

Frecuencia y factores asociados al crecimiento tumoral y secreción de cortisol en pacientes con incidentaloma adrenal

Frequency and factors associated with tumor growth and cortisol secretion in patients with adrenal incidentaloma

Eduardo R. Valdés Bencosme^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-1390-061X>

Olga Martínez Colete¹ <https://orcid.org/0000-0003-0762-9277>

Teddy Osmín Tamargo Barbeito¹ <https://orcid.org/0000-0002-9107-9601>

Marisela Nuez Vilar¹ <https://orcid.org/0000-0002-8146-1564>

Noraika Domínguez Pacheco¹ <https://orcid.org/0000-0002-5322-7239>

¹Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: eduar.valdes@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: Durante su evolución natural, los incidentalomas suprarrenales de los pacientes en seguimiento muestran baja frecuencia de crecimiento y de secreción de cortisol.

Objetivo: Identificar la frecuencia y los factores asociados al crecimiento tumoral y al desarrollo de trastornos de secreción de cortisol.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo con 63 pacientes con incidentalomas suprarrenales en seguimiento en el servicio de Endocrinología del Hospital Hermanos Ameijeiras entre los años 2006 y 2019. Las variables se distribuyeron y compararon según la presencia evolutiva de crecimiento o trastornos de secreción de cortisol para analizar las posibles asociaciones. Se ejecutaron modelos de regresión logística multivariados para identificar factores pronósticos independientes para la ocurrencia de ambos eventos. El nivel de significación estadística fue de $p < 0,05$. Se realizó curva de supervivencia y se

aplicó el método Kaplan-Meier para estimar la persistencia temporal de los eventos.

Resultados: Los 63 pacientes estudiados tenían una edad promedio de 57,7 años y un tiempo promedio de seguimiento de 47,1 meses. Los trastornos de secreción de cortisol tuvieron lugar en 10 pacientes (15,9 %) y se asoció a la disminución de sulfato de deshidroepiandrosterona (70 %; $p < 0,001$), y a la diabetes mellitus o prediabetes (70 %; $p = 0,029$). El crecimiento tumoral se presentó en el 22,2 % de los pacientes y se asoció al aumento de los niveles de cortisol 11pm (163,9 nmol/L; $p = 0,038$). La mayor frecuencia de eventos de crecimiento y trastornos de secreción de cortisol ocurrió durante los tres primeros años de evolución.

Conclusiones: Los incidentalomas adrenales muestran baja tendencia al crecimiento y desarrollo de los trastornos de secreción de cortisol durante su evolución natural. Los pacientes con diabetes *mellitus* o prediabetes, los valores disminuidos de sulfato de deshidroepiandrosterona y elevados de cortisol 11pm se asocian al desarrollo de estos eventos.

Palabras clave: incidentaloma adrenal; secreción de cortisol; evolución natural.

ABSTRACT

Introduction: During their natural evolution, adrenal incidentalomas in patients under follow-up show low frequency of growth and cortisol secretion.

Objective: To identify the frequency and factors associated with tumor growth and the development of cortisol secretion disorders.

Methods: A retrospective, descriptive study was performed with 63 patients with adrenal incidentalomas under follow-up in the Endocrinology service of the Hermanos Ameijeiras Hospital between 2006 and 2019. Variables were distributed and compared according to the evolutionary presence of growth or cortisol secretion disorders to analyze possible associations. Multivariate logistic regression models were run to identify independent prognostic factors for the occurrence of both events. The level of statistical significance was $p < 0.05$. A survival curve was performed and the Kaplan-Meier method was applied to estimate the temporal persistence of the events.

Results: The 63 patients studied had a mean age of 57.7 years and a mean follow-up time of 47.1 months. Cortisol secretion disorders occurred in 10 patients (15.9 %) and was associated with decreased dehydroepiandrosterone sulfate (70 %; $p < 0.001$), and diabetes mellitus or prediabetes (70 %; $p = 0.029$). Tumor growth occurred in 22.2 % of patients and was associated with increased 11pm cortisol levels (163.9 nmol/L; $p = 0.038$). The highest frequency of growth events and cortisol secretion disorders occurred during the first three years of evolution.

Conclusions: Adrenal incidentalomas show low tendency for growth and development of cortisol secretion disorders during their natural evolution. Patients with diabetes mellitus or prediabetes, decreased dehydroepiandrosterone sulfate and elevated cortisol 11pm values are associated with the development of these events.

Keywords: adrenal incidentaloma; cortisol secretion; natural history.

Recibido: 20/07/2022

Aceptado: 05/02/2024

Introducción

El incidentaloma adrenal (IA) es una masa suprarrenal mayor de un cm de diámetro, descubierta de forma inesperada en una prueba de imagen realizada en pacientes sin sospecha de enfermedad adrenal. Se excluyen tumores encontrados como parte del estudio de extensión o seguimiento de un cáncer.⁽¹⁾

El uso generalizado de técnicas imagenológicas de alta resolución ha posibilitado la detección de IA en hasta el 5 % de la población general. La incidencia de IA se incrementa con la edad y se presentan con mayor frecuencia en las mujeres con una relación 2:1 frente a los varones.^(2,3,4,5)

Cuando se detecta un IA es necesario determinar si es una lesión funcionante, o si tiene alguna característica que permita sospechar malignidad, con el fin de

decidir si la lesión requiere tratamiento quirúrgico o puede derivarse a protocolos de seguimientos.^(1,5) La mayoría son adenomas benignos no funcionantes (ABNF), en el 5-20 % de los casos se diagnostican lesiones funcionantes, sobre todo trastornos de secreción de cortisol (TSC). En alrededor del 10 % se detectan lesiones malignas.^(6,7,8,9) Durante la evolución natural, es infrecuente el desarrollo de disfunción hormonal o el aumento significativo de tamaño y, es extremadamente rara la transformación maligna.^(9,10,11,12)

