

COLABORACIÓN ESPECIAL

Recibido: 2 de marzo de 2021
Aceptado: 18 de mayo de 2021
Publicado: 20 de septiembre de 2021

FACTIBILIDAD DE UN PROGRAMA DE CRIBADO PARA LA DETECCIÓN DE MENINGIOMAS INTRACRANEALES

Pedro David Delgado-López (1) [ORCID: 0000-0002-9317-6958] y Jerónimo Javier González-Bernal (2) [ORCID: 0000-0002-7298-9060]

(1) Servicio de Neurocirugía. Hospital Universitario de Burgos. Burgos. España.

(2) Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

RESUMEN

Los meningiomas son neoplasias intracraneales de lento crecimiento, que afectan a del 2-3% de la población, y que potencialmente pueden provocar lesiones cerebrales irreversibles. La creciente disponibilidad de pruebas de neuroimagen permite la detección incidental y precoz de meningiomas asintomáticos de pequeño tamaño.

Dado que la morbilidad asociada al tratamiento de los meningiomas asintomáticos es marcadamente menor que la de los sintomáticos, se plantea la posibilidad de realizar una búsqueda activa de meningiomas en la población general.

En este trabajo exploramos las razones que podrían sustentar la puesta en marcha de un programa de cribado de meningiomas intracraneales y discutimos su factibilidad. Así mismo, analizamos cuestiones relativas a su aplicabilidad, coste-efectividad y problemas éticos. Un cribado dirigido a meningiomas identificaría secundariamente otros hallazgos incidentales (aneurismas, adenomas hipofisarios, etc.) que también podrían beneficiarse de un eventual seguimiento y/o tratamiento. Además, proponemos un protocolo general de cribado, basado en resonancia magnética, con cálculos preliminares específicos, y dirigido a un área sanitaria española.

Los meningiomas son lesiones prevalentes con un período presintomático muy largo en el que es factible su detección precoz. La resonancia magnética es un método de cribado sencillo, preciso, inocuo y sirve como test confirmatorio. Aunque un eventual programa de cribado de meningiomas podría estar bien sustentado desde el punto de vista clínico, y no parecen existir *a priori* impedimentos éticos, su coste-efectividad precisa confirmación en estudios futuros.

Palabras clave: Meningioma, Cribado, Factibilidad, Asintomático, Resonancia magnética.

ABSTRACT

Feasibility of a screening program for the detection of intracranial meningiomas

Meningioma is a common slow-growing intracranial neoplasm affecting 2-3% of the population, with the potential for irreversible brain damage. The widespread availability of modern neuroimaging allows early detection of small asymptomatic meningiomas. Given that morbidity and mortality rates associated to treatment of small asymptomatic meningiomas is remarkably lower than that of symptomatic, it can be hypothesized whether active search for meningiomas in the general population is warranted.

In this paper we explore the justifications and rationale of an eventual screening program for the detection of small asymptomatic meningiomas and discuss its feasibility. Cost-effectiveness, applicability, and ethical issues are also analyzed. Screening for meningiomas would secondarily identify other incidental findings (brain aneurysms, pituitary adenomas, and many others) that would also benefit from surveillance and/or treatment. A broad screening protocol, based on magnetic resonance, with specific calculations for a regional area in Spain, is also provided.

Meningiomas are prevalent lesions with a prolonged pre-symptomatic period in which early detection is possible. Magnetic resonance is simple, accurate, innocuous, and serves as screening and confirmatory test. Although screening for asymptomatic meningiomas seems to be clinically well-substantiated and no ethical issues *a priori* preclude its implementation, its cost-effectiveness needs to be further studied and confirmed.

Key words: Meningioma, Screening, Feasibility, Asymptomatic, Magnetic resonance.

INTRODUCCIÓN

Los meningiomas son neoplasias sólidas de origen mesenquimal que surgen de células de la membrana aracnoidea cerebral o espinal⁽¹⁾. La mayoría son histológicamente benignos, aunque con potencialidad de crecimiento variable e incluso capacidad de producir metástasis⁽²⁾. Son lesiones relativamente frecuentes en la población general, cuya prevalencia aumenta con la edad. Se estima que un 2-3% de los adultos mayores de 60 años son portadores de meningiomas^(3,4).

Dado su lento desarrollo a lo largo de meses y años, al momento del diagnóstico pueden alcanzar tamaños relativamente grandes ya que el sistema nervioso (cerebro y médula) es capaz de adaptarse al efecto compresivo del tumor, siempre que éste sea progresivo. Por ello, en general, los meningiomas se diagnostican cuando producen síntomas, como crisis epilépticas o defectos neurológicos. Dejados a su evolución natural sin tratamiento, al menos un 80% progresan en tamaño, y un porcentaje crecerá lo suficiente como para alterar las funciones neuro-cognitivas de forma irreversible y eventualmente producir la muerte^(3,5).

La disponibilidad actual de pruebas de neuroimagen (tomografía axial [TAC] y resonancia magnética [RM]) permite detectar estos tumores de forma precoz cuando todavía son de pequeño tamaño y no producen síntomas^(6,7). Esta detección temprana, muchas veces por casualidad, ocurre al realizar la prueba por otra razón no relacionada con el meningioma, como puede ser el estudio de mareos, cefaleas, o en el contexto de traumatismos. La detección de estas lesiones, denominadas incidentales, ayuda a conocer la historia natural de la enfermedad en su etapa pre-sintomática. Sin embargo, su hallazgo obliga a una toma de decisión por parte del facultativo, teniendo en cuenta el balance riesgo/beneficio de las diferentes opciones de tratamiento, incluido el no tratamiento.

Así mismo, saberse portador de una lesión potencialmente grave puede ser causa de estrés para el paciente⁽⁸⁾.

Existe amplio consenso en la literatura según el cual la morbimortalidad asociada al tratamiento de los meningiomas de pequeño tamaño (incidentales) en pacientes asintomáticos es marcadamente inferior a la de los meningiomas sintomáticos de mayor tamaño^(3,5,9). Por otro lado, la prueba diagnóstica empleada en su detección (RM) es rápida, inocua, muy precisa y puede repetirse fácilmente a lo largo del tiempo⁽¹⁰⁾.

Ante estas evidencias, surge la pregunta de si estaría justificado realizar una búsqueda activa (cribado) de meningiomas asintomáticos en la población general, o al menos en ciertas subpoblaciones, con la intención de minimizar la morbimortalidad asociada a un eventual tratamiento tardío de los mismos. Aunque se trata de una enfermedad oncológica mayoritariamente benigna (grado I), según la última clasificación de tumores cerebrales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽¹¹⁾, al menos un 15-20% de los casos son meningiomas atípicos (grado II) o anaplásicos (grado III), que asocian una alta tasa de recidiva local y mortalidad^(12,13). En este trabajo planteamos la justificación y factibilidad de realizar un programa de cribado poblacional de meningiomas, discutimos sus pros y contras, y proponemos un protocolo específico para nuestra área sanitaria de referencia.

