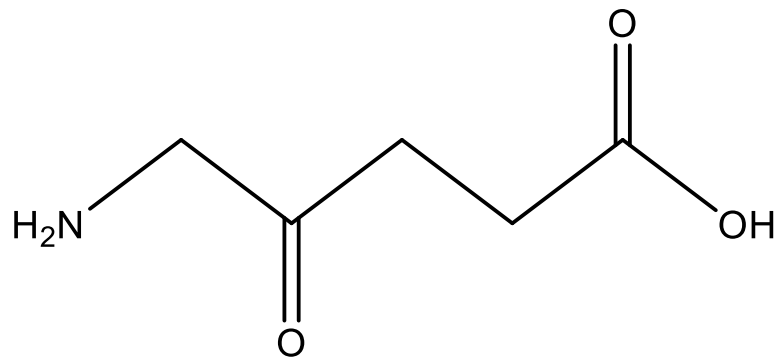


Figura 6. Fórmula del ácido 5-aminolevulínico.

Una vez se administra la solución, el 5-ALA se absorbe rápida y completamente, ya que presenta buena solubilidad, alcanzando las concentraciones plasmáticas máximas a las 4h. Se debe administrar con el estómago vacío, ya que es un medicamento empleado previamente a la administración de la anestesia. Además de por el hígado, riñón, endotelio y piel, el 5-ALA es captado mayoritariamente por el tejido tumoral del glioma maligno, donde se acumula selectivamente, alcanzando una concentración muy superior respecto al tejido sano circundante. Esta selectividad del tejido tumoral por captar el 5-ALA se debe a alteraciones en la expresión o actividad de ciertas enzimas, también se explica por una interrupción de la barrera hematoencefálica, un aumento de la neovascularización y una sobreexpresión de los transportadores de membrana en el tejido del glioma (Gliolan: EPAR – Product Information, 2018).

El 5-ALA es un precursor bioquímico natural del grupo hemo, que se metaboliza mediante una serie de reacciones enzimáticas a protoporfirina IX, una porfirina fluorescente (Gliolan: EPAR - Product Information, 2018) . En condiciones normales, su síntesis está regulada por mecanismos de retroalimentación negativa. El 5-ALA es el primer compuesto requerido para la síntesis de porfirinas, éstas se ensamblan para formar porfobilinógeno, que es transformado por la enzima porfobilinógeno deaminasa a protoporfirina IX. En las células del glioblastoma existe una sobre expresión de la enzima porfobilinógeno deaminasa, lo que lleva, a su vez, a una sobre producción de protoporfirina IX. En estas células también existe una disminución en la expresión de la enzima ferroquelatasa, que es la que convertiría a la protoporfirina IX en el grupo hemo, por lo que debido a este mecanismo también se ve favorecida su acumulación (Cramer and Chen, 2020).

La protoporfirina IX es una molécula orgánica formada por un anillo tetrapirrólico, que se une al hierro, originando los grupos hemo existentes en la hemoglobina y la mioglobina (Diccionario médico, 2020). Es una molécula fluorescente, de manera que cuando excitamos a esta molécula con luz azul de una longitud de onda (λ) de 400-410 nm, emite una luz roja fluorescente. Así se distingue bajo un microscopio neuroquirúrgico estándar, con un filtro de luz, el margen de resección. Sólo los neurocirujanos especializados en gliomas malignos que hayan completado el curso de formación sobre cirugía guiada por fluorescencia y que conozcan perfectamente la anatomía funcional del cerebro están autorizados a utilizar este medicamento (Gliolan: EPAR - Scientific Discussion, 2007; Garfias Arjona et al., 2019; Gliolan: EPAR - Product Information, 2018).

En cuanto a su perfil de seguridad, analizado en diversos estudios, las reacciones adversas tras su administración pueden ser específicas del principio activo o relacionadas con el procedimiento de administrar el 5-ALA, anestesia y operación quirúrgica del tumor. Las reacciones más graves son: anemia, trombocitopenia, leucocitosis, trastornos neurológicos y tromboembolismo. Pero también se pueden

observar frecuentemente vómitos, náuseas y aumentos en sangre de bilirrubina, alanina aminotransferasa, gamma glutamil transferasa y amilasa (Gliolan: EPAR - Scientific Discussion, 2007; Gliolan: EPAR - Product Information, 2018).

Como los glioblastomas son de los tumores primarios más agresivos e infiltrativos, extendiéndose por el parénquima cerebral sano, la cirugía es el mejor recurso para combatirlo. La cirugía no es curativa, pero empleada junto con la terapia fotodinámica usando el 5-ALA, se ha demostrado que reduce mucho más el número de células cancerosas, evitando así un posible tratamiento posterior. Incluso muchas veces elimina los centros hipóxicos del tumor que son resistentes a radioterapia e inaccesibles para la quimioterapia (Gliolan: EPAR - Scientific Discussion, 2007).

En España está disponible el medicamento Gliolan[®], consistente en 5-ALA HCl en polvo para disolución acuosa, en presentación de 1,5 g, equivalente a la dosis de un paciente de 75 kg. También es posible la elaboración de la fórmula magistral por la buena disponibilidad de su principio activo.

1.3. Tratamiento posquirúrgico

El glioblastoma se considera incurable, y debido a la agresividad del tumor, el objetivo que se persigue es la extirpación más completa posible del mismo. En aquellos casos en los que se consigue, se alcanza mayor supervivencia del paciente. Tras la cirugía, puede ocurrir que queden micro focos o algunas células infiltradas que no hayan podido ser extirpadas. Con el fin de evitar que estas células sigan proliferando y deriven en una nueva masa tumoral, la cirugía se prosigue con un tratamiento postoperatorio basado en radioterapia y/o quimioterapia adyuvante (Brain and Management, 2017; Garfias Arjona et al., 2019; Metro et al., 2016).

✓ Quimiorradioterapia concurrente:

Es el tratamiento estándar de los pacientes con glioblastoma hasta los 70 años de edad y de los mayores de 70 años con buen estado de salud que presenten la metilación del gen MGMT.

Consiste en la administración simultánea de quimioterapia durante la radioterapia y se prosigue con la quimioterapia sola tras finalizar la radioterapia.

La quimioterapia consiste en la administración oral de temozolomida a diario desde el primer día de la radioterapia y durante toda su duración. Tras la radiación se interrumpe el tratamiento 4 semanas, se vuelve a administrar la temozolomida a dosis mayores durante 6 ciclos al menos, que corresponde a 6 meses de terapia.