Desde el año 2006, el servicio de Endocrinología del Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras aplica un protocolo asistencial para la evaluación y el seguimiento de los pacientes con IA.⁽¹³⁾ Las investigaciones previas mostraron baja incidencia de crecimiento significativo y de desarrollo de hiperfunción endocrina y no se evidenció transformación maligna.^(9,13) Para tener más elementos que permitan mejorar la evaluación de los pacientes, se hizo necesario identificar factores asociados, factores pronósticos y estimación de probabilidades de desarrollo de estas transformaciones evolutivas en pacientes con IA.

El trabajo se realizó con el objetivo de caracterizar el comportamiento de los tumores en pacientes con IA en evolución e identificar factores asociados al crecimiento y desarrollo de TSC.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo en pacientes con diagnóstico de IA atendidos en el servicio de Endocrinología del Hospital Clínico-Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, entre enero de 2006 y septiembre de 2019. El universo estuvo constituido por 72 pacientes con IA referidos a protocolo de seguimiento de IA después de la evaluación inicial. La muestra la integraron los 63 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos: pacientes con diagnóstico de IA y al menos 6 meses de evolución.

Se excluyeron los pacientes con datos incompletos.

Las variables del estudio se obtuvieron de la evaluación inicial y de la última, presentes en la base de datos del protocolo:

- Demográficas. Edad, sexo.
- Tiempo de evolución.
- Clínicas. Presencia de hipertensión arterial (HTA), diabetes *mellitus*/prediabetes, dislipidemias y sobrepeso/obesidad.
- Hormonales:
 - Cortisol basal, cortisol 11 pm, cortisol posprueba de inhibición nocturna con 1 mg de dexametasona (DXM). Se determinó la presencia de TSC si cortisol 11 pm aislado ≥ 200 nmol/L o cortisol posinhibición con 1 mg de DXM aislado ≥ 140 nmol/L o si coincidió cortisol 11 pm ≥ 140 nmol/L y cortisol pos-inhibición con 1 mg de DXM ≥ 50 nmol/L según protocolo y las guías europeas para el manejo de IA.^(1,13)
 - DHEA-S. Se obtuvieron los valores absolutos y se categorizó en normal, alto o bajo según rangos establecidos para edad y sexo.⁽¹⁴⁾
- Imagenológicas. Tamaño en cm y densidad o valor de atenuación en unidades Hounsfield (UH) obtenidas por tomografía axial computarizada (TAC) en vista no contrastada.

La etiología de los tumores permitió agruparlos según los siguientes criterios:^(1,13)

Adenoma

- Tumores con valor de atenuación ≤ 10 UH, contornos regulares y predominantemente homogéneos, con densidad mayor de 10 UH; porcentaje de lavado absoluto ≥ 60 % o porcentaje de lavado relativo ≥ 40 %.
- Criterio anatomopatológico. Tumores extirpados evolutivamente por aumento de tamaño significativo o TSC autónomo cuyo estudio histológico confirmó ese tumor.

- Feocromocitoma
- Criterio anatomopatológico en pacientes operados por aumento significativo de tamaño, cuyo estudio histológico e inmunohistoquímico confirmó este tumor.

Mielolipoma

- Criterio imagenológico de lesiones con áreas de marcada hipodensidad (-20 CUH) sin modificación evolutiva.
- Criterio anatomopatológico de pacientes con este diagnóstico imagenológico, operados por aumento de tamaño significativo, cuyo estudio histológico confirmó este tumor.
- Criterio imagenológico que muestra estructuras redondeadas (quistes), bien delimitadas, hipodensos en la TAC, con densidad similar a la del agua, sin componente sólido y sin modificación evolutiva.

Otros tumores

- Tumores que fueron intervenidos por aumento significativo de tamaño, cuyo estudio histológico confirmó otros tumores diferentes a los anteriores.

Criterios para las enfermedades asociadas:

Diabetes *mellitus*/prediabetes, obesidad y dislipidemias se tomaron según los criterios del protocolo asistencial de diabetes *mellitus* (DM) de la Institución y de las guías ALAD 2019^(15,16) y se utilizaron los criterios propuestos por el Comité de expertos de la *American Diabetes Association* (ADA).⁽¹¹⁾ Para la HTA se usaron los criterios de las Guías Cubanas de HTA.⁽¹⁷⁾ Se estimó hipertensa toda persona bajo tratamiento de fármacos hipotensores, con independencia de las cifras de la presión arterial.

Para determinar la relación entre TSC evolutivos y las variables seleccionadas, se distribuyeron las variables en dos grupos, según la presencia de TSC.

El crecimiento tumoral se evaluó por medio de tomografía axial computarizada (TAC) y se distribuyeron las variables de la siguiente forma:

- Crecimiento: aumento ≥ 3 mm,
- No crecimiento: sin modificación (igual o crecimiento hasta 2,9 mm),
- Disminución o desaparición.