REQUISITOS FORMALES RECOMENDADOS PARA EL CRIBADO POBLACIONAL

La Sociedad Española de Epidemiología y La Ponencia de Cribado Poblacional de la Dirección de Salud Pública del Ministerio de Sanidad español en su *Documento Marco* han definido los requisitos formales necesarios para la puesta en marcha de un programa organizado de cribado poblacional para la detección de

enfermedades oncológicas y no oncológicas^(14,15). Éstas se describen en la **tabla 1**.

Resumidamente, la enfermedad debe ser un problema de salud relevante y prevalente, con una historia natural bien conocida; el test de cribado debe ser sencillo, fiable, seguro y aplicable a la población diana; debe existir consenso respecto a la prueba de confirmación; y debe existir evidencia inequívoca de que las tasas de morbilidad y mortalidad asociadas al tratamiento en la fase presintomática son significativamente menores a las asociadas al tratamiento en fase sintomática⁽¹⁶⁾. La aplicabilidad del test de cribado está condicionada por diversos factores como son los financieros

(coste-efectividad), sociales (accesibilidad y aceptabilidad del test) y ético-legales^(16,17). Sin embargo, es necesario recordar que una interpretación inadecuada de ciertas características del test, como la sensibilidad, especificidad, valores predictivos, influencia de la prevalencia de la enfermedad y algunos sesgos específicos, pueden devenir en la realización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos nocivos, incrementar los costes sanitarios, y provocar efectos deletéreos sobre el estado global de salud de una población⁽¹⁸⁾. En la actualidad, instituciones internacionales como la *American Cancer Society* o la *European Cancer Society* proporcionan protocolos detallados y actualizados sobre los diferentes tipos de cribado oncológico^(19,20).

Tabla 1
Requisitos formales para la implantación de un programa de cribado oncológico^(14,15,16,17).

Característica	Descripción
Gravedad, características y carga de la enfermedad	La enfermedad a cribar debe ser un problema importante de salud por su incidencia, morbimortalidad y discapacidad asociada.
	La historia natural (evolución sin tratamiento) de la enfermedad es bien conocida, incluyendo su expresión fenotípica y sus variedades o subtipos.
	La enfermedad tiene criterios diagnósticos bien definidos que permiten su categorización en enfermedad/usencia de enfermedad.
	Existe un período pre-sintomático suficientemente largo como para que el cribado sea efectivo en al menos el 80% de los casos.
	No existe prevención primaria o no está implantada o no es eficaz.
Prueba diagnóstica de cribado	La prueba de cribado es simple, segura, válida, fiable y eficiente, con alta precisión (S y E), valores predictivos para la prevalencia e índice de concordancia kappa.
	Existe consenso sobre la prueba de confirmación diagnóstica si el cribado es positivo.
Efectividad de la intervención precoz	Existe consenso y evidencia científica sólida en que el tratamiento en la fase pre-sintomática mejora la mortalidad, morbilidad o calidad de vida, respecto al tratamiento en la fase sintomática.
	El tratamiento es aplicable y accesible a la población diana.
	La población diana que se beneficia del cribado está bien definida.
Factibilidad	Se trata de una intervención coste-efectiva en el contexto del sistema sanitario que lo soporta.
	No existen impedimentos sociales ni éticos.
	El resultado del programa de cribado es medible y evaluable.
	El cribado es factible dentro del Sistema Nacional de Salud en relación a la necesidad de recursos humanos, materiales, infraestructuras, costes, inversiones necesarias, etc.

Justificación de un programa de cribado de meningiomas:

– Concordancia con los requisitos formales: Como se detalla en la **tabla 2**, la historia natural de los meningiomas asintomáticos permiten su detección precoz mediante un programa de cribado organizado. Los meningiomas son lesiones frecuentes en la población, especialmente en los adultos mayores, con una prevalencia estimada entre 2-3%^(10,21). Estos porcentajes son comparables a los de otras neoplasias comunes como el cáncer colorrectal (con un riesgo acumulado a lo largo de la vida del 4,4%) o el cáncer de pulmón (6,7%)⁽²²⁾. Diversas series prospectivas indican que más del 80% de los meningiomas crecen de forma progresiva a lo largo de los primeros 5 años de seguimiento, y entre un 6-15% lo hacen de forma exponencial^(3,5,23,24). En general, los meningiomas cuyo diámetro es mayor de 3 cm son más propensos a producir defectos neurológicos permanentes respecto a los de menor tamaño⁽²⁵⁾. Por otra parte, el tiempo medio de duplicación del tumor frecuentemente supera los 10-15 años⁽³⁾, por lo que el período presintomático es suficientemente largo como para permitir el diagnóstico precoz⁽²⁶⁾. Aunque el crecimiento de cada meningioma no es a priori predecible, y varía de un paciente a otro, en promedio crecen a un ritmo de 0,3-0,5 cm³ por año^(3,27). La localización del tumor condiciona la aparición de síntomas a lo largo del tiempo. De hecho, los meningiomas que crecen adyacentes o que comprimen pares craneales, el tronco cerebral o los senos venosos cerebrales son más difíciles de extirpar y la morbilidad perioperatoria es indiscutiblemente mayor que en otras localizaciones⁽²⁸⁾. Sería este subgrupo de pacientes los que más se beneficiarían de una identificación y eventual tratamiento precoz del tumor.

La RM es actualmente la prueba de elección para el diagnóstico y seguimiento de todos los tipos de neoplasias intracraneales. Se trata de

un test inocuo dado que sólo emite ondas de radiofrecuencia y la exposición humana a campos magnéticos de hasta 10 Tesla se ha comprobado que no produce efectos biológicos relevantes⁽²⁹⁾ (un equipo habitual de RM produce un campo de 1,5-3 Tesla). Estudios recientes confirman que la acumulación de agentes de contraste basados en gadolinio como los que se usan en la RM no produce efectos deletéreos en pacientes con función renal normal⁽³⁰⁾, aunque ocasionalmente puede inducir reacciones alérgicas⁽³¹⁾. La mayor ventaja de la RM es su sensibilidad, prácticamente del 95-100% para lesiones de más de 1-2 mm de diámetro^(6,7,10,32). De hecho, no existe ninguna neoplasia intracraneal que pase desapercibida a la RM a partir del tamaño señalado. Además, el diagnóstico radiológico de los meningiomas es relativamente sencillo y bien estandarizado: masa intracraneal extra-axial con captación homogénea o heterogénea de contraste, dependiente de alguna base dural o de los ventrículos cerebrales. En ocasiones, pueden presentar otras características radiológicas como diferentes grados de calcificación, degeneración quística, señal de hiperintensidad en las secuencias T2, edema cerebral, o combinaciones de las anteriores⁽²⁴⁾. La rara aparición de falsos negativos (tumores menores de 1 mm) y falsos positivos (error diagnóstico) no sería un problema relevante pues todas las lesiones detectadas y sospechosas son seguidas en el tiempo y eventualmente biopsiadas/tratadas si se considera preciso. Para el caso de los meningiomas, la RM sirve a la vez como prueba de cribado y como test de confirmación, dado que su alta especificidad es comparable a su sensibilidad⁽¹⁰⁾.

Según el reciente estudio de Einhellig *et al*⁽³³⁾, la RM proporciona una sensibilidad y especificidad globales (para todos los tamaños tumorales) del 94% y 93%, respectivamente. En concreto, para tumores >0,5cc (equivalente a una esfera de 5 mm de radio), ambos parámetros son prácticamente del 100%.

