



FIGURA 55F.5

Resonancia magnética (RM) y angiografía por resonancia magnética (ARM) tridimensional realzada con contraste de una malformación arteriovenosa, tipo glomus, intramedular cervical.

A, La imagen sagital potenciada en T1 precontraste muestra una lesión intramedular hipointensa focal en C3. La médula no está dilatada. **B**, La imagen axial potenciada en T1 poscontraste confirma la localización intramedular de la lesión.

C, La imagen sagital rápida de espín eco potenciada en T2 muestra ausencia de flujo en serpentina posteriores a la médula cervical de C1 a C3. La ARM sagital (**D**) y coronal (**E**) muestra el nido intramedular que se comunica con una vena mediana posterior dilatada.

(De: Bowen, B. C. y Saraf-Lavi, E. 2005, «Magnetic resonance imaging and magnetic resonance angiography of spinal vascular lesions», en *Imaging of the Nervous System. Diagnostic and Therapeutic Applications*, vol. 2, eds. R. E. Latchaw, J. Kucharczyk y M. E. Moseley, Mosby, Philadelphia, págs. 1707-1722. Con permiso.)

HEMORRAGIA ESPINAL

La hemorragia subaracnoidea, intramedular, subdural y epidural puede afectar a la médula espinal y sus meninges. El inicio normalmente es súbito y doloroso, y habitualmente se relaciona con un traumatismo o con malformaciones vasculares.

Hemorragia subaracnoidea

La HS A espinal representa menos del 1 % de todas las HS A. La causa más común es un angioma medular, aunque sólo representa aproximadamente el 10% del total. Otras patologías asociadas incluyen la coartación de la aorta, la rotura de una arteria espinal, los aneurismas micóticos y de otro tipo de la arteria espinal, la poliarteritis nodosa, los tumores medulares, la punción lumbar, las discrasias sanguíneas y el tratamiento con trombolíticos y anticoagulantes.

La presentación clínica de la HSA espinal se caracteriza por un inicio súbito de dolor dorsal o lumbar intenso, localizado con frecuencia cerca del nivel de la hemorragia. En unos minutos, el dolor se hace difuso y se evidencian signos de irritación meníngea. Pueden existir múltiples radiculopatías y mielopatía. La cefalea, las neuropatías craneales y el descenso del nivel de consciencia se asocian a la difusión de la sangre por encima del agujero occipital. El LCR es sanguinolento, la presión intracraneal está elevada frecuentemente y puede existir papiledema.

El diagnóstico correcto requiere una firme sospecha clínica. La evaluación de la HSA espinal frecuentemente sigue a estudios radiológicos negativos de las estructuras intracraneales. La historia puede revelar el dolor dorsal o lumbar inicial intenso o el uso previo de anticoagulantes. La exploración física puede mostrar un soplo medular, angioma cutáneo, nivel sensorial, los estigmas de una colagenosis o signos indicativos de septicemia. Los estudios radiológicos se descri-



FIGURA 55F.6 Resonancia magnética (RM) y angiografía por resonancia magnética (ARM) tridimensional realizada con contraste de una fistula arteriovenosa de la duramadre derecha en D11. En el momento de realizar la RM, este hombre de 68 años de edad tenía una historia de 3 años de mielopatía progresiva. Sus síntomas empezaron aproximadamente 6 meses después de radioterapia y de la escisión quirúrgica de un carcinoma del vértice del pulmón derecho. Sus déficits neurológicos progresivos se atribuyeron inicialmente a la mielitis por irradiación de la médula torácica superior. Los síntomas mejoraron después de la obliteración quirúrgica de la fistula. **A**, La imagen rápida de espín eco potenciada en T2 muestra una médula hiperintensa de D6 a D10 y ausencias de flujo en serpentina, compatibles con dilatación de vasos intradurales, posteriores a la médula de D8 a D10. **B**, La imagen potenciada en T1 poscontraste muestra cuerpos vertebrales hiperintensos de D4 a D7, como se observa en **A**, y compatibles con cambios por la irradiación. Existe un realce parcheado en la médula de D6 a D10. **C**, La ARM (dirigida a la mitad posterior del conducto medular) muestra un vaso dilatado, tortuoso (*flecha*) que se extiende desde el foramen derecho de D11 hasta la superficie medular posterior, donde se observan numerosos vasos contorneados. El vaso derecho en D11 se corresponde con la vena espinal posterior que drena la médula. **D**, La angiografía por sustracción digital (catéter) (*proyección anteroposterior*) después de la inyección de la arteria intercostal posterior derecha D11 muestra una fistula en la región del foramen neural derecho con drenaje hacia el conducto a través de la vena medular (*flecha*). (De: Bowen, B. C. y Pattany, P. M. 1999, «Vascular anatomy and disorders of the lumbar spine and spinal cord», en *The Lumbar Spine*, ed. J. Ross, Magnetic Resonance Imaging Clinics of North America, W. B. Saunders, Philadelphia, págs. 555-571. Con permiso.)

ben en la sección de malformaciones vasculares medulares. El tratamiento se centra en la causa subyacente.

Hematomielia

La hemorragia espinal intramedular es con mayor frecuencia secundaria a un traumatismo. Puede producirse hematomielia después de un traumatismo directo en la columna vertebral o lesiones de hiperextensión de la columna cervical. La hematomielia espontánea está causada normalmente por la hemorragia de una malformación vascular medular, hemorragia en un tumor vertebral o en la *syrix*, diátesis hemorrágica, fármacos anticoagulantes o infarto venoso. La hemorragia tiende a alterar la sustancia gris medular más que la sustancia blanca. No se han identificado equivalentes intraespinales a la hemorragia hipertensiva intracerebral y la angiopatía amiloide. La hematomielia se presenta más habitualmente como una sección medular asociada al inicio súbito de dolor lumbar grave, con frecuencia radicular. Se desarrolla espasticidad por debajo del nivel de la lesión

y pueden producirse fasciculaciones, atrofia y arreflexia en los miotomos correspondientes a la lesión.

La RM es la mejor técnica de imagen para detectar la hemorragia intramedular. El tratamiento inicial es de apoyo. Si los déficits neurológicos son incompletos o progresivos pueden realizarse una laminectomía y drenaje del hematoma, seguidos de resección del tumor o de la malformación vascular.

Hemorragia espinal epidural y subdural

La hemorragia espinal epidural (HEE) se produce con mayor frecuencia que la hemorragia espinal subdural (HES). La HEE se observa más comúnmente en hombres y tiene una distribución bimodal, con picos durante la infancia y en la quinta y sexta décadas de la vida. Las lesiones cervicales son más comunes en la infancia, mientras que en adultos predominan las lesiones torácicas y lumbares. Las hemorragias pueden ser espontáneas pero con frecuencia aparecen después de un esfuerzo físico trivial o de un traumatismo. La HEE es una

complicación de la punción lumbar y de la anestesia epidural y es más probable en pacientes anticoagulados. Otras causas incluyen discrasia sanguínea, trombocitopenia, neoplasias y malformaciones vasculares. El embarazo también parece aumentar el riesgo de HEE.

La HES es más común en mujeres. Puede producirse a cualquier edad, pero tiende a predominar en la sexta década. La mayoría se producen en las regiones torácica y lumbar. Los factores desencadenantes asociados más habitualmente a la HES son las diátesis hemorrágicas, incluido el tratamiento anticoagulante, las discrasias sanguíneas y la trombocitopenia. Otros factores son el traumatismo, la punción lumbar, la malformación vascular y la cirugía espinal.

No puede distinguirse la presentación clínica entre HEE y HES. El síntoma inicial es un dolor dorsal o lumbar intenso al nivel de la hemorragia. En horas o días se desarrolla una mielopatía o síndrome de la cola de caballo con signos motores y sensitivos correspondientes al nivel de la lesión. El diagnóstico se sospechará en pacientes con trastornos de la coagulación que se han sometido a una punción lumbar reciente y presentan dolor lumbar o signos de disfunción medular o de las raíces. Los pacientes con un descenso plaquetario rápido o con menos de 20.000 plaquetas/jl tienen un riesgo especial de desarrollar HES o HEE con una punción lumbar y deben recibir una transfusión de plaquetas antes de la misma. Es importante realizar estudios de coagulación y un recuento plaquetario en la evaluación inicial. En la HES y HEE el LCR puede ser normal, xantocrómico o mostrar un aumento de proteínas.

La RM es la técnica de imagen de elección y define el hematoma y su localización en relación con la duramadre. Además, la RM con realce de gadolinio y la ARM pueden mostrar una malformación vascular subyacente. En pacientes que no toleran la RM o si no está disponible en la fase aguda de la enfermedad, la mielografía con TC es una alternativa. La mielografía revela un defecto de llenado o un bloqueo completo del flujo del material de contraste a nivel de la lesión. El aspecto mielográfico de la HEM y HES puede ser indistinguible.

Las hemorragias espinales epidurales y subdurales son urgencias quirúrgicas. El tratamiento quirúrgico se dirige a aliviar la presión local y reparar cualquier defecto subyacente. Debe realizarse una laminectomía con evacuación del coágulo lo más pronto posible. El pronóstico para la recuperación es mejor si los déficits preoperatorios no son graves; el momento de realizar la intervención parece menos importante (Borim et al, 2004).