Análisis estadístico

Para el procesamiento de los datos se usó el paquete estadístico SPSS versión 21.0. Las variables cualitativas se resumieron mediante frecuencias absolutas y porcentajes. Para la descripción de las variables cuantitativas se emplearon la media y la mediana, según se hubiera cumplido o no el supuesto de normalidad. Para la evaluación de la dispersión de los datos se utilizó la desviación estándar (DE) para la media, y el rango intercuartílico (RI) para la mediana. Para la comparación de los grupos según variables cuantitativas se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. Para variables cualitativas se aplicó la prueba de la ji al cuadrado (χ^2) o la prueba exacta de Fisher, en función de la validez de la prueba de la ji al cuadrado. Para identificar los factores pronósticos para desarrollo de TSC y el crecimiento se utilizaron dos modelos de regresión logística multivariado con respuesta dicotómica.

- Primer modelo. La variable dependiente fue el crecimiento.
- Segundo modelo. La variable dependiente fue TSC.

En ambos casos el resto de las variables se tomaron como independientes. Se estimó la razón odds con intervalo de confianza del 95 % asociado y se mostraron las relaciones detectadas con la prueba la ji al cuadrado asociada. En todas las pruebas de hipótesis se prefijó nivel de significación $p < 0,05$. Para la estimación del tiempo de supervivencia para los dos eventos (crecimiento y TSC) se utilizó el método de Kaplan-Meier.

Aspectos éticos

La investigación fue aprobada por el Consejo Científico de la Institución. No se solicitó consentimiento informado porque no se interactuó con los pacientes. Se garantizó la confidencialidad de los datos, los cuales se usaron bajo ese principio solo con fines investigativos, docentes y asistenciales.

Resultados

Se estudiaron 63 pacientes con IA que no tuvieron criterio de cirugía en su evaluación inicial. Las causas de los tumores determinaron adenoma (71,4 %); quistes (12,7 %), mielolipoma (9,5 %), feocromocitoma (3,2 %), neurilemoma (1,6 %) y adrenalitis granulomatosa (1,6 %) (tabla 1). Aquí se apreció que la edad promedio fue de 57,7 años, y el tiempo de evolución promedio fue de 47,1 meses. Predominó el rango etario entre 40-59 años (58,7 %) y el sexo femenino (84,1 %) (tabla 1).

Tabla 1 - Características demográficas y epidemiológicas en pacientes con incidentaloma adrenal según grupo

Características	Adenoma (n = 45)	No adenoma (n = 18)	Total (n = 63)	<i>p</i>
Edad (años) Media ± DE	58,4 ± 10,1	57,0 ± 14,2	57,7 ± 12,1	0,637 ^a
Tiempo de evolución meses (media ± DE)	43,0 ± 33,5	51,3 ± 28,2	47,1 ± 30,8	0,146 ^a
Edad (años)	n (%)	n (%)	n (%)	-
< 40 años	1 (2,2)	1 (5,6)	2 (3,2)	*
40-59 años	28 (62,2)	9 (50,0)	37 (58,7)	
≥ 60	16 (35,6)	8 (44,4)	24 (38,1)	
Sexo M	9 (20,0)	1 (5,6)	10 (15,9)	0,257 ^b
Sexo F	36 (80,0)	17 (94,4)	53 (84,1)	

DE: desviación estándar; a: prueba U de Mann-Whitney; *Prueba no válida por 25,0 % o más de frecuencias esperadas Menores que 5; b: Prueba exacta de Fisher.

Dos pacientes tuvieron más de 10 años de seguimiento, entre 5 y 10 años hubo 18 y entre seis meses y cinco años 43. El menor tiempo fue de siete meses y el mayor, 12 años (datos no expresados en la tabla).

Los TSC evolutivos se presentaron en 10 pacientes (15,9 %), siete de ellos con hiperfunción subclínica (HS) y tres con síndrome de Cushing. El crecimiento tumoral se presentó en el 22,2 % de los pacientes. Dos de los pacientes tuvieron antes HS y hubo tres pacientes que normalizaron la secreción de cortisol (datos no expresados en las tablas).

Se observó que la mediana de DHEA-S fue significativamente menor en los pacientes con TSC (13,5 $\mu\text{g/dL}$; $p = 0,003$). Con respecto al diámetro, los tumores en los pacientes con TSC midieron como promedio 3,9 cm, es decir, eran mayores que los de los pacientes sin TSC, que midieron 3,3 cm (tabla 2).

Tabla 2 - Relación entre variables cuantitativas y TSC evolutivos en pacientes con IA

Variables cuantitativas	Trastornos de la secreción de cortisol		p^a
	Sí (n = 10)	No (n = 53)	
Edad años (media \pm DE)	58,7 \pm 11,1	55,9 \pm 11,6	0,955
Tiempo de evolución en meses (mediana/RI)	21,0/39,0	39,0/46,0	0,080
IMC kg/m^2 (media \pm DE)	30,6 \pm 6,4	28,0 \pm 4,8	0,147
DHEA-S** $\mu\text{g/dL}$ (mediana/RI)	13,5/84,5	69,4/51,0	0,003
Diámetro cm (mediana/RI)	3,9/1,2	3,3/1,5	0,058

DE: desviación estándar; RI: rango intercuartílico; a: prueba U de Mann-Whitney; **Para el DHEA-S: TSC Sí n = 10 y TSC NO n = 51.

La tabla 3 muestra que la DM/PreDM fue significativamente más frecuente en pacientes con TSC (70 %; $p = 0,029$). Se encontró fuerte asociación significativa entre porcentaje de pacientes con DHEA-S y TSC, todos en este grupo (70 %; $p < 0,001$). De los pacientes con TSC, el 40 % mostró aumento de tamaño del tumor, evento que ocurrió solo en el 18,8 % del grupo sin TSC. La diferencia fue evidente pero no significativa ($p = 0,08$).

