



Guías clínicas

Evaluación diagnóstica y terapéutica del incidentaloma suprarrenal

Diagnostic and therapeutic evaluation of adrenal incidentaloma

Reynaldo M. Gómez^{a,*}, Raul Chervín^a, Ester M. Pardes^b, Susana Lupi^b,
María Elena Surraco^c, Jorge Herrera^d, León Schurman^e y Claudio Gonzáles^f

^a División Endocrinología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, UBA, Buenos Aires, Argentina

^b División Endocrinología, Hospital Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

^c Sección Endocrinología, Hospital San Roque, Córdoba, Argentina

^d Sección Endocrinología, Hospital Guillermo Rawson, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Cuyo, San Juan, Argentina

^e Laboratorio de Investigaciones en Osteopatías y Metabolismo Mineral (LIOMM) Universidad Nacional de La Plata- La Plata, Argentina

^f Departamento de Farmacología (II Cátedra) Universidad de Buenos Aires-Buenos Aires, Argentina

Introducción

Se denomina incidentaloma adrenal (IA) a una masa unión bilateral de las glándulas suprarrenales descubierta de manera casual en un procedimiento por imágenes efectuado por razones no dirigidas al estudio de dicha glándula y en ausencia de patología oncológica conocida. La mayoría de las lesiones (80-85%) son unilaterales y, comúnmente, mayores de 1 cm. Los estudios de autopsias han revelado una prevalencia que varía entre el 1 y el 8%; la misma aumenta con la edad y suele ser mayor en sujetos obesos, diabéticos e hipertensos. En estudios por imágenes la prevalencia de IA es < 1% en sujetos menores de 30 años y alcanza al 7% en los mayores de 70. Las lesiones bilaterales comprenden alrededor del 10 a 15% de los IA.

La gran mayoría de los IA corresponde a lesiones benignas no funcionantes; sin embargo, algunos de ellos pueden ser la expresión de patología maligna, primaria o metastásica, y/o presentar hipersecreción hormonal que —por su modalidad o magnitud— no resulte suficiente para inducir expresión clínica evidente.

Por lo tanto, de acuerdo con lo expuesto, la evaluación de un IA debe estar dirigida a: 1) discernir si se trata de una lesión benigna o de un proceso indicativo de malignidad, y 2) establecer si esta masa es funcionante o no funcionante.

El propósito de esta guía es proponer respuestas breves y concretas a las preguntas relacionadas con el enfoque diagnóstico y terapéutico de un paciente que efectúa una primera consulta por el hallazgo fortuito de una tumoración adrenal y proveer pautas para la toma de decisiones terapéuticas inmediatas y/o para su seguimiento.

Imagen en la primera consulta

¿En cuáles situaciones es conveniente efectuar una nueva imagen?

1. Se sugiere indicar la realización de una segunda imagen (TC no contrastada) para caracterizar adecuadamente la lesión si la imagen inicial es:
 - una ecografía,
 - una RM sin desplazamiento químico,
 - una TC sin medición del coeficiente de atenuación en unidades Hounsfield (UH) ni del tamaño en un estudio no contrastado, una imagen que no permita apreciar completamente la lesión^{1,2} (recomendación grado C).
2. Si la imagen inicial reúne condiciones adecuadas, no es necesario efectuar una segunda imagen^{3,4} (recomendación grado C).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: reygomez@intramed.net.ar (R.M. Gómez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.raem.2015.12.001>

0326-4610/© 2016 Sociedad Argentina de Endocrinología y Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Por condiciones adecuadas se entiende la ejecución de un estudio tomográfico con protocolo para suprarrenales. Esto es, cortes cada 3 mm y medición del coeficiente de atenuación (UH) sobre una superficie adecuada, denominada región de interés, que debe abarcar al menos el 50% del área de la lesión en su máximo diámetro sin incluir los bordes.

¿Cuándo es necesario un estudio contrastado con técnica de lavado?

- Si el estudio inicial no contrastado muestra una masa sólida con una densidad > 10 UH en la TC o sin desplazamiento químico en la RM, está indicado efectuar una TC con técnica de lavado. La misma consiste en el cálculo del porcentaje absoluto y relativo de la disminución del coeficiente de atenuación en un estudio que incluye la medición de las UH basales, poscontraste inmediato (al minuto) y tardío (entre los 10 y 15 min)⁵⁻⁷ (recomendación grado C) (véase [anexo 1](#)).
- Solicitar y comparar, si los tiene, con estudios previos en los que sea posible identificar plenamente una masa suprarrenal. De acuerdo con esta evaluación, decidir si corresponde o no efectuar una nueva imagen (recomendación aceptada por consenso general).
- En masas heterogéneas con áreas hiperdensas e hipodensas es recomendable individualizar la situación y evaluar las imágenes con un profesional especializado (recomendación aceptada por consenso general).

¿Qué estudios funcionales iniciales deben efectuarse?

Sistemáticamente

- Todos los IA deben ser estudiados siempre para síndrome de Cushing subclínico (SCS) y feocromocitoma^{2,8,9} (recomendación grado B).
- El test de inhibición nocturna con 1 mg de dexametasona, administrada a las 23 h, es la prueba inicial recomendada para la detección de SCS^{10,11} (recomendación grado B).
- La medición de metanefrinas urinarias fraccionadas por HPLC es el procedimiento de elección para evaluar feocromocitoma con excelente sensibilidad y especificidad. Pero hasta tanto no sea una práctica técnica ampliamente disponible, es aceptable efectuar la medición de catecolaminas urinarias fraccionadas^{2,12,13} (recomendación grado B).