Tabla 2
Características de un eventual cribado poblacional de meningiomas y su grado de concordancia con los requisitos formales de cribado.

Requisito	Descripción y aplicabilidad
Carga de la enfermedad y prevalencia	Los meningiomas tienen una incidencia de 1,2 por 100.000, aparecen en el 0.9%-1% de las RM cerebrales de la población general (es el hallazgo tumoral incidental más frecuente) y la prevalencia poblacional, según estudios de autopsia es del 2-3% (incidencia y prevalencia comparables a otras neoplasias comunes).
Historia natural	Sin tratamiento, un porcentaje no inferior al 80% crecen a lo largo de los primeros 5 años y pueden eventualmente dejar secuelas neurocognitivas permanentes o producir la muerte por hipertensión intracraneal. Al menos un 15-20% son meningiomas grado II o III de la OMS, que conllevan unas tasas de recidiva y morbilidad altas (>50% mortalidad en los grados III). El tiempo entre el diagnóstico precoz y el diagnóstico cuando produce síntomas es muy largo (años). El tiempo de duplicación medio de su tamaño está entre 15-18 años. La tasa media de crecimiento tumoral se estima entre 0.3-0.5 cm ³ /año. La inmensa mayoría no producen síntomas hasta que no alcanzan los 3-4 cm de diámetro máximo, según la localización intracraneal y su relación con estructuras neurovasculares adyacentes.
Prueba de cribado	La RM con contraste de gadolinio es segura (solo emite radiofrecuencia), completamente inocua (excepto por las posibles reacciones al contraste de gadolinio; no se han demostrado complicaciones derivadas de exponerse a campos magnéticos de 1-3 Tesla), y fácilmente repetible (disponibilidad en muchos hospitales secundarios y en prácticamente todos los hospitales terciarios). Sensibilidad del 100% para lesiones de >2 mm de diámetro, y especificidad >90%. Falsos negativos raros e irrelevantes. Los escasos falsos positivos (diagnóstico erróneo) no generan problemas dado que todos son seguidos el en tiempo y eventualmente biopsiados o tratados si es preciso. Máxima concordancia inter-radiólogo: escasas dudas diagnósticas. Muy pocas contraindicaciones (marcapasos, desfibriladores implantables, etc.).
Prueba de confirmación	La propia RM de cribado sirve como prueba de confirmación por lo que no es preciso realizar otras pruebas ni repetir la RM.
Efectividad de la intervención precoz	La morbilidad y mortalidad asociada al tratamiento quirúrgico o radioterápico son mucho menores (prácticamente nula) en los meningiomas de pequeño tamaño y asintomáticos. En tumores sintomáticos es esperable un >30% de complicaciones médicas durante el ingreso, al menos un 30-35% de persistencia de déficit neurológico post-tratamiento y una mortalidad asociada a la cirugía no inferior al 4%.
Aplicabilidad del cribado	La aceptación del test por la población es presumiblemente alta debido a su simplicidad y seguridad, en comparación con otras más invasivas como la colonoscopia. La RM identificaría secundariamente otras lesiones incidentales también susceptibles de vigilancia y/o tratamiento.
Coste-efectividad	No existen estudios de coste-efectividad en este contexto. Se precisan cálculos y estimaciones. El tipo de financiación sanitaria es un condicionante a tener en cuenta en la implementación del programa.
Cuestiones ético-legales	La confidencialidad de la información médica es clave y, a día de hoy, está salvaguardada por el sistema nacional de salud. A priori no existen impedimentos éticos potenciales que contraindiquen el cribado.
Factibilidad en el medio	Los procesos radiológicos y clínicos necesarios ya existen y funcionan de forma rutinaria. El manejo de los nuevos meningiomas incidentales es factible dentro del esquema de trabajo actual de las consultas externas de Neurología y Neurocirugía.

Las diferentes secuencias de RM disponibles son capaces de predecir el grado histológico del meningioma con elevada precisión⁽³⁴⁾. Por supuesto, la confirmación diagnóstica absoluta sólo se obtiene mediante el estudio histopatológico de una muestra de biopsia.

En general, se indica extirpación quirúrgica de aquellos meningiomas con un diámetro mayor de 3-4 cm, aquellos con crecimiento significativo (definido como mayor del 8-15% respecto al volumen inicial), o aquellos que desarrollan síntomas neurológicos (crisis epilépticas o defectos neurológicos focales)^(24,35,36). También es práctica común ofrecer cirugía a aquellos pacientes con tumores pequeños pero que crecen significativamente en la proximidad de senos venosos, tronco o pares craneales⁽²⁸⁾. La literatura moderna proporciona evidencia sólida respecto a la superioridad, en términos de morbilidad, del tratamiento de los meningiomas asintomáticos respecto a los sintomáticos, tanto para la cirugía como para la radioterapia^(3,5,9,12,24,26,27). En general, cuanto menor es el meningioma más sencilla es su extirpación. En promedio, los meningiomas sintomáticos son 7-10 veces mayores que los asintomáticos en el momento del diagnóstico^(9,27). Según las series largas de pacientes con meningiomas, la cirugía de las lesiones sintomáticas provoca alrededor de un 20-30% de complicaciones (incluyendo defectos neurológicos persistentes y hematomas postoperatorios) y no menos de un 4% de mortalidad^(37,38,39). Por el contrario, las tasas de morbilidad asociadas al tratamiento quirúrgico de los meningiomas asintomáticos son muy inferiores⁽³⁾, excepto quizá en el subgrupo de pacientes con meningiomas grandes de convexidad o de la hoz cerebral⁽⁹⁾.

Como muestra la **figura 1**, la mayoría de los meningiomas están incluidos en la subpoblación de lesiones de pequeño-mediano tamaño comprendida entre los umbrales de detección y

sintomático, y que serían objeto ideal del programa de cribado propuesto.

– **Detección inintencionada de otros hallazgos intracraneales:** Existe una amplia variedad de incidentalomas (otros hallazgos incidentales) que secundariamente serían detectados por un programa de cribado dirigido a los meningiomas^(6,7,40). Entre ellos destacan lesiones también prevalentes como los aneurismas cerebrales, adenomas hipofisarios, neurinomas vestibulares, malformaciones arteriovenosas, quistes aracnoideos, hiperintensidades de sustancia blanca, infartos cerebrales silentes, gliomas y muchos otros. Es importante reseñar que muchas de las enfermedades mencionadas también precisan seguimiento y/o tratamiento (**figura 2**). Otras, sin embargo, no se beneficiarían de su detección precoz por ser o irrelevantes o incurables. Muchos pacientes se beneficiarían secundariamente del hallazgo de estos otros incidentalomas para, por ejemplo, modificar factores de riesgo cerebrovascular en el caso de encontrar infartos cerebrales silentes, o realizar chequeos visuales y endocrinológicos periódicos en el caso de hallar un adenoma de hipófisis. Aunque el caso del cribado de aneurismas cerebrales se ha analizado y discutido previamente⁽⁴¹⁾, no existen publicaciones relativas a la posibilidad de implementar cribados para otros hallazgos intracraneales.