La radioterapia se administra junto con temozolomida 5 días a la semana. Corresponde a un total de 30 sesiones separadas, que serían 6 semanas.

✓ Radioterapia:

Para pacientes mayores de 70 años que no puedan soportar la terapia anterior debido a su fragilidad. Se trata de una radioterapia hipofraccionada que consiste en la administración diaria de radioterapia a dosis mayores durante menos tiempo.

✓ Quimioterapia sola:

Para pacientes mayores de 70 que no soporten la quimiorradioterapia concurrente, y presentan la metilación del gen MGMT. Se administra temozolomida.

La temozolomida pertenece al grupo farmacoterapéutico de otros agentes alquilantes dentro de los agentes antineoplásicos. Se trata de un triazeno que a pH fisiológico se transforma químicamente en monometil tiazenoimidazol carboxamida activa (MTIC). Su citotoxicidad proviene de la alquilación en el oxígeno de la posición 6, además de la alquilación del nitrógeno de la posición 7 de la guanina (Temozolomida: EPAR - Product Information, 2014).

2. Situación en el Hospital Universitario Virgen del Rocío

La existencia de una única presentación de Gliolan® de 1,5 g de 5-ALA HCl, que además tiene un precio muy elevado de 628.5 €/g, hace que su uso sea muy poco eficiente, al tener que desechar una importante cantidad de su contenido en pacientes cuyo peso se aleje del estándar de 75 kg. Además de los errores de medicación que supone su presentación en forma de vial.

La disponibilidad comercial de la materia prima, 5-ALA HCl de calidad farmacéutica, de un precio por gramo de 55.4 €/g, bastante inferior a Gliolan®, hizo que en el servicio de farmacia del HUVR se planteara la posibilidad de elaborar fórmulas magistrales individualizadas de 5-ALA HCl con la dosis específica para cada paciente.

Un estudio publicado recientemente (Garfias Arjona et al., 2019) ha demostrado que una formulación magistral de 5-ALA produce una respuesta fluorescente equivalente a la producida por el medicamento comercial. Se ha demostrado que no existen diferencias significativas entre la fórmula magistral del 5-ALA y su forma comercial, comparando la fluorescencia entre diferentes líneas celulares y entre pacientes diagnosticados con glioblastoma. Solo observaron diferencias en las intensidades de la fluorescencia entre líneas celulares, pero no entre la fórmula magistral y la comercial. Se usó la citometría de flujo que consiste en medir la intensidad de la fluorescencia producida por las células y el recuento de las mismas. En el ensayo con pacientes, los neurocirujanos no informaron de diferencias entre ambas fórmulas. La forma comercial presenta una intensidad de fluorescencia de 449,29 mW/cm² y la fórmula magistral de 438,80 mW/cm² no existiendo diferencias significativas ($p=0,545$) (Garfias Arjona et al., 2019).

3. Objetivos

El propósito de este trabajo es comprobar que la formulación magistral del 5-ALA es eficaz y segura en su uso para extirpar el glioma maligno, y reflejar también el impacto económico que presenta respecto al medicamento industrial. Para ello se realiza:

- Evaluación de la eficacia de la administración de la fórmula magistral del 5-ALA en los pacientes midiendo su respuesta completa y el margen de resección.
- Evaluación de su seguridad haciendo un seguimiento de su sintomatología y efectos adversos tras la operación.
- Evaluación del impacto económico que supone administrar la fórmula magistral respecto al producto comercial.

4. Metodología

4.1. Tipo de estudio

Se trata de un estudio observacional retrospectivo sobre un grupo de pacientes con tumores cerebrales diversos que fueron intervenidos quirúrgicamente aplicando el 5-ALA en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla. En total fueron recogidos 26 pacientes a los que se les administró una dosis de 20mg/kg de peso 3 horas antes de la administración de la anestesia.

4.2. Pacientes

Los 26 pacientes incluidos en el estudio son aquellos a los que se les administró el 5-ALA previamente a sus cirugías de extirpación del tumor cerebral comprendidos desde el 1/1/2018 hasta el 19/2/2020 en el HUVR de Sevilla.

4.3. Variables de eficacia

4.3.1. Principal

- Respuesta completa: consiste en la desaparición completa del tumor en 2 pruebas de imagen (RMN y TAC) con al menos 1 mes de diferencia.

4.3.2. Secundarias

- Margen de resección: información aportada por el informe de anatomía patológica; determina si existe infiltración de células cancerosas en los bordes.
- Mortalidad por cualquier causa.

Se recogieron los siguientes datos para la caracterización de los pacientes y la evaluación de las variables de eficacia y seguridad:

- Edad del paciente en el momento de la realización de la cirugía
- Peso: los kilogramos que pesa el paciente cuando se le dosificó el 5-ALA.
- Fecha de la cirugía.
- Recidiva: si la intervención es por la reaparición del tumor.
- Histología del tumor, especificando su estadio en los glioblastomas.
- Tratamiento requerido tras la intervención: quimioterapia, radioterapia, corticoides.
- Exitus (si tuvo lugar): fecha en la que el paciente murió tras la intervención.
- Sintomatología postoperatoria: cefaleas, ataques epilépticos, disartria, parálisis, agresividad.
- Fecha del último control sin progresión del tumor.

4.4. Procedimiento.

4.4.1. Estudio de la Eficacia

Este estudio se llevó a cabo en el Servicio de Farmacia Hospitalaria del HUVR de Sevilla. Consistió en la recogida de las variables de los pacientes mediante los siguientes programas informáticos:

- Athos™ Pharma, aplicación corporativa del Servicio Andaluz de Salud para el control y gestión de los medicamentos y para la prescripción electrónica de los mismos en el ámbito hospitalario.
- Diraya®, aplicación corporativa del Sistema Sanitario Público de Andalucía que permite gestionar y registrar toda la información sobre la salud de las personas atendidas en los centros públicos.
- Microsoft Excel, programa utilizado para la recogida, análisis y visualización de datos.

Se comenzó identificando en el programa Athos los pacientes que habían usado el 5-ALA en el periodo de tiempo transcurrido desde el 1/1/2018 hasta el 19/2/2020. Se obtuvo la lista de nombres de los pacientes con sus respectivos números del NUHSA (Número Único de Historia de Salud de Andalucía) y sus NHC (Número de Historia Clínica, específico de cada hospital para cada paciente).

