

## SECRECIÓN AUTÓNOMA LEVE DE CORTISOL: COMORBILIDADES Y RESULTADOS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

M. SOLEDAD CAPALBO, NATALIA DELIGIANNIS, KARINA DANILOWICZ

División Endocrinología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

**Dirección postal:** M. Soledad Capalbo, Hospital de Clínicas José de San Martín, Av. Córdoba 2351, 1120 Buenos Aires, Argentina

**E-mail:** soledad.capalbo@hotmail.com

**Recibido:** 6-III-2025

**Aceptado:** 15-VII-2025

### Resumen

La “secreción autónoma leve de cortisol” está presente en hasta un tercio de los pacientes con incidentalomas adrenales y se caracteriza por una producción excesiva de cortisol sin los signos clínicos típicos del síndrome de Cushing. Debido a la falta de sintomatología típica, la evaluación bioquímica es fundamental para establecer el diagnóstico ya que la secreción crónica de cortisol ha sido vinculada a múltiples comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes, síndrome metabólico, dislipemia, y osteoporosis), así como a una mayor mortalidad. Si bien existen numerosos estudios que abordan las comorbilidades asociadas con la secreción autónoma de cortisol y su impacto clínico, la indicación de cirugía es incierta y controvertida; actualmente ninguna guía establece recomendaciones precisas de tratamiento quirúrgico en estos pacientes. Sin embargo, los pocos estudios reportados en la literatura apuntan a una mejoría en el perfil cardiometabólico luego de la adrenalectomía.

**Palabras clave:** incidentaloma adrenal, hipercortisolismo subclínico, Cushing subclínico

### Abstract

*Mild autonomic cortisol secretion: comorbidities and surgical treatment outcomes*

“Mild autonomous cortisol secretion” is present in up to one-third of patients with adrenal incidentalomas and is characterized by excessive cortisol production without the typical clinical signs of Cushing’s syndrome. Due to the lack of typical symptoms, biochemical evaluation is essential for diagnosis, as chronic cortisol secretion has been linked to multiple comorbidities (hypertension, diabetes, metabolic syndrome, dyslipidemia and osteoporosis) as well as increased mortality. While numerous studies address the comorbidities associated with autonomous cortisol secretion and its clinical impact, the indication for surgery remains uncertain and controversial; currently, no guidelines provide precise recommendations for surgical treatment in these patients. However, the few studies reported in the literature suggest an improvement in the cardiometabolic profile after adrenalectomy.

**Key words:** adrenal incidentaloma, subclinical hypercortisolism, subclinical Cushing

**PUNTOS CLAVE****Conocimiento actual**

- La "secreción autónoma leve de cortisol" es una entidad frecuente en pacientes con incidentalomas adrenales.
- Se asocia con un mayor riesgo de hipertensión, diabetes, dislipemia, osteoporosis y mortalidad, pese a la ausencia de los signos clásicos del síndrome de Cushing.
- La indicación de cirugía en estos casos es controvertida.

**Contribución del artículo al conocimiento actual**

- Este artículo desarrolla el espectro clínico de comorbilidades de la secreción autónoma leve de cortisol y el impacto de la adrenalectomía sobre las mismas.
- Contribuye a establecer pautas terapéuticas y posibles criterios orientadores en la indicación del tratamiento quirúrgico, en base a la evidencia científica existente.

El incidentaloma adrenal (IA) es una lesión > 1 cm, detectada por imágenes solicitadas con un fin distinto a la evaluación de dicha glándula o a la estadificación de una enfermedad neoplásica. Su incidencia ha aumentado 10 veces en las últimas dos décadas, con una mayor prevalencia en adultos mayores, debido al aumento de la solicitud de estudios por imágenes, así como el advenimiento de avances tecnológicos en este campo<sup>1</sup>. La mayoría de los IA son unilaterales, benignos y no funcionantes, aunque muchas veces están vinculados a hipersecreción hormonal, por lo que evaluar la función adrenal es indispensable<sup>2</sup>. Se denomina "secreción autónoma leve de cortisol" (SALC) a los IA que tienen evidencia bioquímica de secreción anormal de cortisol, pero sin las manifestaciones fenotípicas clásicas del síndrome de Cushing, como debilidad muscular proximal, obesidad central, facies de luna llena, giba dorsal, fragilidad de la piel, hematomas espontáneos e infecciones recurrentes<sup>2-4</sup>.

**Definición**

A lo largo de la historia, la SALC fue adoptando distintas denominaciones. El concepto de Cushing subclínico fue identificado y descrito por primera vez en 1973, sin embargo, posteriormente esta terminología se consideró inadecuada debido a la mayor morbimortalidad que presentan estos pacientes<sup>3,5</sup>. Por otro lado, la progresión a un síndrome de Cushing es muy rara. En una revisión sistemática y metaanálisis de pacientes con secreción autónoma de cortisol (SAC) y adenomas no funcionantes (ANF), menos del 0.1% de los pacientes evolucionaron a un síndrome de Cushing, durante una media de seguimiento de 4 años<sup>6</sup>. Debido a esto, la Sociedad Europea de Endocrinología decidió, finalmente, llamarla SALC en 2023 y considerarla como una entidad clínica independiente<sup>2</sup>.

La determinación de la SALC debe basarse en tres criterios: en primer lugar, que el paciente sea portador de un adenoma suprarrenal detectado de forma incidental; en segundo lugar, que no presente un fenotipo cushingoide claro; y, por último, que los parámetros bioquímicos demuestren una secreción autónoma de cortisol independiente del estímulo de adrenocorticotropina (ACTH)<sup>7,8</sup>.

**Epidemiología**

Se estima que la prevalencia de SALC en la población general es del 0.2-2% y alcanza un 20-50% en los pacientes con IA con características de adenoma<sup>3,9</sup>. Los IA con hipercortisolismo leve, generalmente, se diagnostican en adultos >50 años y en mayor proporción en mujeres (60-70%)<sup>3</sup>. Algunos autores observaron que los pacientes con tumores suprarrenales bilaterales o con lesiones de mayor tamaño (>2.4 cm) tenían mayor riesgo de presentar hipercortisolismo<sup>10,11</sup>. Por otro lado, ha sido reportada una mayor frecuencia de SALC en algunas poblaciones de riesgo: pacientes con hipertensión, diabetes mal controlada o con fragilidad ósea<sup>4</sup>.

