



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

Tesis doctoral

Significado de la visualización de la vena central de la glándula suprarrenal en la tomografía computarizada con contraste intravenoso.

Juan Carlos Pernas Canadell

Directores de Tesis:

Dr Albert Flotats Giralt
Dr Alberto Hidalgo Pérez
Dr Antoni Moral Duarte

Tutor de Tesis:

Dr Ignasi Carrió Gasset

Programa de doctorado de Medicina.
Departamento de Medicina.
Facultad de Medicina.

Universidad Autònoma de Barcelona
Barcelona, 2020



Los Dres

Albert Flotats Giralt (Departamento de Medicina Nuclear del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y profesor asociado de la UAB).

Alberto Hidalgo Pérez (Departamento de Radiodiagnóstico del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y profesor asociado de la UAB).

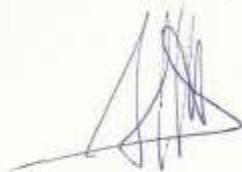
Antoni Moral Duarte (Jefe de Servicio de Cirugía del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y profesor asociado de la UAB).

CERTIFICAN

Que la tesis titulada "*Significado de la visualización de la vena central de la glándula suprarrenal en la tomografía computarizada con contraste intravenoso*", presentada por **Juan Carlos Pernas Canadell**, se ha realizado bajo su dirección y cumple los requisitos necesarios para ser leída ante el Tribunal correspondiente.



Dr Antoni Moral Duarte



Dr Albert Flotats Giralt



Dr Alberto Hidalgo Pérez



Tutor Dr Ignasi Carrió Gasset



Doctorando Juan Carlos Pernas Canadell

Barcelona, 15 de julio de 2020

AGRADECIMIENTOS

A los Dres Antoni Moral Duarte, Albert Flotats Giralt y Alberto Hidalgo Pérez, directores de esta tesis, por su apoyo y constante estímulo gracias a los cuales he podido finalizar este trabajo.

Al Prof. Ignasi Carrió Gasset, tutor de esta tesis, por su ayuda e interés por el trabajo realizado.

A los Dres Ignasi Gich Saladich, Jaume Fatjo Ríos y Jonathan Bowen por su colaboración en los cálculos estadísticos.

A la Dra Silvia Bagué Rosell y al Dr Ferran Algaba Arrea por facilitarme especímenes e imágenes para ilustrar este trabajo.

A la Dra Sonia Fernández Ananin y al Dr Ferran Gil-Vernet por su apoyo y colaboración.

A mis compañeras de la sección de radiología abdominal del servicio de radiodiagnóstico del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Dras Carmen Pérez Martínez, Diana Hernández Jover y Magdalena Menso, por su apoyo incondicional y constante colaboración. Sin ellas este trabajo no hubiera sido posible.

Al personal administrativo, técnico y de enfermería, así como al resto de mis compañeros del servicio de radiodiagnóstico del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, adjuntos y residentes, por su ayuda, comentarios y sugerencias durante la elaboración de esta tesis.

A Deepak Antón Oller por sus magníficas ilustraciones.

A Anna Morera, por su excelente diseño gráfico.

Al Dr. Jordi Català Forteza por alentarme a iniciar este trabajo.

Al Dr. Josep M^a Monill Serra, que me ha enseñado todo lo que sé de radiología abdominal.

A mis padres Jesús y Myrtha y mi hermano Jesús, que me han enseñado el valor del esfuerzo.

Al Dr. Carlos Soler Durall, referente de lo que debe ser un médico.

A mi mujer, Carolina, por estar ahí en los buenos y los malos momentos.

Dedicada a mis dos amigos "Javier", que se fueron demasiado pronto.

*"Tolero la ignorancia
pero no la ceguera".
Benjamin Felson.*

LISTADO DE ABREVIATURAS

¹⁸F]FDG : [¹⁸F]fludeoxiglucosa.

2D: Dos dimensiones.

3D: Tres dimensiones.

AACE: American association of clinical endocrinologists.

AAES: American association of endocrine surgeons.

ACR: American college of radiology.

ACTH: Hormona corticotropa.

C Var: Coeficiente de variación.

ECR: European Congress of Radiology.

EF: En fase.

ERP: Enterprise resource planning.

FF: Fuera de fase.

IMC: Índice de masa corporal.

IS: Intensidad de señal.

Kv: Kilovoltaje.

mA: Miliamperaje.

MDCT: Equipo de tomografía computarizada multidetector.

NIH: National institute of health.

PAAF: Punción aspiración aguja fina.

PAL: Porcentaje absoluto de lavado.

PET-TC: Tomografía por emisión de positrones.

PNT: Procedimientos normalizados de trabajo.

PRL: Porcentaje relativo de lavado.

RGPD: Reglamento general de protección de datos.

RM: Resonancia magnética.

ROC: Receiver operatic characteristic.

ROI: Región de interés.

RSNA: Radiological society of north America.

SUV: Standarized uptake value.

TC: Tomografía computarizada.

TE: Tiempo de eco.

UH: Unidades Hounsfield.

VPN: Valor predictivo negativo.

VPP: Valor predictivo positivo.

ÍNDICE

RESUMEN	10
ABSTRACT	12
1.INTRODUCCIÓN	14
1.1 EMBRIOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES	14
1.2 ANATOMÍA DE LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES	15
1.2.1 Descripción y localización	15
1.2.2 Vascularización	16
1.2.3 Histología funcional	20
1.3 ANATOMÍA RADIOLÓGICA	22
1.3.1 Introducción	22
1.3.2 Ecografía	23
1.3.3 Tomografía Computarizada	24
1.3.3.1 Curvas de lavado	27
1.3.4 Resonancia magnética	29
1.3.5 Tomografía por emisión de positrones	30
1.3.6 Tomografía computarizada espectral	32
1.3.7 Análisis textura tomografía computarizada	34
1.3.8 Punción Aspiración con Aguja Fina	36
1.4 ADENOMAS Y METÁSTASIS	36
1.4.1 Adenomas	36
1.4.2 Metástasis	39
1.5 ALGORITMO DIAGNÓSTICO	41
2. JUSTIFICACIÓN	43
3. HIPÓTESIS	47
4. OBJETIVOS	49
4.1 Principal	50
4.2 Secundarios	51
5. MATERIAL Y MÉTODOS	52
5.1 Diseño del estudio	53
5.2 Selección de la muestra	53
5.3 Protocolo de estudio	56
5.4 Variables analizadas	59
5.4.1 Grupo A	59
5.4.2 Grupo B	60
5.4.2.1 Variables clínicas	60
5.4.2.2 Variables en relación con la lesión	60
5.5 Análisis estadístico	62
6. RESULTADOS	63
6.1 Correlación entre el grado de visualización de la vena central de la glándula suprarrenal en la fase venosa con variables antropométricas y clínicas	72
6.2 Correlación entre el grado de visualización de la vena central de la glándula suprarrenal en la fase venosa con variables de la lesión	74

7. DISCUSIÓN	79
7.1 DESARROLLO	80
7.2 LIMITACIONES	99
8. CONCLUSIONES	101
9. LÍNEAS DE FUTURO	104
10. BIBLIOGRAFÍA	106
11. ANEXOS	113
11.1 ÍNDICE DE FIGURAS	114
11,2 ÍNDICE DE TABLAS	118

RESUMEN

Significado de la visualización de la vena central de la glándula suprarrenal en la tomografía computarizada con contraste intravenoso.

Los estudios rutinarios mediante TC por diferentes causas detectan lesiones adenomatosas como hallazgo incidental en un porcentaje significativo de los estudios. Una situación clínica habitual es la detección de un nódulo suprarrenal en un estudio torácico o abdominal rutinario con contraste intravenoso realizado en la fase venosa (a los 70 segundos aproximadamente después de la inyección del mismo), por lo que establecer el diagnóstico de adenoma en este tipo de exploración es difícil ya que las características de la imagen se solapan con las de las metástasis y otras lesiones suprarrenales.

En base a los criterios anatomopatológicos de Weiss en los que establece que la ausencia de invasión vascular venosa es un criterio de benignidad de una lesión suprarrenal, esta tesis pretende establecer el valor predictivo positivo de la visualización de la vena central de la glándula suprarrenal en la TC con contraste intravenoso de corresponder a una lesión suprarrenal adenomatosa benigna en los pacientes a los que se realiza la exploración por cualquier motivo.

Para ello se ha determinado en un grupo de 100 lesiones suprarrenales identificadas en estudios rutinarios la presencia de este signo radiológico. Por otro lado, se seleccionó un grupo de 90 lesiones observadas en estudios rutinarios en las que se visualizó la vena central de la glándula suprarrenal en la TC con contraste intravenoso correlacionandolas con su diagnóstico final confirmado por su evolución o estudio histológico

La visualización de la vena central de la glándula suprarrenal mostró una prevalencia del 61% y ofreció una sensibilidad del 66%, una especificidad del 80%, un valor predictivo positivo del 97% y un valor predictivo negativo del 21% para el diagnóstico de lesión adenomatosa.