Bibliografía

- Bórm W., Mohr K., Hassepass U., et al. 2004, Spinal hematoma unrelated to previous surgery. Analysis of 15 consecutive cases treated in a single institution with a 10-year period, *Spine*, vol. 29, pp. E555-E561
- Bowen, B. C., DePrima, S., Pattany, P. M., et al. 1996, MR angiography of normal intradural vessels of the thoracolumbar spine, *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 17, pp. 483-494
- Caragine, L. P., Halbach, V. V., Ng, P. P., & Dowd, C. F. 2002, Vascular myelopathies-vascular malformations of the spinal cord: presentation and endovascular surgical management, *Semin Neurol*, vol. 22, pp. 123-131
- Cheshire, W. P., Santos, C. C., Massey, E. W., & Howard, J. F. Jr. 1996, Spinal cord infarction: etiology and outcome, *Neurology*, vol. 47, pp. 321-330
- Duggal, N., & Lach, B. 2002, Selective vulnerability of the lumbosacral spinal cord after cardiac arrest and hypertension, *Stroke*, vol. 33, pp. 116-121
- Estrera, A. L., Miller, C. C., Huynh, T. T., et al. 2001, Neurologic outcome after thoracic and thoraco-abdominal aortic aneurysm repair, *Ann Thorac Surg*, vol. 72, pp. 1225-1231
- Ishizawa, K., Komori, T., Shimada, T., et al. 2005, Hemodynamic infarction of the spinal cord: involvement of the gray matter plus the border-zone between the central and peripheral arteries, *Spinal Cord*, vol. 43, pp. 306-310
- Luetmer, P. H., Lane, J. I., Gilbertson, J. R., et al. 2005, Preangiographic evaluation of spinal dural arteriovenous fistulas with elliptic centric contrast-enhanced MR Angiography and effect on radiation dose and volume of iodinated contrast material, *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 26, pp. 711-718
- Masson, C., Pruvo, J. P., Meder, J. F., et al. 2004, Spinal cord infarction: clinical and magnetic resonance imaging findings and short-term outcome, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 75, pp. 1431-1435
- Nedelchev, K., Lohrer, T. J., Stepper, F., et al. 2004, Long-term outcome of acute spinal cord ischemia syndrome, *Stroke*, vol. 35, pp. 560-565
- Rovira, A., Pedraza, S., Comabella, M., et al. 1998, Magnetic resonance imaging of acute infarction of the anterior spinal cord, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 64, pp. 279-281
- Saraf-Lavi E., Bowen, B. C., Quencer, R. M., et al. 2002, Detection of spinal dural arteriovenous fistula with MRI and contrast-enhanced MR angiography: Sensitivity, specificity, and prediction of vertebral level, *AJNR Am J Neuroradiol*, vol. 23, pp. 858-867

Se puede encontrar una lista de **lecturas recomendadas** para este capítulo en www.nicp.com.

C A P Í T U L O 55 ENFERMEDADES VASCULARES

DEL SISTEMA NERVIOSO

VASCULITIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

James W. Schmidley

Tipos de vasculitis del sistema nervioso central 1303

Vasculitis aislada del sistema nervioso central 1303

Hallazgos clínicos 1303

Patología de la vasculitis aislada del sistema nervioso central 1304

Hallazgos de laboratorio en la vasculitis aislada del sistema nervioso central 1304

Enfoque diagnóstico 1304

Tratamiento 1305

Vasculitis del sistema nervioso central asociadas a trastornos sistémicos 1305

Infección cutánea por herpes zóster 1305

Toxicomanía intravenosa 1305

Linfoma 1306

Amiloide 1306

Enfermedad del injerto contra el huésped 1306

La vasculitis aislada del sistema nervioso central (SNC) es infrecuente. Aunque pueden identificarse sólo uno o dos casos al año (incluso en grandes centros de referencia) la vasculitis del SNC aislada, no obstante, se incluye con frecuencia en el diagnóstico diferencial de enfermedades neurológicas poco claras (Berlit, 2004). El proceso de diagnosticar y tratar la vasculitis del SNC aislada con frecuencia pone a los neurólogos entre la espada y la pared. Carece de manifestaciones clínicas características y los resultados de las pruebas sistémicas de laboratorio, médicas y neurológicas son normales o inespecíficos. A falta de una biopsia cerebral, sólo una prueba puede ser útil, la angiografía (cerebral por cateterismo) pero incluso este procedimiento invasivo tiene una baja especificidad y sensibilidad como desventaja adicional. También es con demasiada frecuencia negativa en casos documentados patológicamente de la enfermedad. Los cambios angiográficos considerados «característicos» o incluso «clásicos» de vasculitis demuestran, con la misma frecuencia, ser consecuencia de procesos patológicos totalmente diferentes. La consecuencia de fallar el diagnóstico es la muerte del paciente; la consecuencia de retrasar el diagnóstico probablemente es una discapacidad grave. Los únicos tratamientos que parecen ser eficaces son también muy tóxicos y su administración sin un diagnóstico sólido previo debería ser motivo de inquietud.

TIPOS DE VASCULITIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Cuando la vasculitis está limitada clínica y anatomopatológicamente al SNC, se conoce como vasculitis *aislada* o *primaria* del SNC. Las primeras descripciones de este trastorno incluyeron el término *granu-*

lomatoso, pero esta característica histológica, aunque frecuente, no es necesaria para el diagnóstico. Este capítulo trata de la vasculitis aislada del SNC y las vasculitis del SNC asociadas a infecciones cutáneas por herpes zóster, toxicomanía, linfomas, angiopatía amiloide y enfermedad injerto contra huésped (EICH).

El SNC también puede verse afectado por vasculitis sistémicas diseminadas, normalmente poliarteritis nodosa o granulomatosis de Wegener. Estos trastornos (que se tratan en el Capítulo 53A) rara vez presentan manifestaciones aisladas del SNC. Aunque con frecuencia se propone la vasculitis como explicación de la disfunción del SNC en el lupus eritematoso sistémico, realmente es bastante infrecuente en esta enfermedad (Ramos-Casals et al, 2006).

VASCULITIS AISLADA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Hallazgos clínicos

El modo de presentación es agudo o subagudo. Aunque el cuadro clásico es una disfunción neurológica progresiva, acumulativa y multifocal, existen numerosas excepciones, que incluyen a los pacientes cuya presentación sugiere un tumor cerebral, meningitis crónica, enfermedad desmielinizante, encefalitis aguda, mielopatía, demencia simple y trastornos degenerativos. Aunque mencionada con frecuencia en el diagnóstico diferencial, especialmente en pacientes sin factores de riesgo, la vasculitis del SNC aislada raramente causa un AVC (Wisniewska et al, 2003). Cuando la vasculitis aislada del SNC se presenta como un ictus, normalmente es por una hemorragia intracerebral, que se produce aproximadamente en

el 15% de los pacientes en algún momento de la enfermedad. La enfermedad casi nunca causa infartos cerebrales o episodios isquémicos transitorios en ausencia de signos clínicos o de laboratorio de un trastorno inflamatorio diseminado del SNC, como una pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

La forma de presentación más común son los síntomas no focales como cefalea y confusión. Además de la confusión, el signo más habitual de presentación es la hemiparesia. También es frecuente hallar ataxia de los miembros o de la marcha, disfunción cortical focal con afasia y convulsiones. Prácticamente cada signo o síntoma neurológico se ha descrito al menos una vez (Schmidley, 2000). Aproximadamente el 15% de los pacientes presentan molestias visuales inespecíficas, aunque los trastornos de nervios motores oculares específicos, nervio óptico o campos visuales son mucho menos habituales. Generalmente no se observan síntomas sistémicos. Los casos plenamente desarrollados casi invariablemente muestran signos y síntomas de disfunción neurológica progresiva diseminada; sin embargo, algunos pacientes presentan una evolución parecida a la esclerosis múltiple con recaídas precoces y remisiones, o manifestaciones clínicas limitadas principalmente a una parte del sistema nervioso, como la médula espinal o el cerebelo.

Patología de la vasculitis aislada del sistema nervioso central

La inflamación vascular normalmente es de naturaleza granulomatosa crónica, con infiltración de monocitos e histiocitos, linfocitos y células plasmáticas en las paredes de arterias y venas pequeñas (200 µm), especialmente en las leptomeninges. Pueden afectarse vasos más grandes, pero nunca en un grado mayor al de los vasos más pequeños. Aunque presentes en muchos casos de autopsia, no es necesario detectar células gigantes para realizar el diagnóstico. No existe predilección por las bifurcaciones, como en la poliarteritis nodosa, aunque puede producirse necrosis fibrinoide; no se encuentran grandes cantidades de eosinófilos. Ocasionalmente se hallan focos pequeños de vasculitis clínicamente silentes en una o más vísceras, aunque por definición no producen signos de disfunción orgánica sintomáticos ni de laboratorio.

Se desconocen la causa y la patogénesis. Muchos síndromes vasculíticos son secundarios al depósito de inmunocomplejos, pero existen pocos datos que confirmen este mecanismo en las vasculitis aisladas del SNC. Las células infiltrantes son linfocitos T CD4⁺ en algunos casos con tipificación leucocitaria. No existen datos convincentes de infección por *Mycoplasma* u otros microorganismos en las vasculitis del SNC humano, aunque *Mycoplasma* produce vasculitis del SNC en animales. Una vasculitis cerebral *secundaria* complica con frecuencia una infección meningea aguda o crónica y puede causar un infarto o hemorragia cerebral en estos casos.

Hallazgos de laboratorio en la vasculitis aislada del sistema nervioso central

Las pruebas de laboratorio clínico general normalmente son irrelevantes. Algunos pacientes tienen un aumento de la velocidad de sedimentación, aunque normalmente no es del grado observado en la arteritis temporal. El laboratorio es útil sólo para descartar vasculitis sistémica, neoplasia, infección u otros diagnósticos alternativos. El electroencefalograma y la TC son inespecíficos (al igual que la RM), aunque habitualmente son anormales. Aunque en la bibliografía se ha recalcado lo contrario, el LCR estaba alterado (en cierta forma) en

casi todos los casos documentados con autopsia. Por desgracia, las alteraciones son totalmente inespecíficas, es decir, pleocitosis linfocítica leve y aumento de leve a moderado de proteínas. Ocasionalmente se encuentran bandas oligoclonales y un aumento del índice de inmunoglobulina G (IgG), además de concentraciones bajas de glucosa y recuento de leucocitos de varios centenares por µl. El mayor valor del examen del LCR al estudiar una sospecha de vasculitis del SNC es descartar infecciones, incluida la sífilis o la infiltración neoplásica de las meninges.