Con el NHC se buscó en el programa Diraya® las historias clínicas. De cada paciente, primero se comprobó en la hoja quirúrgica si se había utilizado el 5-ALA para la extirpación quirúrgica de algún tumor cerebral. En esta misma sección se obtuvieron los datos sobre el margen de resección tras la cirugía, que proporciona la información sobre el éxito de la cirugía a priori; si se trataba de una recidiva; la fecha de la intervención; edad.

Seguidamente, en el informe de anatomía patológica se recogió la histología del tumor, determinado tras el análisis de la muestra obtenida en la cirugía.

Dentro de la carpeta de diagnóstico por imagen, aparecían todos los informes de las pruebas de RMN y TAC que se le habían realizado por orden cronológico. Se registró el resultado de la primera prueba tras la cirugía, comprobando si estaba libre de tumor y, a continuación, se analizaron los informes tras un mes de realizarse esa primera prueba, para poder obtener confirmación de haber conseguido una respuesta completa.

En las hojas de evolución y curso clínico desde la fecha de la intervención en adelante se identificó la información para conocer la progresión del paciente, obteniendo datos de su sintomatología, fecha del último control donde no hay progresión, peso, tratamiento, última fecha de revisión. En ellos también se incluían los resultados de las pruebas de imagen con la valoración del especialista. En el caso de que quedasen pequeños microfocos, los pacientes eran propuestos para comenzar con radioterapia y/o quimioterapia.

Se dio el caso de algunos pacientes que fueron trasladados al HUVR para la intervención, y tras ella el seguimiento se les realizó en sus hospitales de origen. Por ello, se utilizaron las historias clínicas de esos hospitales también para conocer su evolución para este estudio.

En una hoja de cálculo del programa Excel se registraron las distintas variables recogidas y se completaron para cada paciente.

| | D | E | F | G | H | I | J | K | L | M | N |
|----|------|------|---------------|--------|--------------|---|---------|---------------|--------------|-------------|-------------|
| 1 | EDAD | PESO | FECHA CIRUGIA | RECIDI | FECHA RECIDI | HISTOLOGIA | ESTADIC | QUIMIOTERAPIA | RADIOTERAPIA | CORTICOIDES | FECHA EXITU |
| 2 | 17 | 40 | 17/04/18 | NO | - | GLIOBLASTOMA DE CELULAS GIGANTES IDH NO M | IV | NO | SI | SI | 02/06/18 |
| 3 | 64 | 117 | 13/06/18 | NO | - | GLIOBLASTOMA IDH NO MUTADO | IV | SI | SI | SI | NO |
| 4 | 81 | 50 | 15/06/18 | SI | 27/01/16 | GLIOBLASTOMA IDH NO MUTADO | IV | SI | SI | SI | 12/09/19 |
| 5 | 74 | 70 | 15/06/18 | NO | - | GLIOBLASTOMA IDH-1 NO MUTADO | IV | SI | SI | SI | NO |
| 6 | 71 | 75 | 05/07/18 | NO | - | GLIOBLASTOMA IDH NO MUTADO | IV | SI | SI | SI | NO |
| 7 | 54 | 75 | 06/07/18 | NO | - | GLIOBLASTOMA IDH NO MUTADO | IV | SI | SI | SI | NO |
| 8 | 69 | 70 | 13/01/19 | NO | - | GLIOBLASTOMA IDH NO MUTADO | IV | SI | SI | SI | NO |
| 9 | 71 | 80 | 06/09/19 | NO | - | GLIOBLASTOMA IDH-NATIVO | IV | SI | SI | SI | NO |
| 10 | 51 | 99 | 09/09/19 | NO | - | INFILTRACION POR GLIOBLASTOMA | IV | SI | SI | SI | NO |
| 11 | 27 | 63 | 27/09/19 | NO | - | GLIOBLASTOMA EPILEOIDE IDH NO MUTADO | IV | SI | SI | SI | NO |
| 12 | 73 | 80 | 01/10/19 | NO | - | GLIOBLASTOMA IDH NO MUTADO | IV | SI | SI | SI | NO |
| 13 | 62 | 90 | 07/10/19 | SI | 05/12/18 | XANTOASTROCITOMA PLEOMORFICO ANAPLASICO | III | SI | SI | SI | NO |
| 14 | 37 | 120 | 08/10/19 | NO | - | ASTROCITOMA ANAPLASICO IDH+ | III | NO | SI | SI | NO |
| 15 | 75 | 85 | 08/11/19 | NO | - | GLIOBLASTOMA IDH NO MUTADO | IV | SI | SI | SI | NO |
| 16 | 69 | 86 | 15/11/19 | SI | 17/05/18 | GLIOBLASTOMA MULTIFORME TEMPORAL DERECH | IV | NO | NO | SI | NO |
| 17 | 30 | 90 | 27/11/19 | SI | 24/04/17 | GLIOBLASTOMA IDH MUTADO CON COMPONENTE | IV | SI | SI | SI | NO |
| 18 | 66 | 61 | 29/11/19 | NO | - | METASTATIS DE CARCINOMA CON INMUNOFENOTI | - | SI | SI | SI | NO |
| 19 | 74 | 80 | 10/12/19 | NO | - | METASTASIS DE CARCINOMA NEUROENDOCRINO | - | NO | NO | SI | NO |
| 20 | 55 | 90 | 17/12/19 | NO | - | GLIOBLASTOMA IDH NO MUTADO | IV | NO | SI | SI | NO |
| 21 | 39 | 55 | 08/01/20 | NO | - | GLIOMA DE BAJO GRADO CON CARACTERISTICAS | III | NO | NO | SI | NO |
| 22 | 46 | 115 | 17/01/20 | NO | - | GLIOBLASTOMA IDH NO MUTADO | IV | NO | SI | SI | NO |
| 23 | 43 | 48 | 21/01/20 | NO | - | GLIOMA DE ALTO IDH POSITIVO | IV | NO | SI | SI | NO |
| 24 | 56 | 80 | 24/01/20 | NO | - | GLIOBLASTOMA EPILEOIDE IDH NO MUTADO | IV | SI | SI | SI | NO |
| 25 | 23 | 85 | 05/02/20 | NO | - | GLIOMA DE BAJO GRADO (DIAG INTRAOPERATORIC | III | NO | NO | SI | NO |
| 26 | 62 | 70 | 07/02/20 | NO | - | GLIOBLASTOMA IDH- NO MUTADO | IV | NO | SI | SI | NO |
| 27 | 68 | 70 | 17/02/20 | SI | 11/02/20 | NEPLASIA GLIAL CON NECROSIS (DIAG INTRAOPER | IV | NO | NO | SI | NO |