**Fisiopatogenia y etiología**

La producción de cortisol está regulada por el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS). Ante distintos estímulos y estrés se produce

la liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) que estimula la secreción de ACTH en la adenohipófisis. A su vez, ésta actúa en las zonas fasciculada y reticular al unirse al receptor de melanocortina 2. Una vez que los glucocorticoides (GC) se sintetizan y secretan, se metabolizan en los tejidos periféricos a su forma activa. La 11 $\beta$  hidroxisteroide deshidrogenasa (11 $\beta$ HSD) tipo 1 se expresa en tejidos como el hígado, el tejido adiposo y el músculo esquelético, y su función es convertir cortisona inactiva en cortisol activo. Algunos datos recientes sugieren que los efectos de la exposición a GC en los tejidos periféricos están determinados no solo por su producción excesiva, sino también por su metabolismo, el transporte a través de la globulina fijadora de corticoides, la actividad relativa de la 11 $\beta$ HSD 1 y 2 y los polimorfismos del gen del receptor de GC (NR3C1)<sup>4</sup>.

Desde el punto de vista histológico, la SALC se presenta con mayor frecuencia como adenomas adrenocorticales (unilaterales o bilaterales)<sup>7</sup>. Los ANF esporádicos unilaterales y la SALC comparten mecanismos genómicos similares, diferenciándolos del síndrome de Cushing. La anomalía genética más frecuentemente encontrada es la mutación somática en el gen de la  $\beta$ -catenina tipo 1 (CTNNB1) que conduce a la activación constitutiva de la vía Wnt- $\beta$ -catenina. Esta señalización es fundamental para el desarrollo y mantenimiento de la corteza suprarrenal, y su papel en la tumorigénesis suprarrenal está bien establecido y relacionado con el aumento de la proliferación celular y la reducción de la apoptosis<sup>7</sup>.

La hiperplasia macronodular adrenocortical bilateral (BMAH) puede producir distintos grados de exceso de cortisol<sup>9</sup>. Se caracteriza por un agrandamiento bilateral de las glándulas suprarrenales, con múltiples nódulos corticales >1 cm<sup>7</sup>. A pesar de que la mayoría de los casos de BMAH tienen una presentación esporádica, se ha demostrado que muchos pacientes son portadores de mutaciones germinales del gen ARMC5<sup>9</sup>. Este es un gen supresor tumoral que cuando se encuentra mutado genera disminución de la apoptosis, con la consecuente proliferación de células adrenocorticales<sup>12</sup>. En algunos pacientes con BMAH, la esteroidogénesis podría ser impulsada por la activación de receptores acoplados a proteínas G aberrantes, que condu-

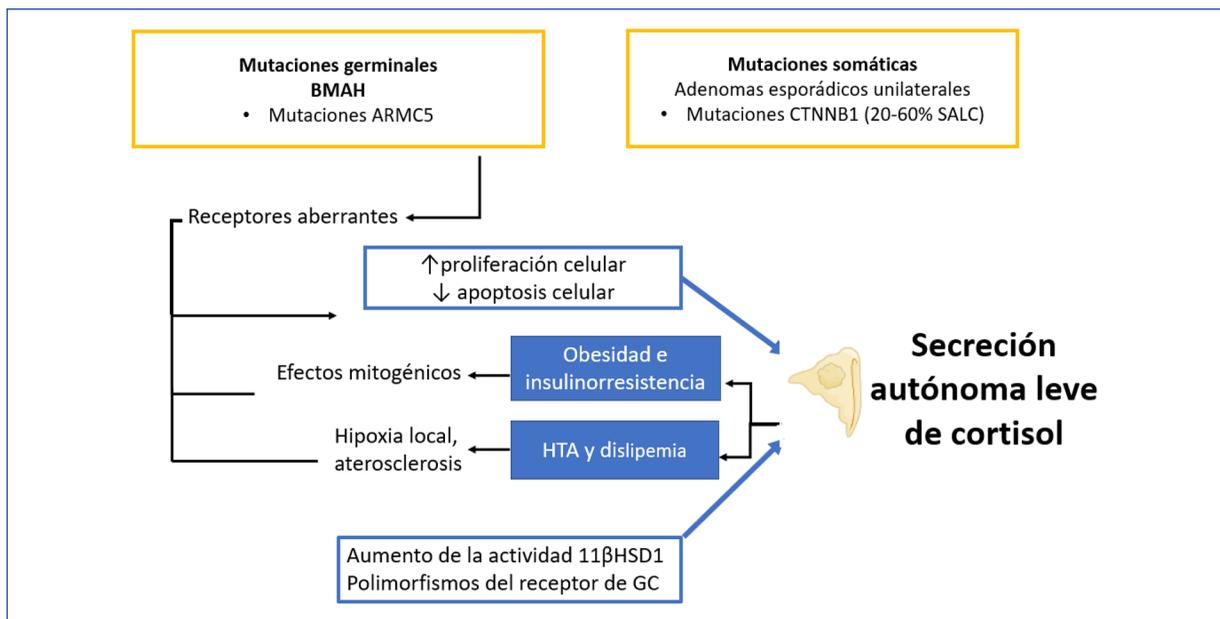
cen a un aumento de la biosíntesis de cortisol después de ser estimulados por sus ligandos específicos como, por ejemplo, el polipéptido inhibidor gástrico, vasopresina, angiotensina tipo 1, hormona luteinizante, gonadotropina coriónica humana, serotonina y glucagón<sup>7,11</sup>.