Tabla 3 - Relación entre variables cualitativas y TSC evolutivos en pacientes con IA

Variables cualitativas	Trastornos de la secreción de cortisol		<i>p</i> [®]
	Sí (n = 10) n (%)	No (n = 53) n (%)	
Sobrepeso/obeso	2 (20,0)	15 (28,3)	0,715
HTA	9 (90,0)	36 (67,9)	0,257
Dislipidemia	8 (80,0)	40 (75,5)	1,000
DM/PreDM	7 (70,0)	16 (30,2)	0,029
Pacientes con DHEA-S disminuido*	7 (70,0)	-	0,0001
Crecimiento tumoral	4 (40,0)	10 (18,8)	0,08

®: prueba exacta de Fisher; *para el DHEA-S; TSC: Sí n = 10 y TSC: NO n = 51.

Con respecto al crecimiento, en un 57,1 % de los pacientes los tumores se mantuvieron sin modificación de su tamaño, en 13 (20,6 %) se redujo el tamaño tumoral, el 7,9 % experimentó crecimiento menor de 5mm y el 4,8 % mostró aumento entre 5-10 mm (datos no expresados en tablas). El crecimiento más significativo >10 mm se produjo en el 9,5 % de los pacientes.

En la tabla 4 se expone la relación entre variables seleccionadas y el crecimiento tumoral. El cortisol 11pm fue mayor significativamente en los pacientes con crecimiento tumoral (163,9 nmol/L; *p* = 0,038).

Tabla 4 - Relación entre variables seleccionadas y crecimiento tumoral en pacientes con IA

Características	Crecimiento tumoral		<i>p</i> ^²
	Sí (n = 14)	No (n = 49)	
Tiempo de evolución meses (media ± DE)	47,3±33,01	44,8±32,13	0,843
IMC kg/m ² (media ± DE)	28,3±3,95	27,8±5,40	0,772
Cortisol basal nmol/L (mediana/RI)	457,5/149,8	408,3/177,0	0,137
Cortisol 11pm nmol/L (media ± DE)*	163,9±91,7	103,3±45,23	0,038
DHEA-S µg/dL (mediana/RI)**	59,6/82,1	69,0/47,0	0,857

DE: Desviación estándar; RI: rango intercuartílico; a: prueba U de Mann-Whitney; *Cortisol 11pm: Creció Sí n = 8, Creció NO n = 30; **DHEA-S: Creció Sí n = 14, Creció NO n = 47.

El estudio de regresión logística para determinar el factor pronóstico para crecimiento tumoral mostró que la única variable que se asoció de manera independiente al crecimiento del tumor y constituyó un factor pronóstico fue la DM/PreDM (OR 4,716; IC de 95 %: 1,086-20,480; *p* = 0,038) (tabla 5).

Tabla 5 - Resultados de la regresión logística para el crecimiento del tumor

Variables	Odds ratio (OR)	IC de 95 %	p
Edad	0,968	0,912 - 1,028	0,286
Tiempo de evolución	0,999	0,979 - 1,020	0,955
DHEA-S	0,999	0,993 - 1,004	0,644
Cortisol basal	1,739	0,126 - 24,074	0,680
PreDM/DM	4,716	1,086 - 20,480	0,038
Adenoma	2,679	0,667 - 10,763	0,165
Sobrepeso/obesidad	0,489	0,101 - 2,364	0,374

El estudio no mostró factor de riesgo independiente para el desarrollo de TSC. Las curvas de supervivencia por el método de Kaplan Meyer para la estimación del tiempo de supervivencia de los eventos analizados se muestran en las siguientes figuras. En la figura 1 se observa que antes de los 3 años, el evento TSC ocurrió en el 80 % de los casos, y se mantuvo hasta los 6 años de evolución. Ninguno tuvo lugar después de este tiempo.

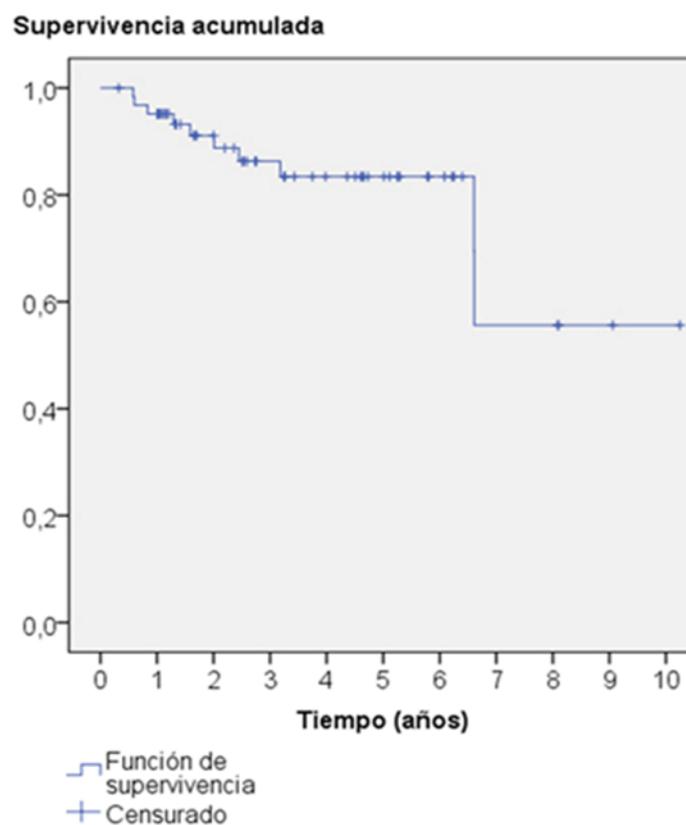


Fig. 1 - Curva de supervivencia para desarrollo evolutivo de TSC en pacientes con IA. Método de Kaplan Meier.

