

# Evaluación del incidentaloma adrenal

## *Evaluation of the adrenal incidentaloma*

María Teresa Pérez Sanz<sup>1</sup>, Alejandro Pérez Sanz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Medicina Interna. Hospital de Emergencias Enfermera Isabel Zendal (Hospital Universitario La Paz). Madrid.

<sup>2</sup> Medicina Interna. Hospital General Universitario Doctor Balmis. Alicante.

### ABSTRACT

An adrenal incidentaloma is a mass detected by chance on an imaging test. It is important that general practitioners know how to manage it, since it is an increasingly frequent finding.

It is necessary to assess whether it presents malignant characteristics in imaging tests and the possibility of subclinical hormonal hyperfunction.

The basic hormonal study evaluates the overproduction of catecholamines with a study of fractionated metanephrines in plasma or in 24-hour urine, hypercortisolism with a dexamethasone suppression test, and, in patients with hypertension or hypokalemia, the possibility of hyperaldosteronism with determination of the plasma aldosterone/renin ratio.

Surgical treatment is indicated in hyperfunctioning nodules, those with suspicion of malignancy or in large ones.

**Keywords:** adrenal incidentaloma, adrenocortical hyperfunction, hypercortisolism, hyperaldosteronism, pheochromocytoma.

### RESUMEN

El incidentaloma adrenal es una masa detectada de forma casual en una prueba de imagen. Es importante que los médicos generalistas conozcan su manejo, ya que es un hallazgo cada vez más frecuente.

Hay que valorar si presenta características de malignidad en las pruebas de imagen y la posibilidad de hiperfuncionalidad hormonal subclínica.

El estudio hormonal básico evalúa la sobreproducción de catecolaminas con un estudio de metanefrinas fraccionadas en plasma o en orina de 24 horas, el hipercortisolismo con una prueba de frenación con dexametasona y, en pacientes con hipertensión o hipopotasemia, la posibilidad de hiperaldosteronismo con la determinación del cociente aldosterona/renina plasmáticas.

El tratamiento quirúrgico está indicado en nódulos hiperfuncionantes, con sospecha de malignidad o en aquellos de gran tamaño.

**Palabras clave:** incidentaloma adrenal, hiperfunción adrenal, hiper-cortisolismo, hiperaldosteronismo, feocromocitoma.

## INTRODUCCIÓN

Un incidentaloma adrenal es una masa suprarrenal detectada de forma casual en una prueba de imagen. En esta definición no se incluyen los nódulos detectados en el estudio de extensión de una neoplasia, y según algunos autores, tampoco aquellos nódulos menores a 1 cm.<sup>1</sup>

Es un problema clínico cada vez más prevalente al haberse extendido el uso de las pruebas de imagen y puede englobar a un amplio espectro de patologías, por lo que el estudio va encaminado a valorar si se trata de un tumor maligno o si presenta hiperfuncionalidad.<sup>2</sup>

## REVISIÓN

### 1. Prevalencia y causas

En estudios de autopsia se describe una prevalencia de incidentalomas suprarrenales de hasta un 9 % en algunas series. Esta prevalencia aumenta con la edad y en personas con diabetes mellitus, obesidad e hipertensión. Aproximadamente el 80 % son adenomas benignos.<sup>3</sup>

Hasta el 15 % de los pacientes tendrán masas bilaterales, y en estos casos hay algunos diagnósticos más frecuentes como son los oncológicos (metástasis, linfoma), las enfermedades infiltrativas, la hiperplasia adrenal congénita, la infección (p. ej. tuberculosis, hongos), la hemorragia, los adenomas corticales bilaterales, el síndrome de Cus-

hing dependiente de corticotropina (ACTH) o la hiperplasia suprarrenal macronodular bilateral ACTH-independiente.<sup>3,4</sup>

### 2. Evaluación radiológica

La ecografía abdominal es la prueba que en muchas ocasiones revela la presencia de un nódulo adrenal. La información que proporciona para el diagnóstico diferencial es escasa, ya que únicamente evalúa el tamaño y su naturaleza sólida o quística. Además, es muy dependiente de la habilidad del radiólogo.

La tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética nuclear (RMN) son las pruebas de elección para el estudio de los nódulos suprarrenales. La diferenciación entre los adenomas y los nódulos malignos se basa en que los primeros típicamente contienen un elevado contenido intracelular de lípidos, mientras que los segundos suelen estar muy vascularizados con una red capilar aberrante que dificulta la eliminación del contraste.<sup>3,5</sup> Así, las características de la imagen que nos ayudan a diferenciarlos están resumidas en la tabla 1.<sup>5</sup>

La gammagrafía con metayodobencilguanidina (123I o 131I- MIBG) o con octreótide (111In-octreótide) es útil para la valoración de feocromocitomas, mientras que la gammagrafía con yodocolesterol (131I-6-β-yodometil-norcolesterol) puede ayudar al diagnóstico de malignidad. La tomografía por emisión de positrones (PET) es útil en pacientes seleccionados, como los que tienen un estudio indeterminado, debido a su alta sensibilidad para detectar malignidad.<sup>1</sup>

Tabla 1. Diferencias radiológicas básicas entre los nódulos suprarrenales benignos y malignos.

	Benigno	Maligno
<b>Tamaño</b>	< 4 cm	> 6 cm
<b>Contorno</b>	Bordes lisos, bien definidos, respetando los planos entre órganos adyacentes	Irregular, sin buena diferenciación con los órganos adyacentes
<b>Densidad</b>	Homogénea	Heterogénea, calcificaciones, hipervascularización
<b>Cambios en el tamaño con el tiempo</b>	Estable	> 5-10 mm en el tiempo
<b>Valor de atenuación</b>	< 10 unidades Hounsfield (HU)	> 20 unidades Hounsfield (HU)

### 3. Indicaciones de la punción con aspiración con aguja fina (PAAF)

La PAAF no es capaz de diferenciar entre tumores adrenales primarios benignos y malignos, por lo que sólo es útil en casos seleccionados. Se podría plantear su uso para distinguir un tumor suprarrenal de uno metastásico, o si se sospechara un tumor raro. En cualquier caso, siempre hay que descartar la posibilidad de un feocromocitoma con pruebas bioquímicas antes de su realización.<sup>3,6</sup>

### 4. Evaluación de la secreción hormonal

El estudio básico de un nódulo suprarrenal evalúa la sobreproducción de catecolaminas con un estudio de metanefrinas fraccionadas en plasma u orina de 24 horas, el hipercortisolismo con una prueba de frenación con dexametasona y, en pacientes con hipertensión o hipopotasemia, la posibilidad de hiperaldosteronismo con la determinación del cociente aldosterona/renina plasmáticas.<sup>7</sup> Sin embargo, se puede presentar una afectación de la función corticoadrenal diferente, como la elevación de la concentración de 17-hidroxiprogesterona y la disminución de la concentración de sulfato-dehidroepiandrosterona plasmáticas.<sup>7</sup> Una situación de estrés, como pueda ser una enfermedad aguda o un ingreso, puede dar lugar a falsos positivos, por lo que se recomienda que el estudio se haga en las condiciones más basales posibles.<sup>7</sup>

#### 4. 1. Estudio de la secreción de catecolaminas. Feocromocitoma silente

Deben medirse las metanefrinas fraccionadas en orina de 24 horas (sensibilidad del 97%) o en plasma (sensibilidad del 99 %) tras una preparación de 2-3 días con una dieta especial (tabla 2). La especificidad es más baja en el caso de la detección en plasma (85-89 % en la población general y 77 % en mayores de 60 años), por lo que se reserva para casos de alta sospecha con el fin de evitar falsos positivos.<sup>3,8</sup>

Hay fármacos y tóxicos que pueden elevar los niveles de catecolaminas y metanefrinas, por lo que se deberían tener en cuenta al interpretar los resultados y se podría plantear su retirada dos semanas antes. Entre ellos se incluyen los antidepresivos tricíclicos, la levodopa, los fármacos que contienen agonistas de los receptores adrenérgicos (por ejemplo, descongestionantes), la mayoría de antipsicóticos, las anfetaminas o el etanol.<sup>9</sup>

#### 4. 2. Estudio de la secreción de cortisol. Cushing subclínico

Es la alteración hormonal más frecuente. Por lo general los pacientes no presentan las manifestaciones típicas del síndrome de Cushing

Tabla 2. Alimentos prohibidos en una dieta de preparación para la evaluación de catecolaminas.<sup>10,11</sup>