Otro mecanismo potencial es la repercusión del síndrome metabólico en la tumorigénesis suprarrenal. La insulina estimula la proliferación de las células de la corteza suprarrenal y se ha planteado que la aterosclerosis y la hipertensión arterial (HTA) generan hipoxia local y proliferación celular compensatoria. De esto, resulta un círculo vicioso de exceso leve de cortisol que alimenta aún más las manifestaciones del síndrome metabólico<sup>7</sup> (Fig. 1).

## Diagnóstico

La mayoría de las guías clínicas<sup>2,13,14</sup> recomiendan el test de supresión con 1 mg de dexametasona (Dxm) para el cribado inicial de la SALC debido a su alta sensibilidad; consiste en administrar 1 mg de dexametasona oral a las 11 p.m. y medir el cortisol sérico a la mañana siguiente (8 a.m.)<sup>2,13,14</sup>. En condiciones fisiológicas la secreción de cortisol de la corteza adrenal disminuye significativamente luego de la supresión con Dxm, mientras que los pacientes con secreción autónoma no responden de la misma manera. Utilizando un punto de corte de cortisol sérico de 1.8  $\mu$ g/dL, esta prueba presenta una sensibilidad del 100% y la convierte en el método *gold standard* para la detección de SALC. Sin embargo, la especificidad puede ser muy baja (60%), por lo cual requiere el uso de otras pruebas de detección para confirmar el diagnóstico<sup>15</sup>.

Es importante descartar las posibles causas de falsos positivos de este test, como el uso de inductores del citocromo P450, como la fenitoína o la carbamazepina, que aceleran el metabolismo de la dexametasona; los estados de hiperestrogenismo (embarazo, anticonceptivos orales), ya que generan un aumento de la producción hepática de la globulina ligadora de cortisol y, en consecuencia, los niveles totales de cortisol circulante son más altos; y situaciones de activación del eje HHS o hipercortisolismo no neoplásico, como ocurre en la obesidad, depresión y diabetes. Algunos autores sugieren medir los niveles de dexametasona en sangre,

**Figura 1** | Fisiopatogenia y etiología de la secreción autónoma leve de cortisol

BMAH: hiperplasia macronodular adrenocortical bilateral; SALC: secreción autónoma leve de cortisol; CTNNB1: gen de la β-catenina tipo 1; 11βHSD1: 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1; HTA: hipertensión arterial; GC: glucocorticoides

junto con el cortisol matutino, para garantizar que estos niveles sean terapéuticos. Una estrategia alternativa, es administrar una dosis más alta (2 mg de dexametasona), particularmente en individuos obesos<sup>15</sup>. El test de supresión con 1 mg de Dxm no debe repetirse de forma rutinaria a menos que se sospeche un falso positivo, o si un paciente con ANF desarrolla comorbilidades relacionadas a la SALC<sup>7</sup>.

Una vez confirmada la autonomía de la secreción de cortisol, es necesario el dosaje de ACTH para determinar que la producción de cortisol es independiente de este estímulo, el cual es de origen adrenal cuando su valor es bajo (<10 pg/mL)<sup>15</sup>.

La supresión crónica de ACTH se ve reflejada, a su vez, por una reducción en la producción de andrógenos adrenales por menor estímulo sobre la zona reticular de la corteza adrenal y algunos autores sugieren la medición de sulfato-dehidroepiandrosterona (S-DHEA) como parte de la evaluación inicial de la SALC, ya que un valor bajo o normal-bajo, tiene una sensibilidad similar (99%) e incluso mayor especificidad (91.9%) que el dosaje de ACTH<sup>16</sup>.

Para determinar el grado de hipercortisolismo se recomienda valorar la producción diaria de cortisol con dosaje de cortisol libre en orina de

24hs y evaluar la pérdida del ritmo circadiano mediante cortisol salival nocturno; en pacientes con SALC estos valores suelen estar dentro del rango normal o ligeramente elevados<sup>17</sup>.

En los últimos años, ha crecido el interés en la medición de paneles multiesteroideos en orina utilizando métodos de cromatografía líquida-espectrometría de masas (LC-MS/MS). Se han observado niveles elevados de 11-desoxicortisol, 21-desoxicortisol, 11-desoxicorticosterona y corticosterona en pacientes con SALC. La medición de los metabolitos de esteroides urinarios de 24 horas puede proporcionar una aproximación de la producción de esteroides suprarrenales. Sin embargo, se necesitan más estudios de validación antes de que tengan un papel rutinario en la práctica clínica<sup>15</sup> (Tabla 1).

## Comorbilidades

### Hipertensión arterial

Los pacientes con SALC tienen un mayor riesgo de HTA y eventos cardiovasculares (CV) que la población general y que pacientes con ANF<sup>18-22</sup>. La patogenia de la HTA relacionada con el exceso leve de cortisol no se comprende completamente, pero podría explicarse por un desequilibrio entre vasodilatadores y vasoconstrictores,

**Tabla 1** | Métodos diagnósticos bioquímicos de la secreción autónoma leve de cortisol

Prueba	Resultados que respaldan SALC	Comentarios
<b>Prueba de supresión con 1 mg de Dxm</b>	Cortisol a.m. >50 nmol/L (>1.8 µg/dL)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Posibles causas de falsos positivos: inductores del citocromo P450, obesidad, y estrógenos.</li> <li>Administrar 2 mg de dexametasona y/u obtener medición de dexametasona sérica puede ser útil.</li> </ul>
<b>CLU 24 horas</b>	Alto o normal-alto	<ul style="list-style-type: none"> <li>Posibles falsos negativos en la enfermedad renal.</li> <li>Posibles falsos positivos ante poliuria.</li> </ul>
<b>CSN</b>	Alto o normal-alto	<ul style="list-style-type: none"> <li>No debe utilizarse en pacientes con alteraciones del ritmo circadiano.</li> </ul>
<b>ACTH</b>	Bajo, generalmente <2 pmol/L (<9-10 pg/mL)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Baja sensibilidad y especificidad de forma aislada.</li> </ul>
<b>S-DHEA</b>	Bajo o normal-bajo	<ul style="list-style-type: none"> <li>Andrógeno suprarrenal dependiente de ACTH.</li> </ul>
<b>Metabolitos de esteroides en plasma y orina</b>	Aumento de 11-desoxicortisol, 21-desoxicortisol, etc. Niveles bajos de S-DHEA y androstenediona	<ul style="list-style-type: none"> <li>En fase de investigación, necesita una mayor validación.</li> <li>Costoso.</li> </ul>