La visualización de la vena central de la glándula suprarrenal en lesiones suprarrenales incidentales ofrece un alto valor predictivo positivo de que estas lesiones sean de estirpe adenomatosa, tanto en pacientes oncológicos como no oncológicos, sin embargo, la ausencia de visualización de la vena central de la glándula suprarrenal no permite determinar la naturaleza de la lesión.

ABSTRACT

Significance of visualization of the central vein of the adrenal gland on intravenous contrast computed tomography.

Routine CT studies for different causes detect adenomatous lesions as an incidental finding in a significant percentage of the studies. A common clinical situation is the detection of an adrenal nodule in a routine thoracic or abdominal study with intravenous contrast performed in the venous phase (approximately 70 seconds after injection), therefore establishing the diagnosis of adenoma in this type of examination is difficult since the image characteristics overlap with those of metastases and other adrenal lesions.

Based on the Weiss pathological criteria in which it is established that the absence of venous vascular invasion is a benign criterion of an adrenal lesion, this thesis aims to establish the positive predictive value of visualization of the central vein of the adrenal gland in the Intravenous contrast-enhanced CT to correspond to a benign adrenal lesion in patients undergoing exploration for any reason.

For this, the presence of this radiological sign has been determined in a group of 100 adrenal lesions identified in routine studies. On the other hand, a group of 90 lesions observed in routine studies in which the central vein of the adrenal gland was visualized on CT with intravenous contrast were selected, correlating them with their final diagnosis confirmed by their evolution or histological study.

Visualization of the central vein of the adrenal gland showed a prevalence of 61% and offered a sensitivity of 66%, a specificity of 80%, a predictive positive value of

97% and a negative predictive value of 21% for the diagnosis of adenomatous lesion.

Visualization of the central vein of the adrenal gland in incidental adrenal lesions offers a high predictive positive value that these lesions are adenomatous, both in oncological and non-oncological patients, however, the absence of visualization of the central vein of the adrenal gland it does not allow to determine the nature of the lesion.

1. INTRODUCCIÓN.

El amplio uso y disponibilidad actual de las técnicas de imagen ha llevado a una creciente detección de lesiones suprarrenales incidentales en pacientes estudiados por diversos motivos generando, paralelamente, la necesidad de desarrollar protocolos y estrategias diagnósticas para catalogarlas, y adecuar el tratamiento en función del resultado de las mismas.

La tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética (RM) y la tomografía por emisión de positrones en combinación con la tomografía computarizada (PET-TC) pueden determinar en un muy alto porcentaje la naturaleza benigna de esas lesiones suprarrenales, permaneciendo una pequeña proporción indeterminadas.

1.1 Embriología.

Las glándulas suprarrenales son dos glándulas endocrinas retroperitoneales localizadas por encima de cada riñón. La derecha tiene una morfología triangular y la izquierda semilunar. Ambas presentan dos partes: la corteza y la médula, cuyo origen embriológico es distinto. La corteza deriva del mesodermo, y la médula de ectodermo. La fusión entre ambas partes es clara en animales superiores hasta llegar a los mamíferos, en los que la corteza engloba a la médula, mientras que en los peces estas partes se presentan como glándulas separadas (1).

Durante la quinta semana y sexta semana de desarrollo embrionario, en la porción cortical de cada suprarrenal se inicia una proliferación de células que se originan en el epitelio peritoneal. Estas células proliferan rápidamente y migran hacia el espacio retroperitoneal formando la corteza primitiva, que posteriormente es rodeada por una capa de células más compactas y del mismo origen formando la corteza permanente. Hacia la octava semana, la glándula suprarrenal muestra una

localización craneal al polo superior renal. Posteriormente, se separa de forma definitiva de la capa de células mesoteliales peritoneales de la que derivó y queda envuelta en una capa de tejido conectivo. En este momento la glándula suprarrenal es mucho mayor que el riñón correspondiente.

Por otro lado, células ectodérmicas que se originan en la cresta neural se diferencian en neuronas simpáticas del sistema nervioso autónomo. Algunas de ellas se diferencian en células endocrinas llamadas células cromafines porque se tiñen de color marrón con sales del ácido crómico debido a la presencia de adrenalina. Las células cromafines cercanas a la corteza entran en contacto con la prominente estructura que constituye la corteza primitiva y empiezan a adentrarse en su interior a través de su margen medial formando finalmente la médula de la glándula suprarrenal. A las dos semanas del nacimiento del feto la glándula ha perdido un tercio de su peso, fruto de un proceso de involución normal de la corteza primitiva, que acaba desapareciendo al cabo de un año. Persiste la corteza definitiva periférica, que inicialmente es una fina capa y que luego acabará evolucionando y diferenciándose en las tres capas corticales de la glándula adulta (glomerular, fasciculada y reticular). Este proceso no finaliza hasta los tres años después del nacimiento (1).

1.2 Anatomía de las glándulas suprarrenales.

1.2.1 Descripción y localización.

En el adulto las glándulas suprarrenales son dos pequeñas estructuras triangulares de localización retroperitoneal por encima de cada riñón, adyacentes a la pared parietal posterior a ambos lados de la columna, a nivel de las primeras vértebras lumbares y 11^{as} costillas. Su peso normal es de 4 a 14 g y sus dimensiones 20-30 mm de ancho, 40-60 mm de longitud y de 3-6 mm de grosor. Se encuentran

rodeadas por abundante tejido adiposo, rodeadas a su vez de una fina cápsula anclada a la glándula mediante múltiples bandas fibrosas, que fija su posición en el caso que los riñones desciendan.

La glándula suprarrenal derecha tiene una forma piramidal y ocupa una posición algo más alta y lateral que la izquierda, estando su cara posterior en íntima relación con el pilar diafragmático homolateral. Se encuentra limitada anteriormente por el borde posteroinferior del lóbulo hepático derecho, medialmente con la vena cava inferior e inferiormente con el polo superior del riñón derecho.

La glándula suprarrenal izquierda es de morfología más alargada o semilunar y de un tamaño algo mayor que la derecha. Ocupa una posición más baja y central que la derecha y su borde medial se encuentra en estrecha relación con la aorta abdominal. Su superficie posterior se relaciona con el pilar diafragmático homolateral y los nervios espláncnicos. Los dos tercios superiores de la glándula se encuentran por detrás de la pared posterior del saco menor. El tercio inferior se relaciona con la cara posterior de la cola pancreática y los vasos esplénicos.

1.2.2 Vascularización.

El aporte vascular a estas glándulas muestra ciertas peculiaridades:

- a diferencia de otros órganos, los vasos arteriales y venosos no discurren juntos.
- presenta una abundante red arterial de 50 arteriolas terminales.
- el retorno venoso se lleva a cabo a través de un único tronco venoso, la gran vena central, que atraviesa la glándula.

El flujo arterial llega a la glándula a través de una red de finos vasos ramificados que engloban a la glándula en un círculo.

Se distinguen tres tipos de vasos:

- arteriolas cortas vasculares.
- arteriolas intermedias corticales.
- arteriolas largas que atraviesan la corteza hasta la médula y sus sinusoides.

Cada suprarrenal recibe vascularización arterial a través de unas 50 pequeñas arterias que penetran la cápsula formando en su espesor la red o plexo de arteriolas mencionadas, de las que emergen capilares arteriales que se dirigen radialmente hacia las capas más profundas de la corteza y a la médula. Estos capilares arteriales corticales y medulares se juntan finalmente para formar venas que confluyen progresivamente para drenar a la gran vena central.

Estas arteriolas son ramas de (a) la arteria frénica inferior cranealmente, (b) arteria suprarrenal superior supramedialmente, naciendo ambas ramas directamente de la aorta, y (c) arteria suprarrenal inferior inferomedialmente que, pese a algunas variantes anatómicas, se origina en las arterias renales.

Esta vascularización se complementa ocasionalmente con vasos arteriales provenientes de los vasos gonadales (Fig 1).

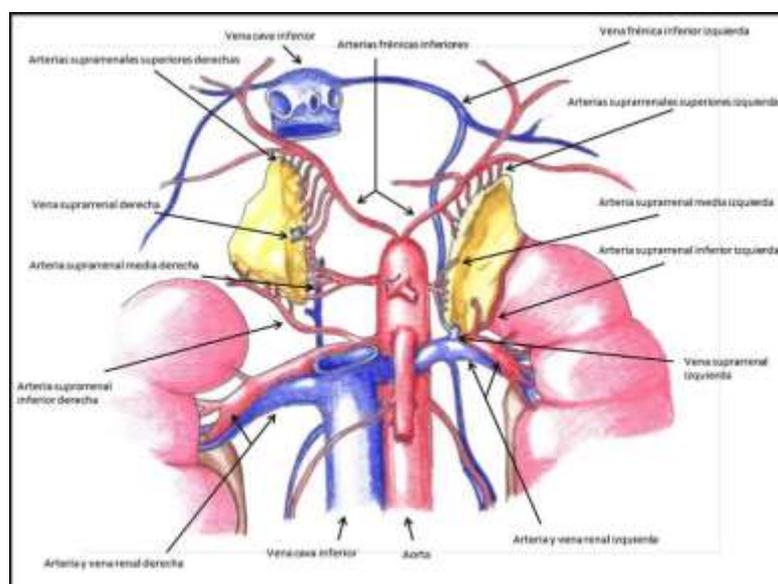


Fig 1. Esquema anatómico en el que se detallan los vasos arteriales y venosos que irrigan ambas glándulas suprarrenales.