Aunque algunas publicaciones destacan el valor de la angiografía al hacer el diagnóstico, 1) la angiografía cerebral es completamente normal en muchos casos documentados anatomopatológicamente, y 2) los cambios arteriográficos de vasculitis, de observarse, no son específicos (Schmidley, 2000). Dada su escasa resolución espacial, es probable que la angiografía por RM tampoco sea útil.

Los hallazgos característicos de la vasculitis en la angiografía cerebral son los cambios segmentarios diseminados por el contorno y el calibre de los vasos. En ocasiones se observan pequeños aneurismas, normalmente en vasos mucho más pequeños que los que incluyen los aneurismas saculares congénitos, aunque no pueden distinguirse de los aneurismas que complican un mixoma auricular o una endocarditis infecciosa. Es poco frecuente encontrar oclusión de vasos grandes cerebrales.

En opinión del autor de este capítulo, muchos casos publicados de vasculitis del SNC diagnosticada angiográficamente, como la denominada variante benigna aislada, son una interpretación excesiva o deficitaria de cambios angiográficos inespecíficos, no confirmados por diagnóstico histológico. Hasta que no se establezcan los procesos patológicos subyacentes, es adecuado utilizar términos más circunspectos como *vasoconstricción cerebral reversible* o *angiopatía cerebral* (VCCR o síndrome de Call-Fleming). Este último es un síndrome mal definido que al final, con toda probabilidad, resultará inducido por diferentes estímulos (Singhal et al, 2001). El paciente característico con VCCR es una mujer de entre 20 y 50 años, con cefalea y déficits neurológicos focales de inicio agudo. A veces, la cefalea puede ser tan grave como para sugerir una hemorragia subaracnoidea. Por definición, se ven los cambios angiográficos «característicos» de una vasculitis, pero casi siempre mejoran, normalmente en un intervalo de tiempo incompatible con la resolución de la vasculitis. La mejoría con frecuencia se produce junto con la administración de prednisona, otros inmunosupresores, bloqueadores de los canales de calcio o magnesio, pero no pueden atribuirse con seguridad a ningún tratamiento, dado que se ha producido un grado idéntico de resolución en ausencia de un tratamiento específico. La biopsia cerebral ha sido negativa en los pocos casos en los que se ha realizado; el LCR, aunque no siempre normal, es probable que sea más normal que en la vasculitis real del SNC. Se ha involucrado a varios fármacos en la VCCR, sobre todo derivados del cornezuelo de centeno, otros antimigrañosos, simpaticomiméticos sin receta, cocaína y, más recientemente, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. El síndrome no es progresivo y rara vez reaparece. Se desconoce el tratamiento óptimo; con frecuencia, se administra una tanda corta de prednisona o bloqueadores de los canales de calcio. Es prudente interrumpir los fármacos involucrados.

ENFOQUE DIAGNÓSTICO

Debe hacerse una evaluación completa a todos los pacientes con sospecha de vasculitis del SNC para excluir una vasculitis sistémica.

Es más probable que una cuidadosa anamnesis y una exploración física, con atención a piel, ojos, testículos, senos paranasales y pulmones, aporten más información que los datos de laboratorio. En todos los casos se examinará el LCR para excluir infecciones y meningitis neoplásica. Se realizará una RM para excluir otros diagnósticos como metástasis cerebrales múltiples o infección, tumores primarios del SNC multicéntricos, hidrocefalia o enfermedades desmielinizantes. Otros procesos que remedan una vasculitis del SNC pueden incluir mixoma auricular, embolización de colesterol en el SNC, endocarditis infecciosa, síndrome de Sneddon, síndrome antifosfolípido, encefalitis, linfoma intravascular, sarcoiditis, granulomatosis linfomatoides, hipertensión maligna y eclampsia.

Debe realizarse una angiografía con catéter a los pacientes en quienes la enfermedad neurológica es compatible con una vasculitis aislada del SNC pero que no consigue diagnosticar por exploración física, pruebas ordinarias de laboratorio, estudios de imagen exhaustivos y análisis del LCR. Aunque inespecífica y presente en sólo una pequeña parte de los casos demostrados, la imagen angiográfica clásica puede confirmar el diagnóstico de una vasculitis del SNC, siempre que se hayan excluido otras patologías que pueden mostrar un aspecto idéntico.

En opinión del autor, si se considera el tratamiento con ciclofosfamida u otro inmunosupresor potente, entonces el diagnóstico debe confirmarse por biopsia. Si es posible, la biopsia se dirigirá a las lesiones visibles en la RM, y la muestra incluirá las leptomeninges. Si no se dispone de ninguna lesión para la biopsia, entonces se obtendrá una muestra del polo temporal o frontal no dominante, con la precaución de incluir las leptomeninges. Es preferible una muestra mayor obtenida en una biopsia abierta a una biopsia estereotáctica, pero nunca se ha comparado sistemáticamente el rendimiento de los dos métodos.

En varias series de pacientes estudiados con biopsia y angiografía cerebral, esta última ha resultado ser un predictor extremadamente malo de hallazgos patológicos (Alrawi et al, 1999; Chu et al, 1998; Kadkhodayan et al, 2004). Se encontró un cuadro característico de vasculitis del SNC, con estenosis multifocal y «asalcichado» de los perfiles lumbales con mayor frecuencia en pacientes con otros diagnósticos o biopsias negativas, que en los que tenían una vasculitis del SNC demostrada histológicamente. Igual de importante, las biopsias negativas a vasculitis con frecuencia dieron otro diagnóstico, con consecuencias terapéuticas totalmente diferentes. Los diagnósticos no vasculíticos más frecuentes fueron neoplásicos e infecciosos.

Tratamiento

El tratamiento de elección actual son dosis altas de prednisona más ciclofosfamida. Algunos pacientes se recuperan o se estabilizan sólo con corticosteroides, pero la mayoría progresan. Es difícil interpretar los resultados del tratamiento por: 1) la infrecuencia del trastorno, de forma que los centros no tienen números grandes de pacientes; 2) la dificultad para establecer claramente el diagnóstico, además de con la biopsia; 3) la inclusión de pacientes con la denominada forma benigna de vasculitis del SNC (cuya benignidad, no obstante, puede establecerse sólo retrospectivamente), y 4) la inclusión de pacientes con un diagnóstico basado sólo en la angiografía. Se han administrado con éxito inmunoglobulinas intravenosas ocasionalmente, pero en casos mal documentados. La experiencia con otros inmunosupresores es muy limitada; los buenos resultados descritos pueden reflejar simplemente un sesgo de la publicación.

VASCULITIS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL ASOCIADAS A TRASTORNOS SISTÉMICOS

Infección cutánea por herpes zóster

La vasculitis del SNC asociada a herpes zóster normalmente presenta un ictus hemisférico grave semanas o meses después de una infección de la división oftálmica ipsilateral en un paciente mayor (Gilden et al, 2002). La angiografía muestra estenosis segmentaria ipsilateral de las arterias cerebrales anterior y media proximales. Se encuentran signos de virus de la varicela zóster en los mismos segmentos de estos vasos, aunque histológicamente la necrosis es más destacada que la inflamación. Supuestamente, el virus alcanza los segmentos arteriales afectados a través de proyecciones intracraniales de la división oftálmica del nervio trigémino. Se desconoce la eficacia del aciclovir y los corticosteroides en este síndrome, aunque parece lógico utilizarlos. Se conoce y comprende menos un segundo tipo de vasculitis cerebral asociada al herpes zóster. Es una vasculitis de pequeños vasos, difusa, sin infección parenquimatosa, que puede seguir a erupciones de zóster no céfalicas y oftálmicas.

Toxicomanía intravenosa

La circunstancia habitual de la vasculitis del SNC asociada a toxicomanía intravenosa es una hemorragia subaracnoidea o intracerebral después de utilizar por vía intravenosa o incluso oral metanfetamina u otros simpaticomiméticos, como píldoras parecidas a las adelgazantes. No está claro si la «vasculitis» hallada en las angiografías de estos pacientes es un proceso inflamatorio real o una vasculopatía (similar a la VCCR) inducida por una reacción inusual al fármaco, hipertensión u otros factores. Cuando se examinan críticamente los casos, se evidencia que: 1) sólo se ha documentado anatomopatológicamente vasculitis en 1 caso; 2) la «vasculitis» a veces se ha producido después de usar el fármaco por primera vez, un hecho improbablemente mediado de forma inmunológica, y 3) la evolución normalmente es monofásica más que progresiva y multifocal, como se esperaría en una vasculitis real. Debido a que los pacientes toxicómanos (y los traficantes) suelen ser poco fiables, a veces es difícil estar seguro de qué drogas ilegales utilizaron realmente y en qué dosis, y es prácticamente imposible buscar sustancias inertes utilizadas como relleno, que no obstante podrían ser las causantes de los episodios clínicos. Se han documentado toxicológicamente un número relativamente pequeño de casos. En la mayoría de modelos experimentales los animales tratados crónicamente con fármacos simpaticomiméticos no desarrollan una vasculitis del SNC.

Muchos casos se recuperan con corticosteroides, aunque ello podría representar sólo la evolución natural del síndrome. Antes de considerar este diagnóstico en toxicómanos intravenosos también es importante excluir otras causas definitivamente tratables de ictus en esta población, la más importante de las cuales es la endocarditis bacteriana aguda y subaguda. Otras causas de embolización cerebral en toxicómanos incluyen émbolos de talco y aire, este último causado por la inyección inadvertida de aire en la arteria carótida común o interna al intentar pinchar la vena yugular interna. Los toxicómanos intravenosos tienen riesgo de presentar una poliarteritis nodosa asociada a hepatitis, que puede afectar al sistema nervioso periférico o central. En los cocaínómanos puede producirse una vasculitis cerebral bastante inespecífica, aunque no se observa vasculitis cerebral en la mayoría de pacientes con ictus asociados a cocaína (Aggarwal et al, 1996).