En situaciones especiales

- El aldosteronismo primario debe investigarse en todos los pacientes hipertensos y/o hipocalémicos¹⁰ (recomendación grado B).
- El estudio inicial para la detección de un aldosteronismo primario es el cálculo de la relación aldosterona/renina¹⁰ (recomendación grado B) (véase el [anexo 2](#)).

Punción biopsia

Indicaciones y contraindicaciones

- No es recomendable su empleo para diferenciar los adenomas de lesiones suprarrenales malignas primarias ya que

no permite establecer tal diferencia^{14,15} (recomendación grado C).

- Se sugiere considerar la opción de la biopsia solo para diferenciar tejido adrenal de metástasis en pacientes con patología tumoral conocida o sospechosa, siempre luego de haber descartado la posibilidad de un feocromocitoma^{16,17} (recomendación grado C).
- Los procedimientos y las técnicas para su realización son variables y podrían efectuarse bajo control ecográfico, tomográfico o por vía endoscópica. No obstante, es imprescindible que el mismo sea llevado a cabo por profesionales con experiencia. Deben considerarse, además, el potencial riesgo de siembra de una neoplasia adrenal primaria y las complicaciones del procedimiento^{14,15,18} (recomendación grado C).

Cuándo está indicada la cirugía 1

Sobre la base de funcionalidad

Síndrome de Cushing subclínico

- Se sugiere considerar la opción quirúrgica en estos pacientes, especialmente en sujetos jóvenes (< 50 años) o con comorbilidades que no puedan ser controladas. En sujetos mayores de 70 años debe evaluarse individualmente la relación riesgo-beneficio² (recomendación grado C).
- Se sugiere la cobertura con glucocorticoides en el intraoperatorio y en el postoperatorio, en forma sustitutiva, hasta la recuperación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal (HHA) (recomendación grado C) (véase el [anexo 3](#)).

Feocromocitoma

- Se recomienda su remoción quirúrgica (recomendación grado B).
- Se recomienda el bloqueo α -adrenérgico preoperatorio (por 1-3 semanas), repleción de volumen y el agregado posterior de β -bloqueantes si hay taquicardia persistente y/o extrasístoles, independientemente de si el paciente es hipertenso o normotenso (recomendación grado B) (véase el [anexo 4](#)).

Aldosteronoma

- Se recomienda el tratamiento quirúrgico siempre que se haya logrado establecer producción unilateral de aldosterona (recomendación grado B).
- Un tratamiento con antagonistas de la aldosterona está indicado si no es factible la conducta quirúrgica (recomendación grado B) (véase el [anexo 5](#)).

Cuándo está indicada la cirugía 2

Sobre la base del tamaño y la densidad o coeficiente de atenuación (en unidades Hounsfield)

- Se recomienda que los pacientes con una masa adrenal < 4 cm, homogénea, de bordes regulares y un valor de atenuación por TC sin contraste < 10 UH, muy

probablemente un adenoma, no sean operados inicialmente (recomendación grado B).

- Se recomienda considerar la resección quirúrgica de los incidentomas adrenales >4 cm de diámetro (recomendación grado B).
- Se sugiere evaluar el contexto clínico, las características de la imagen y la edad en los pacientes cuyos IA presenten un diámetro próximo a ambos lados de la línea de corte de 4 cm (recomendación grado C).
- Las consideraciones anteriores no son aplicables a masas con las características típicas de un mielolipoma o de quiste simple las que podrían no requerir cirugía dentro de cierto rango de tamaño (recomendación grado C) (véase el [anexo 6](#)).

Seguimiento de pacientes no sometidos a cirugía

- Es recomendable el seguimiento clínico de los pacientes no considerados inicialmente candidatos a cirugía (recomendación aceptada por consenso general).

Cuando debe hacerse la segunda imagen

- Se sugiere realizar una TC sin contraste a los 6 meses (recomendación grado C).
- En caso de presentar características indeterminadas o sospechosas, efectuarla a los 3 meses (recomendación grado C).
- En lesiones <2 cm, <10 UH y aspecto homogéneo, podría no realizarse una 2.^a imagen (recomendación grado C).

Cuándo y con qué frecuencia deben hacer las imágenes posteriores y hasta cuándo

- Se sugiere realizar un control por imágenes a los 12 meses y solicitar eventualmente un nuevo estudio a los 24 meses (recomendación grado C) (véase el [anexo 7](#)).

Cuál es el seguimiento bioquímico: qué datos incluye, con qué frecuencia y durante cuánto tiempo

- Se recomienda el seguimiento bioquímico anual hasta 4 a 5 años. El mismo incluye test de supresión nocturna con 1 mg de dexametasona y determinación de metanefrinas urinarias fraccionadas o de catecolaminas urinarias (recomendación grado C) (véase el [anexo 8](#)).

La metodología empleada para la confección de la presente guía está detallada en el anexo final (véase [anexo 9](#)).

Anexo 1. Imagen en la primera consulta

Los adenomas se presentan como masas redondeadas, homogéneas, de bordes suaves y definidos. El alto contenido lipídico intracitoplasmático característico de los adenomas se traduce en densidades espontáneamente bajas en TC. Coeficientes de atenuación menores o iguales a 10 UH han mostrado una

sensibilidad del 79% y una especificidad del 98-100% para adenomas ricos en lípidos. Sin embargo, alrededor del 30% de los adenomas tiene bajo contenido de lípidos, por lo que no es posible su distinción de los no adenomas solo con el empleo del coeficiente de atenuación sin contraste.