El drenaje venoso de ambas glándulas suprarrenales se lleva a cabo, en ambos lados, por las venas suprarrenales centrales. Esta vascularización venosa, parte fundamental de este trabajo, ha sido ampliamente estudiada desde hace mucho tiempo por diversos investigadores. Destacan los estudios iniciales de Johnstone et al. 1957 (2), Schteingart et al. 1967 (3) , Mikaelsson et al. 1970 (4) y más recientemente, Matsuura et al. 2008 (5), con especial interés por la vena suprarrenal derecha. Este interés lo ha despertado la necesidad de cateterizar selectivamente las venas principales de ambas suprarrenales para determinación hormonal y establecimiento del origen uni o bilateral de hiperadlteronismos causantes de hipertensión arterial rebelde al tratamiento (6,7). Si bien la cateterización de la vena suprarrenal izquierda es relativamente sencilla, la de la derecha muestra ciertas dificultades, que estriban en las pequeñas dimensiones de la misma, sus variaciones anatómicas y especialmente los distintos grados de angulación que presenta con la vena cava, a la que habitualmente drena de forma directa (5,8).

Como se ha comentado, la vena suprarrenal derecha drena directamente a la vena cava inferior concretamente y de una forma constante, en la mitad de su cara posterior. Es de trayecto corto, entre 1-15 mm de longitud y de 3.5-5 mm de calibre (7). Emerge a nivel del ápex de la glándula para alcanzar la vena cava inferior a 3-5 cm por encima de la vena renal derecha (2,9,10). Aunque se han descrito casos de duplicación o incluso triplicación de las venas suprarrenales derechas que drenan a la vena frénica inferior o a la vena renal derecha, siempre se identifica una gran vena central que drena en la vena cava inferior (11). Algunos autores (10,12) han descrito la presencia de vasos venosos suprarrenales derechos comunicándose con venas suprahepáticas, habitualmente accesorias, hasta en un 10% de los

casos, sin embargo, otros autores no comparten tan alta frecuencia en sus disecciones cadavéricas (10,11).

La vena suprarrenal izquierda también muestra un curso bastante constante (2,10). Toma una dirección caudal y medial drenando en la cara superior de la vena renal izquierda, no sin antes anastomosarse con la vena frénica inferior izquierda. En menos de 1% de los casos la vena frénica inferior izquierda drena independientemente de la suprarrenal homolateral (7). La vena suprarrenal izquierda mide entre 10-40 mm hasta su confluencia con la vena frénica inferior, y unos 10-30 mm más hasta anastomosarse con la vena renal izquierda (2,9,10).

Ambas suprarrenales presentan abundantes venas superficiales emisarias o capsulares que se extienden desde la superficie de la glándula hacia la grasa perirrenal donde no infrecuentemente comunican con las venas frénicas inferiores y venas intercostales (7).

La TC constituye un excelente método de imagen para la visualización de las venas suprarrenales, identificándose su trayecto intra y extraglandular en el 80-90% de los pacientes de forma aceptable, como se desprende de estudios en pacientes con hiperaldosteronismo a los que se realiza la TC antes de la cateterización selectiva de las venas suprarrenales (5,7). El papel de la TC en este caso es doble, permitiendo la valoración tanto de la lesión suprarrenal responsable del hiperaldosteronismo, como de la anatomía venosa, especialmente de la vena suprarrenal derecha, que es la que habitualmente ofrece más dificultades de cateterización (7).

1.2.3 Histología funcional.

Las glándulas suprarrenales están formadas por dos tipos de tejidos endocrinos de distinto origen embriológico, estructura y funcionalidad: la corteza y la médula.

La corteza suprarrenal constituye aproximadamente el 90% de la glándula en el adulto y rodea completamente a la pequeña área medular. Histológicamente está formada por cordones celulares alineados radialmente, de células de aspecto epitelial (epitelioides), núcleo central con dos o más nucleolos prominentes, y un citoplasma con abundantes vacuolas de contenido lipídico, además de mitocondrias y el aparato de Golgi. Se pueden distinguir tres capas celulares concéntricas, que de la periferia al centro son:

- glomerular, constituida por células agrupadas en acúmulos redondeados. Es la capa más fina.
- fasciculada, constituida por cordones celulares de disposición radial. Es la capa más gruesa.
- reticular, constituida por células que se entrecruzan formando una retícula (Fig 2).

Las dos capas más internas (fasciculada y reticular) se encuentran bajo el estímulo de la hormona adrenocorticotropa hipofisaria (ACTH), a diferencia de la capa glomerular, independiente de dicho influjo. En condiciones normales las células corticales del tercio medio se encuentran cargadas de abundantes lípidos (células claras), que van disminuyendo conforme nos acercamos a las capas más internas (células compactas). Bajo la estimulación con ACTH aumenta el grosor de las células compactas más internas, en detrimento de las células claras.

La capa glomerular es responsable de la secreción de aldosterona, íntimamente implicada en el metabolismo del sodio y el potasio a través del sistema renina-

angiotensina, ejerciendo su acción en el aparato yuxtaglomerular renal, regulando la presión arterial.

Las capas fasciculada y reticular actúan como una única unidad y son las responsables de la secreción de glucocorticoides (cortisol) y algunas hormonas androgénicas.

La médula suprarrenal está formada por una fina capa de células columnares que segregan catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) en respuesta a la innervación por terminaciones preganglionares del sistema simpático. Estas hormonas se tiñen intensamente con dicromato potásico, por lo que a estas células y a sus tejidos se las denomina cromafines (Fig 3).

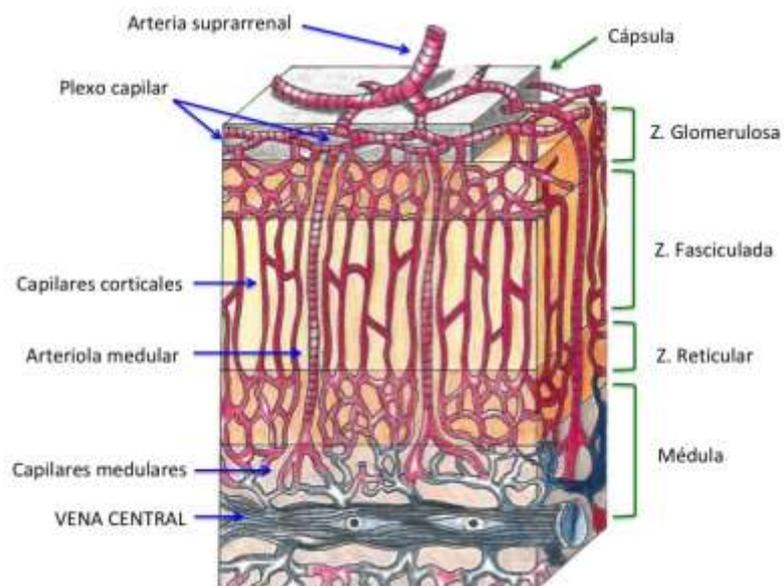


Fig 2. Corte histológico de la corteza y médula suprarrenales con un esquema de su circulación intrínseca, desde el aporte vascular cortical hasta el drenaje venoso medular que confluye finalmente en una gran vena central.

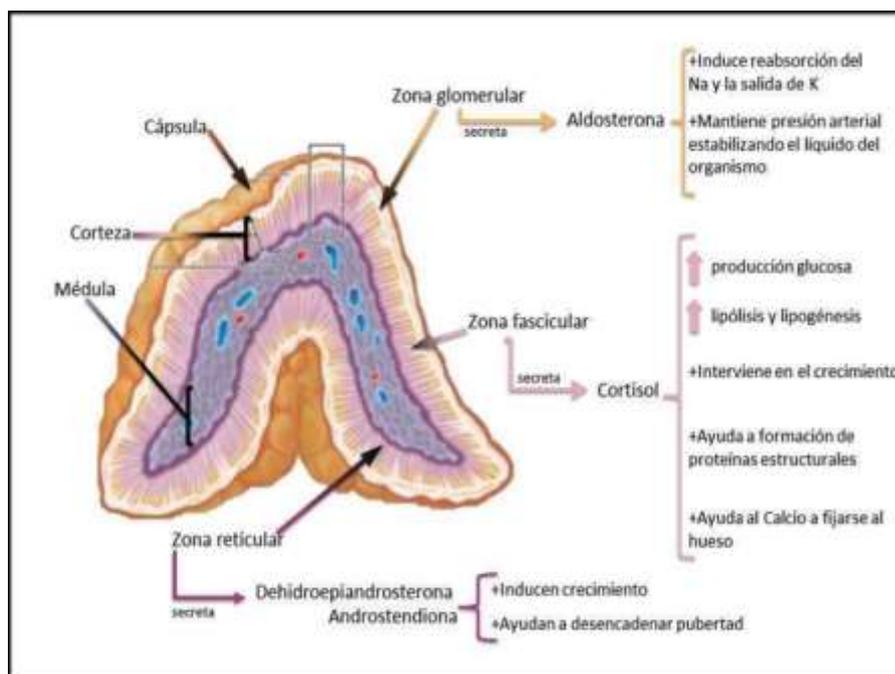


Fig 3. La diferenciación embriológica se refleja en una distinta actividad hormonal (tomado de Netter (1)).