Linfoma

Los pacientes con linfoma sistémico, casi siempre enfermedad de Hodgkin, raras veces tienen también una vasculitis aislada del SNC, en ausencia de afectación parenquimatosa o meníngea por el linfoma (Rosen et al, 2000). Esta asociación, no observada en otras neoplasias malignas, lógicamente lleva a especular que la enfermedad de Hodgkin en cierta manera desencadena o provoca la vasculitis. En algunos pacientes, la vasculitis del SNC se ha desarrollado junto con o después de una infección diseminada por herpes zóster, confundiendo aún más el cuadro. En casos sin zóster, el trastorno del SNC mejora con la remisión de la enfermedad de Hodgkin por la quimioterapia o la radioterapia.

Amiloide

La vasculitis del SNC puede coexistir con amiloide vascular cerebral (Scolding et al, 2005). En muchos casos, el amiloide vascular es el mismo tipo que se acumula en las placas seniles y en los vasos de la enfermedad de Alzheimer. No está clara la relación, de existir, entre estos dos procesos habitualmente distintos. El amiloide depositado en cualquier lugar frecuentemente recuerda un grado limitado de respuesta de macrófagos-células gigantes, y también puede producir un infiltrado linfocítico escaso. Por tanto, la vasculitis podría representar un grado excesivo de respuesta inflamatoria al amiloide vascular. La vasculitis también podría producir depósitos amiloides. Las citocinas, como la interleucina 1, aumentan la producción de proteína precursora del amiloide por el endotelio, al menos *in vitro*.

Cuando se producen independientemente, el amiloide y la vasculitis afectan preferentemente a los vasos corticales y leptomeníngeos; el hecho de que los dos se encuentren juntos en aproximadamente la misma distribución hace difícil sacar conclusiones sobre cuál es la causa y cuál el efecto. En algunos casos se encuentran depósitos amiloides en las paredes de vasos no inflamados, lo que indica que no pueden ser consecuencia de la inflamación. Sin embargo, tampoco estos casos se han estudiado con cortes histológicos seriados.

La mayoría de pacientes presentan un cuadro clínico progresivo compatible con vasculitis y con alteración del líquido cefalorraquídeo. Aunque la angiopatía amiloide vascular sin vasculitis cerebral casi siempre presenta hemorragia intraparenquimatosa (v. Capítulo 56B), ello es cierto sólo en aproximadamente el 30% de los pacientes con vasculitis del SNC asociada a amiloide. En ausencia de un mejor

conocimiento de este trastorno, el tratamiento debe ser el mismo que el de la vasculitis aislada del SNC.

Enfermedad del injerto contra el huésped

La enfermedad del SNC de cualquier tipo, más que la infección, es infrecuente en la EICH, pero puede producirse una vasculitis del SNC en supervivientes de leucemia con una EICH crónica después de un trasplante alogénico de médula ósea (Ma et al, 2002). La infección es mucho más probable en estos pacientes y debe excluirse.

Bibliografía

-
- Aggarwal, S. K., Williams, V., Levine, S. R., et al. 1996, Cocaine-associated intracranial hemorrhage: absence of vasculitis in 14 cases, *Neurology*, vol. 46, pp. 1741-1743
- Alrawi, A. B., Trobe, J. D., Blaivas, M., et al. 1999, Brain biopsy in primary angiitis of the central nervous system, *Neurology*, vol. 53, pp. 858-860
- Berlit, P. 2004. Cerebral vasculitis, *Nervenarzt*, vol. 75, pp. 105-112
- Chu, C. T., Gray, L., Goldstein, L. B., et al. 1998, Diagnosis of intracranial vasculitis: a multi-disciplinary approach, *J Neuropathol Exp Neurol*, vol. 58, pp. 30-38
- Gilden, D. H., Lipton, H. L., Wolf, J. S., et al. 2002, Two patients with unusual forms of varicella-zoster virus vasculopathy, *N Engl J Med*, vol. 347, pp. 1500-1503
- Kadkhodayan, Y., Alreshaid, A., Moran, C. J., et al. 2004, Primary angiitis of the central nervous system at conventional angiography, *Radiology*, vol. 233, pp. 878-882
- Ma, M., Barnes, G., Pulliam, J., et al. 2002, CNS angiitis in graft vs. host disease, *Neurology*, vol. 59, pp. 1994-1997
- Ramos-Casals, M., Nardi, N., Lagrutta, M., et al. 2006, Vasculitis in systemic lupus erythematosus: prevalence and clinical characteristics in 670 patients, *Medicine*, vol. 85, pp. 95-104
- Rosen, C., DePalma, L., Morita, A. 2000, Primary angiitis of the central nervous system as a first presentation in Hodgkin's disease: case report and review of the literature, *Neurosurgery*, vol. 46, pp. 1504-1508
- Schmidley, J. W. 2000, *Central Nervous System Angiitis*. Butterworth-Heinemann, Boston
- Scolding, N. J., Joseph, F., Kirby, P. A., et al. 2005. A-beta-related angiitis: primary angiitis of the central nervous system associated with cerebral amyloid angiopathy, *Brain*, vol. 128, pp. 500-515
- Singhal, A. B., Koroshetz, W., Caplan, L. R. 2001, Cerebral vasoconstriction syndromes, in *Uncommon Causes of Stroke*, edited by J. Bogousslavsky, & L. R. Caplan, Cambridge University Press, Cambridge, U K, pp. 114-123
- Wisniewska, M., Devuyst, G., Lobrinus, A., et al. 2003, Vasculitis as a cause of first ever stroke, *Neurology*, vol. 60 suppl. 1, p. A1 37

CÁNCER Y SISTEMA
NERVIOSO*Tracy T. Batchelor*

La neurooncología es una especialidad médica interdisciplinaria en la que participan neurólogos, neuropatólogos, neurocirujanos, oncólogos y radiooncólogos. En Estados Unidos sigue aumentando anualmente el número de diagnósticos nuevos de tumores cerebrales primarios y en el año 2005 se diagnosticó a 43.800 pacientes. En el año 2000 en Estados Unidos 359.000 personas padecieron tumores cerebrales primarios (CBTRUS, 2005). Además, la prevalencia de complicaciones neurológicas por cáncer sistémico sigue aumentando a medida que crece el número de pacientes diagnosticados de cáncer y la supervivencia es más larga. Estas observaciones indican firmemente que los pacientes neurooncológicos serán una parte importante de las consultas de neurología general en el futuro. Por tanto, es necesario que los neurólogos tengan más información sobre las características clínicas básicas y el tratamiento de este grupo de trastornos.

La neurooncología es una disciplina académica en rápido crecimiento en Estados Unidos y en el extranjero. La mayoría de universidades y centros médicos docentes han desarrollado programas de neurooncología y en la mayoría de programas participan neurólogos como médicos primarios. Actualmente, un número creciente de estas instituciones ofrecen becas de formación clínica y de investigación en neurooncología. Ésta es la era de la terapéutica molecular en neurooncología; varios fármacos de ensayos clínicos se centran en vías específicas relacionadas con la señalización celular, la muerte celular, la angiogénesis y la invasión tumoral.

En este capítulo sobre cáncer y sistema nervioso se presenta una revisión completa de la neurooncología dirigida al neurólogo. Se divide en seis subcapítulos (de A a G) sobre los principales temas clínicos de este campo. Los primeros subcapítulos se centran en los tumores primarios del sistema nervioso; los dos últimos cubren los tumores metastásicos del sistema nervioso y los trastornos paraneoplásicos del sistema nervioso.

En el Capítulo 56A se habla de la creciente incidencia de tumores cerebrales primarios y de la difícil búsqueda de su causa. Se dispone de muy poca información sobre la etiología de los tumores cerebrales primarios. A pesar de la realización de varios estudios observacionales, no se identifican importantes factores de riesgo ambientales para

estos tumores. Sin embargo, los estudios de cohortes prospectivos en curso pueden ofrecer más conocimientos.

En el Capítulo 56B se revisa la clasificación, la patología y la genética molecular de los tumores cerebrales primarios. Se tienen cada vez más conocimientos de los mecanismos moleculares de infiltración, progresión y resistencia a la terapia de los tumores de este variado grupo de neoplasias. A partir del mejor conocimiento de la patología molecular de estos tumores, se están desarrollando clases totalmente nuevas de terapéutica dirigida, incluidos inhibidores de la angiogénesis, inhibidores de la tirosinasa de pequeña molécula y fármacos antiinvasión. Estas nuevas clases de fármacos antitumorales son la esperanza para que tratamientos efectivos para estos tumores empiecen a vislumbrarse.

En el Capítulo 56C se revisan los signos clínicos de los tumores cerebrales, además de algunas de sus complicaciones médicas y neurológicas comúnmente asociadas. Es fundamental que los médicos conozcan el riesgo significativo de tromboembolia venosa en esta población de pacientes, así como las opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de esta entidad. También es importante que los médicos que tratan las convulsiones y la epilepsia en estos pacientes conozcan el potencial de interacción de los antiepilépticos inductores del citocromo P450 con los antineoplásicos.

En los capítulos 56D y 56E se revisa el tratamiento multidisciplinario de los tumores del sistema nervioso en adultos y niños, respectivamente, incluidos los papeles potenciales de la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia para cada tipo de tumor.

Estos capítulos sobre tumores cerebrales primarios van seguidos de una revisión de la enfermedad metastásica del sistema nervioso en el Capítulo 56F y de los trastornos paraneoplásicos neurológicos en el Capítulo 56G.

Bibliografía

Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS). 2005, *Statistical Report: Primary Brain Tumors in the United States, 1998-2002*, CBTRUS, Hinsdale, IL.