Los adenomas realzan rápidamente luego del suministro de contrastes iodados por vía intravenosa en TC y muestran un lavado rápido del mismo. A pesar de que las metástasis, los feocromocitomas y el carcinoma suprarrenal primario también muestran un realce rápido poscontraste, el tiempo de lavado suele ser más prolongado. Este enlentecimiento de la capacidad de despojarse del contraste constituye un elemento de valor que permite distinguir los adenomas pobres en lípidos de los no adenomas.

Han sido propuestos 2 modos de medición del porcentaje de lavado de contraste, absoluto y relativo que se calculan aplicándolas siguientes fórmulas:

Lavado absoluto (UH post-CI - UH post-CT/UH post-CI - UH pre C) × 100

Lavado relativo (UH post-CI - UH post-CT/UH post-CI) × 100

UH post-CI: densidad en UH al minuto siguiente a la administración de contraste

UH post-CT: densidad en UH a los 10 a 15 min posteriores al suministro de contraste

UH pre-C: densidad en UH antes de administrar el contraste

Un lavado absoluto >60% y un lavado relativo >40% son compatibles con adenomas²

El mielolipoma es un tumor benigno, poco frecuente, constituido por tejido adiposo maduro y elementos hematopoyéticos diversos. Se caracteriza por estar compuesto por tejido adiposo localizado tanto en el espacio intracitoplasmático como extracitoplasmático y presentar densidades negativas (-10 a -90 UH) en TC; algunas publicaciones señalan que densidades menores -30 UH son prácticamente diagnósticas de mielolipoma.

Resonancia magnética

La resonancia magnética con desplazamiento químico es tan efectiva como la TC sin contraste para distinguir lesiones benignas de malignas. La obtención de imágenes con desplazamiento químico depende de las diferentes frecuencias de resonancia de los protones de las moléculas de agua y de triglicéridos, permitiendo cuantificar el contenido lipídico intracelular de estas lesiones. Con el empleo de imágenes en fase y fuera de fase es factible definir si las lesiones son ricas o pobres en lípidos, por lo que esta técnica, al igual que la TC sin contraste, no permite diferenciar con suficiente certeza un adenoma pobre en lípidos de una lesión no adenomatosa. Para avanzar en el diagnóstico diferencial, el procedimiento de mayor exactitud es la TC con protocolo de lavado. No obstante, en imágenes por TC con valores de atenuación de 10 a 30 UH, la RM podría contribuir con eficacia para su caracterización como adenomas pobres en lípidos, evitando así el empleo de procedimientos contrastados^{19,20}.

Tomografía por emisión de positrones

Esta técnica se basa en la mayor capacidad de captar glucosa de las lesiones con mayor actividad metabólica, indicativas de patología maligna. El análisis de esta captación puede realizarse en forma semicuantitativa, utilizando los valores de captación máxima estandarizados (SUV máx) o la relación entre la SUV máx del tumor adrenal con la del hígado.

La combinación de esta técnica con TC (PET-TC) permite mejorar la exactitud diagnóstica. En relación con el diagnóstico de masas adrenales, este procedimiento no es de primera línea y estaría indicado solo en casos en los que no ha sido posible caracterizar adecuadamente las lesiones suprarrenales con el empleo de estudios por imágenes convencionales previamente mencionados. Cabe destacar, además, que es posible obtener resultados falsos positivos en algunos adenomas suprarrenales, feocromocitomas, lesiones infecciosas e inflamatorias y también falsos negativos en lesiones pequeñas o con áreas importantes de necrosis o hemorragia²¹.

Anexo 2. Estudios funcionales

Los IA son mayoritariamente no funcionantes, sin embargo, un porcentaje no menor puede producir cantidades no controladas de cortisol (5-20%), catecolaminas (4-9%) y aldosterona (0,5-1%) y dar lugar a cuadros clínicos sutiles de variable forma de presentación.

El SCS es una entidad pobremente definida cuya historia natural es poco conocida y se caracteriza por la ausencia de los rasgos fenotípicos del síndrome de Cushing. Se ha sugerido como prueba inicial de diagnóstico la supresión nocturna con 1 mg de dexametasona. No obstante, la mayor controversia reside en reconocer el valor de corte del cortisol sérico con mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico positivo o para la exclusión de esta condición. Si se estableciera en 1,8 µg/dl se ganaría en sensibilidad en detrimento de la especificidad; en cambio, con niveles mayores 5 µg/dl la situación tiende a invertirse. En concordancia con diferentes autores, consideramos que valores de cortisol postsupresión < 1,8 µg/l excluyen un SCS en tanto que niveles > 5 µg/l, en ausencia de interferencias, resultan altamente indicativos²². No obstante, el diagnóstico debería basarse en la obtención de al menos otra prueba adicional entre las que se destacan, en primer término, bajos niveles de ACTH y, eventualmente, concentraciones disminuidas de SDHEA, ausencia de ritmo medida por cifras elevadas de cortisol nocturno y, finalmente, aumento del cortisol libre en orina de 24 h.

Aproximadamente, el 30% de los feocromocitomas son descubiertos incidentalmente; el 50% pueden ser normotensos y una gran mayoría silentes. Se ha indicado la medición de metanefrinas urinarias fraccionadas por HPLC como un procedimiento con excelente sensibilidad y especificidad, aunque su medición no está disponible en todos los centros. En ese caso resulta de utilidad la determinación de catecolaminas urinarias fraccionadas cuya sensibilidad y especificidad son menores que la de las metanefrinas. Ha sido postulado que la medición de metanefrinas libres plasmáticas constituye un procedimiento de alta sensibilidad (96%); no obstante, tampoco está disponible en todos los centros y puede tener subóptima especificidad, sobre todo si la sospecha de feocromocitoma es baja.