1.3 Anatomía radiológica.

1.3.1 Introducción.

Los incidentalomas suprarrenales son lesiones clínicamente silentes descubiertas casualmente en estudios realizados por otros motivos. No incluyen las lesiones suprarrenales detectadas en pacientes oncológicos para estadificación o seguimiento (13). La gran mayoría de los incidentalomas suprarrenales no son funcionantes, sin embargo, algunos presentan algún tipo de disfunción hormonal subclínica con riesgo de padecer alteraciones metabólicas y/o enfermedades cardiovasculares (13).

Los estudios de imagen son esenciales para diferenciar las lesiones benignas de las malignas y obviar, en lo posible, procedimientos diagnósticos invasivos.

La radiología dispone de diversos métodos de imagen y algoritmos que permiten el diagnóstico de la gran mayoría de estas lesiones. Son fundamentales la TC y la RM, que pueden complementarse con otros métodos de imagen como la ecografía

con contraste y más recientemente con la PET-TC. Un pequeño porcentaje de lesiones indeterminadas y en las cuales es imprescindible el diagnóstico se pueden estudiar citológicamente mediante punción-aspiración con aguja fina (PAAF). Si bien sus indicaciones son controvertidas se trata de un procedimiento no exento de riesgos o morbilidad (neumotórax, sangrados, siembra metastásica, etc.).

1.3.2 Ecografía

La ecografía abdominal dirigida al estudio de las glándulas suprarrenales, si bien es una técnica de imagen asequible y que no implica el uso de radiaciones ionizantes, no constituye un buen método de imagen para la diferenciación entre lesiones suprarrenales benignas y malignas. El trabajo de Lumachi et al. (14) no encontró diferencias morfológicas ni de tamaño que diferenciaran entre lesiones de origen benigno o maligno.

Friederich-Rust et al. (15) concluyeron que mediante ecografía con contraste es posible diferenciar entre lesiones adenomatosas y no adenomatosas con una sensibilidad comparable a la de la TC y RM, siendo la concordancia entre las técnicas del 91,4 %. El estudio se basa en el comportamiento dinámico de dichas lesiones al administrar contraste ecográfico a base de microburbujas de fosfolípidos rellenas de hexafluoruro de azufre (SonoVue®). El comportamiento dinámico observado en las lesiones no-adenomatosas (feocromocitomas y metástasis) es el de una intensa captación en fase arterial y un lavado rápido, sorprendentemente el opuesto al que exhiben dichas lesiones en la TC y RM. Por el contrario las lesiones adenomatosas mostraron mayoritariamente un patrón de realce y lavado mucho más tardío. Esta aparente discordancia entre el comportamiento dinámico del contraste ecográfico (microburbujas) y el utilizado en CT/RM (basado en la

molécula de Yodo o Gadolinio, respectivamente) es atribuido por los autores a la distinta farmacocinética de los medios de contraste al no ser comparables entre sí.

La difícil visualización de las suprarrenales, especialmente en pacientes obesos, así como su escasa reproducibilidad al ser una técnica operador-dependiente, relegan la ecografía a un segundo lugar, como alternativa cuando no sea posible utilizar otros métodos diagnósticos.

1.3.2 Tomografía computarizada

La tomografía computarizada (TC) es sin duda la prueba de imagen fundamental en el estudio de las glándulas suprarrenales. Su amplia utilización en la práctica clínica para todo tipo de patologías ha generado un aumento muy importante de la detección de nódulos suprarrenales o incidentalomas, que se identifican en un porcentaje que varía desde el 3% al 49% de los estudios TC realizados por otros motivos (16–20).

El 70% de estos incidentalomas acaban correspondiendo a adenomas suprarrenales no funcionantes (20).

Este elevado número de hallazgos inesperados obliga a establecer criterios diagnósticos por imagen y a diseñar algoritmos para un adecuado manejo de los pacientes en función del motivo de la exploración y del contexto clínico. Un diseño inadecuado puede conducir a realizar un exceso de exploraciones, con el consecuente incremento del coste económico, de irradiación del paciente, y/o de procedimientos invasivos innecesarios.

El aspecto normal de las glándulas suprarrenales en el TC es de estructuras lineales en forma de “V” o de “Y” invertidas, localizadas en el retroperitoneo por encima y por delante de ambos riñones (Fig 4). La presencia de abundante grasa

retroperitoneal permite delimitarlas en la mayoría de los casos y por ese motivo pueden ser difíciles de identificar en pacientes caquéticos o en niños.



Fig 4. Aspecto TC de las suprarrenales normales, derecha en azul e izquierda en rojo.

Los equipos actuales de TC multidetector (MDTC) permiten identificar las dos venas suprarrenales así como sus relaciones anatómicas, importante, como ya se ha comentado, para conocer su anatomía previamente a la cateterización venosa selectiva para la determinación de la concentración de aldosterona en casos de hiperaldosteronismo secundario a adenoma(s) suprarrenal(es) funcionante(s), procedimiento invasivo que puede ser de gran dificultad, especialmente el de la vena suprarrenal derecha, de pequeño tamaño, variabilidad anatómica y con distintos ángulos de entrada respecto a la cara anterior de la vena cava inferior. Varios trabajos han evaluado el papel de la TC en el estudio de las venas suprarrenales. Matsuura et al. (5) en su trabajo del año 2008 describieron exhaustivamente los ángulos de entrada de la vena suprarrenal derecha y sus relaciones anatómicas con la aorta abdominal y la vena cava inferior en los tres planos. Según estos autores, teniendo en cuenta las limitaciones del estudio, la TC

previa a la cateterización selectiva venosa no es superponible al estudio angiográfico, en el que cambian constantemente las relaciones anatómicas por los movimientos respiratorios, maniobras de Valsalva y los distintos planos de incidencia del haz de rayos X (5), sin embargo, correlacionaron un mayor grado de éxito y menor tiempo del procedimiento de cateterización cuando la TC previa informa del nivel de localización craneocaudal del origen de la vena suprarrenal derecha, su localización a lo largo de la circunferencia de la vena cava inferior y especialmente de la presencia de variantes anatómicas (principalmente la presencia de un tronco venoso común con una eventual vena suprahepática derecha accesoria). Estos autores también analizaron el grado de visualización de la vena suprarrenal derecha estableciendo una graduación de 1 (mala) a 5 (excelente), que fue de 3, 4 y 5 (de aceptable a excelente) en el 76% de los casos. Atribuyeron la pobre visualización de la vena a la falta de ajuste en el retraso que coincidiera con un mayor grado de realce venoso, así como a la falta de tejido adiposo periadrenal que permitiera delimitar mejor las estructuras anatómicas. De manera parecida, Omura et al. (21), en una serie de 437 pacientes a los que realizaron una TC previa a la cateterización selectiva de las venas suprarrenales, describieron que la visualización de la vena era de aceptable a excelente en el 95% de los casos, atribuyendo el mayor grado de visualización respecto al estudio de Maatsura et al. (5) a un mayor tiempo de retraso tras la administración del contraste intravenoso a la hora de realizar la TC (fase arterial tardía) permitiendo un mayor realce vascular venoso.

1.3.2.1 Curvas de lavado.

La TC permite realizar estudios dinámicos de lavado antes y después de la administración de contraste intravenoso.

Los valores de lavado se realizan practicando un estudio en tres fases (Fig 5) :

1. Estudio basal, sin contraste intravenoso.
2. Estudio en fase venosa, a aproximadamente 60-70 segundos tras la administración del contraste.
3. Estudio en fase retardada, a aproximadamente unos 15 minutos tras la administración de contraste.