SALC: secreción autónoma leve de cortisol; Dxm: dexametasona; CLU: cortisol libre urinario; CSN: cortisol salival nocturno; ACTH: adrenocorticotropina; S-DHEA: sulfato dehidroepiandrosterona  
 Adaptado de Yozamp et al<sup>15</sup>

y por hiperactivación del receptor de mineralocorticoides; posiblemente, mecanismos similares a los observados en pacientes con síndrome de Cushing, pero en un menor grado<sup>4,23</sup>. La HTA en la SALC es de origen multifactorial e incluye la coexistencia de comorbilidades como la obesidad o la diabetes, el aumento de la actividad mineralocorticoidea, mayor respuesta vascular a las catecolaminas y el papel de los diferentes polimorfismos del gen receptor de GC, entre otros<sup>23</sup>.

Además, estos pacientes tienen mayor riesgo de sufrir nuevos eventos CV, como enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico. Sbardella y col. demostraron, que la secreción autónoma de cortisol está asociada con la alteración de la estructura y función miocárdica y aterosclerosis coronaria<sup>24</sup>. Los posibles mecanismos que subyacen a estas complicaciones incluyen una mayor respuesta a la angiotensina II y una activación del receptor de mineralocorticoides inducida por GC, lo que conduce a la fibrosis miocárdica, la remodelación ventricular, deterioro de la relajación y, eventualmente, insuficiencia cardíaca<sup>4</sup>.

Recientemente se ha incorporado la premisa de que la SALC aumentaría el riesgo de fibrilación auricular. En un estudio retrospectivo de

Dalmazi y col., que incluyó 249 pacientes con ANF y 108 con SAC, observaron que la prevalencia de fibrilación auricular fue mayor en pacientes con hipercortisolismo leve (8.5%) comparado con ANF (3.1%) y la población general (1.7%)<sup>25</sup>.

### Alteración en el metabolismo de la glucosa

La hiperglucemia es una comorbilidad común asociada a la SALC, presente en el 15-40% de los pacientes<sup>23</sup>. Se estima que entre el 8 y el 69 % de esta población presenta diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en el momento del diagnóstico<sup>26</sup>. La exposición crónica a GC se asocia con un mayor riesgo de desarrollarla debido a una disminución de la captación de glucosa en los tejidos periféricos, aumento de la gluconeogénesis, favoreciendo la disfunción de las células beta e insulinoresistencia<sup>23,27,28</sup>. Además, mecanismos indirectos como el aumento de la grasa visceral pueden desempeñar un papel en el desarrollo de DM2 en pacientes con SALC<sup>4</sup>.

### Dislipemia y síndrome metabólico

El hipercortisolismo leve puede causar síndrome metabólico, mediado directamente por el exceso de cortisol o indirectamente por la resistencia a la insulina asociada con la SAC.

La dislipidemia es una comorbilidad descrita en el 55-71% de estos pacientes<sup>3</sup>. Se cree que los mecanismos son, principalmente, indirectos ya que la DM2, la resistencia a la insulina y el aumento de peso contribuyen a la dislipidemia. La patogenia incluye el efecto del cortisol sobre la lipólisis, producción y síntesis de ácidos grasos libres, lipoproteínas de muy baja densidad, así como la acumulación de grasa en el hígado<sup>4</sup>. Sin embargo, esta asociación es controversial. El estudio realizado por Masserini y col. en 334 pacientes con IA, mostró que la dislipidemia se vinculó con pacientes que tenían alteración en el metabolismo de la glucosa, pero no en aquellos sin alteraciones de la glucemia<sup>29</sup>.

Alrededor de la mitad de los pacientes con SALC tienen sobrepeso u obesidad<sup>3</sup>. Estos pacientes tienen, además, mayor acumulación de grasa visceral que los pacientes con ANF, asociándose con una alta prevalencia de enfermedad del hígado graso no alcohólico<sup>26</sup>.

### **Osteoporosis**

La fisiopatología de la osteoporosis inducida por GC es compleja, e incluye efectos directos como la disminución del número y de la actividad de los osteoblastos, la estimulación de los osteoclastos que promueven la resorción ósea, y el deterioro y la apoptosis de los osteocitos<sup>17</sup>.

A su vez, existen efectos indirectos debido, por ejemplo, al hipogonadismo producido por el efecto inhibitorio de los GC sobre el eje gonadotropo, o sobre el eje somatotropo, con menor producción de hormona del crecimiento y factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1, factores que son importantes para el estímulo de los osteoblastos. La homeostasis del calcio también se ve afectada por los GC, ya que estos producen inhibición de la reabsorción de calcio en el intestino y aumento de la excreción en los riñones, empeorando la calidad ósea<sup>4,30</sup>.

En un metaanálisis realizado por Chiodini y col. la prevalencia de fracturas vertebrales fue del 63.6% en los pacientes con SALC en comparación con el 16% en los controles<sup>31</sup>.

Dado que en estos pacientes existe una disociación entre los valores arrojados por la densitometría mineral ósea (DMO) y un deterioro más grave observado en la microarquitectura, utilizar el método *Trabecular Bone Score* (TBS) es una herramienta útil para evaluar calidad ósea

en estos pacientes. En el estudio retrospectivo de Viñolas y col. los pacientes con SALC presentaron una disminución significativa del TBS, pero no de la DMO, en comparación a los que tenían ANF. Además, las fracturas por fragilidad se asociaron con un TBS bajo, no así con una DMO baja.