En la figura 2 se observa que antes de los tres años se había desarrollado el evento en el 80 % de los casos, y este se mantuvo en el tiempo hasta los nueve años de evolución.

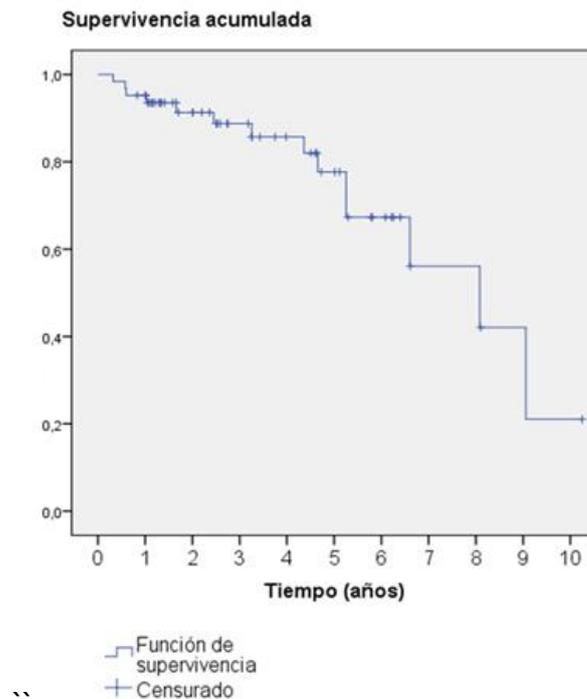


Fig. 2 - Curva de supervivencia global para crecimiento tumoral evolutivo en pacientes con IA. Método de Kaplan Meier.

Evolutivamente no se produjo ninguna transformación maligna. Se realizó la exéresis quirúrgica de los siguientes tumores:

- Adenoma. Cinco casos, tres por desarrollar producción autónoma de cortisol con síndrome de Cushing con expresión clínica; dos por crecer más de 10 mm.
- Feocromocitoma asintomático. Dos casos que se clasificaron inicialmente como adenomas no funcionantes y se intervinieron por aumento significativo de tamaño.
- Mielolipoma. Un caso que experimentó aumento significativo de tamaño.

- Adrenalitis granulomatosa y neurilemoma. Un caso cada uno, interpretados inicialmente como adenomas no funcionantes que experimentaron crecimiento significativo de tamaño.

Discusión

Los resultados de esta investigación avalan que la frecuencia, tanto de crecimiento tumoral como de desarrollo de trastornos de la secreción de cortisol en los pacientes con IA es baja. El análisis del desarrollo evolutivo de TSC es muy importante pues existe un incremento de factores de riesgo cardiovasculares como obesidad, DM, HTA y dislipidemias.^(15,16,17,18,19,20) El hipercortisolismo, aunque sea leve, puede constituir un notable riesgo para la morbimortalidad cardiovascular en estos pacientes. En la serie estudiada, los TSC ocurrieron en el 15,9 % de los pacientes. *Elhassan* y otros⁽⁷⁾ lo reportaron en el 4,3 % de los pacientes en un período de 50,3 meses. *Falcetta* y otros⁽²¹⁾ encontraron el evento en el 3,3 % de los pacientes en un período de 31,4 meses, y *Yilmaz* y otros⁽²²⁾ reportaron el 5,2 % en un período de 24 meses. En una serie con 10 años promedio de evolución *Podbregar* y otros⁽²³⁾ identificaron TSC en el 22 % de los casos. Los resultados son variables según el tiempo de seguimiento que se analice y tienden a presentar mayor frecuencia mientras más tiempo dura la evolución. El riesgo acumulado de TSC se ha estimado en un 10 % a los 5 años de evolución, según *Falcetta*.⁽²¹⁾ y se puede mantener durante más tiempo según mostró la investigación realizada. La aparición del síndrome de Cushing (SC) durante la evolución natural tuvo lugar en tres de los pacientes, al igual que reflejaron otros estudios.^(21,22) Este evento es infrecuente, tanto en pacientes a los que se les encontró inicialmente hipersecreción subclínica (HS), o un tumor no funcionante, y su riesgo es muy bajo, <0,3 % por lo que tener HS no significa un riesgo elevado de desarrollar SC.^(23,24,25,26) Se ha reportado la regresión de los TSC, como se pudo ver en el estudio de *Giorgi* y otros.⁽²³⁾

En nuestra investigación se encontró una asociación estadísticamente significativa de los TSC con niveles bajos de DHEA-S y la presencia de