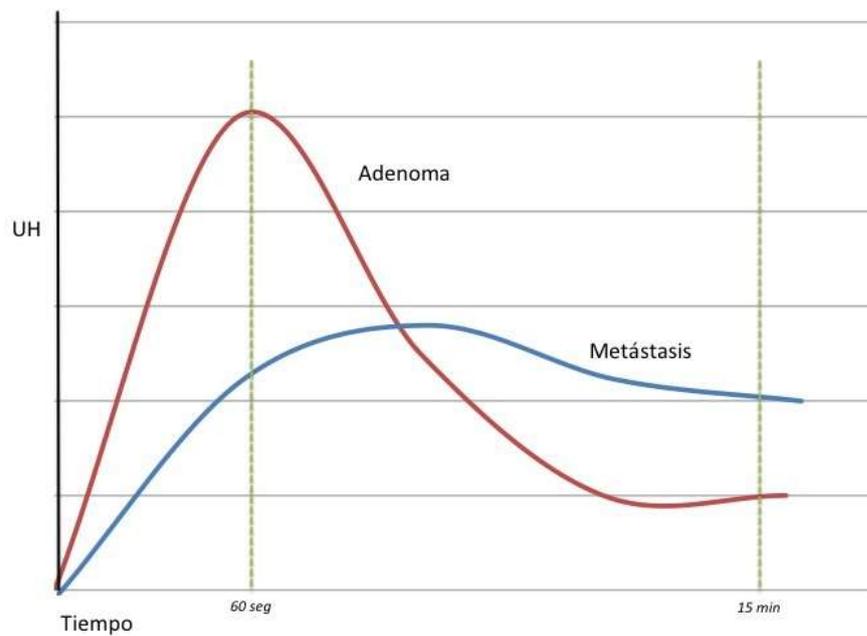


Fig 5. Gráfica con curvas de lavado de un adenoma (rojo) y una metástasis (azul). El adenoma presenta una captación intensa a los 60 segundos, mayor que la metástasis, sin embargo a los 15 minutos presenta un lavado o wash out , que se traduce en una disminución de su densidad (en unidades Hounsfield, UH), es decir, el contraste no queda retenido en el tejido adenomatoso, lo contrario que sucede con la metástasis, que persiste densa.

El cálculo de los porcentajes de lavado absoluto (PAL) y relativo (PRL) se realiza usando los valores de atenuación localizados en la lesión a lo largo de las

diferentes fases del estudio en unidades Hounsfield (UH). Para cuantificar el grado de lavado de una lesión se utilizan las siguientes fórmulas:

$$\text{Porcentaje absoluto de lavado (PAL)} = \frac{\text{UH } 60\text{seg} - \text{UH } 15 \text{ min}}{\text{UH } 60\text{seg} - \text{UH basal}} \times 100$$

$$\text{Porcentaje relativo de lavado (PRL)} = \frac{\text{UH } 60\text{seg} - \text{UH } 15 \text{ min}}{\text{UH } 60\text{seg}} \times 100$$

UH = Unidades Hounsfield

Un valor de porcentaje absoluto de lavado mayor del 60 % o un valor de porcentaje relativo de lavado mayor del 40%, tienen una sensibilidad para diagnosticar un adenoma del 88-96% y una especificidad del 96-100% (22). Múltiples estudios han demostrado que para caracterizar adenomas, la TC con curva de lavado es más precisa que la RM, especialmente si el adenoma presenta unos valores densitométricos en el estudio basal mayores de 20-30 UH (23,24).

Los distintos comportamientos dinámicos de las lesiones se reflejan en estas curvas de captación y lavado. Los adenomas, incluso los más pobres en lípidos y que no muestran unos valores de atenuación bajos en el estudio TC sin contraste, muestran un intenso realce a los 60-70 segundos. tras la administración del contraste, con un rápido descenso de su densidad a lo largo del tiempo, mostrándose hipodensos en la fase retardada del estudio (a los 15 minutos), constituyendo lo que se denomina lavado (washout en terminología anglosajona).

Las lesiones metastásicas, por el contrario, muestran un realce más moderado a los 60-70 segundos tras la administración de contraste persistiendo hiperdensas en fase retardada, es decir, no muestran lavado.

Existen situaciones excepcionales en las cuales lesiones tumorales malignas muy vascularizadas pueden mostrar un lavado precoz y simular el comportamiento de un adenoma. Se ha descrito en metástasis de tumores renales o hepatocarcinomas así como en lesiones suprarrenales primarias como el feocromocitoma o carcinomas suprarrenales (25,26).

Este comportamiento dinámico está relacionado con la estructura vascular, permeabilidad capilar, así como con la composición y arquitectura extracelular e histológica de los diferentes tipos de lesiones. En los adenomas, el aporte arterial de la corteza adrenal consiste en una red de anastomosis arteriales que se originan de ramas del plexo capsular. Los sinusoides profundizan entre los cordones de células secretoras de la zona fasciculata formando posteriormente un plexo profundo en la zona reticular. A partir de ahí formarán vénulas que convergen progresivamente hasta una gran vena central. La homogeneidad de los pequeños vasos en equilibrio con el espacio extracelular le confieren el comportamiento hipervasculoso en el llenado así como en su lavado rápido.

Por otro lado, en las lesiones malignas, la invasión tumoral con la consecuente destrucción y ocupación de las estructuras vasculares normales, condiciona un aumento patológico de la capilaridad y mayor grado de extravasación del contraste al espacio extracelular, distorsionado asimismo por la arquitectura tumoral, condicionando un retraso tanto en el realce como en el lavado de las lesiones y reteniendo el contraste en el espacio extracelular (27).

1.3.4 Resonancia Magnética

La RM constituye una prueba de imagen fundamental para la caracterización de las lesiones suprarrenales sólidas. La secuencia más importante para el estudio de las lesiones suprarrenales sólidas es el desplazamiento químico (chemical shift en inglés) y se basa en la adquisición de imágenes en T1 (eco de gradiente) en fase y en fase opuesta (in/out phase).

La secuencia de desplazamiento químico se basa en la diferencia de frecuencia de resonancia entre los protones ligados a moléculas de agua y los ligados a moléculas lipídicas, siendo estos últimos de frecuencia de resonancia más baja.

Escogiendo el tiempo de eco (TE) adecuado, la señal del componente lipídico se “opondrá” a la del componente ligado al agua, anulando su señal y creando una pérdida de señal proporcional al grado de componente lipídico (28). La mayoría de adenomas contienen suficiente componente lipídico para producir una diferencia de señal. Se puede evaluar visualmente, como en la práctica clínica habitual, o bien mediante la valoración con el Índice de Intensidad de Señal, de un modo análogo a la TC, comparando la señal de la lesión con la del bazo, tanto dentro como fuera de fase, observándose en los adenomas una diferencia de al menos un 20% (29).

$$\text{Cociente adrenal / bazo} = \frac{\text{IS adrenal FF/IS bazo FF}}{\text{IS adrenal EF/IS bazo EF}}$$

IS = Intensidad de señal

FF = Fuera de fase

EF = En fase

Mediante este método se alcanza una sensibilidad y especificidad muy altas (81-100% y 94-100% respectivamente), (26).

La mayoría de los adenomas contienen suficiente cantidad de lípidos intracelulares para poder ser diagnosticados mediante TC sin contraste intravenoso si muestran unos valores densitométricos de menos de 10 UH, sin embargo, hasta un 30% de adenomas no contienen suficiente cantidad de material lipídico. Estos adenomas pobres en lípidos que no son caracterizables mediante la TC simple, o los casos en que exista alguna contraindicación para la práctica de una TC con contraste, (e.g. embarazo, individuos jóvenes, alergia al contraste yodado o fallo renal) es en los que está indicada la práctica de una RM.

1.3.5 Tomografía por emisión de positrones-Tomografía computarizada (PET-TC).

Mientras que la TC y la RM ofrecen información morfológica y anatómica una vez que ya se han producido los cambios macroscópicos o funcionales en la lesión

(presencia de masas con o sin componente lipídico y curvas de lavado) la PET-TC aporta información in vivo y de forma incruenta de los procesos bioquímicos fisiológicos/fisiopatológicos que tienen lugar a nivel molecular, junto con su morfología, utilizando radiofármacos emisores de positrones. Estos procesos preceden a los cambios morfológicos o funcionales. El tejido tumoral suprarrenal, al contrario que el tejido suprarrenal sano, presenta un aumento significativo de la glicolisis. El fundamento de la PET con [18F]fludeoxiglucosa ([18F]FDG), análogo emisor de positrones de la glucosa, descansa en el aumento de captación de la misma por parte del tejido tumoral, donde se acumula, ya que a diferencia de la glucosa, la [18F]FDG una vez dentro de las células no puede salir de las mismas ni seguir ninguna vía metabólica (30). El aumento de captación de la [18F]FDG en las células tumorales se debe al efecto Warburg, con incremento de los transportadores de membrana para la glucosa (principalmente GLUT-1 y GLUT-3), de la hexoquinasa, de la demanda de glucosa para hacer frente a la elevada tasa mitótica (activación glucólisis anaeróbica), así como a la disminución de glucosa-6-fosfatasa. El grado de captación de [18F]FDG en el tejido diana se puede valorar visualmente comparándolo con la captación que presenta el hígado, o se puede cuantificar mediante el cálculo del valor de captación estandarizado (Standardized Uptake Value o SUV (g/mL) = (Bq/mL en una región determinada x peso paciente en g) / Bq dosis inyectada). La mayoría de adenomas muestran una captación de [18F]FDG inferior a la del hígado, con un SUV < 3.1, sin embargo, hasta un 3% de los adenomas pueden presentar un valor de SUV mayor que el hígado, especialmente los adenomas funcionantes (31). Las metástasis suprarrenales son habitualmente secundarias a neoplasias de pulmón (35%), estómago (14%) y esófago (12%) entre los principales. Muestran un valor de SUV superior al del

hígado hasta en un 90% de los casos. La PET-TC con [¹⁸F]FDG tiene una sensibilidad del 97% y una especificidad del 91% para diferenciar lesiones suprarrenales benignas de malignas, sin embargo existen falsos positivos que pueden suponer hasta un 9 % (e.g. hiperplasia adrenal , tuberculosis, adenomas funcionantes) y falsos negativos de hasta un 3% (e.g. metástasis de menos de 10 mm, con gran componente necrótico o hemorrágico, metástasis de carcinoma renal o de tumores neuroendocrinos), (32). Wu et al. (33) en un reciente meta-análisis recogieron los datos de 810 lesiones en 707 pacientes, provenientes de 9 estudios mediante PET/TC con [¹⁸F]FDG, mostrando una sensibilidad acumulada del 0,89 y especificidad acumulada del 0,91, con una AUC (Area Under Curve) en las curvas ROC (Receiver Operatic Characteristic) de 0.9622, indicando una excelente precisión en la diferenciación entre adenomas y lesiones metastásicas de neoplasia de pulmón.