Finalmente, la pesquisa de aldosteronismo primario solo debería efectuarse en pacientes hipertensos y/o hipocalémicos. La búsqueda de un exceso de aldosterona en este contexto guarda relación con 3 aspectos importantes: el aldosteronismo

primario se detecta en alrededor del 7-10% de los hipertensos no seleccionados y en hasta el 20% de los resistentes, la hipertensión puede ser curada o, al menos, experimentar una sustancial mejoría con la remoción de la lesión y, finalmente, el aldosteronismo primario induce daño cardiovascular más allá de los efectos de la hipertensión. El mejor test para su estudio consiste en la determinación de aldosterona plasmática (AP) y de la actividad de renina plasmática (ARP) en una única muestra de sangre y el cálculo del cociente AP/ARP (RAA). Valores elevados de la RAA (> 36 o por encima del valor de corte local establecido según su metodología) resultan indicativos de su presencia aunque el diagnóstico definitivo requiere de otras pruebas de confirmación^{2,10,23-25}.

Anexo 3. Indicación quirúrgica en síndrome de Cushing subclínico

No hay duda de que los pacientes portadores de SCS pueden estar expuestos crónicamente a niveles levemente aumentados de glucocorticoides. Si bien no ha sido totalmente establecido, varios estudios observacionales muestran una mayor prevalencia de hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, diabetes, dislipidemia y osteoporosis. La mayor parte de los pacientes portadores de IA se mantienen asintomáticos durante toda la vida y, si bien la causa de muerte más frecuente es de origen cardiovascular, no está claro si esta es mayor que en la población general y es aún controvertida su relación con el SCS. Debono et al., en un estudio retrospectivo, demostraron que pacientes con IA y un nivel de cortisol postsupresión con 1 mg de dexametasona mayores de 1,8 µg/dl tienen un incremento significativo de la mortalidad, fundamentalmente de causa cardiovascular e infecciosa²⁶.

Si bien la mayoría de los autores y los diferentes consensos no sugieren de manera taxativa el tratamiento quirúrgico de todos los pacientes con SCS, algunos estudios aleatorizados, aunque con escaso número de pacientes, indican primariamente esta conducta^{27,28}. Toniato et al., en un estudio controlado, encontraron que la adrenalectomía laparoscópica, realizada por cirujanos expertos, fue más beneficiosa que el manejo conservador en relación con el control de la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la hiperlipidemia y la obesidad²⁹. Asimismo, Iacobone et al., en un estudio comparativo de 35 pacientes, 20 operados y 15 en el grupo control, mostraron que la adrenalectomía fue más beneficiosa que el seguimiento en pacientes SCS, alcanzando normalización de las alteraciones de laboratorio, mejoría del control de la presión arterial, la glucemia, el índice de masa corporal y la calidad de vida^{30,31}.

Los pacientes con SCS tienen inhibido el eje HHA, lo que implica la atrofia o hipotrofia de la adrenal contralateral. Por ello, al extirpar el adenoma productor de cortisol se desarrollará un cuadro de hipocortisolismo que deberá ser tratado con glucocorticoides exógenos hasta la recuperación del eje HHA. Si bien el tiempo de restablecimiento es variable, puede ser necesario esperar hasta 2 años para que la respuesta del cortisol se normalice en el test de ACTH. La dosis de sustitución deberá ser suficiente pero no excesiva para permitir la recuperación de dicho eje³²⁻³⁴.

Anexo 4. Indicación quirúrgica en feocromocitoma

Los pacientes con feocromocitoma suelen presentar un cuadro de hipertensión de grado variable, sostenida o en crisis, taquicardia, arritmias y episodios de sudoración, aunque aproximadamente un 15% de ellos pueden ser asintomáticos y sin indicios de hipertensión arterial. Por otra parte, su naturaleza benigna o maligna es difícil de establecer sobre la base de criterios aislados: radiológicos, bioquímicos, histológicos, inmunohistoquímicos, citométricos y de microscopia electrónica. Tales características resultan indicativas de la conveniencia del tratamiento quirúrgico. Recientemente, Timmers et al., analizando la evolución de la expectativa de vida de 69 pacientes operados con diagnóstico de feocromocitoma y seguidos durante aproximadamente 10 años, concluyen que la expectativa de vida a 5 y 10 años es menor en pacientes con feocromocitoma comparados con población sana pero esta diferencia estaría marcada más por el desarrollo de metástasis que por complicaciones cardiovasculares^{35,36}.

El tratamiento preoperatorio consiste en repleción de volumen y el empleo de bloqueadores de los receptores α -adrenérgico hasta lograr normotensión en hipertensos. Posteriormente, si existe taquicardia persistente o arritmias, está indicado adicionar bloqueadores β adrenérgicos. La evidencia en relación con este tratamiento en los normotensos no es concluyente. Si bien recientemente Shao et al. concluyen que el bloqueo alfa preoperatorio no aportó beneficios en el control hemodinámico intraoperatorio de pacientes con feocromocitomas normotensos, otros autores y las guías de consenso sugieren el uso preoperatorio de bloqueadores α -adrenérgico^{13,37-39}.