Figura 7. Variables recogidas en Excel.

| | O | P | Q | R | S | T | U | V | W | X |
|----|----------------|------------------|---------------|-----------------|-------------|-----------------|----------------------|-------------------|-----------------|-----------------|
| 1 | EPILEPSIA POST | PARALISIS POST | DISARTRIA POS | AGRESIVIDAD POS | CEFALEA POS | FECHA PROGR RAD | RESULTADO 1ER POSTOP | RESULTADO CONTROL | RESPUESTA COMPL | FECHA ULT CONTR |
| 2 | NO | SI | NO | NO | SI | 01/06/18 | NO RESTOS | NO RESTOS | SI | 02/06/18 |
| 3 | NO | SI | NO | NO | NO | 27/01/20 | NO RESTOS | NO RESTOS | SI | 13/02/20 |
| 4 | NO | NO | NO | NO | SI | 13/06/19 | NO RESTOS | SI RESTOS | NO | 06/03/19 |
| 5 | NO | NO | NO | NO | NO | 26/06/2018 | NO RESTOS | NO RESTOS | SI | 30/08/18 |
| 6 | NO | SI | NO | NO | SI | 12/11/18 | NO RESTOS | SI RESTOS | NO | 20/03/19 |
| 7 | NO | SI | SI | NO | NO | 05/02/20 | NO RESTOS | SI RESTOS | NO | 27/02/20 |
| 8 | NO | NO | NO | NO | NO | 28/01/2020 | SI RESTOS | NO RESTOS | SI | 21/02/20 |
| 9 | NO | NO | NO | NO | NO | 30/01/20 | SI RESTOS | SI RESTOS | NO | 10/02/20 |
| 10 | SI | NO | NO | NO | NO | 06/02/20 | NO RESTOS | NO RESTOS | SI | 24/10/19 |
| 11 | NO | NO | NO | NO | SI | 10/02/20 | NO RESTOS | NO RESTOS | SI | 14/02/20 |
| 12 | NO | NO (HEMIANOPSIA) | NO | NO | NO | 17/02/20 | SI RESTOS | SI RESTOS | NO | 13/02/20 |
| 13 | NO | NO | NO | NO | SI | 12/12/19 | NO RESTOS | NO RESTOS | SI | 20/02/20 |
| 14 | SI | NO | NO | NO | SI | 29/10/19 | SI RESTOS | NO RESTOS | SI | 06/02/20 |
| 15 | NO | SI | SI | NO | NO | 29/11/19 | SI RESTOS | SI RESTOS | NO | 17/02/20 |
| 16 | NO | SI | NO | SI | NO | 03/12/19 | NO RESTOS | NO RESTOS | SI | 17/12/19 |
| 17 | NO | SI | NO | NO | NO | 07/01/2020 | NO RESTOS | NO RESTOS | SI | 24/02/20 |
| 18 | NO | NO | NO | NO | NO | 31/01/20 | NO RESTOS | NO RESTOS | SI | 18/02/20 |
| 19 | NO | NO | NO | NO | NO | 19/02/20 | NO RESTOS | SI RESTOS | NO | 20/02/20 |
| 20 | NO | SI | SI | NO | SI | 14/01/20 | NO RESTOS | NO RESTOS | SI | 03/02/20 |
| 21 | NO | SI | SI | SI | NO | 10/01/20 | SI RESTOS | SI RESTOS | NO | 15/01/20 |
| 22 | NO | NO | NO | NO | NO | 30/01/2020 | NO RESTOS | NO RESTOS | SI | 21/02/20 |
| 23 | NO | SI | NO | NO | NO | 18/02/20 | NO RESTOS | NO RESTOS | SI | 03/02/20 |
| 24 | NO | NO | NO | NO | NO | 07/02/20 | NO RESTOS | NO RESTOS | SI | 14/02/20 |
| 25 | NO | SI | NO | NO | NO | 07/02/20 | SI RESTOS | SI RESTOS | NO | 20/02/20 |
| 26 | NO | NO | NO | NO | NO | 10/02/20 | NO RESTOS | NO RESTOS | SI | 19/02/20 |
| 27 | NO | NO (CUADRANTAPN) | NO | SI | SI | 19/02/20 | NO RESTOS | NO RESTOS | SI | 20/02/20 |

Figura 8. Continuación de variables recogidas en Excel.

Para la evaluación de la eficacia se sigue el criterio de Macdonald. Éste se basa en los cambios producidos en la zona donde se encuentra el tumor, observados mediante tomografía computacional o resonancia magnética. Aunque presenta algunas limitaciones que dificultan la clara observación de esos cambios, como la pseudoprogresión, los cambios en el parénquima cerebral tras la intervención, y los agentes antiangiogénicos que normalizan la vascularización del tumor entre otros (Wen et al., 2019). Se usa la variable principal de respuesta completa para representar la proporción de pacientes que no presentan captación de contraste en la prueba de imagen postoperatoria ni en la de control posterior.

También se evaluó la eficacia teniendo en cuenta los datos recogidos del margen de resección alcanzado tras la intervención y con el tratamiento postquirúrgico requerido.

4.4.2. Estudio de seguridad

Se utilizaron los datos sobre los síntomas que presentaron los pacientes tras la intervención, contando el número de pacientes que presentaban los diferentes síntomas.

4.4.3. Estudio fármaco-económico

Se calculó, en una hoja de cálculo de Excel, el coste tras la dosificación por peso de la fórmula magistral y se comparó con el coste que supondría haberlo administrado con la presentación comercial. Además, se realizó el análisis coste-efectividad para corroborar si esta formulación alternativa consigue los beneficios requeridos.

5. Resultados

5.1. Valoración eficacia

Para representar la eficacia alcanzada se ha usado un gráfico de barras (figura 9) con los porcentajes obtenidos de la respuesta completa de los pacientes siguiendo el criterio de Macdonald (Wen et al., 2019).