1.3.6 TC espectral (o multienergía.)

La última generación de TC incluye la técnica denominada energía dual, que se basa en el principio físico del efecto fotoeléctrico por el cual un compuesto irradiado a un determinado kilovoltaje (Kv) y amperaje (mA) de rayos X presenta una determinada densidad medible en UH. La materia está formada por distintos componentes, que al irradiarlos a determinado Kv y mA muestran una misma densidad, pero al irradiarlos a otro Kv y mA los distintos componentes que lo forman ofrecen distintas densidades que permiten diferenciarlos entre sí. El ejemplo clásico es la densidad cálcica y la del yodo. A un determinado Kv es imposible diferenciar la densidad del calcio y la del yodo (e.g. un vaso arterial calcificado), sin embargo, a un Kv menor la densidad del calcio y el yodo se diferencian, pudiendo discriminar entre ambas (34), (Fig 6).

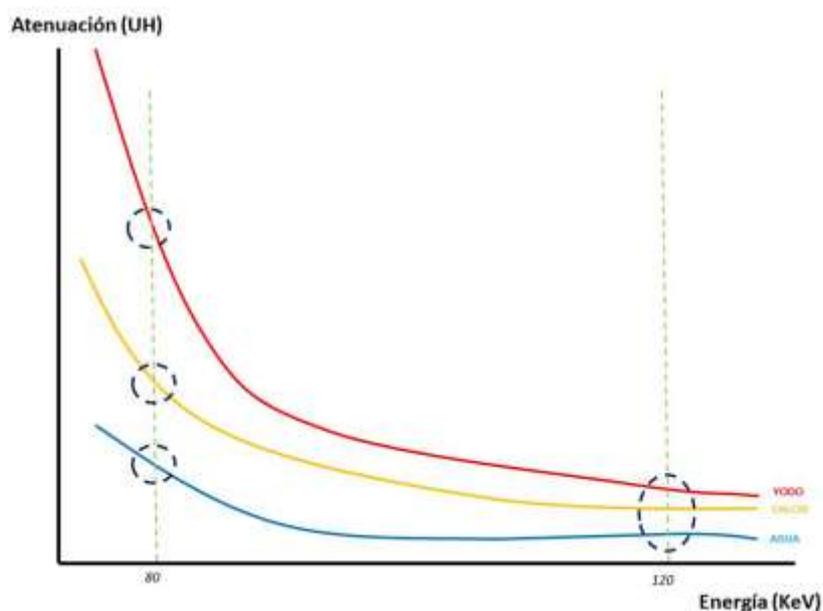


Fig 6. En virtud del efecto fotoeléctrico, los distintos materiales que forman una estructura muestran una atenuación muy similar a un determinado kilovoltaje (120 KeV), sin embargo, a un kilovoltaje inferior (80 KeV) presentan diferencias de densidad que permiten individualizar los diferentes componentes.

Como ya se ha comentado, en la práctica clínica es común descubrir un nódulo suprarrenal en un estudio de TC rutinario practicado con contraste intravenoso, habitualmente dirigido a otra causa, en el cual no podemos hacer una valoración de la densidad de dicho nódulo sin contraste, ya que éste ya ha sido administrado. Por ello, debemos recitar de nuevo al paciente y practicarle una TC sin contraste intravenoso que nos permita valorar la densidad basal de la lesión u otra técnica de imagen como una RM o PET-TC. La TC espectral permite “eliminar” virtualmente el aumento de densidad del nódulo debido al contraste intravenoso administrado, lo que se denomina “mapa de yodo”, y así obtener una imagen virtual sin contraste intravenoso que permita hacer la valoración basal de su densidad (Fig 7).

En un meta-análisis del año 2017, Connolly et al. (35) concluyen que se obtiene la misma sensibilidad para la detección de adenomas entre estudios TC sin contraste y estudios TC con doble energía y contraste a los que se les ha eliminado

virtualmente el yodo, sin embargo y en la línea de otros autores, los valores de densidad que se obtienen en las TC sin contraste virtuales difieren levemente, siendo entre 5 y 9 UH mayores que los valores de una TC sin contraste convencional (35).



Fig 7. A. Imagen TC con contraste de una lesión suprarenal incidental en un paciente con neoplasia de vejiga que muestra un valor de 50 UH. B. En la imagen sin contraste intravenoso generada virtualmente, la lesión muestra una densidad de 3,8 UH. C. Imagen TC sin contraste real en la que la densidad real de la lesión es -1,7 UH. Estas pequeñas diferencias densitométricas se han observado en las diferentes series y suelen ser de 5-9 UH (tomado de Conolly et al. (35)).

1.3.7 Análisis textura TC.

La naturaleza de las imágenes con fines diagnósticos es digital. Se trata de imágenes bi o tridimensionales compuestas por multitud de pequeños cuadrados (pixels, 2D) o cubos (voxels, 3D). Cada uno de ellos representa un conjunto de coordenadas en el espacio y tienen asignado un valor de intensidad en la escala de grises dentro de la imagen. El análisis de la textura radiológica estudia el aspecto, estructura, distribución y ordenamiento de los distintos píxeles dentro de la imagen radiológica de una lesión (36).

Los tumores son heterogeneos a todos los niveles, desde el punto de vista genético hasta en su histopatología expresando variaciones intratumorales en su celularidad, angiogénesis, matriz extracelular o áreas de necrosis (37). Existen publicaciones en

las que se correlaciona el mayor grado de heterogeneidad de la textura radiológica con comportamiento tumoral maligno y al contrario, las lesiones con mayor homogeneidad radiológica se correlacionan con comportamiento benigno (38,39). Concretamente en el estudio de las lesiones suprarrenales existen trabajos en los que el análisis de la textura ha demostrado su utilidad para distinguir entre nódulos suprarrenales malignos y benignos (40,41). Tu et al (42) publicaron un artículo en el que revisaron distintos criterios de imagen que permitieran distinguir adenomas de metástasis en la TC con contraste intravenoso en la fase venosa, entre ellos la presencia de márgenes definidos, realce periférico de la lesión, la presencia de la vena central y la textura radiológica. Entre ellos, si bien no se alcanzó un grado de sensibilidad y especificidad alto, el parámetro más significativo fue la textura radiológica, siendo más heterogénea en las lesiones metastásicas que en los adenomas. El análisis de la textura no es valorable a simple vista y requiere el uso de métodos matemáticos basados en matrices y modelos aritméticos muy complejos, cuya profundidad va más allá de los objetivos de esta tesis (36,37,43)

En el análisis de la textura de una densidad radiológica intervienen conceptos como la uniformidad (refiriéndose al grado de uniformidad en la distribución de los valores en la escala de grises), entropía (irregularidad en la distribución de los valores en la escala de grises), desviación estándar de la distribución de los histogramas de la escala de grises, asimetría (skewness en la literatura anglosajona) que mide la falta de simetría en la distribución de los valores alrededor de un punto y la curtosis (kurtosis en literatura anglosajona) que mide el grado de aplanamiento o apuntamiento de la distribución de la frecuencia respecto a la distribución normal (37). El análisis de la textura de las lesiones tumorales es de gran utilidad en los algoritmos que utiliza la inteligencia artificial capaz de reproducir el proceso de

aprendizaje y reconocimiento de patrones o estructuras (Deep learning, redes neuronales) y ha demostrado, al combinarlo con otras técnicas de imagen y otros parámetros biológicos, un aumento en la detección, diagnóstico, caracterización de lesiones y valoración de respuesta al tratamiento (36,44–46).

1.3.8 Punción Aspiración con Aguja Fina (PAAF).

Existen situaciones en las que las técnicas de imagen arrojan resultados indeterminados que obligan a realizar estudios citológicos o histológicos. La situación clínica más habitual es la de un paciente con neoplasia de pulmón con una lesión suprarrenal única sospechosa de metástasis (29).

