

## ARTÍCULO COMENTADO

Se presenta el artículo con título “**Disparidad dependiente de la edad y del sexo en la mortalidad en pacientes con incidentalomas suprarrenales y secreción autónoma de cortisol: un estudio de cohorte internacional y retrospectivo**” publicado *online* en mayo del 2022 en la revista *The Lancet Diabetes & Endocrinology* (Q1, factor de impacto 32.069), primer autor el Dr. Deutschbein T., y autor de correspondencia el Dr. Fassnacht M.

## RESUMEN

**Antecedentes** La asociación entre la secreción autónoma de cortisol (SAC) y mortalidad en pacientes con incidentalomas suprarrenales (IS) es controvertida. El objetivo del estudio fue evaluar la mortalidad por todas las causas, la prevalencia de comorbilidades y la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes uniformemente estratificados con IS y con SAC (definida como la no supresión del cortisol sérico en el test de supresión con dexametasona [TSD]).

**Métodos:** Se llevó a cabo un estudio de cohorte internacional retrospectivo (*NAPACA Outcome*) en 30 centros de 16 países. Los pacientes elegibles tenían 18 años o más, un IS (diámetro  $\geq 1$  cm) detectado entre el 1 de enero de 1996 y el 31 de diciembre de 2015, y disponibilidad de un resultado del TSD con 1 mg de dexametasona en el momento del diagnóstico inicial. Se excluyeron del estudio los pacientes con exceso hormonal clínicamente aparente, malignidad activa o seguimiento  $< 36$  meses. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo con los valores de cortisol sérico a los 08:00-09:00 h tras el TSD;  $< 50$  nmol/L se clasificó como adenoma no funcionante (ISNF), 50–138 nmol/L como posible SAC y  $> 138$  nmol/L como SAC. El objetivo primario fue la mortalidad por todas las causas. Los criterios de valoración secundarios fueron la prevalencia de comorbilidades cardio metabólicas, eventos cardiovasculares y mortalidad por causas específicas. Los criterios de valoración primarios y secundarios fueron evaluados en todos los participantes del estudio.

**Resultados:** De 4374 pacientes potencialmente elegibles, se incluyeron 3656 (2089 [57,1%] con ISNF, 1320 [36,1%] con posible SAC, y 247 [6,8%] con SAC) en la cohorte de estudio para el análisis de mortalidad (2350 [64,3 %] mujeres y 1306 [35,7 %] hombres; mediana de edad 61 años [RIQ 53–68]; mediana de seguimiento 7,0 años [RIQ 4,7–10,2]). Durante el seguimiento fallecieron 352 (9,6%) pacientes. La mortalidad por todas las causas (ajustada por edad, sexo, comorbilidades y eventos cardiovasculares previos) aumentó significativamente en pacientes con posible SAC (HR 1,52, IC 95% 1,19–1,94) y con SAC (HR 1,77, 1,20–2,62) en comparación con los pacientes con ISNF. En mujeres  $< 65$  años, la SAC se asoció con una mayor mortalidad

por todas las causas que en los ISNF (HR 4,39, IC 95% 1,93–9,96), aunque esto no se observó en hombres. Las comorbilidades cardio metabólicas fueron significativamente menos frecuentes en ISNF que en aquellos con posible SAC y con SAC (la hipertensión ocurrió en 1186 [58,6%] de 2024 pacientes con ISNF, 944 [74,0%] de 1275 con posible SAC, y 179 [75,2%] de 238 con SAC; la dislipidemia ocurrió en 724 [36,2%] de 1999 pacientes, 547 [43,8%] de 1250, y 123 [51,9%] de 237; y hubo diabetes en 365 [18,2%] de 2002, 288 [23,0%] de 1250 y 62 [26,7%] de 232; todos los valores de  $p < 0,001$ ).

**Conclusiones:** La SAC se asocia con una mayor mortalidad por todas las causas, particularmente en mujeres <65 años. Sin embargo, hasta que estén disponibles los resultados de los ensayos clínicos aleatorizados, un enfoque terapéutico conservador parece estar justificado en la mayoría de los pacientes con IS.

## COMENTARIOS

En el apartado de **introducción**, es importante destacar los siguientes aspectos referentes a los incidentalomas suprarrenales (IS) y la secreción autónoma de cortisol (SAC): i) Aumento de la prevalencia de los IS en los últimos años dependiente de la edad, que va desde el 3% en adultos de 50 años al 10% en mayores de 70 años; ii) 30-50% de los IS presentan evidencia bioquímica de exceso de cortisol.