Anexo 5. Indicación quirúrgica en aldosteronismo primario

La inapropiada y excesiva secreción unilateral de aldosterona, ya sea por un adenoma o una hiperplasia, es una causa de hipertensión arterial potencialmente curable con la cirugía. No obstante, a pesar de que los adenomas secretores de aldosterona son en general unilaterales, en algunas ocasiones pueden ser bilaterales. Se sabe desde hace varios años que los niveles excesivos de aldosterona, aun cuando la hipertensión y la hipocalcemia estén controladas, pueden llevar a hipertrofia ventricular izquierda, fibrosis miocárdica y aumento de la mortalidad por insuficiencia cardíaca. Por lo tanto, en pacientes con diagnóstico de aldosteronismo primario, con fuente inequívocamente unilateral, el tratamiento de elección es el quirúrgico, preferentemente por vía laparoscópica dado que habitualmente son tumores pequeños. De no ser así, se deberán usar antagonistas de la acción de la aldosterona como la eplerenona o la espironolactona^{40,41}.

Anexo 6. Indicación quirúrgica sobre la base de tamaño y densidad en UH

La conducta frente a los IA no funcionantes está fuertemente condicionada por la probabilidad de un carcinoma adrenal

primario (CAP) establecida sobre la base del análisis de las imágenes. Aunque los CAP suelen identificarse rápidamente por una imagen de tamaño considerable y otras características sospechosas, puede ocurrir que se confundan con lesiones benignas; esto explica un bajo umbral para decidir la cirugía toda vez que falte evidencia radiológica categórica de benignidad. A causa de que la probabilidad de un CAP aumenta en función del tamaño, particularmente cuando superan los 4 cm⁴², se difundió el criterio de indicar la cirugía de todas las lesiones mayores de 4 cm de diámetro mayor. Sin embargo, el criterio del diámetro adolece de especificidad^{24,43} debiendo prevalecer para la toma de decisiones la consideración de la atenuación expresada en UH. En efecto, un valor umbral de 10 UH permite una especificidad del 98% para identificar adenomas y tomar decisiones acordes con relativa independencia del diámetro^{1,5,44}. En otros términos, para cada rango de tamaño, la densidad de la lesión suprarrenal, según sea < 10 UH o > 10 UH, cambia marcadamente el enfoque: si es < 10 UH orienta hacia la posibilidad de un adenoma y si es > 10 UH aumenta la probabilidad de un no adenoma. Además, la cirugía de los tumores suprarrenales no está desprovista de complicaciones y de una muy baja, pero registrada, mortalidad. Sobre la base de las consideraciones anteriores en aquellos pacientes que sean pobres candidatos para la cirugía y de edad avanzada presentando masas homogéneas de hasta 5 cm y atenuación < 10 UH, podría tomarse una conducta conservadora. Las masas > 4 cm con > 10 UH, lo mismo que todos los IA > 6 cm quedan siempre excluidas de estas consideraciones y tienen indicación de cirugía; esto obedece a una relativa carencia de datos de lavado de contraste en estas lesiones de mayor tamaño con mayor potencial maligno.

No han sido establecidas, por otra parte, las condiciones por las que un mielolipoma deba ser intervenido quirúrgicamente. De acuerdo con diferentes publicaciones, la decisión depende de síntomas dolorosos o compresivos, de la apariencia de la imagen y de su tamaño. Este último aspecto no ha sido universalmente definido ya que algunos autores consideran que su remoción está indicada, aun en ausencia de complicaciones, cuando exceden los 4 cm, mientras que otros postulan diámetros mayores de 8 cm⁴⁵⁻⁴⁷.

Anexo 7. Seguimiento por imágenes

1. Para evaluar cambios en el seguimiento es muy importante destacar elementos del diagnóstico imagenológico inicial tanto en la interpretación de «crecimiento» de la masa como en el valor de las UH.
 - a. Para establecer crecimiento significativo (> 1 cm) de la lesión original en su evolución, deben tenerse en cuenta los puntos de reparo en la medición original y compararlos con los actuales; no es infrecuente que el profesional no experimentado en el área tome distintos puntos de referencia e interprete como crecimiento a una lesión que se mantiene estable. Por otra parte, está descripto un crecimiento > 0,5 cm en 7,4%, > 1 cm en el 5,2% e inclusive una disminución de tamaño en 5,4% de los incidentalomas evaluados en un estudio prospectivo⁴⁸.
 - b. Si bien el umbral de 10 UH refleja un alto contenido lipídico compatible con adenoma, pueden existir falsos

positivos, aun en casos de malignidad, de no tenerse en cuenta otras características, tales como el aspecto de la lesión y el contenido homogéneo vs. no homogéneo. Así un radiólogo no especializado en suprarrenal puede haber efectuado la medición del coeficiente de atenuación, en una lesión heterogénea, sobre focos de necrosis y arrojar un falso valor < 10 UH, como así también informar un falso valor < 10 UH si hubiera incluido una porción de grasa retroperitoneal dentro del área de interés⁴⁹.

- Un aspecto importante en el seguimiento con imágenes por TC está referido al impacto perjudicial de la radiación repetida sobre la incidencia de cáncer y la necesidad de efectuar estudios para detectar tempranamente un cáncer adrenocortical. Cawood et al.⁵⁰ advierten de que la dosis efectiva de radiación de una TC abdominal es 10 mSv que equivalen a 3,3 años de exposición natural a la radiación solar. Una TC suprarrenal sin contraste reduce la exposición a 5 mSv pero los protocolos de TC con contraste y método de lavado requieren el doble de exposición de la región suprarrenal con mayor radiación a órganos del abdomen superior. Hay evidencia de que la exposición aguda a radiaciones ionizantes de 10-50 mSv aumenta el riesgo de cáncer. El promedio de radiaciones recibidas en TC seriadas en el seguimiento es de 23 mSv. Ello conllevaría un riesgo de inducción de cáncer de 1/430 a 1/2170 (basado en el riesgo de causar cáncer entre 1 en 1.000 y 1 en 5.000 TC y un promedio de 2,3 TC en el seguimiento). Mientras que el riesgo de detectar cáncer en la evolución es de 0-1/1.000. Sobre esta base, Cawood et al.⁵⁰ proponen no realizar seguimiento en los IA que sean benignos y no funcionantes al inicio, y en aquellos en una «zona gris» (4-6 cm y aspecto sospechoso), efectuar una sola imagen a los 3-6 meses, postulando que en función de la imagen inicial se indique directamente la cirugía o se discontinúe el seguimiento. Esta postura audaz revolucionó el pensamiento y el enfoque posterior, pero considerando que las observaciones están realizadas sobre la base de estudios previos con limitaciones por sus criterios de inclusión y su metodología, creemos que aún falta evidencia concreta para avalar dicha conducta. No obstante, ello conlleva a replantear una mirada más equilibrada en el momento de medir el riesgo de efectuar estudios seriados por imágenes en el seguimiento y el beneficio que significa el diagnóstico precoz de una patología maligna.