### **Mortalidad**

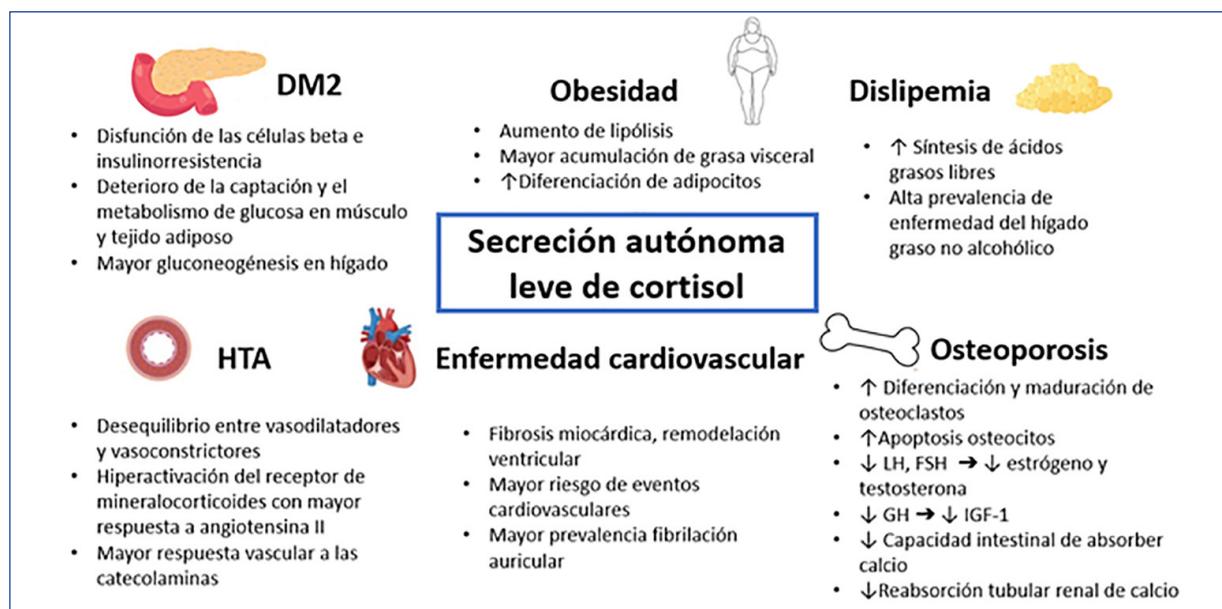
Son escasos los estudios que evalúan mortalidad en SALC. En un estudio retrospectivo sueco donde participaron 1154 pacientes, se observó una relación lineal entre los valores del test de supresión con 1 mg de Dxm y la mortalidad en pacientes con SALC<sup>33</sup>. Valores entre 3-5 µg/dL luego de la supresión con dexametasona se asociaron con un aumento de 2 veces en la mortalidad, y >5 µg/dL triplicó el riesgo.

### **Otras comorbilidades en estudio**

Si bien se enumeraron previamente las comorbilidades más frecuentemente halladas en la SALC, actualmente se encuentran en estudio otras comúnmente asociadas al síndrome de Cushing. Por ejemplo, la miopatía es muy frecuente en esta entidad, y no ha sido descrita en pacientes con SALC<sup>4</sup>. Recientemente, Delivanis y col. estudiaron la composición corporal en 227 pacientes con IA, incluidos 76 con SALC y 131 con ANF<sup>34</sup>. Ambos grupos mostraron mayor porcentaje de grasa visceral y una menor área muscular esquelética. Curiosamente, por cada aumento de 1 µg/dL de cortisol en el test de supresión con 1 mg de Dxm, la relación grasa visceral/área muscular aumentó 2.3 veces, y la media del área total del músculo esquelético disminuyó en 2.2 cm<sup>2</sup>. Estos datos sugieren que, al igual que los pacientes con síndrome de Cushing, los pacientes con SALC están en mayor riesgo de sarcopenia.

Las enfermedades neuropsiquiátricas son comorbilidades graves del síndrome de Cushing. Un estudio muy reciente valoró el impacto de la SALC en la salud mental y la función cognitiva. En este estudio, se evaluaron 62 pacientes con IA y se observó que aquellos que tenían SALC presentaban mayores niveles de discapacidad relacionada con enfermedades mentales, niveles más altos de estrés, menor apoyo social percibido y una mayor prevalencia de insomnio<sup>35</sup> (Fig. 2).

**Figura 2** | Comorbilidades asociadas a la secreción autónoma de cortisol



DM2: diabetes mellitus tipo 2; HTA: hipertensión arterial; LH: hormona luteinizante; FSH: hormona foliculo estimulante; GH: hormona de crecimiento; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1

## Resultados de la adrenalectomía

### Hipertensión

La HTA ha sido la comorbilidad más frecuentemente asociada con mejoría luego de la adrenalectomía en pacientes con incidentalomas e hipercortisolismo, en valores alrededor de 46-68%<sup>36-41</sup>. En 2016 se publicó el metaanálisis de Bancos y col., con un total de 584 pacientes con “Cushing subclínico” y 457 con ANF, donde se demostró mejoría de la hipertensión en el 61% de los pacientes adrenalectomizados<sup>41</sup>. Actualmente, solo existen 3 ensayos clínicos prospectivos aleatorizados que evaluaron la evolución de la HTA luego de la adrenalectomía en pacientes con SALC. En el más reciente, publicado por Koh y col., se incluyeron 92 participantes con SALC y en el grupo con adrenalectomía se observó una mejoría de la HTA del 45.7% vs. 23.9% del grupo control<sup>36</sup>. En el ensayo clínico de Toniato y col. que incluyó 45 pacientes con SALC, la hipertensión mejoró en un 67% después de la cirugía, mientras que empeoró en los pacientes tratados de forma conservadora<sup>42</sup>. Resultados similares se obtuvieron en el ensayo clínico de Morelli y col. con mejoría de la HTA en el 68% de los 25 pacientes operados frente al 13% del grupo conservador<sup>40</sup>.