Clasificación 1309

Epidemiología descriptiva 1309

Incidencia 1309

Mortalidad y factores pronósticos 1310

Sexo y raza 1310

Tendencias temporales 1310

Tendencias geográficas y estudios de migración 1311

Linfoma primario del sistema nervioso central 1311

Epidemiología analítica 1311

Diseños de estudio 1311

Retos metodológicos 1312

Estudios ocupacionales 1312

Radiación 1313

Traumatismo craneal 1314

Compuestos de N-nitroso 1314

Vitaminas 1315

Tabaco y alcohol 1315

Alergias 1315

Infecciones 1316

Síndromes genéticos 1316

Polimorfismos genéticos 1317

www.medilibros.com

Los tumores cerebrales primarios constituyen un grupo diverso de neoplasias originadas a partir de diferentes células del sistema nervioso central (SNC). El microscopio óptico se utiliza para clasificar estos tumores según el tipo predominante de células, y definir su grado de malignidad según la presencia o ausencia de unas características patológicas estándar. Los gliomas son los tumores cerebrales más frecuentes, y pueden originarse a partir de astrocitos (astrocitomas), oligodendrocitos (oligodendrogliomas) o ependimocitos (ependimomas). Los astrocitomas representan el 80% de todos los tumores malignos cerebrales. Sigue sin conocerse la etiología de los tumores cerebrales, a pesar de un gran número de estudios epidemiológicos. Este tipo de cáncer se asocia con un conjunto excepcional de retos para los diseños de los estudios observacionales (Tabla 56A.1). A pesar de su lento inicio, los estudios observacionales de los tumores cerebrales pueden aportar importantes claves sobre la patogenia de este cáncer.

TABLA 56A.1

Retos para los estudios epidemiológicos de los tumores cerebrales

Forma infrecuente de cáncer

Diversidad de tipos de los tumores cerebrales

Métodos de determinación cambiantes (clínicos, radiológicos, histológicos)

Fiabilidad variable en la evaluación de la exposición (deterioro cognitivo de los sujetos, exposiciones antiguas)

CLASIFICACIÓN

Los diferentes orígenes celulares de los tumores cerebrales han influido en la dificultad para conseguir un único sistema de clasificación ampliamente aceptado. Los intentos históricos de desarrollar un sistema de clasificación de los tumores cerebrales se remontan a 1830. La clasificación más extensamente aceptada de los tumores primarios del SNC es el sistema de la Organización Mundial de la Salud (OMS), desarrollado en 1979 y revisado posteriormente en 1993 y 2000 (Kleihues et al, 2000). En este sistema, el tipo más habitual de glioma, el astrocitoma, recibe diferentes grados de malignidad (I a IV) según la presencia o ausencia de criterios histopatológicos estándar. Los astrocitomas malignos (astrocitoma anaplásico [III/IV] y glioblastoma [IV/VI]) son los subtipos más frecuentes, y representan el 80% de todos los tumores malignos del cerebro. La subclasificación molecular de los tumores primarios específicos del SNC es una práctica de rutina, y puede predecir mejor el pronóstico en algunos casos. El Capítulo 56B contiene una explicación completa y la historia de la clasificación de los tumores cerebrales.

EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA

Incidencia

La fuente tradicional de datos descriptivos sobre tumores cerebrales ha sido el programa Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER), subvencionado por el National Cancer Institute. Este pro-

grama recoge datos sobre cáncer basados en la población de aproximadamente el 26% de la población de Estados Unidos (incluidos 9 registros estatales de cáncer) para calibrar las tendencias nacionales en la incidencia de cáncer y en la supervivencia (National Cancer Institute, 2006). Sin embargo, estos datos incluyen sólo tumores *malig-nos*. Por contraste, el Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS) incluye tumores cerebrales benignos y malignos. El CBTRUS, creado en 1992, es el registro nacional más amplio, basado en la población, de tumores cerebrales primarios, que recoge información de 14 registros estatales de cáncer (CBTRUS, 2005).

Las incidencias estimadas difieren según que se hayan incluido o excluido los tumores cerebrales benignos. La American Cancer Society calculó que se diagnosticaron aproximadamente 18.500 casos nuevos de tumores primarios malignos del SNC en Estados Unidos en 2005 (American Cancer Society, 2005). Durante el mismo año, CBTRUS (2005) calculó aproximadamente 43.800 nuevos casos de tumores primarios malignos y no malignos del SNC. La tasa de incidencia anual de neoplasia maligna cerebral en todas las razas desde 1998 hasta 2002 fue de 7,4 por 100.000 personas-año; se describe la misma tasa de incidencia (7,4 por 100.000 personas-año) para los tumores primarios no malignos del cerebro (CBTRUS, 2005).

Mortalidad y factores pronósticos

Aunque los tumores cerebrales representan sólo el 2% de todos los cánceres y son cinco veces menos frecuentes que el cáncer de mama o el de pulmón, constituyen una fracción desproporcionada de la morbilidad por cáncer. La tasa de supervivencia a los 5 años de los tumores cerebrales (33% entre 1995 y 2001) es la séptima más baja entre todos los tipos de cáncer (después de los tumores de páncreas, hígado, esófago, pulmón, estómago y mieloma múltiple, respectivamente) (Ries et al, 2006). Las tasas de supervivencia a los 5 años varían sustancialmente según los subtipos histológicos, desde el 29,4% para el astrocitoma anaplásico hasta el 3,3% para el glioblastoma (CBTRUS, 2005). Aproximadamente 12.820 muertes fueron atribuibles a tumores malignos del SNC en el año 2006 (American Cancer Society, 2006). Las tasas de mortalidad específicas de la edad por tumores cerebrales entre todas las razas muestran aumentos graduales con cada década hasta los 55 años de edad, después de la cual la tasa aumenta espectacularmente (Fig. 56A.1). Estas tendencias se observan cuando se clasifica por raza o sexo, aunque la raza blanca mostró una mayor mortalidad (3,6 por 100.000 personas) que la raza negra (2,0 por 100.000 personas) desde 1997 hasta 2001 (Ries et al, 2006). Por último, para todos los tumores cerebrales primarios, las tasas de supervivencia a los 5 años han aumentado del 22 al 33% en los últimos 30 años (American Cancer Society, 2006).

La edad joven y el menor grado patológico son factores pronósticos favorables de los tumores cerebrales primarios (CBTRUS, 2005). Los predictores menos significativos de pronóstico favorable incluyen la larga duración de los síntomas, la ausencia de cambios mentales en el momento del diagnóstico, la localización cerebelosa del tumor, un tamaño tumoral pequeño preoperatorio y la resección quirúrgica completa.

Sexo y raza

Existe un ligero predominio masculino en la incidencia de tumores cerebrales malignos (6,4 por 100.000 personas-año en los hombres frente a 4,6 por 100.000 personas-año en las mujeres) (Ries et al, 2006). Sin embargo, al evaluar juntos los tumores del SNC malignos

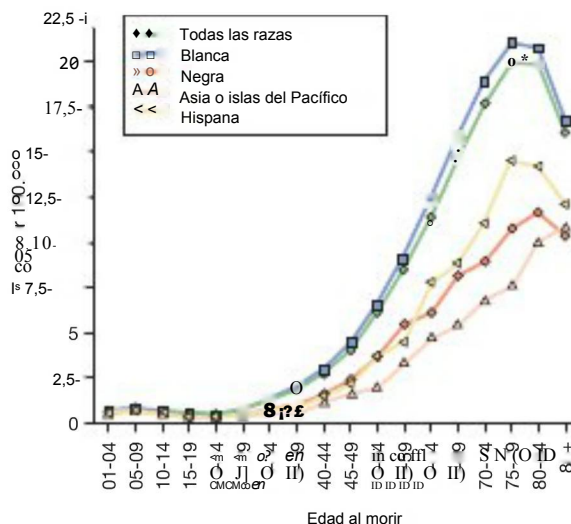
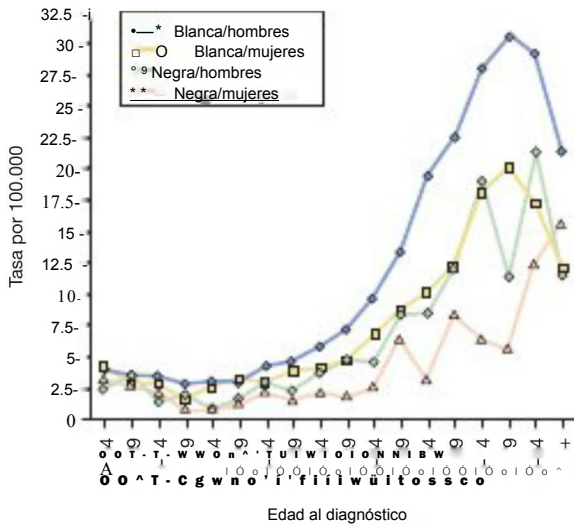


FIGURA 56A. 1 Tasas de mortalidad en Estados Unidos de neoplasias malignas del cerebro y del sistema nervioso de 1999-2003, por raza. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEERStat Database: Mortality-All COD, Public-Use With State, Total U.S. for Expanded Races/Hispanics (1990-2003), National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, publicado en abril de 2006. Datos de mortalidad subyacentes proporcionados por NCHS (www.cdc.gov/nchs).

y no malignos, la disparidad entre sexos es menos evidente (14,5 por 100.000 personas-año en los hombres frente a 11,5 por 100.000 personas-año en las mujeres; CBTRUS, 2005; Ries et al, 2006). Ello se explica parcialmente por el predominio de los meningiomas, un tumor cerebral no maligno, en las mujeres (5,1 por 100.000 personas-año) en comparación con los hombres (2,4 por 100.000 personas-año) (CBTRUS, 2005). La Figura 56A.2 compara las tasas de incidencia de tumores cerebrales malignos entre individuos de raza blanca y negra. Las personas de raza blanca tienen una mayor incidencia de tumores cerebrales malignos en comparación con los de raza negra en los dos sexos: los hombres blancos tienen una tasa de incidencia de 7,0 por 100.000 personas-año en comparación con los hombres negros (4,0 por 100.000 personas-año), mientras que las mujeres blancas tienen una incidencia anual de 5,0 por 100.000 personas-año frente a una tasa de incidencia anual de 2,8 por 100.000 personas-año entre las mujeres negras (Ries et al, 2006). Es difícil comparar otros grupos raciales de Estados Unidos debido al pequeño número de casos, si bien las tasas de incidencia de tumores cerebrales malignos entre asiático-americanos y americanos nativos son menores que las de blancos y negros.