Factibilidad de un programa de cribado de meningiomas: En la **tabla 3** se muestra una descripción resumida de las potenciales ventajas y desventajas de un eventual programa de cribado para la detección de meningiomas en la población.

– **Definición de población diana, periodicidad y sesgos:** Los meningiomas rara vez aparecen en niños y el pico de incidencia se encuentra en torno a la 5ª y 6ª décadas de la vida^(42,43). Dado que el período presintomático abarca al menos 5-10 años o más, una población diana

Figura 1
Esquema de la población de meningiomas y del subgrupo de meningiomas asintomáticos no diagnosticados susceptibles de detección precoz mediante cribado.

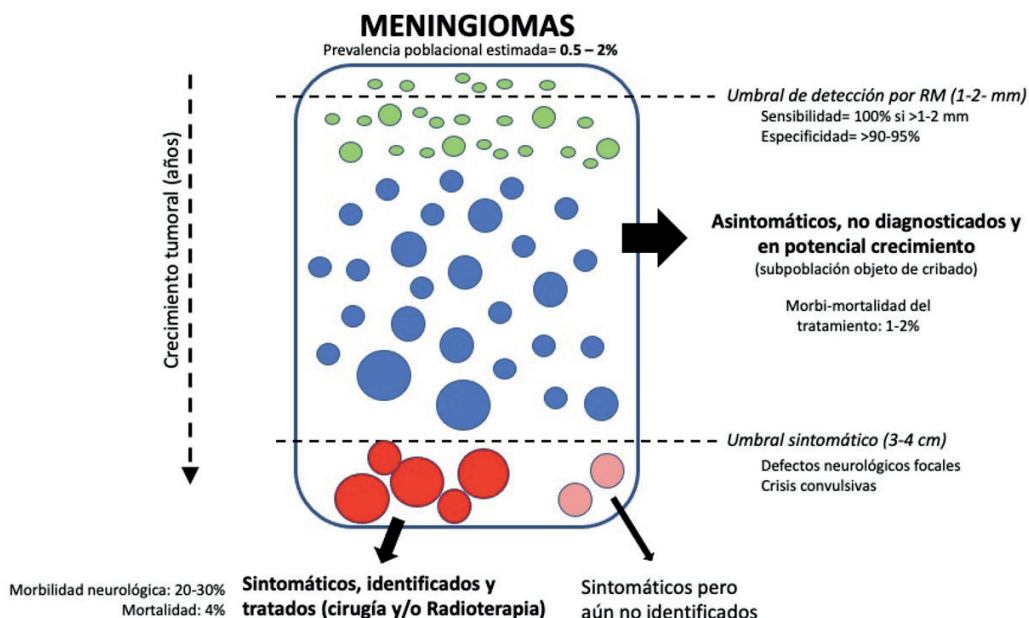


Figura 2
Se describen cinco tipos de hallazgos incidentales intracraneales, de los cuales sólo tres se beneficiarían teóricamente de la detección precoz y eventual seguimiento y/o tratamiento. Se enumeran algunos de ellos en cada clase.

Hallazgo incidental irrelevante	Precisa seguimiento clínico y radiológico	Puede precisar tratamiento	Precisa tratamiento en la mayoría de los casos	Incurable o historia natural poco modificable
<i>Megacisterna magna</i> <i>Cavum septum</i>	- Quiste aracnoideo - Malformación de Chiari	Meningioma - Aneurisma - Malformación Chiari. - Hidrocefalia crónica	- Macroadenoma hipofisario - Neurinoma vestibular - Glioma	- Glioblastoma - Metástasis
No precisa seguimiento	Podría beneficiarse del cribado dependiendo de su historia natural			El cribado no es beneficioso

Tabla 3
Descripción de las potenciales ventajas e inconvenientes del cribado de meningiomas en la población.

Ventajas	Inconvenientes
Mejora el conocimiento de la historia natural de la enfermedad al seguir a muchos pacientes durante mucho tiempo.	Puede detectar enfermedades malignas o incurables en las que el diagnóstico precoz no sea relevante.
La mayoría de los meningiomas son curables con cirugía cuando no invaden estructuras vasculo-nerviosas cerebrales por crecimiento excesivo.	Potencial fuente de estrés psicológico relacionado con la realización periódica de pruebas diagnósticas o por saberse conocedor de portar un meningioma.
El tratamiento precoz (meningiomas pequeños y asintomáticos) disminuye marcadamente la morbilidad y mortalidad quirúrgicas.	Posibilidad de sobre-tratamiento en casos de conflicto de interés. Aumento de carga de trabajo para el sistema sanitario.
Identifica secundariamente otras lesiones cerebrales benignas potencialmente mortales (aneurismas, malformaciones arteriovenosas, adenomas hipofisarios, neurinomas vestibulares, quistes aracnoideos, infartos cerebrales, microhemorragias, etc.)	Potencial mal uso de información médica confidencial. Posible discriminación ocupacional.
Medida que se enmarca en la medicina preventiva clínica: ayuda a mejorar el estado global de salud de la población	Posible baja aceptación por parte de subpoblaciones ya altamente medicalizadas.

razonable sería todos los adultos mayores de 30 ó 35 años de ambos sexos. En los mayores de 75 años el crecimiento medio de los meningiomas se ralentiza debido a la frecuente calcificación de los mismos⁽⁴⁴⁾. Por tanto, un rango de edad para el cribado de 35-75 años parece razonable. Según los tiempos de duplicación conocidos, aquellos con RM negativa no precisarían repetir el test hasta al menos 7-10 años después. La preponderancia femenina es de 2-3:1 para los meningiomas grado I de la OMS, aunque menos marcada para los atípicos (grado II)⁽⁴⁵⁾.

El cribado oncológico puede afectarse de tres tipos de sesgos. El denominado sesgo *lead-time* (período de tiempo entre la detección por el cribado y cuando se habría identificado por provocar síntomas) es común para enfermedades

incurables o malignas, en las que el *screening* puede simplemente aumentar el tiempo de enfermedad, pero no el tiempo de supervivencia. Sin embargo, en el caso de los meningiomas, durante este largo período es factible realizar una detección y tratamiento eficaces (incluso curativo), por lo que este sesgo no se plantea. En segundo lugar, puede ocurrir un sesgo tipo *length-time*, que aparece cuando la proporción entre lesiones de crecimiento lento y rápido detectadas por el cribado es mayor que la proporción encontrada mediante el tratamiento convencional, haciendo parecer que el cribado es muy eficaz descubriendo lesiones. Esto ocurre porque las lesiones de crecimiento lento son más fácilmente identificables por el cribado y conllevan un pronóstico inherentemente mejor que las que aparecen con síntomas. Sin embargo, un cribado

de meningiomas identificaría prácticamente todas las lesiones independientemente de su potencial de crecimiento. Al final, la necesidad de tratamiento y el pronóstico dependen del comportamiento biológico (tasa de crecimiento, aparición de síntomas, aspecto radiológico) a lo largo del seguimiento. Finalmente, el sesgo de cumplimiento (*compliance*) ocurre la subpoblación con un mejor estado de salud está más dispuesta a participar en el cribado que el resto. Así, estos pacientes tienen en promedio mejor pronóstico que la población general para casi cualquier enfermedad. Sin embargo, en el caso de los meningiomas, no existen factores de riesgo ni estilos de vida modificables (salvo la improbable exposición a radiación ionizante) y están ampliamente distribuidos en la población general, asumiendo la conocida sobrerrepresentación entre las mujeres.