Alimentos prohibidos en una dieta de preparación para la evaluación de catecolaminas
Café (incluido el descafeinado) y té
Bebidas de cola y alcohólicas
Chocolate
Vainilla y productos que puedan contenerla: galletas, postres...
Berenjenas
Nueces
Aguacates
Frutas cítricas (por ejemplo, naranja), plátanos, piña, ciruelas
Habas
Queso
Regaliz

como puede ser la cara de luna llena o la miopatía proximal; pero sí presentan de forma más prevalente hipertensión, dislipemia, diabetes mellitus, sobrepeso, osteoporosis o arteriosclerosis.<sup>12,13,14,15</sup>

El test de frenación nocturna con 1 mg de dexametasona es la prueba más utilizada, pero el valor del punto de corte es controvertido. Si se quiere detectar al máximo número de pacientes (por ejemplo, en casos de Cushing manifiesto) se utiliza el punto de corte de 1,8 µg/dl (sensibilidad del 78-100 %, especificidad del 72-82 %), por debajo del cual se excluye claramente el hipercortisolismo; mientras que si se quieren evitar los falsos positivos se utiliza el punto de corte de 5 µg/dl (sensibilidad del 58 %, especificidad del 100 %). Valores entre 1,8 y 5 µg/dl pueden complementarse con otras pruebas.<sup>3,7,15</sup>

Hay que tener en cuenta que determinadas situaciones pueden dar lugar a frenaciones de cortisol inadecuadas y por tanto a falsos positivos, como puede ser la obesidad mórbida, la diabetes mal controlada, los trastornos psiquiátricos o determinados fármacos.<sup>7</sup>

Otras pruebas no se utilizan como cribado sino en asociación y para complementar el estudio. Son el análisis del cortisol libre en orina de 24 horas, la concentración de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) sérica o la medicación del cortisol nocturno en plasma/sali-

va.<sup>3,7</sup> Se puede plantear también la prueba de frenación nocturna con dexametasona a una dosis mayor (8 mg) o la evaluación tras la administración de 0,5 mg cada 6 horas durante 48 horas, si bien no se recomiendan de rutina porque no ofrecen una ventaja clara frente a la dosis de 1 mg.<sup>15</sup>

El cortisol libre en orina de 24 horas no se ve afectado por factores que modifican las proteínas transportadoras, pero tiene una sensibilidad muy baja para detectar pequeñas elevaciones en la secreción de cortisol. Además, en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 30 ml/min no se considera una prueba válida.<sup>15</sup>

Hasta un 50 % de los pacientes presentan concentraciones de ACTH bajas o suprimidas (especificidad del 38-60%), lo que apoya el diagnóstico.<sup>7</sup>

En pacientes con Cushing se pierde el ritmo circadiano de la secreción de cortisol, por lo que la medición del cortisol nocturno (a las 23:00-24:00 horas) en plasma/saliva es útil para complementar el diagnóstico. Sin embargo, en Cushing subclínico esta medición tiene muy poca sensibilidad (22,7-76 %) y los puntos de corte no están bien establecidos.<sup>7</sup>

En el síndrome de Cushing propiamente dicho los valores están mejor establecidos:

En sangre deberá hacerse ingresado, no antes de la segunda noche, y con una cánula insertada previamente. Valores por encima de 7,5 µg/dl son raros sin síndrome de Cushing, mientras que valores por debajo de 1,8 µg/dl prácticamente excluyen el diagnóstico.<sup>15</sup>

Se puede realizar la determinación en saliva y de esa manera evitar el ingreso; en este caso valores < 110 ng/dl son excepcionales con síndrome de Cushing.<sup>15</sup>

#### 4. 3. Estudio de la secreción de mineralocorticoides. Hiperaldosteronismo

En general el estudio está indicado en pacientes con hipertensión o hipopotasemia con dieta sin restricción de sal. Se mide el *ratio* aldosterona plasmática/actividad de renina plasmática (ALD/ARP) por la mañana, con el paciente sentado. Se hace con condiciones de dieta libre, tras la corrección de la hipopotasemia y la suspensión de la medicación que pueda interferir.<sup>7,16</sup> Un *ratio* ALD (ng/dl)/ARP (ng/ml/h) > 20-30 es sugerente de hiperaldosteronismo primario si la concentración de aldosterona es elevada (> 15 ng/ml). Un *ratio* mayor a 100 es diagnóstico.