Desde el punto de vista técnico, el rendimiento diagnóstico de la PAAF de las lesiones suprarrenales izquierdas es menor que las derechas, probablemente debido a que el abordaje percutáneo de las izquierdas entraña mayor dificultad que las derechas (47). La técnica ofrece una sensibilidad del 83% y una especificidad del 99%. La tasa de complicaciones es de 2,8% y comprenden fundamentalmente neumotórax, hematomas suprarrenales y dolor local (48).

1.4 Adenomas y metástasis

1.4.1 Adenomas.

Los adenomas suprarrenales constituyen la neoplasia suprarrenal más frecuente y se encuentran en un porcentaje que varía entre el 3% y el 49% de los estudios TC realizados por otros motivos (16–20). Como ya se ha mencionado anteriormente, el 70% de los incidentalomas suprarrenales corresponden a adenomas no funcionantes y hasta un 20% son bilaterales (49). Un 6% son funcionantes, secretores de cortisol (5%), aldosterona u hormonas sexuales (1%), (50). Aunque las características de imagen de un adenoma impiden indicar si se trata de un adenoma funcionante o no, la presencia de atrofia de la glándula contralateral

apoya que éste sea funcionante (por inhibición de la secreción de ACTH secundario al aumento de la concentración hormonal producida por el adenoma funcionante (51)). Los adenomas son nódulos bien definidos y encapsulados que muestran un diámetro de entre 10-30 mm. Son de color amarillento al corte debido a su abundante componente lipídico. Es infrecuente que sean de gran tamaño o que contengan calcificaciones, hemorragia o áreas quísticas (52). En el estudio histológico se identifican células aumentadas de tamaño, con citoplasma abundante y desigual, de aspecto espumoso, recordando a las células de la zona fasciculada, con grandes cantidades de material lipídico en el citoplasma, por ello poco ávido de tinción. El tamaño de los núcleos es muy variable. Presentan una abundante red vascular arterial y venosa.

Weiss propuso en 1984 un sistema muy eficaz para diferenciar histológicamente los tumores suprarrenales benignos de los malignos (52). Este sistema ha sido revisado y validado posteriormente por Jain et al. (53). En él se valoran nueve criterios histológicos (Tabla 1), de los que las lesiones benignas presentan menos de tres, y nunca los tres siguientes (54):

- Índice mitótico mayor de 5/50 campos de gran aumento.
- Mitosis atípicas.
- Invasión vascular venosa.

Grado nuclear alto (grado III y IV según los criterios de Führman)
Índice de mitosis superior a 5/50 campos de gran aumento
Mitosis atípicas
Células tumorales con citoplasma eosinófilo (más del 75% de las células)
Patrón de crecimiento difuso
Necrosis
Invasión venosa
Invasión de sinusoides
Invasión de la cápsula

Tabla 1. Hallazgos histológicos valorados en el sistema de Weiss para tumores cortico-suprarrenales (52) *La invasión venosa constituye uno de los hallazgos histológicos que nunca encontraremos en una lesión benigna.

Desde el punto de vista de la imagen mediante TC los adenomas son masas suprarrenales bien definidas y de densidad homogénea, en el cuerpo central así como en cualquiera de sus patas, medial o lateral. Si bien el tamaño no es un criterio de benignidad la mayoría de los adenomas presentan un diámetro medio de 20-25 mm. En el estudio basal (precontraste) presentan una densidad homogénea que oscila entre -2 y 16 UH en los adenomas ricos en lípidos, y entre 20-25 UH en los pobres en lípidos, representando estos últimos hasta el 30% de los adenomas (22). Independientemente del porcentaje lipídico, los adenomas típicamente muestran un lavado rápido en el estudio retardado, que se define con un porcentaje de lavado absoluto mayor del 60% y un porcentaje de lavado relativo mayor del 40% (55). Desde el punto de vista de la imagen mediante RM, la secuencia más importante para el estudio de los adenomas es el desplazamiento químico (chemical shift en inglés), que permite identificar el componente lipídico de la lesión suprarrenal. También se puede realizar un estudio dinámico, de forma análoga a la TC, obteniendo una curva de lavado que representa la variación absoluta o relativa de la señal de la lesión a lo largo del tiempo. Los adenomas suprarrenales muestran un realce elevado y lavado rápido e intenso, en cambio las lesiones malignas muestran un realce más moderado y un lavado menor, y sobre todo más tardío (56).

1.4.2 Metástasis.

Las metástasis en las glándulas suprarrenales constituyen un muy pequeño número de incidentalomas suprarrenales, sin embargo en series provenientes de autopsias, se describen hasta en el 27% de los pacientes oncológicos (57). Los tumores que con mayor frecuencia metastatizan a las glándulas suprarrenales son pulmón, mama, melanoma, riñón, colon, esófago y páncreas.

El solapamiento de aspectos radiológicos y funcionales de estas lesiones con otras de naturaleza benigna, especialmente los adenomas, ha obligado a desarrollar algoritmos diagnósticos específicos.

En las pruebas de imagen destaca la TC con contraste y curvas de lavado así como la RM. Desde el punto de vista de la imagen se comportan como masas sólidas suprarrenales de densidad > 10 UH en la TC basal, con captación significativa y persistente de contraste y no muestran desplazamiento químico en la RM, dentro y fuera de fase.

En las curvas de lavado, tal como se ha comentado en el apartado correspondiente a los adenomas, las metástasis tienden a retener el contraste. En las metástasis, análogamente a lo que ocurre en otros tumores se aprecia un aumento del flujo y volumen sanguíneo, aumento del tiempo de tránsito del contraste (que se traduce en una retención del mismo en la fase retardada del estudio de TC), hallazgos que tienen su reflejo en la morfología de la curva de captación y traducen los cambios histológicos de la neoangiogénesis (en detrimento de la vascularización fisiológica) propia de los procesos tumorales (58).

Estos comportamientos dinámicos están relacionados con la estructura vascular y permeabilidad capilar así como con la composición y arquitectura extracelular e histológica de los diferentes tipos de tumores. Las lesiones metastásicas presentan

una menor vascularización asociada a la invasión tumoral y consecuente destrucción de las estructuras vasculares arteriales y venosas normales, así como un aumento patológico de la capilaridad y mayor grado de extravasación del contraste al espacio extracelular distorsionado por la arquitectura tumoral, condicionando un retraso tanto en el realce como en el lavado de las lesiones, reteniendo el contraste en el espacio extracelular (27).

La RM constituye una prueba de imagen fundamental para la caracterización de las lesiones suprarrenales sólidas. Como ya se ha expuesto anteriormente, la secuencia de la RM más importante para el estudio de las lesiones suprarrenales sólidas es el desplazamiento químico (chemical shift en inglés), que es capaz de detectar muy pequeñas cantidades de componente lipídico intracelular. La mayoría de adenomas contienen suficiente componente lipídico para producir una pérdida de señal, sin embargo las metástasis, al no presentar ese componente lipídico, no muestran la disminución de señal en el estudio.

La PET-TC es de gran utilidad para la confirmación de lesiones malignas, aportando información sobre los procesos bioquímicos que preceden a los cambios morfológicos o funcionales. Las metástasis muestran un valor de SUV superior al del hígado hasta en un 90% de los casos. Sin embargo, como se ha explicado anteriormente existen situaciones de falsos positivos y falsos negativos (32).