Tendencias temporales

Varios estudios han documentado tasas de incidencia crecientes de tumores cerebrales en diversos países industrializados. Estos aumentos parecen confinados principalmente a la población adulta de mayor edad, sin diferencias claras de etnia, sexo o geográficas. Globalmente, las tasas de incidencia entre blancos en Estados Unidos



controles. Se genera una razón de posibilidades (OR) de enfermedad entre expuestos y no expuestos. Los estudios de casos y controles son muy útiles en el estudio de enfermedades infrecuentes (tumores cerebrales) o de las que tienen un largo período entre la exposición de interés y el desarrollo de la enfermedad. En un *estudio de cohortes*, los sujetos se seleccionan de la población, y durante el reclutamiento se determina la presencia o ausencia de una exposición particular, cuando los sujetos no tienen la enfermedad. Los participantes se controlan a lo largo del tiempo para averiguar el desarrollo del resultado/enfermedad de interés. Los estudios de cohortes son muy útiles cuando el resultado en estudio es habitual. Debido a que los tumores cerebrales son infrecuentes, se han realizado muy pocos estudios de cohortes de factores de riesgo de tumores cerebrales.

Retos metodológicos

Debido a que los tumores cerebrales son relativamente raros y heterogéneos, incluso los estudios de casos y controles con frecuencia disponen de un número pequeño de casos al examinar las asociaciones con los factores de riesgo. Con los años, el número de casos en los estudios de casos y controles ha aumentado gracias a las colaboraciones de los investigadores y la utilización de registros de cáncer. Hasta la fecha, en la literatura médica sólo hay algunos estudios de cohortes prospectivos con tumores cerebrales como resultado, pero con períodos de seguimiento más largos, un mayor número de estudios de cohortes prospectivos existentes al final tendrán un número suficiente de casos para examinar una amplia variedad de factores de riesgo.

Además del problema habitual del sesgo de selección del diseño de estudio de casos y controles, el sesgo de memoria puede ser una limitación especialmente importante en los estudios retrospectivos de casos y controles de esta población. Los individuos con tumores cerebrales con frecuencia tienen problemas cognitivos y del lenguaje y, por tanto, es difícil realizar una evaluación fiable de la exposición. Para estudiar este tema e incluir a pacientes que murieron de cáncer cerebral antes del reclutamiento en el estudio, algunos estudios de casos y controles han empleado sustitutos (p. ej., parientes más próximos) para obtener información sobre el paciente; por desgracia, este método no es exacto, porque los sustitutos con frecuencia aportan información equivocada sobre la exposición del paciente. Otro defecto de los estudios observacionales en esta población ha sido la tendencia de agrupar todos los tumores cerebrales en una entidad. Aunque ello puede identificar factores de riesgo comunes de todos los tumores cerebrales, potencialmente perderá exposiciones importantes de tipos histopatológicos específicos. Aunque hay excepciones, la mayoría de las exposiciones analizadas se caracterizan por pequeños efectos e incongruencias notables entre los estudios. A continuación, se revisan las principales categorías de exposición.

Estudios ocupacionales

Las cohortes de trabajadores con supuestas exposiciones comunes fueron el centro de interés de numerosos estudios ocupacionales. Muchos de estos estudios muestran tasas estandarizadas de incidencia y mortalidad utilizando las tasas previstas en la población general. El sesgo de detección es un riesgo en estos estudios, porque los adultos trabajadores con un seguro de enfermedad tienen más probabilidades de someterse a pruebas diagnósticas. Ello puede llevar a una mejor determinación de los tumores cerebrales en una cohorte de trabajadores en comparación con la población general. Entonces, puede producirse una sobrestimación de la asociación real.

En general, los datos sobre exposiciones ocupacionales y tumores cerebrales son incongruentes. La interpretación de muchos estudios se ha visto complicada por un pequeño número de casos, métodos imprecisos de evaluación de la exposición, confusión potencial y sesgo. La validez de los estudios con frecuencia se ve debilitada por la ausencia de medidas biológicas de exposición e identidades específicas de productos químicos, y la tendencia a agrupar todos los tumores cerebrales en una categoría. Sin embargo, no pueden excluirse los riesgos moderados en la mayoría de estas exposiciones ocupacionales.

Los estudios observacionales han hallado que los profesionales con trabajos no manuales tienen tasas más elevadas de tumores cerebrales (Carozza et al, 2000). Algunas de estas ocupaciones incluyen exposiciones a productos químicos de cualquier tipo, como investigadores de laboratorio y profesionales de la salud, lo que sugiere una posible verosimilitud biológica para una relación causal; alternatively, el sesgo de detección puede explicar el riesgo excesivo en los profesionales porque tienen más probabilidades de tener un seguro médico y buscar atención médica. Se describieron tasas más altas de tumores cerebrales entre profesionales en un estudio sueco donde la asistencia sanitaria es gratuita y universal, lo cual sugiere que el sesgo de detección puede no explicar completamente las observaciones.

Los electricistas han sido el tema de varios estudios ocupacionales de cohortes basados en las posibles exposiciones a campos electromagnéticos (CEM). Es muy desafiante medir la exposición al campo magnético, porque existe una gran variabilidad en la intensidad del campo, la frecuencia y los patrones temporales (Savitz, 1995). Los primeros estudios sobre este tema no median exactamente la exposición a CEM. Estudios recientes, que usan cálculos más precisos de la exposición total a CEM, mostraron un ligero aumento en el riesgo de tumores cerebrales entre trabajadores expuestos a CEM más elevados (Savitz y Loomis, 1995; Savitz et al, 2000), pero otros estudios no lo mostraron. En conjunto, los resultados no son lo bastante sólidos como para establecer la causa y, por desgracia, es improbable que las mejoras en la determinación de la medición superen a las actualmente existentes (Ahlbom et al, 2001).

Por lo menos 10 estudios ocupacionales de cohortes de trabajadores de refinerías de petróleo han descrito un riesgo aumentado de tumores cerebrales. Sin embargo, un grupo de trabajo de la International Agency for Research on Cancer concluyó que sólo uno de estos 10 estudios no presentaba limitaciones metodológicas o estadísticas significativas. Este único estudio describió un riesgo aumentado de tumores cerebrales sólo entre trabajadores de refinerías empleados en la industria durante poco tiempo, lo cual planteaba dudas sobre la validez de los resultados. En un reciente metaanálisis, las tasas de mortalidad por cáncer no se elevaron entre trabajadores de la industria del petróleo (Wong y Raabe, 2000). No se ha identificado ninguna exposición química específica como factor de riesgo en estos estudios, y el peso de los datos hasta ahora no establece que trabajar en esta industria sea un riesgo para desarrollar tumores cerebrales.

La agricultura como profesión y vivir en una granja se han asociado a un riesgo elevado de tumores cerebrales en varios estudios epidemiológicos (metaanálisis RR = 1,30, IC 95% = 1,09-1,56) (Khuder et al, 1998). Los agricultores están expuestos a varios productos químicos en forma de pesticidas, herbicidas y fungicidas. Igual que otros estudios ocupacionales, hay una limitación de los estudios en agricultores por el uso de la clasificación de los trabajos como representación de la exposición a productos químicos no específicos. Globalmente, no existen pruebas consistentes que indiquen que una exposición química sea responsable del riesgo aumentado aparente de tumores cerebrales en los agricultores.

También se ha observado un aumento del riesgo en los trabajadores de las industrias de cloruro de vinilo, petroquímica y caucho. Otros estudios han hallado un riesgo aumentado entre pilotos de aviación, bomberos, soldadores, fabricantes de vidrio, azulejos y cortadores de metal. Sin embargo, estos hallazgos han sido inconsistentes a lo largo del tiempo.

A pesar del gran número de estudios en varios ámbitos laborales, no se ha establecido el riesgo aumentado de desarrollar un tumor cerebral en función del estado laboral. Los estudios realizados hasta la fecha, caracterizados por defectos significativos del diseño, han dado resultados contradictorios.

Radiación

Se han finalizado estudios de radiaciones ionizantes y dos formas de radiación no ionizante (radiación de CEM y radiación por radiofrecuencia [RF]) respecto al riesgo de tumores primarios del cerebro. La exposición a las radiaciones ionizantes por radioterapia o entre supervivientes de una bomba atómica es una causa establecida de ciertos tipos de tumores cerebrales, especialmente meningiomas y tumores de la vaina nerviosa. La latencia entre la irradiación y el desarrollo de tumores cerebrales puede ser de sólo 5 años o de hasta varias décadas.

En un estudio de cohortes de 10.834 niños tratados con radiación craneal por tiña del cuero cabelludo en la década de 1950 (dosis de radiación media calculada: 1,5 Gy), se hallaron riesgos elevados de tumores de vaina nerviosa (RR = 18,8), meningiomas (RR = 9,5) y gliomas malignos (RR = 2,6). Existió una clara relación dosis-respuesta, de forma que los que recibieron una dosis calculada de 2,5 Gy tuvieron riesgos relativos próximos a 20 para todos los tumores cerebrales. Con otros 16 años de seguimiento, el riesgo relativo de meningioma siguió siendo alto (globalmente, RR = 4,63; IC 95% = 2,43-9,12) y se elevó independientemente de la edad a la exposición o del período de latencia (Sadetzki et al, 2005). En el mismo estudio, el mayor riesgo de glioma maligno se observó entre los niños que fueron expuestos cuando tenían menos de 5 años de edad (RR = 3,56; IC 95% = 0,96-9,91). Se ha descrito un aumento menos espectacular, aunque significativo, del riesgo de meningiomas y tumores de la vaina nerviosa en individuos tratados con dosis variables de radiación ionizante por hipertrofia del timo, hiperplasia de las amígdalas y adenoides y patologías tiroideas y nasofaríngeas. En un ensayo de sensibilidad mutágena, los linfocitos de sangre periférica de sujetos con glioma tendieron a producir mayor lesión cromosómica cuando fueron expuestos a radiación gamma. En este estudio, la sensibilidad mutágena de los linfocitos se asoció con un riesgo aumentado de glioma (OR = 2,09; IC 95% 1,43-3,06) (Bondy et al, 2001).