Anexo 8. Seguimiento de laboratorio

El seguimiento hormonal de un IA sigue siendo un área de incertidumbre y de gran debate por la escasez de datos y las limitaciones metodológicas de los estudios existentes, lo que genera sesgos de evaluación debido a la naturaleza retrospectiva y el pequeño número de las muestras de muchos informes. Lamentablemente, la falta de estudios controlados hace que resulte difícil implementar estrategias o guías de seguimiento, situación que también se refleja en el diagnóstico y tratamiento de esta patología.

Todo paciente con un IA que no es operado, como suele ocurrir en la mayoría de las situaciones, debe ser sometido a un programa de seguimiento clínico y bioquímico

cuidadoso. El riesgo de hiperfunción de un IA alcanza una meseta (meseta) alrededor de los 4 años, lo cual justificaría no extender los controles más allá de ese plazo⁵¹. Durante el seguimiento, podría desarrollarse hipersecreción hormonal en hasta un 20% de los pacientes, aunque es poco probable en aquellos con IA menores de 3 cm. De acuerdo con estos conceptos, algunos investigadores postulan un seguimiento no mayor de un año en pacientes con IA pequeños y sin características sospechosas en las imágenes⁵². El riesgo de que un IA no funcionante se transforme en funcionante subclínico es del 3,8% al año y del 6,6% luego de 5 años⁵³. El más frecuente de estos cuadros es el hipercortisolismo que, en la mayoría de los casos es de carácter subclínico. Sin embargo, debe reconocerse que el SCS subclínico es una entidad aún mal definida, con diferentes criterios de diagnóstico entre los investigadores y cuya importancia clínica todavía es cuestionable⁵⁴.

La hipersecreción de catecolaminas durante la evolución de los IA es menos frecuente. Sin embargo, el porcentaje de pacientes con IA que presentan feocromocitomas normotensos (feocromocitomas silentes) es alto, así como la morbimortalidad que determinan si no son diagnosticados en forma temprana⁵².

A diferencia de lo que ha sido postulado como evaluación inicial de los IA con hipertensión arterial, no hay una definición categórica sobre la conveniencia de incluir la valoración del eje mineralocorticoide en los estudios de seguimiento. Su justificación está basada en la baja frecuencia reportada de detección de aldosteronismo primario en el seguimiento de los IA. No obstante, teniendo en cuenta la mayor incidencia de aldosteronismo primario confirmada en los últimos años y la alta frecuencia de asociación de hipertensión arterial e IA, se deberá replantear en futuras investigaciones la necesidad de descartar una hiperfunción mineralocorticoidea clínica o subclínica durante el seguimiento de los pacientes⁵⁵.

Anexo 9. Metodología seguida en la preparación de la guía

Siguiendo recomendaciones editoriales ampliamente aceptadas⁵⁶, en la preparación de la presente guía de práctica clínica se han tenido en consideración los aspectos y se han seguido los procedimientos que se mencionan a continuación:

- Los objetivos de la guía han sido claramente establecidos.
- Las preguntas de salud cubiertas por la guía son descritas específicamente. La guía está estructurada de modo que las preguntas consideradas clínicamente relevantes son seguidas de respuestas que derivan en recomendaciones fundadas en evidencia. Las preguntas fueron redactadas luego de la selección por un comité específico de numerosas cuestiones planteadas por miembros de la FASEN.
- La población a la que se dirige la guía son los pacientes portadores de masas suprarrenales detectadas incidentalmente.
- El desarrollo de la guía incluyó a todas las profesiones y las especialidades relevantes a las cuales se requirió opinión.
- Los usuarios de la guía están claramente descritos. Se dirigió específicamente a endocrinólogos generales.