### Diabetes, obesidad y síndrome metabólico

La mayoría de los estudios realizados hasta la fecha son de pocos pacientes y corto seguimiento, durante el cual a menudo reciben corticoterapia sustitutiva con dosis y periodos variables<sup>3</sup>. En el metaanálisis de Bancos y col. la mejoría en la DM2 fue observada en el 51.5% de los pacientes adrenalectomizados<sup>41</sup>. La obesidad mejoró en el 45% del grupo quirúrgico y el índice de masa corporal disminuyó en una media de 1.96 (IC95% = 0.59-3.32) kg/m<sup>2</sup> después de la adrenalectomía. Ésta tuvo un menor efecto sobre la dislipidemia (solo el 24% de los pacientes mejoró). En el ensayo de Koh y col. hubo una mejoría significativa en el peso y el control de la glucosa luego del tratamiento quirúrgico (32.6 y 45.7 %, respectivamente) en comparación con el grupo control (6.5 y 15.2% respectivamente)<sup>36</sup>. En el ensayo clínico de Toniato y col. se observó mejoría de la DM2 en el 62.5% después de la cirugía, y progresión de la misma en pacientes que fueron tratados de forma conservadora<sup>42</sup>.

### Osteoporosis

Son escasos los estudios que evalúan el efecto de la adrenalectomía en hueso. La gran mayoría fueron estudios realizados en pacientes con síndrome de Cushing. En el estudio prospectivo

de Salcuni y col., 32 pacientes con SAC fueron sometidos a cirugía mientras que 23 la rechazaron y fueron tratados de manera conservadora<sup>39</sup>. El Z-score aumentó significativamente en el grupo quirúrgico en comparación con el grupo conservador (Z-score  $+0.10 \pm 0.20$  vs.  $0.1 \pm 0.27$ ). La cirugía en pacientes con hipercortisolismo subclínico se asoció con una reducción del riesgo de fracturas del 30%, independientemente de la edad, el sexo, la duración del seguimiento, y la presencia de fracturas vertebrales al inicio del estudio. Sin embargo, en otros estudios, no se observaron cambios en los parámetros óseos luego de la cirugía en pacientes con SALC con osteoporosis<sup>38,42</sup>.

### Mortalidad

Petramala y col. publicaron uno de los pocos estudios que evalúan resultados en la mortalidad<sup>20</sup>. Los pacientes con SALC que recibieron tratamiento médico, tuvieron más eventos CV con un riesgo relativo de 2.56 y 2.10 con respecto a pacientes con ANF y SALC tratados quirúrgicamente, respectivamente.

### Indicaciones quirúrgicas

Debido a las limitaciones de la literatura actual, especialmente la falta de ensayos aleatorizados de alta calidad que comparen adrenalectomía con tratamiento médico, no existe actualmente ninguna guía que establezca las recomendaciones e indicaciones precisas de cirugía en los pacientes con SALC<sup>2</sup>.

La Sociedad Europea de Endocrinología propone como candidato a cirugía todo paciente con una masa suprarrenal unilateral, con un test de supresión con 1 mg de Dxm  $>1.8 \mu\text{g/dL}$  y la presencia de al menos una de las siguientes características en las comorbilidades atribuidas al hipercortisolismo: (1) progresivas; (2) de difícil tratamiento; (3) con daño de órgano blanco inapropiado para su edad; (4) discordantes con su historia familiar; (5) múltiples comorbilidades<sup>2</sup>.

Uno de los desafíos en la evaluación de los pacientes con SALC es poder determinar la causalidad entre la presencia de esta afección y las comorbilidades concomitantes. Dado que la prevalencia de factores de riesgo CV, como la obesidad, la HTA e hiperglucemia, son frecuentes en la población general, es difícil evaluar la contri-

bución de la SALC al desarrollo de estas comorbilidades.

Delivanis y col. proponen, además, tener en cuenta ante la decisión de realizar adrenalectomía: (1) la edad (los pacientes más jóvenes tendrán una exposición más prolongada al exceso de cortisol); (2) el grado de exceso de cortisol; (3) el tamaño del adenoma (los tumores más grandes  $>2,4$  cm se relacionan con mayor riesgo de exceso de cortisol); (4) la imagen (considerar adrenalectomía en grandes tumores suprarrenales indeterminados independientemente de si presentan SALC); (5) la preferencia del paciente<sup>3</sup>. Si la cirugía fuese indicada, se recomienda que sea con un enfoque mínimamente invasivo<sup>2</sup>.

En pacientes candidatos a adrenalectomía, es importante prever la posibilidad de insuficiencia suprarrenal postoperatoria, consecuencia de la supresión del eje HHS y atrofia de la glándula contralateral. La recuperación del eje HHA después de la adrenalectomía ha sido más temprana en pacientes con SALC que en aquellos con síndrome de Cushing (mediana de 2.1 meses vs. 11.4 meses, respectivamente)<sup>43</sup>.

### Lesiones bilaterales

Existe incertidumbre con respecto al enfoque óptimo de la SALC por enfermedad suprarrenal bilateral. La adrenalectomía bilateral se asocia con una mayor morbilidad en comparación con la cirugía unilateral, ya que el paciente depende de la terapia de reemplazo adrenal de por vida y corre el riesgo de tener una crisis suprarrenal potencialmente mortal<sup>2</sup>.

En pacientes con adenomas suprarrenales bilaterales, varios autores han sugerido proceder directamente con la adrenalectomía de la masa suprarrenal más grande<sup>3</sup>. En el estudio retrospectivo de Perogamvros y col. se realizó la extirpación del adenoma suprarrenal más grande en 14 de 33 pacientes con nódulos bilaterales y SALC<sup>44</sup>. Al final del seguimiento, durante una media de 54 meses, el 71% de los pacientes operados normalizó los valores de cortisol sérico luego de la prueba de supresión con dexametasona (0.5 mg cada 6 h durante 2 días). Además, hubo una mejoría en los factores de riesgo CV (HTA, DM2 y osteoporosis, pero no en dislipemia, en comparación con los pacientes seguidos de forma conservadora durante el mismo tiempo.