DM/PreDM. La secreción de DHEA-S está regulada por la corticotropina (ACTH), la cual disminuye cuando hay TSC y consecuentemente se reducen los niveles de DHEA-S.⁽¹⁴⁾ Se estima que una muestra con DHEA-S disminuida posee para diagnosticar TSC, sensibilidad del 99 % y especificidad del 91,2 %, mientras que la inhibición con 1 mg de dexametasona mostró sensibilidad similar y menor especificidad (82,9 %), por lo que puede ser una prueba útil en la detección de este trastorno.⁽²⁷⁾ La relación entre DM/preDM y TSC ha sido identificada también por otros autores,^(10,21) pero como se observó en nuestros resultados, no se pudo demostrar que fuera un factor de riesgo independiente. Según *Morelli*⁽¹⁸⁾ y *Falcetta*,⁽²¹⁾ se han identificado factores de riesgo independientes para TSC, como la bilateralidad, los niveles bajos de ACTH y el aumento de tamaño tumoral. El punto de corte de riesgo para desarrollar TSC fue 2,4 y 2,8 cm, respectivamente.^(18,21) Si bien nuestra investigación no encontró asociación significativa con respecto al tamaño tumoral, hubo una diferencia de 6 mm entre ambos grupos, y el análisis comparativo mostró resultados cercanos a la significación estadística ($p = 0,058$). Existe una relación bidireccional en pacientes con IA, TSC e incremento de la morbilidad cardiovascular,^(18,28,29,30) probablemente debido a cambios hemodinámicos y al empeoramiento del fenotipo metabólico, caracterizado por disfunción de células β pancreáticas, obesidad visceral y resistencia a la insulina (RI).⁽²⁹⁾ Es muy probable que exista una importante relación fisiopatológica en dos direcciones entre la resistencia a la insulina, el crecimiento tumoral y la aparición de TSC y los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), que pudieran explicarse porque las adaptaciones evolutivas de la especie humana predisponen al incremento del depósito de grasa visceral y abdominal, a la sobreexpresión de genes para la RI, a que se produzca el hiperinsulinismo compensador y, como consecuencia, aparezcan factores de riesgo cardiovasculares y se estimule el crecimiento celular mediante los factores de crecimiento relacionados con la insulina y como consecuencia, se desarrolle un tumor.

Por acción hormonal heteróloga de la insulina se estimula la activación del aparato enzimático de la esteroidogénesis y se presentan los TSC con la consecuente intensificación de la RI. En este punto, se produce la relación

bidireccional que favorece y agrava tanto la presencia de FRCV, como el crecimiento tumoral. Este fenómeno se conoce como “causalidad inversa”.^(31,32,33,34)

Con respecto al crecimiento tumoral, los resultados están en correspondencia con muchas investigaciones. El crecimiento significativo ha sido reportado con una frecuencia baja por *Morelli*⁽¹⁸⁾ (8,3 %; 82,3 meses), *Yilmaz*⁽²²⁾ (11,7 %; 24 meses), *Podbregar*⁽²³⁾ (8,9 %; 10 años) y *Tazaki*⁽²⁴⁾ (8,6 %; 61,5 meses). *Falcetta*,⁽²¹⁾ encontró una frecuencia mayor, del 17 % en 31,4 meses. Es evidente que los resultados pueden variar según el tiempo de seguimiento analizado, y según los criterios establecidos para clasificar el crecimiento como significativo, aunque para la mayoría es de 10 mm. El riesgo acumulado de crecimiento tumoral se ha estimado en el 10 % a los 5 años de evolución,⁽²¹⁾ y se puede mantener durante más tiempo, como demostró nuestro estudio. Esta investigación encontró asociación entre el crecimiento tumoral y los niveles de cortisol 1pm, al igual que *Cyranska* y otros.⁽³⁵⁾ El valor está por encima de 140 nmol/L, cifra límite superior establecida como normal,^(1,13) y traduce que hay un ritmo circadiano roto. También se encontró la DM/preDM como factor pronóstico independiente para crecimiento tumoral. Estos resultados colocan a los TSC, la DM y el crecimiento tumoral en una interrelación probablemente vinculada a la RI, como ya se discutió anteriormente. Varios investigadores han encontrado relaciones similares. *Elshassan*⁽⁷⁾ encontró relación entre el fenotipo RI y el crecimiento tumoral, mientras que *Falcetta*⁽²¹⁾ encontró asociación significativa del aumento de tamaño con la glucosa alterada en ayunas y el desarrollo de TSC y *Podbregar*⁽²³⁾ señaló una relación significativa entre el crecimiento y el mayor IMC. El tamaño tumoral mayor de 3 cm ha sido identificado como factor de riesgo para desarrollar TSC.⁽⁷⁾ Estos elementos confirman la relación bidireccional entre el crecimiento y el incremento de la frecuencia de TSC.

En las series de casos y metaanálisis consultados, no se ha reportado la transformación maligna durante la evolución.^(18,21,22,23,24,25,36,37) Solo se encontraron dos reportes de transformaciones malignas: uno en una paciente luego de 8 años de evolución estable,⁽³⁸⁾ y otro, en una paciente joven después de siete años con evolución similar.⁽³⁹⁾

Las Guías Europeas del 2016 sugieren discontinuar el seguimiento imagenológico en pacientes con tumores menores de 4 cm y sin signos imagenológicos de malignidad, y no repetir estudios hormonales en pacientes con determinaciones iniciales normales, salvo agravamiento de comorbilidades.⁽¹⁾ Esto ha generado controversias porque los datos sugieren que los tumores cercanos a los 3 cm tienen más riesgo de desarrollar trastornos de la secreción de cortisol.^(14,18,21,22) También se ha evidenciado que los pacientes que tienen IA sin TSC pueden presentar excesos mínimos de cortisol no demostrables por las pruebas disponibles en este momento.⁽⁴⁰⁾ Los resultados de nuestra investigación, así como los de otros estudios^(21,22,23) evidencian que aunque con muy baja frecuencia, hay crecimiento y desarrollo de TSC a lo largo del tiempo, por lo que es posible que se deba mantener un seguimiento más duradero, hasta tanto no se encuentre más uniformidad en los criterios para diagnosticar los TSC y para definir el crecimiento significativo, hasta que se desarrollen estudios prospectivos que permitan identificar mejor a los pacientes en riesgo y así establecer protocolos de seguimiento más personalizados y racionales.⁽¹²⁾

Los resultados permiten concluir que la frecuencia de crecimiento tumoral y los trastornos de la secreción de cortisol en los incidentalomas adrenales durante su evolución natural es baja. La diabetes *mellitus* o prediabetes, los valores disminuidos de DHEA-S y de cortisol 11pm elevado se asocian con el desarrollo de estos eventos.