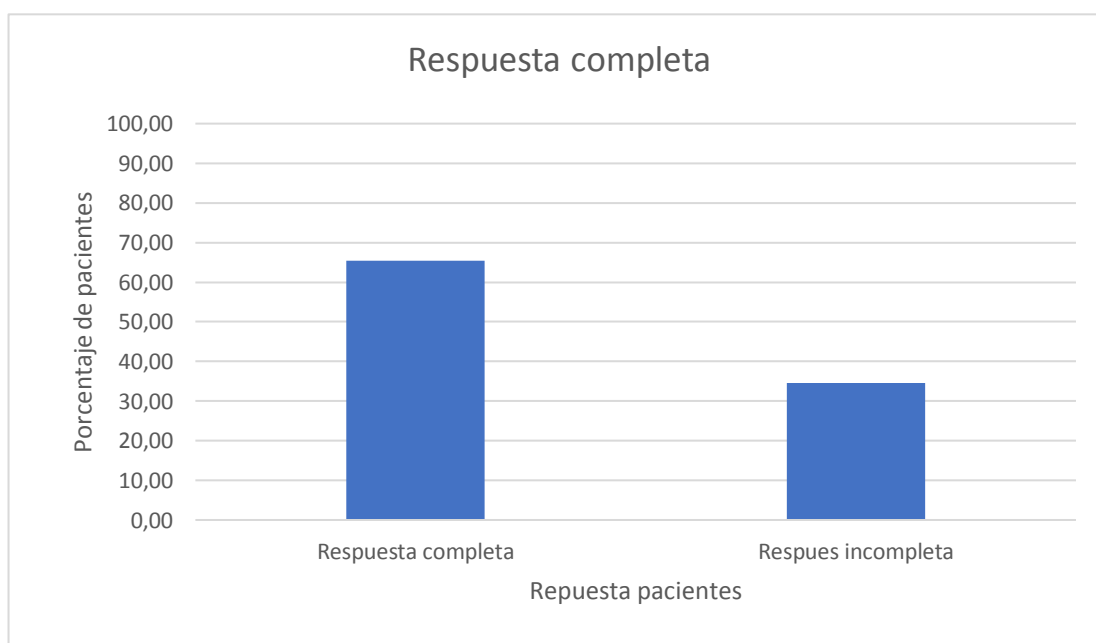


Figura 9. Porcentaje de respuestas completas obtenidos.

Se puede observar que de los 26 pacientes que componen el estudio, se obtuvo respuesta completa en 17 de ellos, representando un 65,38%. Los 9 pacientes restantes obtuvieron una respuesta incompleta tras la intervención, que suponen el 34,62%.

Si nos fijamos en los pacientes operados que fueron diagnosticados con glioblastoma, es decir, glioma de alto grado (IV) se observa que 14 de los 20 diagnosticados consiguen una respuesta completa tras la intervención, representando un 70% de éxito en el tipo de tumor más agresivo.

Tan solo 7 pacientes mostraron restos de células tumorales en el margen de resección (26,9%) tras la cirugía. En 19 pacientes se consiguió una resección completa (73,1%) tras la extirpación del tumor con la ayuda de la fórmula magistral del 5-ALA (figura 10).

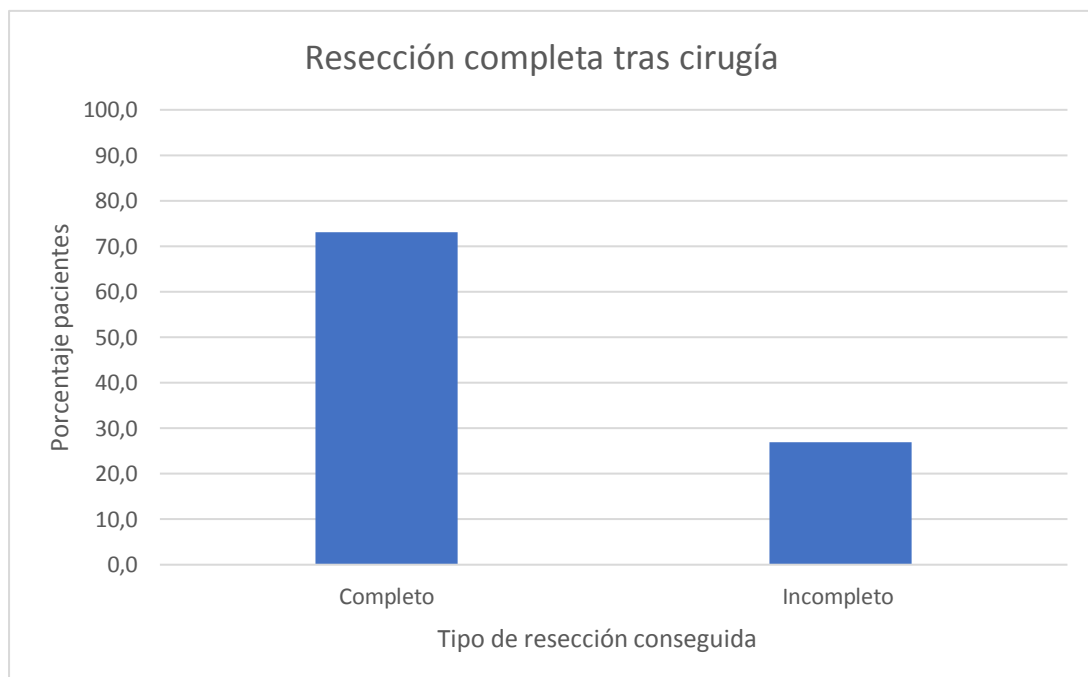


Figura 10. Resección completa tras cirugía comprobada por la prueba de imagen postoperatoria.

Respecto a los 17 pacientes que consiguieron la respuesta completa, 9 de ellos precisaron de una radioterapia adyuvante tras la cirugía (52,9%). Tan solo 5 de ellos requirieron quimioterapia a parte de la radioterapia adyuvante (29,4%) (figura 11).