La exposición a la radiación por radiología diagnóstica es sustancialmente inferior a la debida a la radiación terapéutica; por consiguiente, no se ha establecido una asociación con los tumores cerebrales. Antes de la introducción de la película rápida en 1956, las exposiciones eran varios órdenes de magnitud más altas que las que se utilizan actualmente. Por tanto, a pesar de algunos informes de asociaciones positivas entre los rayos X diagnósticos y ciertos tumores cerebrales (principalmente, el meningioma), muchos de ellos incluían períodos de exposición cuando los niveles de radiación diagnóstica eran más altos. En un estudio reciente con información detallada sobre la historia dental, se observó un riesgo elevado de meningioma entre individuos con seis o más radiografías de series de toda la boca (OR = 2,06; IC 95% = 1,03-4,17), pero las asociaciones fueron más claras entre aquellos en los que se habían realizado radiografías dentales frecuentes en los años en que las dosis eran más elevadas (Longstreth, 2004).

En el mismo estudio, no se observaron asociaciones con radiografías periapicales, panorámicas o cefalométricas laterales. Para los gliomas, los estudios pasados y actuales no muestran con consistencia ningún aumento del riesgo por las radiografías dentales.

Numerosos estudios que examinaban la radiación de CEM de baja frecuencia por exposiciones no ocupacionales y el riesgo de cáncer cerebral han dado resultados diversos. Varias observaciones ponen en duda la posibilidad de que la exposición a CEM cause tumores cerebrales: no se ha establecido la verosimilitud biológica, los resultados de estudios posteriores son contradictorios, y el sesgo y la confusión estuvieron presentes en los estudios previos. Los estudios que utilizan una metodología más rigurosa, incluida la determinación directa interna de la radiación por CEM, han concluido que es improbable que la exposición a CEM aumente el riesgo de tumores cerebrales en adultos y niños (Ahlbom et al, 2001).

Las exposiciones a la radiación de RF incluyen principalmente microondas, radares y exposiciones ocupacionales (selladores, soldadores de plástico, radioaficionados, personal médico y trabajadores de telecomunicaciones). No se ha establecido la verosimilitud biológica de la radiación de RF como factor de riesgo de cáncer. Los datos disponibles limitados son ambiguos en cuanto al riesgo de cáncer.

Los teléfonos móviles son una fuente de exposición a RF, y han centrado la atención como posible factor de riesgo de tumores cerebrales. Supuestamente, se basa en la exposición de la cabeza del usuario a energía de RF. A pesar de la limitada verosimilitud biológica y los pocos datos en humanos, la cobertura en los medios de comunicación populares ha despertado el interés público y se han publicado en los medios de comunicación informes contradictorios de observaciones epidemiológicas. Varios estudios epidemiológicos se han centrado en este tema controvertido. Los resultados incongruentes observados en diferentes estudios pueden deberse a la variación en el diseño de los estudios, el sesgo del recuerdo (especialmente, respecto al lado de uso), el sesgo de la selección (p. ej., los controles tienden a tener más estudios y teléfonos propios) o el error de medición (p. ej., el uso del teléfono no se correlacionó bien con el uso real determinado según los registros telefónicos). En la mayoría de estudios no se ha descrito ninguna asociación entre el uso de teléfonos móviles y el riesgo de glioma o meningioma (Christensen et al, 2005; Inskip et al, 2001; Johansen et al, 2001; Lonn et al, Rothman et al, 1996). En un reciente estudio de casos y controles de neuromas del acústico, se observó un aumento del riesgo entre individuos que habían usado el móvil durante 10 años o más, en comparación con los que no lo usaban (OR = 1,8; IC 95% = 1,1-3,1) (Schoemaker et al, 2005). Sin embargo, no se halló esta asociación en otro estudio (Christensen et al, 2004). Juntos, los datos epidemiológicos no confirman la asociación causal entre teléfonos móviles y tumores cerebrales.

En resumen, los estudios biológicos y epidemiológicos han establecido la radiación ionizante como causa de tumores cerebrales en modelos animales y humanos. A niveles de radiación ionizante más bajos, los datos creíbles respaldan la producción de meningiomas y tumores de la vaina nerviosa, mientras que la confirmación de la etiología del tipo más frecuente de tumor cerebral primario, el glioma, es ambiguo. Aunque existe cierta confirmación por los estudios ocupacionales de cohortes de un riesgo aumentado de tumores cerebrales entre trabajadores de instalaciones eléctricas, supuestamente por REM, el peso de las pruebas no confirma que CEM/REM sean un factor etiológico importante. Varios estudios realizados en el pasado aportan pocos datos sobre una asociación entre el uso del teléfono móvil y el riesgo de tumor cerebral. A pesar de los datos que apoyan la radiación ionizante como causa de tumores cerebrales, esta expo-

sición es la causa de sólo una pequeña parte de los tumores cerebrales en Estados Unidos.

Traumatismo craneal

El traumatismo craneal se ha involucrado como factor de riesgo potencial para desarrollar tumores cerebrales. Los datos son más firmes para los meningiomas, y lo son menos para los gliomas (Wrensch et al, 2000). Los casos puntuales de tumores cerebrales aparecidos después de un traumatismo craneal se remontan a los artículos de Harvey Cushing en 1922. Cushing describió la presencia de una cicatriz en la cabeza o una depresión del cráneo en el 8% de los pacientes con meningioma. Los estudios experimentales también han involucrado el traumatismo físico como cocarcinógeno. En tres estudios de casos y controles se ha descrito un riesgo aumentado de meningiomas en las personas con antecedentes de traumatismo craneal repetitivo o grave (Preston-Martin et al, 1998). Los tumores cerebrales infantiles pueden ser más frecuentes en los primogénitos (mayor riesgo de traumatismo al nacer) y en los niños con antecedentes de traumatismo al nacer (p. ej., fórceps, parto prolongado y cesárea). Otros estudios no han confirmado un riesgo aumentado entre estos grupos.

Los estudios sobre traumatismo craneal y tumores cerebrales pueden confundirse con la radiación ionizante. Los individuos con antecedentes de traumatismo craneal tienen más probabilidades de haberse sometido a una exploración radiológica del cráneo. El sesgo de memoria es otro factor que complica la interpretación de los estudios de casos y controles sobre traumatismo craneal y riesgo de tumores cerebrales. Las personas con tumores cerebrales pueden tener más probabilidades de recordar episodios mayores y menores de lesión craneal que los controles. En un estudio que mostró una asociación positiva entre traumatismo craneal y riesgo de tumores cerebrales, la asociación no se halló cuando la definición del traumatismo craneal se limitó a los episodios que requirieron atención médica. En un estudio de cohortes con un seguimiento medio de 8 años, los individuos ingresados por traumatismo craneal no tuvieron un mayor riesgo de tumores cerebrales malignos y no malignos posteriores, después de eliminar el primer año de seguimiento; el sesgo de detección fue probablemente responsable de los riesgos más elevados observados en el primer año (Inskip et al, 1998). No se observaron asociaciones entre traumatismo craneal y tumores cerebrales en una cohorte similar, con un seguimiento medio de 10 años (Nygren et al, 2001).

El neurinoma del acústico (tumor de la vaina nerviosa del VIII par craneal/auditivo) se asoció con ruido acústico de 10 años de duración en un estudio de casos y controles (OR = 2,2; IC 95% 1,12-4,67). Una revisión enmascarada de las historias laborales fue la base de la exposición al ruido. En un estudio de una muestra mayor, se observó un riesgo elevado similar de neuroma acústico entre individuos que describieron una exposición a ruidos intensos de cualquier origen (OR = 1,55; IC 95% = 1,04-2,30) (Edwards et al, 2006). La asociación fue más clara entre individuos con exposición a ruidos intensos de máquinas, herramientas eléctricas o equipos de construcción (OR = 1,79; IC 95% = 1,11-2,89) o a música con sonido intenso (OR = 2,25; IC 95% = 1,20-4,23) (Edwards et al, 2006). Estudios experimentales de destrucción tisular seguida de la reparación de traumatismos acústicos dan soporte a la validez biológica de dicha asociación.

Compuestos de N-nitroso

Se ha encontrado en modelos animales que los compuestos de N-nitroso (NOC) son potentes carcinógenos. Incluyen las nitrosaminas.

que requieren la activación metabólica a una forma carcinógena, y las nitrosamidas, que no la requieren. Está bien establecido que las nitrosaminas pueden formarse endógenamente a partir de alimentos tratados con nitrito sódico, y que ciertos alimentos, como el beicon y la cerveza, contienen nitrosaminas preformadas (Lijinsky, 1999). Aunque los niveles preformados de nitrosaminas en la cerveza y los niveles de nitritos han disminuido sustancialmente desde 1980, las pequeñas cantidades de nitrosaminas en los alimentos son, no obstante, significativas por la posibilidad de que los seres humanos sean más sensibles a estos carcinógenos que los roedores de laboratorio (Lijinsky, 1999). Una hipótesis antigua en la epidemiología de los gliomas es que la exposición a NOC puede aumentar el riesgo. La exposición transplacentaria a etilnitrosourea, una nitrosamida, conduce a la formación de tumores cerebrales, incluidos los gliomas, en roedores y primates. La adición de vitamina C a la dieta impide la formación de tumores en este modelo. Las exposiciones humanas a NOC se dividen por igual entre fuentes exógenas y endógenas. Las nitrosaminas-tabaco (principalmente, humo lateral), cosméticos, interiores de automóvil y carnes curadas- son las fuentes exógenas (ambientales) establecidas de exposición a los NOC. Otras fuentes incluyen productos de goma (p. ej., chupetes, tetinas de biberones) y ciertos fármacos como antihistamínicos, diuréticos, hipoglucemiantes orales, antibióticos, tranquilizantes y narcóticos. La N-nitrodietanolamina, un carcinógeno en modelos animales, aparece principalmente como contaminante en productos cosméticos, jabones, champús y lociones de manos. Algunas fuentes ambientales pueden contener nitrosaminas y nitrosamidas. La formación endógena de NOC es un proceso complejo que se produce en el estómago. Este proceso depende de la presencia de precursores de NOC (es decir, nitratos y nitritos), pH gástrico, presencia de bacterias y otros parámetros fisiológicos.