– Aplicabilidad del programa de cribado: La puesta en marcha de un programa de cribado de meningiomas no precisa crear nuevos métodos de detección, evaluación o seguimiento. El sistema sanitario actual ya se hace cargo de los meningiomas incidentales a medida que se diagnostican. La concordancia diagnóstica inter-radiólogo es prácticamente absoluta dado que las técnicas y secuencias de RM empleadas son bien conocidas para cualquier neurorradiólogo entrenado⁽³²⁾. Un estudio prospectivo sobre pacientes asintomáticos ha demostrado la factibilidad de realizar resonancias de cuerpo completo en sólo 30 minutos de media⁽⁴⁶⁾. La valoración de los meningiomas incidentales en consulta externa ya la realizan los neurólogos y neurocirujanos como parte de su tarea clínica habitual.

La aceptación de un programa de cribado por parte de la población podría estar condicionada por diversos factores como la percepción de seguridad, utilidad y coste del programa. Para mejorar la adherencia es clave que los promotores del programa expliquen todas

características del mismo a la población de forma clara. Desafortunadamente, no se conocen factores de riesgo para el desarrollo de meningiomas más allá de ser mujer, ser portador de ciertas enfermedades genéticas predisponentes como la neurofibromatosis, o la exposición previa a radiaciones ionizantes^(1,47). Por tanto, no ha lugar la posibilidad de emitir campañas públicas de prevención de factores de riesgo específicos. En la **tabla 4**, proponemos los detalles de un protocolo de detección de meningiomas en nuestra área de referencia, con cálculos específicos para la misma. Esta propuesta en un ejemplo práctico con datos específicos de un área de referencia sanitaria, que no pretende ser extrapolable al conjunto de la población; únicamente pretende ilustrar su factibilidad con datos poblacionales y de recursos sanitarios reales.

En resumen, para nuestra área de referencia, realizar un programa de cribado de meningiomas en la población diana seleccionada precisaría al menos duplicar el ritmo de RM que actualmente se realizan. Esto detectaría alrededor de 2.200 nuevos meningiomas y otros 15.000 incidentalomas adicionales por ciclo de cribado de 10 años. Según nuestro ritmo actual de trabajo, calculamos una carga extra de trabajo para 6 neurocirujanos de unas 2-5 nuevas consultas por cirujano y semana. Dado que menos del 10% de los meningiomas asintomáticos terminan necesitando cirugía en los primeros 5 años de seguimiento (alrededor de 40 meningiomas por año), todos ellos podrían fácilmente acomodarse dentro de la programación quirúrgica habitual del centro. La realización e interpretación de todos los estudios de RM realizados y las consultas especializadas necesarias podrían ajustarse al ritmo de trabajo habitual de los neurólogos y neurocirujanos de nuestro centro.

– Coste-efectividad y cuestiones ético-legales: En el momento actual no existen estudios de coste-efectividad relativos al cribado de

Tabla 4

Propuesta de protocolo de estudio de factibilidad de un programa de cribado de meningiomas cerebrales en la población general aplicado a la población de la provincia de Burgos, España (población a enero de 2020: 355.777).

Variables	Descripción
Población diana	Adultos de entre 35-75 años de ambos sexos. Excluir portadores de marcapasos, embarazadas y pacientes ya en seguimiento por otras lesiones neurológicas. En la provincia de Burgos (población: 355.777 a 1 enero de 2020, población entre 35-75: 204.590 ^(*)) supondría ofrecerlo a unas 185.000-200.00 personas. Asumiendo una tasa de cumplimiento del 80%, se realizaría el cribado a 152.000 personas.
Técnica de cribado	RM cerebral que incluya secuencias de T1 con contraste en secuencias axial, coronal y sagital. Actualmente se realizan unas 8-10.000 RM en Burgos al año. Se precisaría realizar un total aproximado de 150.000 RM cada 10 años. Implica multiplicar por 1,5-1,9 el ritmo actual.
Técnica de confirmación	No precisa. La misma que el cribado.
Intervalo de repetición de la prueba de cribado	Cada 7-10 años, en función del hallazgo radiológico: - No hallazgo: repetir cada 7-10 años. - Incidentaloma de bajo riesgo ^(**) : repetir anualmente - Incidentaloma de alto riesgo ^(***) : repetir a los 4-6 meses
Descripción del protocolo ante prueba positiva	Si se detecta un meningioma, es preciso repetir la RM dentro de los primeros 4-6 meses para descartar crecimiento acelerado. - Meningioma de convexidad <3 cm en convexidad: repetir anualmente. Considerar cirugía o radioterapia. - Meningioma de convexidad >3 cm en convexidad: considerar cirugía, especialmente de lesiones próximas a senos venosos o pares craneales. - Tumor que invade o desplaza senos venosos cerebrales: considerar cirugía de entrada o radioterapia. - Tumor de base craneal: repetir RM anualmente; considerar cirugía si factible en lesiones en crecimiento; radioterapia para lesiones profundas o de alto riesgo neurológico, como las de seno, cavernoso.
Resultados	Total de hallazgos incidentales (asumiendo incidencia del 12-30%): 45.600 a 18.240. Total de hallazgos relevantes (asumiendo incidencia del 10%): 15.200. Número de meningiomas detectados (asumiendo 1.5%) ^(†) : 2.280 en cada ciclo de cribado completo. - Asumiendo un 4% de mortalidad para los sintomáticos, se evitaría una muerte por cada 1.670 personas cribadas (91 muertes por ciclo de cribado). - Asumiendo un 30% de complicaciones perioperatorias para los sintomáticos, se evitaría una complicación por cada 222 personas cribadas (684 complicaciones por ciclo de cribado). - Asumiendo un 35% de déficit neurológicos permanentes para los sintomáticos, se evitaría un déficit permanente por cada 192 personas cribadas (789 déficits por ciclo de cribado).
Coste del test	Coste estimado por estudio de RM cerebral entre 100-300€.
Coste del seguimiento	Implicaría que se detectarían 2.280 nuevos meningiomas y al menos otros 15.000 incidentalomas de forma secundaria. Carga extra de trabajo: 15.000 hallazgos a valorar por 6 facultativos en unas 276 jornadas de consulta anuales implicaría unos 2-5 pacientes extras por consulta y neurocirujano cada semana.
Coste del tratamiento y complicaciones	Coste del tratamiento: incluido en la actividad habitual del SNS. Si todos los meningiomas incidentales se terminaran tratando y asumiendo una morbilidad del 1-2% y una mortalidad del 1-0% por el tratamiento, se generarían unas 10-20 complicaciones sin prácticamente mortalidad. Coste de las complicaciones: dependiendo de la gravedad y tiempo de ingreso. QALYs ganados: se precisan cálculos específicos.
Evaluación del cribado	Precisaría la creación de un Grupo de trabajo específico de Cribado de Meningiomas que analice los resultados y los comunique.
(*) Datos del Instituto Nacional de Estadística, España, 2020: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/listaoperaciones.htm (acceso: 2 de noviembre, 2020); (**) Bajo riesgo: lesiones con potencial de crecimiento o de complicación limitados como los quistes arañoides, malformación de Chiari y otros; (***) Alto riesgo: lesiones que precisan seguimiento cercano como los meningiomas, adenomas hipofisarios, gliomas de bajo grado y otros; (†) Según Morris <i>et al</i>⁽⁶⁾.	