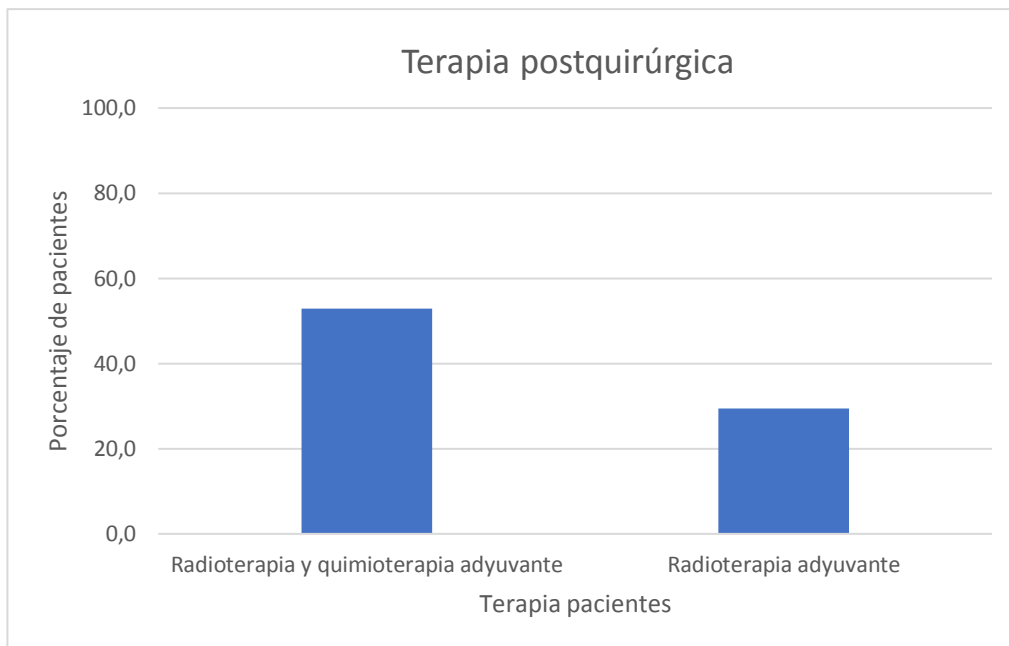


Figura 11. Resultados terapia postquirúrgica

Hubo dos exitus entre los pacientes, que además presentaban otras patologías graves. Y solo 5 casos de los 26 recogidos requirieron intervenciones por recidivas.

5.2. Seguridad

Los síntomas que con más frecuencia presentan los pacientes (tabla 1) tras la intervención son parálisis y cefalea. Los pacientes que presentaron parálisis fueron 11 (42,31%), entre los cuales se describió un caso de hemianopsia y otro de cuadrantanopsia. La manifestación de la cefalea fue en 8 pacientes (30,77%). Otros síntomas que se observaron entre estos pacientes fueron: 4 pacientes con disartria (15,38%), 3 con agresividad (11,54%) y 2 con epilepsia (7,69%).

| SINTOMATOLOGÍA POSTOPERATORIA | Nº pacientes | % |
|--------------------------------------|---------------------|----------|
| Parálisis | 11 | 42,31 |
| Cefalea | 8 | 30,77 |
| Disartria | 4 | 15,38 |
| Agresividad | 3 | 11,54 |
| Epilepsia | 2 | 7,69 |

Tabla 1. Sintomatología postoperatoria.

5.3. Impacto económico

El coste total del empleo de Gliolan® en los 26 pacientes que forman parte del estudio habría sido de 38.652,75€, descartando el sobrante en cada dosificación. El porcentaje de pacientes que precisarían de un único vial de este medicamento es del 42,3% (11 pacientes), mientras que el 57,7% (15 pacientes) necesitarían el uso de un segundo vial para su correcta dosificación.

En el caso de haber aprovechado el sobrante de cada vial, el coste del tratamiento hubiese sido de 25.693,08€. Este aprovechamiento supone un ahorro de 12.959,67€.

En cambio, el coste del tratamiento utilizando la fórmula magistral dosificada individualmente para cada paciente en el hospital es de 2.264,75€. Con esta opción se genera un ahorro de 36.388€ al utilizar la fórmula magistral en vez del medicamento comercial.

Para la evaluación económica de dos intervenciones en salud, se lleva a cabo un análisis de coste-efectividad. Esto nos permite determinar si merece la pena invertir en él en función de los beneficios que genera. El objetivo de una evaluación económica es hacer que los recursos sean utilizados de manera eficiente (Chisholm and Evans, 2007).

En el análisis coste-efectividad, realizado para el estudio VISIONA (Slof et al., 2015), se calcula el coste-efectividad incremental, también llamado razón incremental de costo efectividad entre la utilización de Gliolan® previo a la cirugía y la realización de la cirugía convencional utilizando luz blanca. Concretamente, se realiza dividiendo el coste adicional que supone una intervención con Gliolan® respecto al coste de una intervención bajo luz blanca (980€ por vial), entre el incremento de eficacia obtenida, medida como la tasa de resección completa en intervenciones con Gliolan® respecto a intervenciones bajo luz blanca (67%-45%=22%). Ese 22% significa que hay que tratar a 4,5 (100/22) pacientes con Gliolan® para conseguir una resección completa adicional. Como el coste medio incremental por pacientes es de 1.010€, calculado en base a la dosis media por paciente, se obtiene una ratio de coste-efectividad de $1.010 \times 4,5 = 4.550\text{€}$ por resección completa adicional frente a la cirugía convencional con luz blanca. Es el coste incremental necesario para conseguir una resección completa más.