El cateterismo de venas suprarrenales (CVS) se ha considerado también como un estudio de localización (por lateralización) en adenomas suprarrenales bilaterales, pero la evidencia es escasa. En el estudio de Ueland y col. el CVS se realizó a 32 pacientes con SALC y 2 con síndrome de Cushing (14/34 con enfermedad bilateral)<sup>45</sup>. Curiosamente, de 20 pacientes con enfermedad unilateral en las imágenes, 9 tenían afectación bilateral en el CVS, lo que indica que los hallazgos imagenológicos no son concordantes. De los 14 pacientes con enfermedad bilateral, 10 presentaron sobreproducción bilateral y 4 lateralización. La gammagrafía suprarrenal con <sup>131</sup>I-6 $\beta$ -yodometil-norcolesterol también se ha utilizado para identificar la fuente de producción excesiva de cortisol. En el mismo estudio, los resultados de la gammagrafía fueron concordantes con los de CVS en 13 de 18 pacientes.

### Tratamiento conservador y farmacológico

Si no se opta por la cirugía, el tratamiento conservador de la SALC implica una reevaluación clínica periódica de las comorbilidades. La Sociedad Europea de Endocrinología aconseja que esta evaluación sea anual<sup>2</sup>. El desarrollo o progresión de las comorbilidades deben dar lugar a reevaluar y reconsiderar la adrenalectomía<sup>15</sup>.

Debido al alto riesgo CV relacionado con el hipercortisolismo, los objetivos del tratamiento de la HTA deben ser mantener los niveles de TA por debajo de 130/80 mmHg. La adopción de un estilo de vida saludable es un enfoque importante para prevenir o retrasar el desarrollo de la HTA y aminorar el aumento del riesgo CV asociado<sup>23</sup>.

El tratamiento médico para reducir la producción de cortisol está disponible, pero la evidencia de su uso en SALC es limitada dada la falta de estudios comparativos de alta calidad, el alto costo de algunos medicamentos, sus efectos se-

cundarios, la necesidad de un control estricto teniendo en cuenta el requerimiento de por vida de dicha terapia, y la alternativa de la adrenalectomía<sup>3</sup>. En pacientes con hipercortisolismo de origen suprarrenal, las terapias médicas disponibles en la actualidad incluyen agentes inhibidores de la esteroidogénesis suprarrenal (ketoconazol, metirapona, mitotano, etomidato) y antagonistas del receptor de GC (mifepristona)<sup>28</sup>. Sin embargo, la mayoría de los estudios realizados con estas terapias fueron con pacientes con síndrome de Cushing.

En conclusión, la decisión del abordaje quirúrgico en pacientes con SALC debe ser individualizada, debido a la baja calidad de evidencia disponible. Los estudios realizados sobre la eficacia de la adrenalectomía en la SALC se basan en datos observacionales de poblaciones heterogéneas, susceptibles de sesgo y confusión. Son pocos los ensayos clínicos controlados y aleatorizados que comparan la adrenalectomía con el tratamiento conservador. Sin embargo, la mayoría de los estudios vigentes apuntan a una marcada mejoría sobre la HTA y el riesgo CV con resultados alentadores y beneficiosos. El impacto de la adrenalectomía también parece ser positivo en pacientes con DM2 y síndrome metabólico, no siendo claro el beneficio en dislipemia.

La SALC está recibiendo un interés creciente debido, en primer lugar, a que se conoce que su patogenia difiere de la del síndrome de Cushing, con la presencia de distintos mecanismos moleculares entre ambas enfermedades; esto hace que la progresión de la SALC a este último sea improbable. Un abordaje multidisciplinario, con una adecuada evaluación de las comorbilidades puede mejorar la calidad de vida y morbimortalidad de estos pacientes.

---

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar

### Bibliografía

1. Bancos I, Prete A. Approach to the patient with adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 3331-53.
2. Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 2023; 189: G1-G42.
3. Delivanis DA, Athimulam S, Bancos I. Modern management of mild autonomous cortisol secretion. *Clin Pharmacol Ther* 2019; 106: 1209-21.