meningiomas. Sin embargo, el aumento progresivo en la indicación y realización de estudios de RM hacen que el precio de éstos se haya reducido. En España el coste actual de cada estudio de RM varía en torno a 100-300€. Por supuesto, los costes varían según los países y sus diversos sistemas de financiación sanitaria. Dado que los efectos sobre la población de la detección precoz mediante un cribado radiológico son relativamente indirectos, la aplicación de estudios de coste-efectividad en este contexto puede ser compleja⁽⁴⁸⁾.

Aunque no existen estudios de coste-efectividad sobre el cribado de meningiomas, si existe evidencia de que las secuelas neurológicas provocadas por los tumores cerebrales, incluidos los meningiomas, suponen una carga sanitaria y económica enorme. En un estudio internacional sobre 195 países dirigido por la OMS⁽⁴⁹⁾, emplearon los denominados DALYs (*Disability-Adjusted Life Years*, o años de vida ajustados por discapacidad) como medida de carga de enfermedad. Los autores concluyeron que los tumores cerebrales (incluyendo el meningioma, que es el más frecuente de todos ellos) son responsables cada año de 7,7 millones de DALYs globalmente, y que la progresiva disminución del cociente mortalidad/incidencia es fundamentalmente achacable a la detección precoz o cribado. En nuestra propia experiencia⁽⁵⁰⁾, hemos constatado que más del 80% de los pacientes intervenidos por meningiomas sintomáticos y que acarreaban un déficit neurológico preoperatorio, presentan secuelas neurológicas permanentes, es decir, merece la pena tratarlos antes de que se vuelvan sintomáticos o con déficits.

La salvaguarda de la información clínica proporcionada por el cribado es una cuestión potencialmente problemática. En la actualidad, algunas empresas ofrecen chequeos generales a sus trabajadores que en ocasiones incluyen estudios de RM de cuerpo completo, tras los

cuales se detectan múltiples incidentalomas⁽⁵¹⁾. Si esta información médica llega al empleador, éste podría seleccionar trabajadores libres de hallazgos incidentales potencialmente graves, en una nueva forma de discriminación laboral. Igualmente, las compañías de seguros podrían elevar (o incluso denegar) sus primas de vida o enfermedad a personas portadoras de incidentalomas que pudieran necesitar futuros seguimientos y/o tratamientos costosos.

En ocasiones, un sobre-diagnóstico puede devenir en sobre-tratamiento, especialmente por parte de instituciones o profesionales con conflictos de interés, ya sean financieros, académicos o de otros tipos. Debe extremarse el esfuerzo en proporcionar información honesta y realista sobre la historia natural de la enfermedad y sobre qué se puede esperar tanto del seguimiento como del tratamiento de los meningiomas incidentales, de cara a poder tomar decisiones bien informadas. Las sociedades científicas neuro-oncológicas deberían idealmente actualizar las guías de consenso sobre el tema (como la plataforma online *UpToDate*)⁽⁵²⁾ para mantener al facultativo al tanto de la última evidencia bibliográfica.

Finalmente, es razonable pensar que saberse portador de una lesión intracraneal puede provocar estrés psicológico en una proporción de pacientes^(51,53). Al enfrentar la posibilidad del cribado, algunos pacientes preferirán no saber, mientras que otros optarán por seguir las indicaciones de seguimiento de la enfermedad detectada. Los facultativos tienen la responsabilidad de informar a los pacientes sobre la gravedad del hallazgo, la probabilidad de requerir tratamiento futuro, y las complicaciones asociadas tanto al seguimiento como al tratamiento, teniendo en cuenta que los meningiomas son lesiones preferentemente benignas, cuya detección precoz puede considerarse paradigma de las políticas de prevención.

CONCLUSIONES

La detección de meningiomas asintomáticos en la población general mediante cribado parece factible desde un punto de vista clínico. Los meningiomas son tumores prevalentes, la mayoría benignos, y con un período presintomático largo en el que la detección precoz es factible. La RM es una prueba diagnóstica sencilla, precisa, inocua y sirve a la vez como cribado y como test confirmatorio. El tratamiento de los meningiomas asintomáticos asocia una morbilidad mínima, mucho menor que la de los tumores sintomáticos. Sin embargo, se precisan estudios de coste-efectividad, y ciertas cuestiones relativas a la confidencialidad y el conflicto de interés deben tenerse en cuenta.

Contribuciones de los autores. Pedro David Delgado-López tuvo la idea del estudio, escribió el borrador inicial y revisó la literatura. Jerónimo Javier González-Bernal realizó la revisión crítica del texto y los cálculos y contribuyó a la interpretación epidemiológica de los datos. Ambos autores aprobaron la versión final del manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marosi C, Hassler M, Roessler K, Reni M, Sant M, Mazza E *et al.* Meningioma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008 Aug;67(2):153-71. doi: 10.1016/j.critrevonc.2008.01.010. Epub 2008 Mar 14. PMID: 18342535.
2. Delgado-López PD, Martín-Velasco V, Castilla-Díez JM, Fernández-Arconada O, Corrales-García EM, Galachó-Harnero A *et al.* Metastatic meningioma to the eleventh dorsal vertebral body: total en bloc spondylectomy. Case report and review of the literature. *Neurocirugía*. 2006;17(3):240-249.
3. Behbahani M, Skeie GO, Eide GE, Hausken A, Lund-Johansen M, Skeie BS. A prospective study of the natural history of incidental meningioma-Hold your horses! *Neurooncol Pract*. 2019 Dec;6(6):438-450. doi: 10.1093/nop/npz011. Epub 2019 Apr 17. PMID: 31832214; PMCID: PMC6899048.
4. Cerhan JH, Butts AM, Syrjänen JA, Aakre JA, Brown PD, Petersen RC *et al.* Factors Associated With Meningioma Detected in a Population-Based Sample. *Mayo Clin Proc*. 2019 Feb;94(2):254-261. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.07.026. PMID: 30711123; PMCID: PMC6519073.
5. Islim AI, Mohan M, Moon RDC, Srikandarajah N, Mills SJ, Brodbelt AR *et al.* Incidental intracranial meningiomas: a systematic review and meta-analysis of prognostic factors and outcomes. *J Neurooncol*. 2019 Apr;142(2):211-221. doi: 10.1007/s11060-019-03104-3. Epub 2019 Jan 17. Erratum in: *J Neurooncol*. 2019 Sep;144(2):427-429. PMID: 30656531; PMCID: PMC6449307.
6. Morris Z, Whiteley WN, Longstreth WT Jr, Weber F, Lee YC, Tsushima Y *et al.* Incidental findings on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b3016. doi: 10.1136/bmj.b3016.
7. Gibson LM, Paul L, Chappell FM, Macleod M, Whiteley WN, Al-Shahi Salman R *et al.* Potentially serious incidental findings on brain and body magnetic resonance imaging of apparently asymptomatic adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;363:k4577. doi: 10.1136/bmj.k4577.
8. Hayward R. VOMIT (victims of modern imaging technology) - an acronym for our times. *BMJ* 2003;326:1273. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7401.1273>
9. Yano S, Kuratsu J; Kumamoto Brain Tumor Research Group. Indications for surgery in patients with asymptomatic meningiomas based on an extensive experience. *J Neurosurg* 2006;105(4):538-543.
10. Håberg AK, Hammer TA, Kvistad KA, Rydland J, Müller TB, Eikenes L *et al.* Incidental Intracranial Findings and Their Clinical Impact; The HUNT MRI Study in a General Population of 1006 Participants between 50-66 Years. *PLoS*