En cuanto a la evidencia previamente existente que analiza la asociación entre SAC y mortalidad se mencionan:

- 1) Estudio de cohorte retrospectivo de Taya M: aumento de la mortalidad en 969 pacientes con IS vs. 2907 pacientes sin IS (HR para mortalidad de 1,14 [IC 95% 1,00–1,29] (**ver listado de referencias importantes**)).
- 2) Tres estudios retrospectivos (Debono M, 2014 [n=206]; Di Dalmazi G, 2014 [n=198]; Patrova J, 2017 [n=365]) y un estudio poblacional (Kjellbom A, 2021 [n=1048]) reportaron un incremento de la mortalidad en IS con SAC (**referencias importantes**).
- 3) Una revisión sistemática que incluye 32 estudios y 4121 pacientes (Elhassan 2019) analizó mortalidad en 1356, observando que la mortalidad fue similar en ISNF y pacientes con SAC (**referencias importantes**).

Por todo ello, por su elevada prevalencia y relevancia clínica de los IS, especialmente aquellos con SAC asociada, como endocrinólogos, es importante que tengamos un adecuado conocimiento de esta patología para poder realizar un diagnóstico y manejo adecuados.

En cuanto al apartado de **material y métodos**, en el diseño del estudio cabe señalar que se trata de un estudio de cohorte internacional y retrospectivo en el que han participado 30 centros de 16 países. El hecho de que se trate de un estudio internacional aumenta la validez externa de los resultados. A pesar de la naturaleza retrospectiva del estudio, como fortaleza cabe mencionar la inclusión consecutiva de pacientes en un periodo definido (de enero del 2015 a agosto de 2019), lo que reduce la posibilidad de sesgos de selección.

Los pacientes elegibles para la inclusión en el estudio debían tener  $\geq 18$  años, portar un IS (unilateral o bilateral con un diámetro  $\geq 1$  cm) y cumplir criterios de adenoma suprarrenal en base a la presencia de características típicas en las pruebas de imagen o en base a las pruebas de imagen en el seguimiento que descarten malignidad. Todos los pacientes debían disponer de resultados en el TSD en el momento del diagnóstico inicial y datos de seguimiento sobre el estado de supervivencia y la aparición de eventos cardiovasculares con un seguimiento de al menos 36 meses. Se excluyeron del estudio los pacientes con síndromes hormonales clínicamente manifiestos, los que se operaron antes de transcurridos 36 meses de seguimiento, con enfermedad maligna activa en el momento del diagnóstico del IS (ya que estos pacientes presentan un riesgo aumentado de enfermedad maligna a nivel suprarrenal).

Los pacientes se clasificaron en base a los resultados en el TSD siguiendo las recomendaciones de las guías de la European Society of Endocrinology and ENSAT 2016 para el manejo de los IS (**referencias importantes**): ISNF [TSD  $< 50$  nmol/L (1,8  $\mu\text{g/dL}$ )]; posible SAC [TSD 50-138 nmol/L (1,8-5  $\mu\text{g/dL}$ )] y SAC [TSD  $> 138$  nmol/L ( $> 5 \mu\text{g/dL}$ )].

Los objetivos del estudio fueron: primarios (mortalidad por todas las causas) y secundarios (prevalencia de comorbilidades cardio metabólicas [hipertensión, cualquier tipo de diabetes y dislipidemia], aparición de eventos cardiovasculares y mortalidad por causas específicas).

En el apartado de análisis estadístico, hay que destacar que se realizó un análisis de potencia sobre la base de la suposición de un HR clínicamente significativo de al menos 1,5 para una comparación de dos grupos y una tasa de mortalidad del 10%. Utilizando un error tipo I  $\alpha$  de 0,05 y una potencia del 80%, se estimó que se deberían incluir unos 2000 pacientes con 191 muertes. El tamaño muestral se ha alcanzado con éxito en este estudio (n=4374, muertes 352).

Ya centrándonos en los **resultados**, los hallazgos más importantes son los siguientes:

1. Características basales de los pacientes: 3656 pacientes incluidos en el análisis de mortalidad. Edad mediana al diagnóstico de 61 años (RIQ 53-68), 2350 pacientes

(64,3%) eran mujeres. 2089 (57,1 %) eran ISNF; 1320 (36,1%) presentaban posible SAC y 247 (6,8%) SAC. Los tumores bilaterales fueron más frecuentes en pacientes con SAC y el tamaño tumoral fue mayor en los pacientes con SAC. Se encontró que el cortisol sérico tras el TSD aumentó con la edad. Ningún paciente desarrolló síndrome de Cushing florido a lo largo del seguimiento (este punto es importante, y en consonancia con lo descrito previamente. En el metaanálisis de Elhassan, de 2745 pacientes, tras una media de seguimiento de 49,6 meses, sólo 6 pacientes desarrollaron síndrome de Cushing florido) (**referencias importantes**).