6. Se emplearon métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia.
7. Los criterios para seleccionar la evidencia se establecieron previamente. Se dio prelación a la información proveniente de ensayos clínicos controlados o metaanálisis de ensayos clínicos controlados. También se incluyó información de naturaleza observacional cuando fuera atinado a la respuesta, estableciendo claramente su calidad.
8. Los métodos para formular las recomendaciones fueron acordadas en varias reuniones de las que participaron los correspondientes comités metodológicos y clínicos.
9. Los beneficios, los efectos adversos y los riesgos para la salud han sido considerados (cuando correspondiere) en la preparación de la guía.
10. La guía ha sido revisada por expertos externos a la comisión especializada en el tema en elaboración.
11. Se ha determinado que esta temática deberá actualizarse en el término de 2 o 3 años, de no mediar alguna situación emergente que recomiende su previa revisión.
12. Las recomendaciones están basadas en evidencias cuya valoración en términos de relevancia se describe como sigue:
 - A: fundada en metaanálisis de ensayos clínicos de alta calidad, o ensayo/s clínicos no metaanalizados de potencia suficiente para responder a la pregunta principal formulada por los investigadores.
 - B: fundada en ensayos clínicos o metaanálisis no incluidos en A.
 - C: fundada en cohortes o casos y controles de alta calidad, metaanalizados o no.
 - D: otras fuentes (observacionales no incluidas en C, otras recomendaciones de expertos con las que el grupo que elabora las guías concuerda, series de casos, controles históricos, etc.).
 - «Aceptada por consenso general»: independientemente de lo establecido por otras guías, los autores de la presente recomendación de práctica clínica aceptan como válida la proposición considerada.
13. La guía fue desarrollada con absoluta independencia de financiadores externos a FASEN, institución que subvino los gastos implicados en reuniones y desplazamientos de los especialistas convocados.
14. La difusión de esta guía cuenta con la aprobación de la Comisión Directiva de FASEN.
4. Hahn PF, Blake MA, Boland GW. Adrenal lesions: Attenuation measurement differences between CT scanners. *Radiology*. 2006;240:458–63.
5. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Platt JF, Dunnick NR, et al. Adrenal masses: Characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology*. 2002;222:629–33.
6. Sangwaiya MJ, Boland GW, Cronin CG, Blake MA, Halpern EF, Hahn PF. Incidental adrenal lesion: Accuracy of characterization with contrast-enhanced washout multidetector CT-10 min delayed imaging protocol revisited in a large patient's cohort. *Radiology*. 2010;256:504–10.
7. Kannan S, Remer EM, Hamrahian AH. Evaluation of patients with adrenal incidentalomas. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013;20:161–9.
8. Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, Casadio E, Rinaldi E, Giampalma E, et al. Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: A 15-year retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2:396–415.
9. Morelli V, Eller-Vainicher C, Salcuni AS, Coletti F, Iorio L, Muscogiuri G, et al. Risk of new vertebral fractures in patients with adrenal incidentaloma with and without subclinical hypercortisolism: A multicenter longitudinal study. *J Bone Min Res*. 2011;26:1816–21.
10. Arnaldi G, Boscaro M. Adrenal incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26:405–19.
11. Reimondo G, Allasino B, Bovio S, Saba L, Ardito A, Angeli A, et al. Pros and cons of dexamethasone suppression test for screening of subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentalomas. *J Endocrinol Invest*. 2011;34:e1–5.
12. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, Grossman AB, et al. Pheochromocytoma: Recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*. 2007;3:92–102.
13. Lenders W, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99:1915–42.
14. Quayle FJ, Spitler JA, Pierce RA, Laimore TC, Moley JF, Brunt LM. Needle biopsy of incidentally discovered adrenal masses is rarely informative and potentially hazardous. *Surgery*. 2007;142:497–504.
15. Kaltsas G, Chrisoulidou A, Piaditis G, Kassi E, Chrousos G. Current status and controversies in adrenal incidentalomas. *Trends Endocrinol Metab*. 2012;23:602–9.
16. Mazaglia PJ, Monchik J. Limited value of adrenal biopsy in the evaluation of adrenal neoplasm. *Arch Surg*. 2009;144:465–70.
17. Paulsen SD, Nghiem HV, Korobkin M, Caoili EM, Higgins EJ. Changing role of imaging-guided percutaneous biopsy of adrenal masses: Evaluation of 50 adrenal biopsies. *Am J Roentgenol*. 2004;182:1033–7.
18. Arellano RS, Harisinghani MG, Gervais DA, Hahn PF, Mueller PR. Image-guided percutaneous biopsy of the adrenal gland: Review of indications, technique, and complications. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2003;32:3–10.
19. Israel GM, Korobkin M, Wang C, Hecht EN, Krinsky GA. Comparison of unenhanced CT and chemical shift MRI in evaluating lipid-rich adrenal adenomas. *Am J Radiol*. 2004;183:215–9.
20. Haider M, Ghai S, Jhaveri K, Lockwood G, Chemical Shift MR. Imaging of hyperattenuating (>10 HU) Adrenal masses: Does it still have a role? *Radiology*. 2004;231:711–6.
21. Takanami K, Kaneta T, Morimoto R, Satoh F, Nakamura Y, Takase K, et al. Characterization of lipid-rich adrenal tumors by FDG PET/CT: Are they hormone-secreting or not? *Ann Nucl Med*. 2014;28:145–53.

BIBLIOGRAFÍA

1. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM, Mueller PR. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: An Analysis of the CT literature. *Am J Roentgenol*. 1998;171:201–4.
2. Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, Loli P, Furlani L, Arnaldi G, et al., and Italian Association of Clinical Endocrinologists. AME position statement on adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol*. 2011;164:851–70.
3. Blake MA, Kalra MK, Sweeney AT, Lucey BC, Maher MM, Sahani DV, et al. Distinguishing benign from malignant adrenal masses: Multi-detector row CT protocol with 10-minute delay. *Radiology*. 2006;238:578–85.