- One. 2016 Mar 7;11(3):e0151080. doi: 10.1371/journal.pone.0151080. PMID: 26950220; PMCID: PMC4780781.
11. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK *et al.* The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol.* 2016 Jun;131(6):803-820. doi: 10.1007/s00401-016-1545-1. Epub 2016 May 9. PMID: 27157931.
12. Zhi M, Girvigian MR, Miller MJ, Chen JC, Schumacher AJ, Rahimian J *et al.* Long-Term Outcomes of Newly Diagnosed Resected Atypical Meningiomas and the Role of Adjuvant Radiotherapy. *World Neurosurg* 2019 Feb;122:e1153-e1161. doi: 10.1016/j.wneu.2018.11.006. Epub 2018 Nov 14. PMID: 30447464.
13. Bagshaw HP, Burt LM, Jensen RL, Suneja G, Palmer CA, Couldwell WT *et al.* Adjuvant radiotherapy for atypical meningiomas. *J Neurosurg.* 2017 Jun;126(6):1822-1828. doi: 10.3171/2016.5.JNS152809. Epub 2016 Sep 9. PMID: 27611201.
14. Documento marco sobre cribado poblacional. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/Cribado/docs/Cribado_poblacional.pdf (Acceso: 1 de noviembre de 2020).
15. Implantación y evaluación de programas poblacionales de cribado. Disponible en: https://www.seepidemiologia.es/documents/dummy/monografia3_cribado.pdf (Acceso: 1 de noviembre de 2020).
16. Ascunce Elizaga N. En apoyo a la inversión en cribado [Supporting the investment in screening]. *Gac Sanit.* 2013 Jul-Aug;27(4):369-371. Spanish. doi: 10.1016/j.gaceta.2013.03.008. Epub 2013 May 11. PMID: 23669504.
17. Ascunce N, Salas D, Zubizarreta R, Almazán R, Ibáñez J, Ederra M; Network of Spanish Cancer Screening Programmes (Red de Programas Españoles de Cribado de Cáncer). Cancer screening in Spain. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 3:iii43-51. doi: 10.1093/annonc/mdq085. PMID: 20427360.
18. Grimes DA, Schulz KF. Uses and abuses of screening tests. *Lancet.* 2002 Mar 9;359(9309):881-884. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07948-5. Erratum in: *Lancet.* 2008 Jun 14;371(9629):1998. PMID: 11897304.
19. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D *et al.* Cancer screening in the United States, 2019: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2019 May;69(3):184-210. doi: 10.3322/caac.21557. Epub 2019 Mar 15. PMID: 30875085.
20. Easy Guide to Cancer Screening in Europe. Disponible en: <https://www.europeancancerleagues.org/wp-content/uploads/ECL-Screening-Guide-2018.pdf>. (Acceso: 1 de noviembre de 2020).
21. Kuratsu J, Kochi M, Ushio Y. Incidence and clinical features of asymptomatic meningiomas. *J Neurosurg.* 2000 May;92(5):766-770. doi: 10.3171/jns.2000.92.5.0766. PMID: 10794289.
22. Lifetime risk of developing or dying from cancer. American Cancer Society. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-basics/lifetime-probability-of-developing-or-dying-from-cancer.html>. (Acceso: 1 de noviembre de 2020)
23. Fountain DM, Soon WC, Matys T, Guilfoyle MR, Kirollos R, Santarius T. Volumetric growth rates of meningioma and its correlation with histological diagnosis and clinical outcome: a systematic review. *Acta Neurochir (Wien).* 2017 Mar;159(3):435-445. doi: 10.1007/s00701-016-3071-2. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28101641; PMCID: PMC5306174.
24. Oya S, Kim SH, Sade B, Lee JH. The natural history of intracranial meningiomas. *J Neurosurg.* 2011 May;114(5):1250-1256. doi: 10.3171/2010.12.JNS101623. Epub 2011 Jan 21. PMID: 21250802.
25. Soon WC, Fountain DM, Koczyk K, Abdulla M, Giri S, Allinson K *et al.* Correlation of volumetric growth and