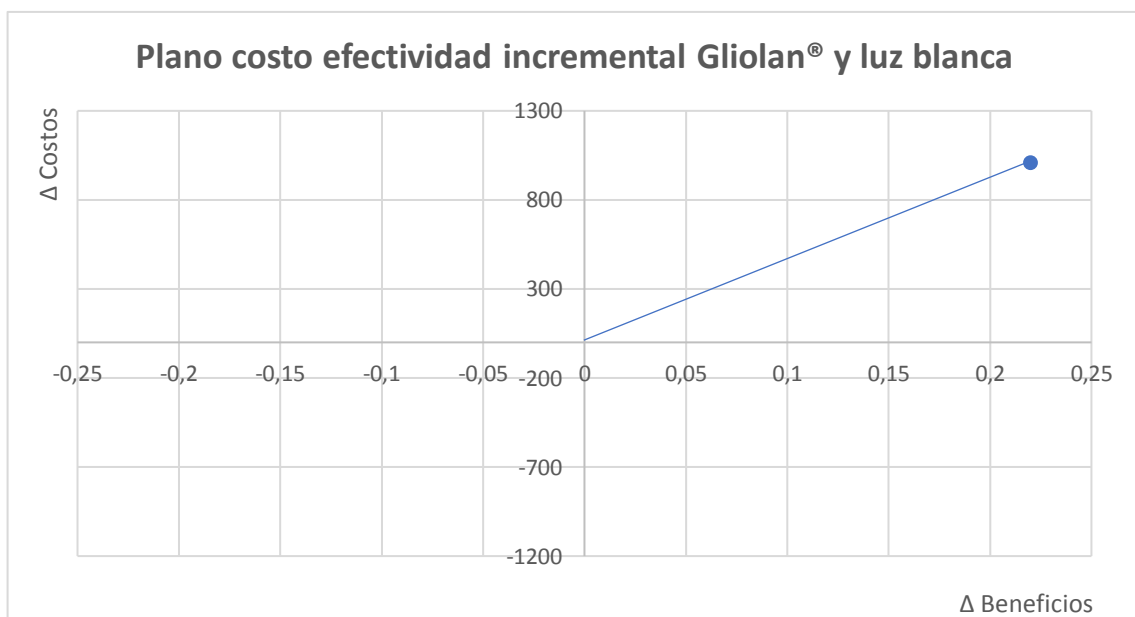


Figura 12. Plano costo efectividad incremental Gliolan® y cirugía convencional con luz blanca.

Este plano representa que la alternativa de usar Gliolan® respecto a la luz blanca (figura 12) es más efectiva pero más costosa, por lo que habría que evaluar si este aumento de la efectividad justifica el aumento del coste que conlleva.

A continuación, tras haber demostrado que la efectividad de la fórmula magistral de 5-ALA es similar a la de Gliolan® mediante una comparación indirecta con los resultados del estudio VISONA, se calcula la ratio coste-efectividad. En este caso, el coste de la dosis media de la fórmula magistral de 5-ALA es de 87,11€. Entonces el coste incremental necesario para conseguir una resección completa más es de $87,11 \times 4,5 = 392\text{€}$.

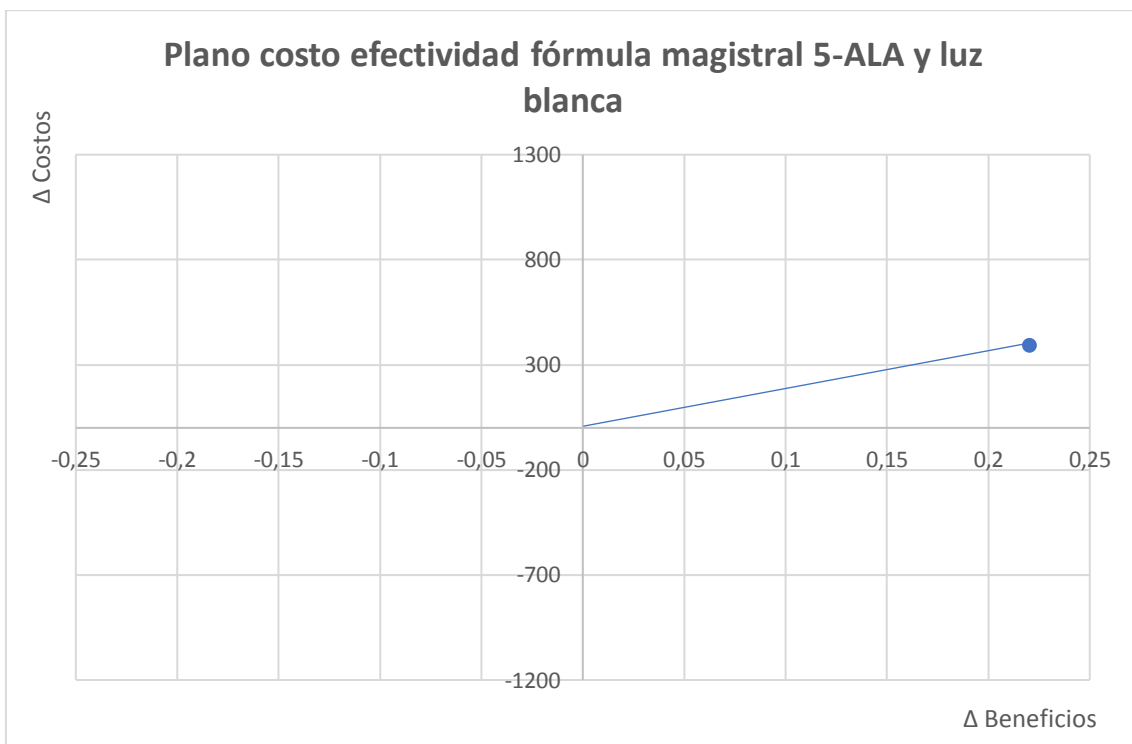


Figura 13. Plano costo efectividad fórmula magistral 5-ALA y cirugía convencional con luz blanca.

En el plano obtenido para la fórmula magistral (figura 13) se puede observar que la razón incremental de coste efectividad pertenece al mismo cuadrante, es decir, que la técnica usando la fórmula magistral de 5-ALA es más efectiva y cara que la cirugía convencional con luz blanca. Si se comparan ambos planos para Gliolan® y la fórmula magistral se puede comprobar que el coste que supone conseguir una respuesta adicional de eficacia usando la fórmula magistral es mucho menor, la recta tiene menos pendiente. Conseguir una respuesta adicional de eficacia más con la fórmula magistral de 5-ALA supone un ahorro de 4.158€.

6. Discusión

El objetivo de este trabajo es evaluar la eficacia y seguridad que presenta el empleo de la fórmula magistral del 5-ALA frente a su formulación comercial, Gliolan®, en la cirugía de tumores cerebrales, haciendo un seguimiento, tras la intervención, de sus síntomas, de las pruebas de imagen realizadas y del tipo de tratamiento postquirúrgico que hubiesen precisado. El resultado, medido en términos de resección completa obtenida tras la cirugía, por la prueba de imagen realizada tras la intervención, usando la fórmula magistral, fue del 73,1%. Éste se asemeja al del estudio VISIONA realizado en España (Díez Valle et al., 2014), en el que se estudió la eficacia del uso de Gliolan® en la cirugía comparándolo con otro grupo operado con luz blanca, consiguiendo una tasa de resección completa del 67,2% tras la operación.

En dicho estudio también se analiza la supervivencia libre de progresión a los 6 meses en los casos diagnosticados con glioblastoma, ya que la progresión de este difiere mucho de los demás tumores.