22. Terzolo M, Pia A, Reimondo G. Subclinical Cushing's syndrome: Definition and management. *Clin Endocrinol.* 2012;76:12-8.
23. Fuller PJ. *Clin Biochem Rev.* 2013;34:111-6.
24. Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, et al., on behalf of the Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(2):637-44.
25. Leal Reyna M, Gómez RM, Lupi SN, Belli SH, Fenili CA, Martínez MS, et al. Screening for primary aldosteronism in an Argentinian population: A multicenter prospective study. *Arch Endocrinol Metab.* 2015;59:441-7.
26. Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, Pelizzo MR, Schiavi F, Ballotta E. Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: A prospective randomized study. *Ann Surg.* 2009;249:388-91.
27. Iacobone M, Citton M, Viel G, Boetto R, Bonadio I, Mondì I, et al. Adrenalectomy may improve cardiovascular and metabolic impairment and ameliorate quality of life in patients with adrenal incidentalomas and subclinical Cushing's syndrome. *Surgery.* 2012;152:991-7.
28. Iacobone M, Citton M, Scarpa M, Viel G, Boscaro M, Nitti D. Systematic review of surgical treatment of subclinical Cushing's syndrome. *Br J Surg.* 2015;102:318-30.
29. Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA. Adrenalectomy in older Americans has increased morbidity and mortality: An analysis of 6,416 patients. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:2714-21.
30. Shen J, Sun M, Shou B, Yan J. Nonconformity in the clinical practice guidelines for subclinical Cushing syndrome: Which guidelines are trustworthy? *Eur J Endocrinol.* 2014;171:421-31.
31. Debono M, Bradburn M, Bull M, Harrison B, Ross RJ, Newell-Price J. Cortisol as a marker for increased mortality in patients with incidental adrenocortical adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:4462-70.
32. Kazama I, Komatsu Y, Ohiwa T, Sanayama K, Nagata M. Delayed adrenal insufficiency long after unilateral adrenalectomy: Prolonged glucocorticoid therapy reduced reserved secretory capacity of cortisol. *Int J Urol.* 2005;12:574-7.
33. Garber AL, Ney RL, Nicholson WE, Island DP, Liddle GW. Natural history of pituitary-adrenal recovery following long-term suppression with corticosteroids. *J Clin Endocr Metab.* 1965;25:11-6.
34. Di Dalmazi G, Berr CM, Fassnacht M, Beuschlein F, Reincke M. Adrenal function after adrenalectomy for subclinical hypercortisolism and Cushing's syndrome: A systematic review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:2637-45.
35. Zelinka T, Petrák O, Turková H, Holaj R, Strauch B, Kršek M, et al. High incidence of cardiovascular complications in pheochromocytoma. *Horm Metab Res.* 2012;44:379-84.
36. Timmers HJ, Brouwers FM, Hermus AR, Sweep FC, Verhofstad AA, Verbeek AL, et al. Metastases but not cardiovascular mortality reduces life expectancy following surgical resection of apparently benign pheochromocytoma. *Endocr Relat Cancer.* 2008;15:1127-33.
37. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4069-79.
38. Shao Y, Chen R, Shen ZJ, Teng Y, Huang P, Rui WB, et al. Preoperative alpha blockade for normotensive pheochromocytoma: Is it necessary? *J Hypertens.* 2011;29:2429-32.
39. Williams DT, Dann S, Wheeler MH. Pheochromocytoma-views on current management. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29:483-90.
40. Sawka AM, Young WF, Thompson GB, Grant CS, Farley DR, Leibson C, et al. Primary aldosteronism: Factors associated with normalization of blood pressure after surgery. *Ann Intern Med.* 2001;135:258-61.
41. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341:709-17.
42. Sturgeon C, Shen WT, Clark OH, Duh QY, Kebebew E. Risk assessment in 457 adrenal cortical carcinomas: How much does tumor size predict the likelihood of malignancy? *J Am Coll Surg.* 2006;202:423-30.
43. Rao P, Kenney PJ, Wagner BJ, Davidson AJ. Imaging and pathologic features of myelolipoma. *Radiographics.* 1997;17:1373-85.
44. Hamrahian AH, Ioachimescu AG, Remer EM, Motta-Ramirez G, Bogabathina H, Levin HS, et al. Clinical utility of noncontrast computed tomography attenuation value (Hounsfield units) to differentiate adrenal adenomas/hyperplasias from nonadenomas: Cleveland Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:871-7.
45. Bittner IVJG, Brunt LM. Evaluation and management of adrenal incidentaloma. *J Surg Oncol.* 2012;106:557-64.
46. Ramirez M, Misra S. Adrenal myelolipoma: To operate or not? A case report and review of the literature. *Int J Surg Case Rep.* 2014;5:494-6.
47. Gershuni VM, Bittner IVJG, Moley JF, Brunt LM. Adrenal myelolipoma: Operative indications and outcomes. *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2014;24:8-12.
48. Bülow B, Jansson S, Juhlin C, Steen L, Thorén M, Wahrenberg H, et al. Adrenal incidentaloma-follow-up results from a Swedish prospective study. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:419-23.
49. Boland GW. Adrenal Imaging: From Addison to algorithms. *Radiol Clin N Am.* 2011;49:511-28.
50. Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, Cole D, Soule S. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? *Eur J Endocrinol.* 2009;161:513-27.
51. NIH. State of the Sciences Statements on Management of the Clinically Inapparent Adrenal Mass ("Incidentaloma"). NIH Consensus and State of the Sciences Statements. 2002;19:1-25.
52. Androulakis I, Kaltsas G, Piaditis G, Grossman A. The clinical significance of adrenal incidentalomas. *Eur J Clin Invest.* 2011;41:552-60.
53. Aron D, Terzolo M, Cawood TJ. Adrenal incidentalomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2012;26:69-82.
54. Terzolo M, Reimondo G, Angeli A. Definition of an optimal strategy to evaluate and follow-up adrenal incidentalomas: Time for further research. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:529-32.
55. Kim J, Bae KH, Choi YK, Jeong JY, Park KG, Kim JG, et al. Clinical characteristic for 348 patients with adrenal incidentaloma. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2013;28:20-5.
56. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al., AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *Prev Med.* 2010;51(5):421-4.