2. Mortalidad a lo largo del seguimiento: durante una mediana de seguimiento de 7 años (RIQ 4,7–10,2), 352 (9,6%) de 3656 pacientes fallecieron. En comparación con los pacientes con ISNF, la proporción de pacientes que fallecieron fue mayor en aquellos con posible SAC (6,8% vs. 12,7%) y con SAC (6,8% vs. 16,6%) (**Figura 1A**). Tras el análisis de Cox multivariable ajustando por edad, sexo, hipertensión, cualquier tipo de diabetes, dislipidemia y eventos cardiovasculares previos, la mortalidad por cualquier causa fue significativamente mayor en los pacientes con posible SAC (HR 1,52, IC 95% 1,19–1,94) y SAC (1,77, 1,20–2,62) que en los ISNF (**Figura 1B**). Las dos causas de muerte más frecuentes fueron el cáncer y los eventos cardiovasculares.
3. Mortalidad y valores de cortisol tras el TSD según edad y sexo: aumento lineal en la HR para muerte en pacientes con cortisol sérico >138 nmol/L. La asociación entre la mortalidad y el grado de autonomía del cortisol fue dependiente de la edad; en pacientes <65 años, la mortalidad por todas las causas fue significativamente mayor en SAC vs. ISNF (HR ajustado 3,16, IC 95% 1,65–6,05), mientras que no hubo diferencia significativa en los pacientes ≥65 años (1,43, IC 95% 0,87–2,33). La asociación entre la mortalidad y el cortisol sérico tras el TSD fue mucho más fuerte en mujeres que en hombres (SAC vs. ISNF; HR ajustado 2,50 [IC 95% 1,45–4,31] en mujeres vs. 1,19 [0,67–2,10] en hombres) (**Figura 3 y Tabla 2**).
4. Comorbilidades cardio metabólicas y eventos cardiovasculares según valores en el TSD: la HTA fue la comorbilidad más frecuente al diagnóstico (65,3%), seguido de dislipemia (40%), y cualquier tipo de diabetes (20,5%). La prevalencia de cada una de estas condiciones aumento secuencialmente desde la prevalencia más baja en los ISNF a la más alta en SAC. Hubo más eventos cardiovasculares en pacientes con posible SAC y SAC que en ISNF. Tras ajustar por comorbilidades cardio metabólicas, sólo se observó un aumento significativo en MACE en mujeres ≥65 años con SAC.

## TABLAS Y FIGURAS

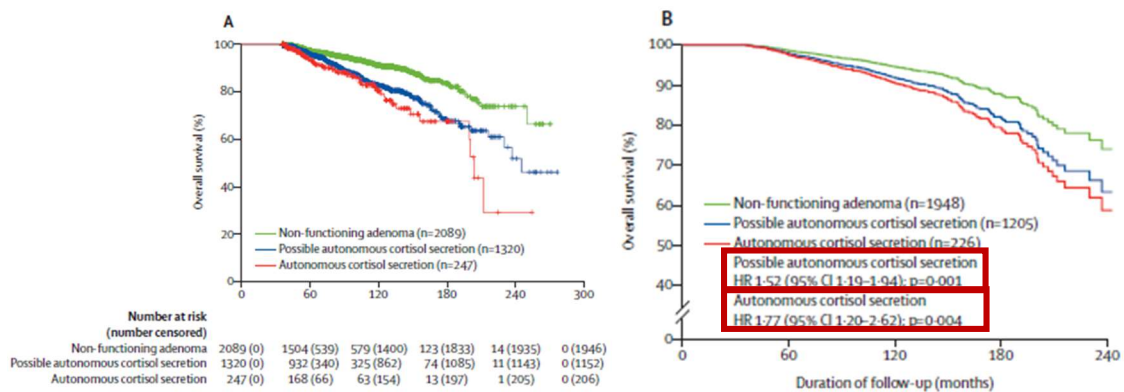
**Tabla 2:** en el análisis de Cox multivariante se observa que la mortalidad por todas las causas es mayor en <65 años y en mujeres con SAC vs con ISNF.