- histological grade in 50 meningiomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017 Nov;159(11):2169-2177. doi: 10.1007/s00701-017-3277-y. Epub 2017 Aug 9. PMID: 28791500.
26. Chamoun R, Krisht KM, Couldwell WT. Incidental meningiomas. *Neurosurg Focus*. 2011 Dec;31(6):E19. doi: 10.3171/2011.9.FOCUS11220. PMID: 22133182.
27. Nakamura M, Roser F, Michel J, Jacobs C, Samii M. The natural history of incidental meningiomas. *Neurosurgery*. 2003 Jul;53(1):62-70; discussion 70-1. doi: 10.1227/01.neu.0000068730.76856.58. PMID: 12823874.
28. Mathiesen T, Pettersson-Segerlind J, Kihlström L, Ulfarsson E. Meningiomas engaging major venous sinuses. *World Neurosurg*. 2014 Jan;81(1):116-124. doi: 10.1016/j.wneu.2013.01.095. Epub 2013 Jan 30. PMID: 23376533.
29. Grant A, Metzger GJ, Van de Moortele PF, Adriany G, Olman C, Zhang L *et al*. 10.5 T MRI static field effects on human cognitive, vestibular, and physiological function. *Magn Reson Imaging*. 2020 Nov;73:163-176. doi: 10.1016/j.mri.2020.08.004. Epub 2020 Aug 18. PMID: 32822819; PMCID: PMC7534367.
30. Chehabeddine L, Al Saleh T, Baalbaki M, Saleh E, Khoury SJ, Hannoun S. Cumulative administrations of gadolinium-based contrast agents: risks of accumulation and toxicity of linear vs macrocyclic agents. *Crit Rev Toxicol*. 2019 Mar;49(3):262-279. doi: 10.1080/10408444.2019.1592109. Epub 2019 Apr 3. PMID: 30942117.
31. Schieda N, van der Pol CB, Walker D, Tsampalieros AK, Maralani PJ, Woo S *et al*. Adverse Events to the Gadolinium-based Contrast Agent Gadoteric Acid: Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology*. 2020 May 26;200073. doi: 10.1148/radiol.2020200073. Epub ahead of print. PMID: 32452732.
32. Svolos P, Kousi E, Kapsalaki E, Theodorou K, Fezoulidis I, Kappas C *et al*. The role of diffusion and perfusion weighted imaging in the differential diagnosis of cerebral tumors: a review and future perspectives. *Cancer Imaging*. 2014 Apr 29;14(1):20. doi: 10.1186/1470-7330-14-20. PMID: 25609475; PMCID: PMC4331825.
33. Einhellig HC, Siebert E, Bauknecht HC, Tietze A, Graef J, Furth C *et al*. Comparison of diagnostic value of 68 Ga-DOTATOC PET/MRI and standalone MRI for the detection of intracranial meningiomas. *Sci Rep*. 2021 Apr 27;11(1):9064. doi: 10.1038/s41598-021-87866-9. PMID: 33907204; PMCID: PMC8079685.
34. Salah F, Tabbarah A, ALArab Y N, Asmar K, Tamim H, Makki M *et al*. Can CT and MRI features differentiate benign from malignant meningiomas? *Clin Radiol*. 2019 Nov;74(11):898.e15-898.e23. doi: 10.1016/j.crad.2019.07.020. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31474303.
35. Hashiba T, Hashimoto N, Izumoto S, Suzuki T, Kagawa N, Maruno M *et al*. Serial volumetric assessment of the natural history and growth pattern of incidentally discovered meningiomas. *J Neurosurg*. 2009 Apr;110(4):675-684. doi: 10.3171/2008.8.JNS08481. PMID: 19061353.
36. Nakasu S, Nakasu Y, Fukami T, Jito J, Nozaki K. Growth curve analysis of asymptomatic and symptomatic meningiomas. *J Neurooncol*. 2011 Apr;102(2):303-310. doi: 10.1007/s11060-010-0319-1. Epub 2010 Aug 5. PMID: 20686821.
37. Ikawa F, Kinoshita Y, Takeda M, Saito T, Yamaguchi S, Yamasaki F *et al*. Review of Current Evidence Regarding Surgery in Elderly Patients with Meningioma. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2017 Oct 15;57(10):521-533. doi: 10.2176/nmc.ra.2017-0011. Epub 2017 Aug 15. PMID: 28819091; PMCID: PMC5638779.
38. Poon MT, Fung LH, Pu JK, Leung GK. Outcome of elderly patients undergoing intracranial meningioma resection—a systematic review and meta-analysis. *Br J Neurosurg*. 2014 Jun;28(3):303-309. doi: 10.3109/02688697.2013.841857. Epub 2013 Sep 27. PMID: 24073759.
39. Gerlach R, Raabe A, Scharrer I, Meixensberger J, Seifert V. Post-operative hematoma after surgery for intracranial meningiomas: causes, avoidable risk factors and clinical outcome. *Neurol Res*. 2004 Jan;26(1):61-66. doi: 10.1179/016164104773026543. PMID: 14977059.

40. Vernooij MW, Ikram MA, Tanghe HL, Vincent AJ, Hofman A, Krestin GP *et al.* Incidental findings on brain MRI in the general population. *N Engl J Med.* 2007 Nov 1;357(18):1821-1828. doi: 10.1056/NEJMoa070972. PMID: 17978290.
41. Delgado-López PD, Castilla Díez JM, Martín Velasco V. Aneurismas cerebrales no rotos: controversias sobre el cribado poblacional [Unruptured cerebral aneurysms: Controversies on population screening]. *Neurocirugía (Astur).* 2016 Sep-Oct;27(5):237-244. Spanish. doi: 10.1016/j.neu-cir.2015.12.001. Epub 2016 Feb 28. PMID: 26936511.
42. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015. *Neuro Oncol.* 2018 Oct 1;20(suppl_4):iv1-iv86. doi: 10.1093/neuonc/noy131. PMID: 30445539; PMCID: PMC6129949.
43. Liu Y, Li F, Zhu S, Liu M, Wu C. Clinical features and treatment of meningiomas in children: report of 12 cases and literature review. *Pediatr Neurosurg.* 2008;44(2):112-117. doi: 10.1159/000113112. Epub 2008 Jan 24. PMID: 18230924.
44. Niiro M, Yatsushiro K, Nakamura K, Kawahara Y, Kuratsu J. Natural history of elderly patients with asymptomatic meningiomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000 Jan;68(1):25-8. doi: 10.1136/jnnp.68.1.25. PMID: 10601396; PMCID: PMC1760589.
45. Delgado-López PD, Corrales-García EM. Role of adjuvant radiotherapy in atypical (WHO grade II) and anaplastic (WHO grade III) meningiomas: a systematic review. *Clin Transl Oncol.* 2021 Feb;23(2):205-221. doi: 10.1007/s12094-020-02434-3. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32651886.
46. Lo GG, Ai V, Au-Yeung KM, Chan JK, Li KW, Chien D. Magnetic resonance whole body imaging at 3 Tesla: feasibility and findings in a cohort of asymptomatic medical doctors. *Hong Kong Med J.* 2008 Apr;14(2):90-96. PMID: 18382014.
47. Braganza MZ, Kitahara CM, Berrington de González A, Inskip PD, Johnson KJ, Rajaraman P. Ionizing radiation and the risk of brain and central nervous system tumors: a systematic review. *Neuro Oncol.* 2012 Nov;14(11):1316-1324. doi: 10.1093/neuonc/nos208. Epub 2012 Sep 5. PMID: 22952197; PMCID: PMC3480263.
48. Hutter A, Schweteye KE, Bierhals AJ, McKinstry RC. Brain neoplasms: epidemiology, diagnosis, and prospects for cost-effective imaging. *Neuroimaging Clin N Am.* 2003 May;13(2):237-250, x-xi. doi: 10.1016/s1052-5149(03)00016-9. PMID: 13677804.
49. GBD 2016 Brain and Other CNS Cancer Collaborators. Global, regional, and national burden of brain and other CNS cancer, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019 Apr;18(4):376-393. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30468-X. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30797715; PMCID: PMC6416167.
50. Delgado-López PD, Montalvo-Afonso A, Martín-Alonso J, Martín-Velasco V, Castilla-Díez JM, Galacho-Harriero AM, *et al.* Volumetric growth rate of incidental asymptomatic meningiomas: a single-center prospective cohort study. *Acta Neurochir (Wien).* 2021 Mar 22. doi: 10.1007/s00701-021-04815-1. Epub ahead of print. PMID: 33751215.
51. Al-Shahi Salman R, Whiteley WN, Warlow C. Screening using whole-body magnetic resonance imaging scanning: who wants an incidentaloma? *J Med Screen.* 2007;14(1):2-4. doi: 10.1258/096914107780154530. PMID: 17362563.
52. UpToDate. Meningioma. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/search?search=meningioma&sp=0&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&searchOffset=1&autoComplete=false&language=en&max=10&index=&autoCompleteTerm=. (Acceso: 2 de noviembre de 2020)
53. Ladd SC. Whole-body MRI as a screening tool? *Eur J Radiol.* 2009 Jun;70(3):452-462. doi: 10.1016/j.ejrad.2009.02.011. Epub 2009 Apr 3. PMID: 19345540.