4. Favero V, Cremaschi A, Parazzoli C, et al. Pathophysiology of mild hypercortisolism: from the bench to the bedside. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 673
5. Starker LF, Kunstman JW, Carling T. Subclinical Cushing syndrome: a review. *Surg Clin North Am* 2014; 94: 657-68
6. Elhassan YS, Alahdab F, Prete A, et al. Natural history of adrenal incidentalomas with and without mild autonomous cortisol excess: A systematic review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2019; 171:107-16
7. Prete A, Bancos I. Mild autonomous cortisol secretion: pathophysiology, comorbidities and management approaches. *Nat Rev Endocrinol* 2024; 20: 460-73.
8. Terzolo M, Pia A, Reimondo G. Subclinical Cushing's syndrome: definition and management. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76: 12-8.
9. Araujo-Castro M, Sampedro Núñez MA, Marazuela M. Autonomous cortisol secretion in adrenal incidentalomas. *Endocrine* 2019; 64:1-13.
10. Morelli V, Reimondo G, Giordano R, et al. Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: An Italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 827-34.
11. Vassilatou E, Vryonidou A, Ioannidis D, Paschou SA, Panagou M, Tzavara I. Bilateral adrenal incidentalomas differ from unilateral adrenal incidentalomas in subclinical cortisol hypersecretion but not in potential clinical implications. *Eur J Endocrinol* 2014; 171: 37-45.
12. Vassiliadi DA, Tsagarakis S. Diagnosis and management of primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *Endocr Relat Cancer* 2019; 26: R567-81.
13. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the study of adrenal tumors. *Eur J Endocrinol* 2016;175: G1-34.
14. Sherlock M, Scarsbrook A, Abbas A, et al. Adrenal incidentaloma. *Endocr Rev* 2020; 41: 775-820.
15. Yozamp N, Vaidya A. Assessment of mild autonomous cortisol secretion among incidentally discovered adrenal masses. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2021; 35 :101491.
16. Denny MC, Annamalai AK, Prankerd-Smith O, et al. Low DHEAS: A sensitive and specific test for the detection of subclinical hypercortisolism in adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Met* 2017; 102: 786-92.
17. Araujo-Castro M, Pascual-Corrales E, Lamas C. Possible, probable, and certain hypercortisolism: A continuum in the risk of comorbidity. *Ann Endocrinol (Paris)* 2023; 84: 272-84.
18. Araujo-Castro M, Robles Lázaro C, Parra Ramírez P, Cuesta Hernández M, Sampedro Núñez MA, Marazuela M. Cardiometabolic profile of non-functioning and autonomous cortisol-secreting adrenal incidentalomas. Is the cardiometabolic risk similar or are there differences? *Endocrine* 2019; 66: 650-9.
19. Prete A, Subramanian A, Bancos I, et al. Cardio-metabolic disease burden and steroid excretion in benign adrenal tumors: A Cross-Sectional Multi-center Study. *Ann Intern Med* 2022; 175: 325-34.
20. Petramala L, Olmati F, Concistrè A, et al. Cardiovascular and metabolic risk factors in patients with subclinical Cushing. *Endocrine* 2020; 70: 150-63.
21. Patrova J, Kjellman M, Wahrenberg H, Falhammar H. Increased mortality in patients with adrenal incidentalomas and autonomous cortisol secretion: a 13-year retrospective study from one center. *Endocrine* 2017; 58: 267-75.
22. Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, 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: 396-405.
23. Araujo-Castro M, Reincke M, Lamas C. Epidemiology and management of hypertension and diabetes mellitus in patients with mild autonomous cortisol secretion: a review. *Biomedicines* 2023; 11: 3115.
24. Sbardella E, Minnetti M, D'Aluisio D, et al. Cardiovascular features of possible autonomous cortisol secretion in patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2018; 178: 501-11.
25. Di Dalmazi G, Vicennati V, Pizzi C, et al. Prevalence and incidence of atrial fibrillation in a large cohort of adrenal incidentalomas: a long-term study. *J Clin Endocrinol Met* 2020; 105: dga270.
26. Di Dalmazi G, Pasquali R, Beuschlein F, Reincke M. Subclinical hypercortisolism: a state, a syndrome, or a disease? *Eur J Endocrinol* 2015; 173: M61-71.
27. Scaroni C, Zilio M, Foti M, Boscaro M. Glucose metabolism abnormalities in cushing syndrome: From molecular basis to clinical management. *Endocr Rev* 2017; 38: 189-219.
28. Favero V, Cremaschi A, Falchetti A, et al. Management and medical therapy of mild hypercortisolism. *Int J Mol Sci* 2021; 22: 11521.

29. Masserini B, Morelli V, Palmieri S, et al. Lipid abnormalities in patients with adrenal incidentalomas: Role of subclinical hypercortisolism and impaired glucose metabolism. *J Endocrinol Invest* 2015; 38: 623-8.
30. Czapla-Iskrzycka A, Świątkowska-Stodulska R, Sworczak K. Comorbidities in mild autonomous cortisol secretion - A clinical review of literature. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2022; 130: 567-76.
31. Chiodini I, Morelli V, Salcuni AS, et al. Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2736-45.
32. Vinolas H, Grouthier V, Mehsen-Cetre N, et al. Assessment of vertebral microarchitecture in overt and mild Cushing's syndrome using trabecular bone score. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 89: 148-54.
33. Kjellbom A, Lindgren O, Puvaneswaralingam S, Löndahl M, Olsen H. Association between mortality and levels of autonomous cortisol secretion by adrenal incidentalomas: A cohort study. *Ann Intern Med* 2021; 174: 1041-9.
34. Delivanis DA, Andrade MDH, Cortes T, et al. Abnormal body composition in patients with adrenal adenomas. *Eur J Endocrinol* 2021; 185: 653-62.
35. Morelli V, Ghielmetti A, Caldiroli A, et al. Mental health in patients with adrenal incidentalomas: Is there a relation with different degrees of cortisol secretion? *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: E130-9.
36. Koh JM, Song K, Kwak MK, et al. Adrenalectomy improves body weight, glucose, and blood pressure control in patients with mild autonomous cortisol secretion: Results of a randomized controlled Trial by the Co-work of Adrenal Research (COAR) Study. *Ann Surg* 2024; 279: 945-52
37. Wang D, Ji ZG, Li HZ, Zhang YS. Adrenalectomy was recommended for patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal incidentaloma. *Cancer Biomark* 2018; 21: 367-72.
38. Iacobone M, Citton M, Viel G, 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.
39. Salcuni AS, Morelli V, Vainicher CE, et al. Adrenalectomy reduces the risk of vertebral fractures in patients with monolateral adrenal incidentalomas and subclinical hypercortisolism. *Eur J Endocrinol* 2016; 174: 261-9.
40. Morelli V, Frigerio S, Aresta C, et al. Adrenalectomy improves blood pressure and metabolic control in patients with possible autonomous cortisol secretion: Results of a RCT. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022; 13: 898084.
41. Bancos I, Alahdab F, Crowley RK, et al. Therapy of endocrine disease: improvement of cardiovascular risk factors after adrenalectomy in patients with adrenal tumors and subclinical Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2016; 175: R283-95.
42. 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.
43. Hurtado MD, Cortes T, Natt N, Young WF, Bancos I. Extensive clinical experience: Hypothalamic-pituitary-adrenal axis recovery after adrenalectomy for corticotropin-independent cortisol excess. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2018; 89: 721-33.
44. Perogamvros I, Vassiliadi DA, Karapanou O, Botoula E, Tzanela M, Tsagarakis S. Biochemical and clinical benefits of unilateral adrenalectomy in patients with subclinical hypercortisolism and bilateral adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 2015; 173: 719-25.
45. Ueland GÅ, Methlie P, Jøssang DE, et al. Adrenal Venous Sampling for Assessment of Autonomous Cortisol Secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 4553-60.