Debido a que el número de pacientes recogidos en este trabajo es pequeño y los datos de seguimiento de ellos tras su intervención no son comparables, se ha usado como variable principal de eficacia el criterio de Macdonald, que define el alcance de una respuesta completa cuando hay una completa desaparición del tumor en dos pruebas de imagen realizadas al menos con un mes de diferencia (Wen et al., 2019). De los 20 pacientes del estudio que fueron diagnosticados con glioblastoma, 14 de ellos

consiguieron una respuesta completa con la cirugía. Esto quiere decir que el 70% de los pacientes tiene buena respuesta y progresión tras la intervención con la fórmula magistral. En el estudio VISIONA se obtiene un 69,1% de supervivencia libre de progresión a los 6 meses (Díez Valle et al., 2014), lo que sugiere una eficacia similar entre ambos preparados de 5-ALA, fórmula magistral y medicamento comercial, a falta de un ensayo clínico comparativo directo.

Conseguir una resección completa se asocia con una mayor supervivencia. Debido al carácter infiltrante de este tipo de tumor en zonas elocuentes del cerebro, puede resultar complicada su extirpación completa. En aquellos casos donde las células cancerosas se hayan infiltrado en el tejido sano de alrededor, se prosigue la cirugía con tratamientos de radioterapia, como es el caso del 52,9% de los pacientes de este estudio con respuesta completa, y radioterapia junto con temozolomida en el 29,4% de los pacientes. En el artículo del estudio VISIONA se comenta el incremento en la supervivencia que aporta la administración de la temozolamida (27%) en el tratamiento postquirúrgico, que se suma a la supervivencia conseguida por el 5-ALA.

Analizando su seguridad, se describen varios síntomas en el seguimiento tras la intervención, muchos relacionados con lo que conlleva una neurocirugía, puesto que la localización del tumor puede estar en zonas implicadas en funciones motoras. Los síntomas descritos fueron en su mayoría neurológicos: parálisis, cefalea, disartria, agresividad, epilepsia. Los casos de disartria y parálisis recogidos fueron tratados con fisioterapia para recuperar su función normal. En la ficha técnica del medicamento se describen muchas alteraciones hematológicas y hepáticas como más frecuentes, pero que no han sido descritas en este trabajo. Si que se han descrito dos casos de hemianopsia, también recogidos en el estudio VISIONA.

Otro de los objetivos que persigue este trabajo es evaluar el impacto económico que supone la utilización de la fórmula magistral en vez del preparado comercial. Tras los cálculos realizados en los pacientes que componen el estudio se puede concluir que el empleo de la fórmula magistral es muy eficiente, suponiendo un ahorro para el

hospital de 36.388€. Este dato se complementa con el cálculo de la razón incremental de coste efectividad, donde se refleja claramente que el empleo de la fórmula magistral de 5-ALA consigue una resección completa adicional por mucho menor coste que Gliolan®.

7. Conclusiones

El 5-ALA es un adyuvante en la cirugía del glioma maligno; su uso sirve para guiar a los neurocirujanos a delimitar, de una manera más concreta, el margen de resección para así conseguir una mayor extirpación de este tumor tan agresivo y para el cual no existe otro tratamiento alternativo.

Con el conjunto de todos los datos obtenidos y comparados con los publicados en la bibliografía, se puede concluir que la fórmula magistral de 5-ALA elaborada en los laboratorios del servicio de Farmacia del HUVR es una buena alternativa frente al uso de Gliolan®, ya que se han demostrado sus similitudes en eficacia y seguridad, además del importante ahorro que supone el empleo del preparado magistral.

8. Bibliografía

- Agencia Europea del Medicamento. Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto: Gliolan [en línea]. [Consultado en febrero 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gliolan-epar-product-information_es.pdf.
- Agencia Europea del Medicamento. Anexo I. Ficha técnica o resumen de las características del producto: Temozolomida [en línea]. [Consultado en febrero 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/temodal-epar-product-information_es.pdf.
- Brain O, Management T. Manejo de los tumores cerebrales astrocíticos y oligodendrogiales 2017;28:392–400.
- Chisholm D, Evans DB. Economic evaluation in health: saving money or improving care? J Med Econ 2007:325–37.
- Clínica Universidad de Navarra. Diccionario médico. 2020. [en línea] [Consultado en marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/protoporfirina>.
- Cramer SW, Chen CC. Photodynamic Therapy for the Treatment of Glioblastoma. Front Surg 2020;6:1–11.
- Díez Valle R, Slof J, Galván J, Arza C, Romariz C, Vidal C, et al. Estudio observacional retrospectivo sobre la efectividad del ácido 5-aminolevulínico en la cirugía de los gliomas malignos en España (Estudio VISIONA). Neurologia 2014;29:131–8.
- Garfias Arjona S, Lara Almunia M, Ibáñez Domínguez JÁ, Delgado Sánchez O, Villalonga P, Villalonga-Planells R, et al. Comparison of commercial 5-aminolevulinic acid (Gliolan®) and the pharmacy-compounded solution fluorescence in glioblastoma. Acta Neurochir (Wien) 2019;161:1733–41.
- Grupo Español de Investigación en Neurooncología [en línea]. [Consultado en marzo 2020]. Disponible en: <https://www.geino.es/>
- Guía Clínica Fisterra. Tumores cerebrales [en línea]. [Consultado en marzo 2020]. Disponible en: <https://www--fisterra--com.us.debiblio.com/guias-clinicas/neoplasias-cerebrales/#26335>.

- Informe de evaluación de la Agencia Europea del Medicamento. Gliolan: EPAR-Scientific discussion. 2007:1-35.
- Liddelow S, Barres B. SnapShot: Astrocytes in Health and Disease. *Cell* 2015;162:1170-1170.e1.
- Megías M, Molist P, Pombal M. Atlas de histología vegetal y animal. *Tejidos Anim* 2019:1–13.
- Metro G, Bouche G, Jezdic S, Pentheroudakis G, Stupp R, Keilholz U, et al. Glioma: Guía para Pacientes. Información basada en las Directrices de Práctica Clínica ESMO 2016:35.
- Savtchouk I, Volterra A. Gliotransmission: Beyond black-and-white. *J Neurosci* 2018;38:14–25.
- Slof J, Díez Valle R, Galván J. Cost-effectiveness of 5-aminolevulinic acid-induced fluorescence in malignant glioma surgery. *Neurol (English Ed)* 2015;30:163–8.
- Wen PY, Loeffler JS, Eichler AF. Assessment of disease status and surveillance after treatment in patients with primary brain tumors 2019:1–10.
- Wesseling P, Capper D. WHO 2016 Classification of gliomas. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2018;44:139–50.