Es difícil medir la exposición a NOC, dadas las diversas fuentes exógenas y endógenas. Por tanto, la clasificación errónea de la exposición es una limitación mayor en cualquier estudio sobre este tema. Sin embargo, debido a que las carnes procesadas y curadas son fuentes de precursores de los NOC y algunas nitrosaminas preformadas, el asesoramiento dietético puede ser un marcador sustituto útil de exposición a los NOC.

La confirmación epidemiológica de la exposición a los NOC como factor de riesgo de los tumores cerebrales deriva principalmente de estudios de tumores cerebrales pediátricos y dieta materna. Varios estudios han evaluado la asociación entre la dieta materna y el riesgo de tumores cerebrales infantiles (Dietrich et al, 2005). En un metaanálisis se determinó que la ingesta frecuente de carnes procesadas durante el embarazo se asoció con un riesgo elevado de tumores cerebrales infantiles (RR = 1,68; IC 95% = 1,30-2,17) (Huncharek et al, 2003). Sin embargo, los autores de este metaanálisis aconsejan no extraer conclusiones definitivas, debido a varias limitaciones del diseño de los estudios, como el sesgo del recuerdo y el sesgo de la selección.

Los estudios sobre exposiciones dietéticas a los NOC y el riesgo de gliomas en los adultos también son incongruentes. Otra complicación de los estudios de casos y controles en los adultos es una medición imprecisa de una dieta lejana. En cuatro grandes estudios de casos y controles (con más de 200 casos de gliomas) (Chen et al, 2002; Lee et al, 1997), dos mostraron un riesgo de glioma de 2 a 3 veces mayor entre consumidores altos de carne curada o beicon, en comparación con los de ingesta baja (Lee et al, 1997). Sin embargo, los riesgos excesivos se vieron sólo entre hombres y, en uno, los riesgos relativos fueron para una ingesta alta de carne curada en combinación con una ingesta baja de frutas y hortalizas (Lee et al, 1997). Se han descrito riesgos significativamente elevados de tumores cere-

brales por un alto consumo de beicon, carne y cerdo procesado en algunos estudios de casos y controles (p. ej., Blowers et al, 1997), pero no en otros (Hu et al, 1999; Kaplan et al, 1997). Un metaanálisis de nueve estudios observacionales describió un riesgo relativo de 1,48 (IC 95% = 1,20-1,83) de gliomas en los adultos entre individuos con una alta ingesta de carne curada (Huncharek et al, 2003).

Los estudios de casos y controles del riesgo de glioma y otras fuentes ambientales de NOC, como agua potable, tabaco y medicamentos, han dado resultados incongruentes, pero principalmente negativos. A pesar de la existencia de datos experimentales y observacionales de que la exposición a NOC puede aumentar el riesgo de glioma, esta hipótesis sigue estando poco fundada. Además del problema de la medición imprecisa de la exposición, todos estos estudios retrospectivos de casos y controles están sujetos al sesgo de memoria. El estado de la enfermedad influye en la magnitud y dirección de los errores en los datos del recuerdo dietético, poniendo en duda los resultados de muchos estudios retrospectivos. Los futuros resultados de grandes estudios de cohortes prospectivos con datos dietéticos detallados aportarán resultados más definitivos sobre esta hipótesis, porque el sesgo de recuerdo no les afecta.

Vitaminas

Las vitaminas C y E inhiben las reacciones de nitrosación in vivo, y la ingesta de estas vitaminas puede reducir la formación endógena de NOC en el estómago. Estudios epidemiológicos han demostrado que el consumo de vitamina C reduce el riesgo de cáncer gástrico (La Vecchia y Franceschi, 2000), un tumor para el que los NOC pueden ser un factor de riesgo (Neugut et al, 1996). Hasta ahora, en la mayoría de estudios epidemiológicos sobre tumores cerebrales la evaluación dietética era limitada, con pocas cuestiones para examinar la asociación entre la ingesta de vitaminas y los tumores cerebrales. Se han observado asociaciones inversas estadísticamente significativas con los suplementos de vitamina C en sólo algunos estudios con datos sobre la ingesta de vitamina C de fuentes o suplementos dietéticos. En otro estudio (Blowers et al, 1997), se observó un riesgo relativo de 0,2 por el uso de suplementos de vitamina C, pero la ingesta de vitamina C de los alimentos no se relacionó con el riesgo. La ingesta de vitamina C sola no se relacionó con el riesgo de glioma en otro estudio (Lee et al, 1997), pero combinada con la ingesta de alimentos curados, se observó una interacción, de forma que los hombres con ingesta alta de carne cruda y baja de alimentos ricos en vitamina C tuvieron un riesgo dos veces mayor en comparación con los que ingerían poca carne curada y muchos alimentos ricos en vitamina C. Los resultados fueron similares, pero más débiles entre las mujeres (Lee et al, 1997). De los seis estudios con datos sobre la ingesta de vitamina E, se observaron cuatro asociaciones inversas (Blowers et al, 1997; Hu et al, 1999; Lee et al, 1997), tres de ellas estadísticamente significativas (Blowers et al, 1997; Hu et al, 1999).

Igual que con la ingesta de vitaminas, los resultados sobre la ingesta de frutas y hortalizas han sido inconsistentes. Se observaron cuatro asociaciones inversas para la ingesta total de frutas y/o hortalizas (Chen et al, 2002; Hu et al, 1998, 1999), incluidos sólo en mujeres, pero no se ha observado ninguna asociación en otros estudios (p. ej., Kaplan et al, 1997).

Los resultados incongruentes en cuanto a la ingesta de frutas, hortalizas y vitaminas no son sorprendentes. Además de los problemas inherentes a los diseños de casos y controles, el diseño inicial de varios estudios no fue probar hipótesis dietéticas. Por consiguiente, estaban limitados en su capacidad para tener en cuenta exposiciones

dietéticas. Sólo dos estudios (Kaplan et al, 1997; Lee et al, 1997) incluyeron 60 o más alimentos para evaluar la dieta, y sólo un estudio (Blowers et al, 1997) disponía de información sobre la duración del uso de los suplementos de vitaminas, que sólo se observó en una prueba de tendencia. El cálculo de la ingesta de vitamina C y E de un grupo limitado de alimentos puede dar un error de medición, que generalmente desvía los cálculos del riesgo relativo hacia el nulo. Además, la mayoría de estudios sobre dieta y gliomas tienen un poder estadístico limitado, dificultando la extracción de conclusiones a partir de los resultados.

Tabaco y alcohol

La presencia de nitrosaminas en el humo del tabaco ha estimulado el interés por la exposición al tabaco como potencial factor de riesgo de tumores cerebrales. Varios estudios de casos y controles y cohortes han evaluado la relación entre el tabaquismo y el riesgo de glioma en adultos; pocos han descrito una asociación significativa con el tabaquismo. Globalmente, el Report on The Health Consequences of Smoking del Surgeon General de 2004 concluyó que «las pruebas no indican ninguna relación causal entre tabaquismo y cáncer cerebral en hombres y mujeres» (Department of Health and Human Services de Estados Unidos, 2004). Los resultados de estudios de tabaquismo materno (activo y pasivo) y el riesgo de tumores primarios de cerebro en la descendencia han sido inconsistentes, pero globalmente, los datos no confirman un aumento del riesgo de tumores cerebrales con el tabaquismo materno (Norman et al, 1996). En un gran estudio internacional de casos y controles (1.218 casos infantiles y 2.223 controles de la población), el riesgo de tumores primarios de cerebro infantiles no se asoció con el tabaquismo en los progenitores antes del embarazo, el tabaquismo materno o el tabaquismo pasivo durante el embarazo en casa o en el trabajo, o el tabaquismo pasivo del niño durante el primer año de vida (Filippini et al, 2002).

Debido a que la cerveza y los licores contienen nitrosaminas, se ha especulado si el consumo de bebidas alcohólicas podría aumentar el riesgo de tumores cerebrales. Sin embargo, no existe ninguna asociación consistente entre el consumo de diferentes tipos de bebidas alcohólicas y el riesgo de gliomas o meningiomas en la infancia (consumo materno) o la vida adulta.

Alergias

Ha aparecido un patrón consistente de estudios observacionales de una relación inversa entre las alergias, como asma o eccema, y el riesgo de glioma. Aunque esta asociación puede no tener una implicación directa clínica ni preventiva, puede arrojar luz sobre los mecanismos y el papel del sistema inmunitario en la patogenia de los tumores primarios cerebrales. Existen varios mecanismos posibles que podrían explicar el papel de las alergias. Aunque complejos, la mayoría de estos mecanismos se relaciona con la respuesta del sistema inmunitario y la tendencia en los individuos con alergias a presentar una respuesta de tipo 2 más intensa.

Varios estudios de casos y controles (Brenner et al, 2002; Cicuttini et al, 1997; Schlehofer et al, 1999; Wiemels et al, 2002) y un estudio de cohortes (Schwartzbaum et al, 2003) describieron asociaciones inversas entre la historia de alergias o trastornos inmunológicos inespecíficos y el riesgo de glioma. Los riesgos relativos de estos estudios han oscilado entre 0,5 y 0,7, sugiriendo que la reducción del riesgo puede ser importante. El mayor estudio realizado hasta la fecha (Schlehofer et al, 1999) comparó los antecedentes de alergia de