Referencias bibliográficas

1. Fassnacht M, Aret W, Bancos I, Dralle H, Newell J, Sahdev A, *et al.* Management of adrenal incidentalomas: The European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the study of adrenal tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(2):1-34. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE/16-0467>

2. Gisbert P, Rivas D, Salomón S. Incidentaloma adrenal: revisión. Rev Med Univ. 2016 [acceso 05/12/2023];12(1):7717. Disponible en: <http://bdigital.uncu.edu.ar/7717>
3. Reimondo G, Muller A, Ingargiola E, Pugliesi S, Terzolo M. Is follow-up of adrenal incidentaloma always necessary? Endocrinol Metab. 2020;35:26-35. DOI: <https://doi.org/10.380/EnM.2020.35.1.26>
4. Li L, Yang G, Zhao L, Dou J, Gu W, Lu Z, *et al.* Baseline demographic and clinical characteristics of patients with adrenal incidentaloma from a single center in China: a survey. Int J Endocrinol. 2017;30933290. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/30933290>
5. Akkus G, Evran M, Sert M, Ok F, Tetiker T. Multidisciplinary approach for patients with functional and non-functional adrenal masses and review of literature. Health Sci Rep. 2018;1:22. DOI: <https://doi.org/10.6002/hsr.2.22>
6. Moisés J, Martínez O. Comportamiento clínico y evolutivo en pacientes con incidentaloma adrenal. [Tesis de Residencia]. La Habana: Biblioteca HHA; 2018.
7. Elhassan YS, Alahdab F, Prete A, Delivanis DA, Khanna A, Prokop L, *et al.* Natural history of adrenal incidentalomas with and without mild autonomous cortisol excess: a systematic review and metaanalysis. Ann Intern Med. 2019;171:107-16. DOI: <https://doi.org/10.7326/M18-3630>
8. Martínez O. Enfermedades Adrenales. En: Manual de Prácticas Médicas del Hospital "Hermanos Ameijeiras". (Publicación en CD). La Habana: CEDISAP Ediciones digitales; 2018.
9. Colete OC, Nuez M. Adrenal Incidentaloma: results of 12 year's follow-up at a tertiary-referral hospital in Havana, Cuba. J Endoc Soc. 2019;3(1):375. DOI: <https://doi.org/10-1210/js.2019-SAT-375>
10. Denedy CM, Annamalai KA, Olivia SP, Freeman N, Vengopal K, Graggober J, *et al.* Low DHEA-S: a sensitive and specific test for the detection of subclinical hypercortisolism in adrenal incidentaloma. 2017;102:786-92.
11. American Diabetes Association. Clasificación y diagnóstico de la diabetes: Estándares para la Atención Médica de la Diabetes-2019. Diabetes Care. 2019 [acceso 15/02/2022];42(1):13-28. Disponible en:

https://diabetesjournals.org/care/article/42/Supplement_1/S13/31150/2-Classification-and-Diagnosis-of-Diabetes

12. Pérez Caballero MD, León Álvarez JL, Dueñas Herrera A, Alfonzo Guerra JP, Navarro Despaigne DA, de la Noval R, *et al.* Rev Cubana Med. 2017 [acceso 15/02/2022];56(4):242-321. Disponible en:

<http://scielo.sld.cu/pdf/med/v56n4/med01417.pdf>

13. Comité de expertos de la OMS. El estado físico: uso e interpretación de la antropometría. OMS. 1995: uso e interpretación de la antropometría. Ginebra: OMS; 1995 [acceso 15/02/2022]. Disponible en:

https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42132/WHO_TRS_854_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y

14. Dennedy CM, Annamalai KA, Olivia SP, Freeman N, Vengopal K, Graggober J, *et al.* Low DHEA-S: a sensitive and specific test for the detection of subclinical hypercortisolism in adrenal incidentaloma. 2017;102:786-92.

15. Nuez M. Diabetes Mellitus. En: Manual de Prácticas Médicas del Hospital Hermanos Ameijeiras. (Publicación en CD). La Habana: CEDISAP Ediciones digitales; 2018.

16. Colectivo de autores. Guías ALAD sobre diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 con Medicina basada en evidencia-2019. Revista de la ALAD. 2019:11-6. México: Penmayer México Eds.; 2019 [acceso 15/02/2022]. Disponible en:

https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf

17. Pérez Caballero MD, León Álvarez JL, Dueñas Herrera A, Alfonzo Guerra JP, Navarro Despaigne DA, *et al.* Rev Cub Med. 2017 [acceso 15/02/2022];56(4):232.

Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232017000400001&lng=es

18. Morelli V, Reimondo G, Giordano R, Della Casa S, Policola C, Palmieri S, *et al.* Long-term follow up in adrenal incidentaloma: an italian multicenter study. J Clin Endocrinol Metab. 2014;99(3):827-34. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-3527>

19. Chalin-Janti C, Raade M, Hawalaeren E, Sene T. A 5-year prospective follow-up study of lipid-rich adrenal incidentaloma. No tumor growth or development of

hormonal hypersecretion. *Endocrinol Metab.* 2015;30:481-87. DOI: <https://doi.org/10.3803/EnM.2015.30.4.481>

20. Yulimaz N, Avsar E, Tazequl G, Sari R, Actunbas H, Balci MK. Clinical characteristics and follow-up results of adrenal incidentaloma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1079-4915>

21. Falchetta P, Orsalini F, Barelli E, Agretti P, Vitti P, Di Cosmo C, et al. Clinical features, risk of mass enlargement and development of endocrine hyperfunction in patients with adrenal incidentalomas: a long-term follow-up study. *Endocrine.* =2021;671(1):178-88. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02476-1>

22. Yilmaz N, Avsar E, Tazegul G, Sari R, Altunbas H, Balci MK. Clinical characteristics and follow-up results of adrenal Incidentaloma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2021;121:349-96. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1079-4915>

23. Podbregar A, Kocjan T, Rakusa M, Popović P, Garbajs M, Goricar K, et al. Natural history of non functional adrenal Incidentaloma: a 10-years longitudinal follow-up. *Endocr Connect.* 2021;10:637-45. DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-210196>

24. Tazaki M, Kasahara T, Takizawa J, Saito K, Nishiyama T, Tomita Y. Limited significance of repeated long-term radiological and hormonal examination in non-functioning adrenal incidentaloma. *Int Brz J Urol.* 2019;45(3):503-13. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0235>

25. Bernini GP, Moretti A, Oriandini C, Bardini M, Taurino C, Salvetti A. Long-term morphological and hormonal follow-up in a single unit on 115 patients with adrenal incidentalomas. *Br J Cancer.* 2005;92(6):1104-9. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602459>

26. Giorgi RB, Correa MV, Costa-Barbosa FA, Kater CE. Cyclic subclinical hypercortisolism: a previous unidentified hypersecretory form of adrenal incidentalomas. *J Clin Endoc Soc.* 2019;3(3):678-86. DOI: <https://doi.org/10.1210/js.2018-00385>

27. Yener S, Yilmaz H, Demir T, Secil M, Comlekci A. DHEAS for the prediction of subclinical Cushing's syndrome: perplexing or advantageous? *Endocrine.* 2014;48(2):669-76. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-014-0387-7>

28. Angeli A, Terzolo M. Adrenal Incidentaloma: a modern disease with old complications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(11):4869-71. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021436>
29. Di Dalmazi G, Pasquali R, Felix Beuschlein F, Reincke M. Subclinical hypercortisolism: a state, a syndrome or a disease? *Eur J Endocrinol.* 2015;173(4):61-71. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0272>
30. Kelsall A, Iqbal A, Newell-Price J. Adrenal incidentaloma: cardiovascular effects of mild cortisol excess. *Gland Surg.* 2020;1:94-104. DOI: <http://dx.doi.org/10.21037/95.2019.11.19>
31. Androulakis II, Kaltasas G, Kollias EG, Markou CA, Gouli KA, Thomas AD, *et al.* Patients with apparently nonfunctioning adrenal incidentalomas may be at increased cardiovascular risk due to excessive cortisol secretions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(8):2754-62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2013-4064>
32. Muscogueri G, Sorice GP, Priocetta A, Mezza T, Cipolla C, Salomone E, *et al.* The size of adrenal incidentaloma correlates with insulin resistance. Is there cause-effect relationship? *Clin Endocrin (Oxf).* 2011;74(3):300-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03928.x>
33. Tsatsoulis A. The role of insulin resistance/hyperinsulinism on the rising trend of thyroid and adrenal nodular disease in the current environment. *J Clin Med.* 2018;7(37). DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm7030037>
34. Sydney GI, Ioakim KS, Paschov SA. Insulin resistance and adrenal incidentaloma: a bidirectional relationship. *Maturitas.* 2019;121:1-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.12.002>
35. Cyranska-Chyrek E, Szczepanek E, Olejarz M, Ruchala M. Malignancy risk and Hormonal Activity of Adrenal Incidentalomas in a Large Cohort of Patients from a Single Tertiary Reference Center. *Int J Environ Public Health.* 2019;16(10):1872-92. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph16101872>
36. Mateo I, Vilchez F, Larrán L, Ojeda MB, López C, Aguilar M. ¿Deberían modificarse los protocolos diagnóstico-terapéuticos de los incidentalomas suprarrenales? *Cir Esp.* 2015;93(1):30-3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2013.09.016>

37. Yeomans H, Calissendorff J, Volpe C, Falhamanar H, Mannheimer B. Limited value of long-term follow-up in patients with adrenal incidentaloma: a retrospective cohort study. *BMC Endocrine Disorders*. 2015;15(6). DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/s12902-015-0001-x>
38. Belmihoub I, Silvera S, Sibony M, Dousset B, Legmanns P, Bertagna X. From benign adrenal incidentaloma to adrenocortical carcinoma: an exceptional random event. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(6):15-9. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-17-0037>
39. Rebielak ME, Wolf MR, Jordan R, Oxemberg JC. Adrenocortical carcinoma arising for an adrenal adenoma in a young adult female. *J Surg Case Rep*. 2019;7:1-2. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/jscr/rjz200>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización y diseño: Eduardo R. Valdés Bencosme, Olga Martínez Colete.

Análisis formal: Eduardo R. Valdés Bencosme, Olga Martínez Colete.

Metodología: Teddy Osmín Tamargo Barbeito.

Recolección de datos: Noraika Domínguez Pacheco.

Procesamiento estadístico: Teddy Osmín Tamargo Barbeito.

Redacción y revisión del manuscrito: Eduardo R. Valdés Bencosme, Olga Martínez Colete, Marisela Nuez Vilar.

Revisión, redacción-edición: Eduardo R. Valdés Bencosme, Olga Martínez Colete.