	Age, years	All patients, n	All events, n	Possible autonomous cortisol secretion				Autonomous cortisol secretion			
				Patients, n	HR	95% CI	p value	Patients, n	HR	95% CI	p value
Women	<65	1424	51	472	1.82	0.99-3.31	0.052	96	4.39	1.93-9.96	<0.001
	≥65	723	108	302	1.99	1.31-3.01	0.001	57	1.80	0.86-3.76	0.12
Men	<65	734	43	222	1.35	0.70-2.59	0.37	34	1.77	0.59-5.33	0.31
	≥65	479	94	200	1.26	0.81-1.97	0.31	36	1.09	0.55-2.16	0.81

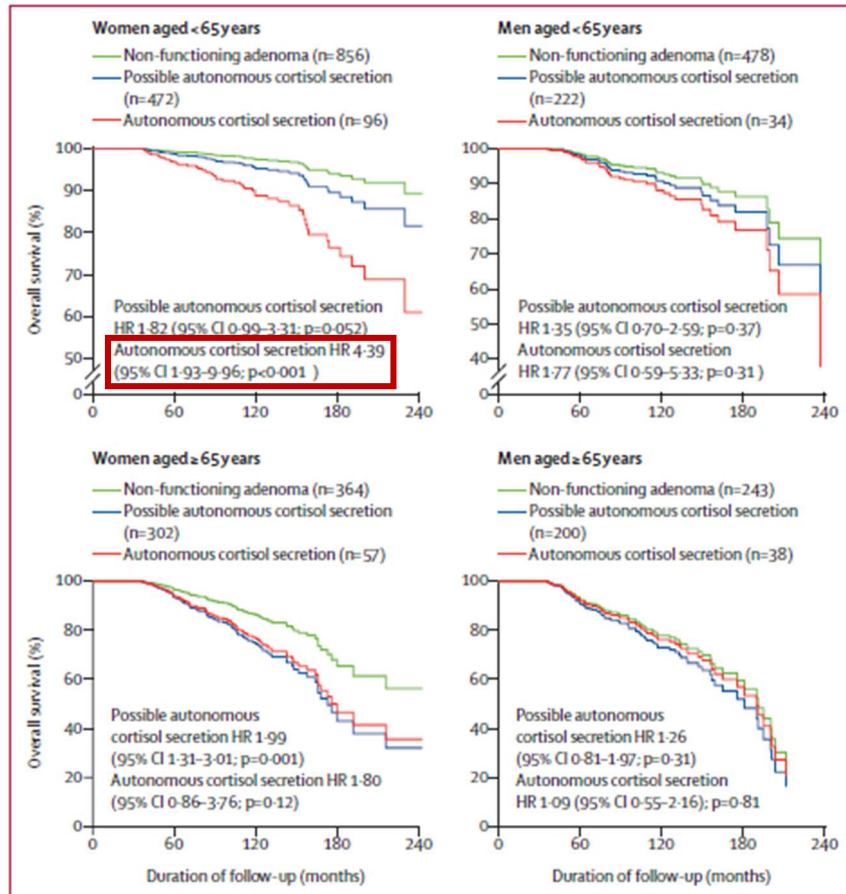
The analysis was adjusted for hypertension, any diabetes, dyslipidaemia, and previous cardiovascular events. Patients with missing data for these variables were excluded from the analysis. Patients with non-functioning adenoma were the reference cohort. HR=hazard ratio.

Table 2: Multivariable Cox regression analysis of all-cause mortality by sex and age

**Figura 1:** Análisis de supervivencia: en figura 1A se observa que la mortalidad es menor en el grupo de ISNF que en posible SAC y SAC. En figura 1B, tras ajustar por múltiples variables, la mortalidad fue mayor en posible SAC y SAC que en ISNF. Tiempo mediano de seguimiento= 7 años (rango intercuartílico (RIQ)=4,7-10,2).



**Figura 3:** Supervivencia por edad y sexo: la mortalidad por todas las causas es mayor en <65 años y en mujeres con SAC vs en aquellas con ISNF. La HR en este grupo fue de 4,39 [1,93-9,96]. Podemos ver como en hombres <65 años, el intervalo de confianza incluye el 1, por lo que no hubo diferencias significativas entre ISNF y SAC en este grupo.