Los antagonistas de la aldosterona (espironolactona, eplerenona) deben suspenderse al menos durante 6 semanas. Si existe hipopotasemia a pesar del tratamiento con ellos se pueden mantener, ya que eso indica que el receptor de aldosterona no está completamente bloqueado y la ARP o concentración de renina plasmática (CRP) sí podría suprimirse en el paciente con hiperaldosteronismo primario.<sup>16</sup>

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueantes de los receptores de angiotensina y los inhibidores directos de la renina aumentan el valor de la ARP, disminuyendo el *ratio* ALD/ARP y por tanto dando lugar a posibles falsos negativos. Así, hay que

suspenderlos 4 semanas antes. Sin embargo, una ARP suprimida en tratamiento con estos fármacos es muy sugerente de hiperaldosteronismo primario.<sup>7,16</sup>

Los diuréticos ahorradores de potasio (amilorida, triamtereno) no suelen interferir salvo que se den a altas dosis; habría que retirarlos 4 semanas antes.<sup>16</sup> Otros fármacos tienen una influencia muy pequeña sobre el *ratio*, por lo que no se recomienda su suspensión de forma generalizada: antagonistas de los canales del calcio dihidropiridínicos, beta-bloqueantes, antagonistas centrales alfa-2 (clonidina), o antiinflamatorios no esteroideos.<sup>16</sup> Las medicaciones hipotensoras con menos interferencias son el verapamilo y la doxazosina.<sup>3,7,16</sup>

En la mayoría de los pacientes con un resultado positivo habrá que hacer posteriormente una prueba confirmatoria: sobrecarga oral de sodio, sobrecarga salina intravenosa, supresión con fludrocortisona o prueba de captopril.<sup>16</sup>

#### 4. 4. Estudio de la secreción de hormonas sexuales

La mayoría de adenomas tienen un descenso en la concentración de la sulfato-dehidroepiandrosterona plasmática, lo que refleja una supresión crónica de la secreción de ACTH.<sup>7,17</sup> En algunos estudios se ha sugerido que podría ser marcador de un carcinoma adrenal.<sup>7</sup> El resto de hormonas sexuales se piden ante una clínica sugestiva o sospecha de carcinoma adrenal.<sup>7</sup>

### 5. Tratamiento

El tratamiento quirúrgico está indicado en nódulos hiperfuncionantes, con sospecha de malignidad o en aquellos de gran tamaño. Hay que considerar la resección en tumores mayores a 4 cm, mientras que hay consenso en que en los mayores de 6 cm la resección está indicada.<sup>3,7,19</sup>

#### 5. 1. Tratamiento perquirúrgico de los feocromocitomas

En el caso de los feocromocitomas es importante recordar que requieren de un tratamiento médico antes de la intervención quirúrgica o de procedimientos invasivos; se basa en el bloqueo de receptores alfa-adrenérgicos para controlar la hipertensión arterial y en la expansión de volumen para evitar una hipotensión posterior. Se recomienda iniciar el tratamiento entre 10 y 14 días antes de la intervención.<sup>20</sup>

El bloqueo alfa-adrenérgico se suele realizar con fenoxibenzamina, que es un bloqueante alfa no competitivo y por tanto con muchos efectos secundarios; entre ellos se encuentra la taquicardia refleja, que se trata con beta-bloqueantes. Nunca se debe iniciar el tratamiento con betabloqueantes antes de haber conseguido un bloqueo alfa adecuado (cuando aparece taquicardia refleja), ya que puede desencadenar una crisis hipertensiva.<sup>20</sup>

Otra opción son los antagonistas alfa-1 selectivos (doxazosina, prazosina, terazosina) que producen menos efectos secundarios. También se pueden utilizar los antagonistas del calcio (nicardipino, amlodipino), especialmente cuando los fármacos descritos producen muchos efectos adversos o cuando se quieren añadir por mal control tensional. La metirosina inhibe la síntesis de catecolaminas y se puede usar con precaución si los otros agentes no han sido efectivos, como puede ocurrir en los feocromocitomas metastásicos.<sup>20</sup>

A partir del segundo o tercer día del bloqueo alfa se recomienda una dieta rica en sal (> 5 g al día) y fluidos para reponer el volumen intravascular y prevenir la hipotensión severa tras la resección del tumor.<sup>20</sup>

## 6. Seguimiento

Se considera razonable en lesiones no sugerentes de malignidad repetir el TAC a los 6-12 meses y no volver a realizar otra prueba de imagen en aquellas lesiones que no aumenten de tamaño.<sup>2,3</sup> Se recomienda repetir una evaluación hormonal básica anual durante los siguientes 4 años.<sup>1,3,18,21</sup>

## CONCLUSIONES

El estudio básico del incidentaloma adrenal es una patología que todo internista debería conocer, ya que con la creciente disponibilidad de las pruebas de imagen es un problema clínico cada vez más frecuente.

Una evaluación adecuada puede disminuir el número de derivaciones a otras especialidades y mejorar la eficiencia del sistema sanitario.

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

### FINANCIACIÓN

Los autores de esta publicación no recibieron financiación.

### CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del presente trabajo se han cumplido las normas éticas del Comité de Investigación y de la Declaración de Helsinki de 1975.

## BIBLIOGRAFÍA

- Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med*. 2007;356(6):601-10.
- Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, Harris EL, Lee JK, Oertel YC, Posner MC, Schlechte JA, Wieand HS. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med*. 2003;138(5):424-9.
- Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, et al. Italian Association of Clinical Endocrinologists. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(6):851-70.
- Kasperlik-Zeluska AA, Rosłonowska E, Stowinska-Srzednicka J, Migdalska B, Jeske W, Makowska A, et al. Incidentally discovered adrenal mass (incidentaloma): investigation and management of 208 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46(1):29-37.
- Mazzaglia PJ. Radiographic evaluation of nonfunctioning adrenal neoplasms. *Surg Clin North Am*. 2014;94(3):625-42.
- Mazzaglia PJ, Monchik JM. Limited value of adrenal biopsy in the evaluation of adrenal neoplasm: a decade of experience. *Arch Surg*. 2009;144(5):465-70.
- Recasens M. Incidentaloma adrenal. In: Cano I, editor. *Manual de endocrinología y nutrición SEEN*. Edition: © 2015 Licitelco España S.L.
- Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(2):553-8.
- Young WF. Clinical presentation and diagnosis of pheochromocytoma. *UpToDate*, Nieman LK (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on February 3, 2023.)
- Catecolaminas (en orina) [Internet]. Staywellsolutionsonline.com. [citado el 3 de febrero de 2023]. Disponible en: [https://johnshopkinshealthcare.staywellsolutionsonline.com/Spanish/TestsProcedures/167,catecholamines\\_urine\\_ES](https://johnshopkinshealthcare.staywellsolutionsonline.com/Spanish/TestsProcedures/167,catecholamines_urine_ES)
- Comunidad.madrid. [citado el 3 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/hospital/gregoriomaranon/file/2830/download?token=dzQBC1W0>
- Prete A, Subramanian A, Bancos I, Chortis V, Tsagarakis S, Lang K, et al. Cardiometabolic Disease Burden and Steroid Excretion in Benign Adrenal Tumors: A Cross-Sectional Multicenter Study. *Ann Intern Med*. 2022;175(3):325-334.
- Chiodini I, Morelli V, Masserini B, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Viti R, et al. Bone mineral density, prevalence of vertebral fractures, and bone quality in patients with adrenal incidentalomas with and without subclinical hypercortisolism: an Italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3207-14.
- Sereg M, Szappanos A, Toke J, Karlinger K, Feldman K, Kaszper E, et al. Atherosclerotic risk factors and complications in patients with non-functioning adrenal adenomas treated with or without adrenalectomy: a long-term follow-up study. *Eur J Endocrinol*. 2009;160(4):647-55.
- Estrada J, Abad A, Aller J. Síndrome de Cushing. In: Cano I, editor. *Manual de endocrinología y nutrición SEEN*. Edition: © 2015 Licitelco España S.L.
- Lahera Vargas M. Hiperaldosteronismo primario. In: Cano I, editor. *Manual de endocrinología y nutrición SEEN*. Edition: © 2015 Licitelco España S.L.
- Dennedy MC, Annamalai AK, Prankerd-Smith O, Freeman N, Vengopal K, Graggaber J, et al. Low DHEAS: A Sensitive and Specific Test for the Detection of Subclinical Hypercortisolism in Adrenal Incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):786-792.
- Bülow B, Jansson S, Juhlin C, Steen L, Thorén M, Wahrenberg H, Valdemarsson S, Wängberg B, Åhrén B. Adrenal incidentaloma - follow-up results from a Swedish prospective study. *Eur J Endocrinol*. 2006;154(3):419-23.
- Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists; American Association of Endocrine Surgeons. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: executive summary of recommendations. *Endocr Pract*. 2009;15(5):450-3.
- Díaz Perez J, Crespo Hernández I. Feocromocitomas y paragangliomas. In: Cano I, editor. *Manual de endocrinología y nutrición SEEN*. Edition: © 2015 Licitelco España S.L.
- Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Paoletta A, Boscaro M. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(2):520-6.