En la **discusión**, destacaría como puntos más destacados los siguientes:

1. Primer estudio que evidencia que los pacientes con SAC vs. ISNF en mujeres <65 años se asocia con un aumento de cuatro veces en mortalidad por todas las causas ajustada, mientras que la mortalidad por todas las causas en el grupo de SAC se encontró únicamente moderadamente aumentado en mujeres ≥65 años y no se vio afectado en hombres ≥65 años. Se propone como una posible hipótesis para explicar este hallazgo que las mujeres más jóvenes y de mediana edad son más susceptible al estrés que los hombres, y presentan una mayor reactividad vascular a los glucocorticoides (**referencias importantes**). Este hallazgo sugiere que la detección de SAC es especialmente importante en pacientes jóvenes, y probablemente sea menos relevante hacerlo en pacientes ancianos frágiles. Este punto ya ha sido discutido tanto en las guías de la ESE como de la SEEN sobre el

manejo de IS: se debe tener en cuenta si existe un potencial beneficio de completar el estudio y/o realizar seguimiento de los IS en pacientes ancianos, especialmente en aquellos frágiles. No obstante, el hallazgo de una mayor mortalidad en mujeres jóvenes (<65 años) es un dato para tener en cuenta de cara a determinar el potencial beneficio de la adrenalectomía en SAC. Aunque todavía no existe ningún ensayo clínico que haya demostrado la superioridad de la adrenalectomía vs. Manejo conservador de las comorbilidades, el metaanálisis de Bancos (referencia: doi: 10.1530/EJE-16-0465) indica que la cirugía fue superior en términos de mejoría de la HTA y de la diabetes tipo 2.

2. Los eventos cardiovasculares se observaron con mayor frecuencia en pacientes con posible SAC y SAC que en ISNF. Sin embargo, tras ajustar por comorbilidades cardio metabólicas, sólo se observó un aumento significativo en MACE en mujeres  $\geq 65$  años con SAC. Este hallazgo sugiere que los eventos cardiovasculares relacionados con los glucocorticoides no son los principales impulsores de la mortalidad general en esta cohorte de pacientes. Estos mismos resultados fueron reportados previamente por Di Dalmazi, Debono y Kjellbom A (**referencias importantes**). En el estudio de Patrova, el cáncer no relacionado con la suprarrenal fue la principal causa de muerte en los pacientes con IS.
3. Se observa un aumento de los niveles de cortisol tras el TSD con la edad. Se desconoce si esta asociación pudiese reflejar la presencia de estrés crónico asociado a enfermedades relacionadas con la edad. En general, este hallazgo plantea dudas sobre la importancia clínica de los niveles elevados cortisol sérico tras el TSD en pacientes mayores. La determinación de otros parámetros hormonales para la evaluación del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal y la medición de los niveles de dexametasona plasmática nos puede ayudar a determinar la existencia de una verdadera SAC, especialmente en pacientes de edad avanzada o si sospecha de la existencia de factores que puedan alterar los resultados en el TSD.
4. En el apartado de limitaciones se mencionan: i) el diseño retrospectivo que impide sacar conclusiones en términos de causalidad; ii) el diagnóstico de SAC se basa únicamente en el resultado del TSD, y es bien conocido que esta prueba puede verse afectada por múltiples situaciones fisiológicas y patológicas; iii) el criterio diagnóstico para las distintas comorbilidades cardio metabólicas no fue uniforme para todos los centros.

**Como conclusión** del estudio, este estudio de cohorte internacional retrospectivo proporciona pruebas sólidas adicionales sobre la existencia de una asociación entre la SAC y posible SAC con un aumento de la mortalidad por todas las causas. Sin embargo,

este riesgo no se distribuyó equitativamente. Las mujeres <65 años con SAC tuvieron el mayor riesgo relativo, mientras que los hombres ≥65 años no parecían presentar un mayor riesgo (independientemente del grado de autonomía del cortisol).

#### **Referencia:**

Deutschbein T, Reimondo G, Di Dalmazi G, Bancos I, Patrova J, Vassiliadi DA, et al. Lancet Diabetes Endocrinol. 2022 May 6;S2213-8587(22)00100-0. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00100-0

#### **Comentado por:**

Marta Araujo Castro. F.E.A Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España

#### Contacto:

Email: [marta.araujo@salud.madrid.org](mailto:marta.araujo@salud.madrid.org)



Marta\_Araujo\_C

#### **LISTADO DE REFERENCIAS IMPORTANTES:**

- 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.
- 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\*\*\***Lectura obligada**
- Debono M, Bradburn M, Bull M, et al. Cortisol as a marker for increased mortality in patients with incidental adrenocortical adenomas. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 4462–70.
- 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.
- 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.
- Kjellbom A, Lindgren O, Puvaneswaralingam S, et al. Association between mortality and levels of autonomous cortisol secretion by adrenal incidentalomas: a cohort study. Ann Intern Med 2021; 174: 1041–49.
- Dhaibar HA, Cruz-Topete D. Predisposition of women to cardiovascular diseases: a side-effect of increased glucocorticoid signaling during the COVID-19 pandemic? Front Glob Womens Health 2021; 2: 606833.