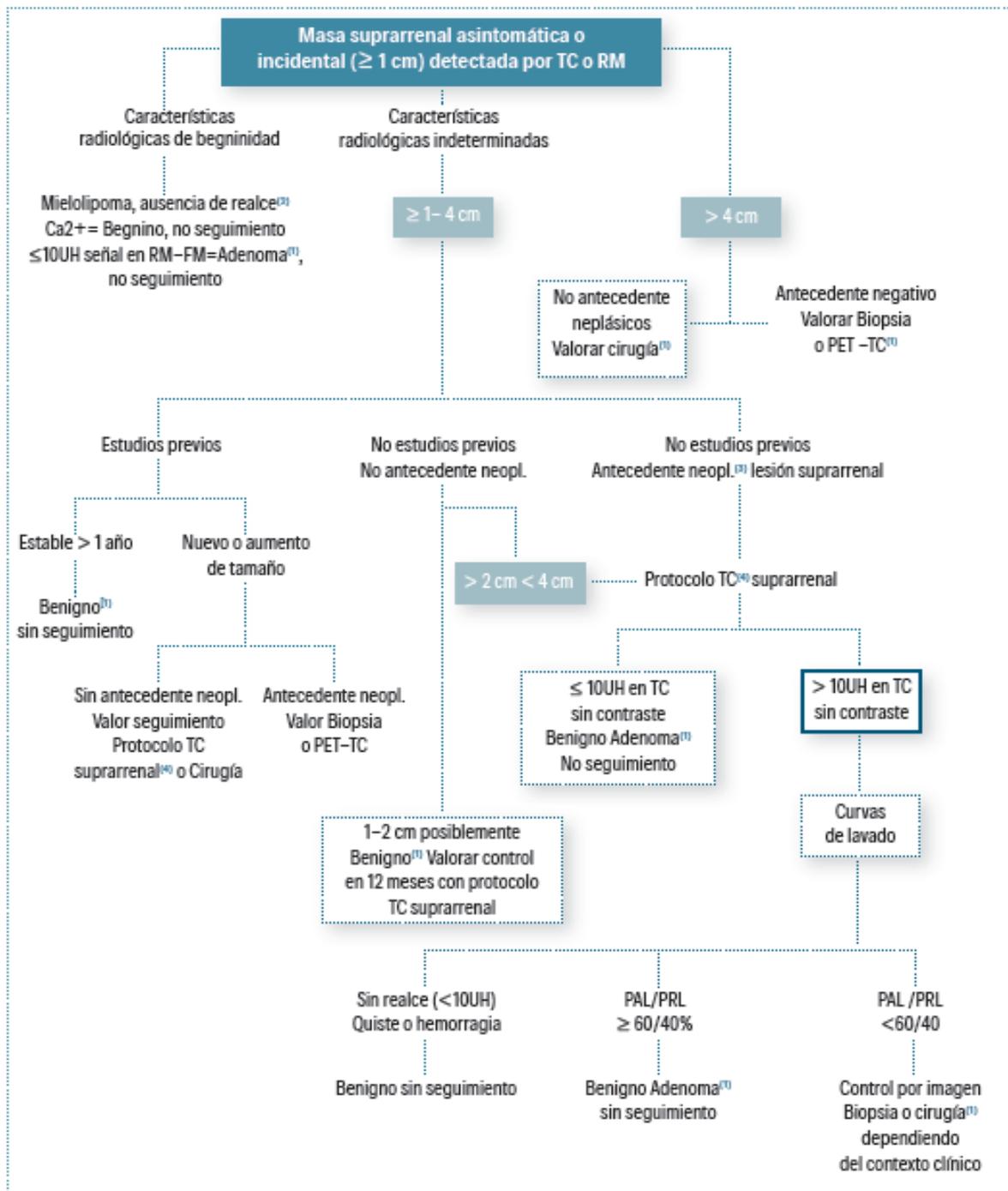
Desde el punto de vista histológico las metástasis tienden a reproducir el origen histológico del tumor primario del que proceden (pulmón, colon, riñón...) por lo que sus características histológicas no son constantes, sin embargo presentan en común varias características como la presencia de mitosis atípicas, invasión capsular, invasión venosa, arquitectura irregular y áreas de necrosis (59).

1.5 Algoritmo diagnóstico

En un amplio y variado porcentaje, según las series, las TC abdominales realizadas en la práctica clínica habitual identifican nódulos suprarrenales los cuales en su gran mayoría son benignos (60). Es de crucial importancia determinar el contexto clínico del paciente, fundamentalmente determinar la existencia de antecedentes neoplásicos, aunque también de signos clínicos y analíticos de hiperfunción cortical adrenal (Síndrome de Cushing o Conn) o de aumento de catecolaminas en sangre y/o orina. Esta información, clínica junto con la aportada por las distintas pruebas de imagen permitirá en la gran mayoría de casos llegar a un diagnóstico.

Para ello el National Institute of health (NIH) (61), el American College of Radiology (ACR) (62) y la American Association of Clinical Endocrinologists / American Association of Endocrine Surgeons (AACE/AAES) (63), han desarrollado unas guías y algoritmos de amplio consenso (Fig 8).

La probabilidad de que una lesión suprarrenal incidental sea maligna en un paciente con neoplasia conocida es de un 25-36%, mientras que dicha probabilidad en un paciente sin neoplasia conocida es de un 0,5% (64). Dada la elevada cantidad de lesiones que son descubiertas de forma incidental se debe encontrar un algoritmo de coste bajo evitando procedimientos invasivos.



- (1) Valorar estudio bioquímico para determinar funcionalidad de la lesión y excluir feocromocitoma antes de una biopsia o cirugía.
- (2) "Sin realce" se debe aplicar si se dispone de una exploración sin y con contraste intravenoso
- (3) Lesión suprarrenal única se refiere a la ausencia de metástasis en otras localizaciones
- (4) Valorar como alternativa RM-FF (RM con desplazamiento químico en fase y fuera de fase)

Fig 8. Algoritmo de la ACR (65)

2. JUSTIFICACIÓN

Las lesiones adenomatosas suprarrenales son tumores benignos de las glándulas suprarrenales que se originan en el tejido cortical de las mismas. Suelen tener un tamaño inferior o igual a los 4 cm, forma redondeada, aspecto homogéneo hipodenso en relación con su alto componente lipídico y muestran bordes lisos y bien definidos. La mayoría de las lesiones adenomatosas son silentes clínicamente, aunque un pequeño porcentaje de ellas puede manifestarse a través de un aumento de la producción de las hormonas corticales que producen, principalmente cortisol y aldosterona, que se traduce en el desarrollo de un síndrome de Cushing o un síndrome de Conn, respectivamente.

Los estudios rutinarios mediante TC por diferentes causas detectan lesiones adenomatosas como hallazgo incidental en un porcentaje significativo de los estudios que oscila entre 3% y 49% dependiendo de las series (16–19). Los nódulos suprarrenales incidentales en pacientes sin historia oncológica tienen un riesgo prácticamente nulo de tratarse de lesiones malignas y se pueden manejar de forma conservadora. Sin embargo, en el contexto de un paciente con una neoplasia maligna conocida o sospechada, y especialmente en ausencia de estudios previos para una comparación retrospectiva, obligan a realizar estudios más específicos para descartar o confirmar la extensión metastásica.

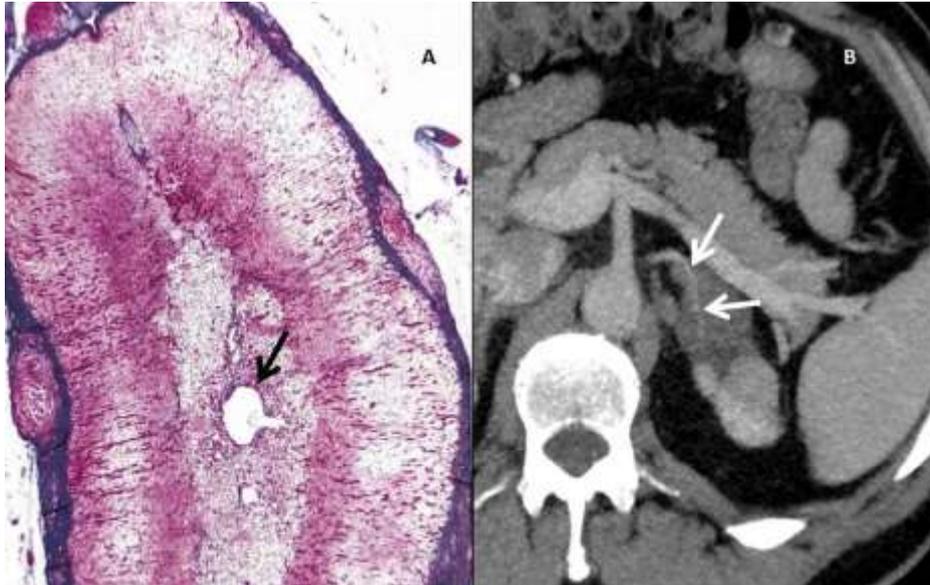
Si la densidad del nódulo es menos de 10UH en un estudio sin contraste intravenoso o presenta un lavado significativo a los 15 minutos, se puede

establecer el diagnóstico de lesión adenomatosa con alta seguridad. Sin embargo, el escenario clínico habitual es la detección de un nódulo suprarrenal en un estudio torácico o abdominal rutinario con contraste intravenoso realizado en la fase venosa (a los 70 segundos aproximadamente después de la inyección del mismo), por lo que establecer el diagnóstico de adenoma en este tipo de exploración es difícil ya que las características de la imagen se solapan con las de las metástasis y otras lesiones suprarrenales.

Se han propuesto distintos criterios de imagen en este tipo de estudios rutinarios que permitan diferenciar con certeza entre lesión adenomatosa y no-adenomatosa, entre ellos, la homogeneidad, textura, presencia de bordes bien definidos o captación periférica de contraste.

En base a la observación clínica diaria y los criterios anatomopatológicos de Weiss en los que establece que la ausencia de invasión vascular venosa es un criterio de benignidad de una lesión suprarrenal (52), esta tesis pretende evaluar si la visualización mediante TC con contraste intravenoso de la vena central de la suprarrenal a través de una lesión problema, es un signo de la naturaleza adenomatosa de la lesión y por lo tanto de benignidad (Fig 9). Resultados preliminares de este trabajo han sido presentados en comunicaciones orales en el congreso de la Radiological Society of North America (RSNA), Chicago 2013 (66) y póster electrónico en el European Congress of Radiology (ERC), Viena 2014 (67).

Fig 9. A. Corte histológico de la glándula suprarrenal. La flecha negra indica la presencia del vaso venoso central. B. Imagen TC con contraste intravenoso en la que se aprecia el vaso venoso central (flechas blancas) atravesando un adenoma suprarrenal. (tomado de Wheater's Functional Histology (68)).



3.HIPÓTESIS.

La identificación de la vena central suprarrenal en la TC con contraste intravenoso atravesando una lesión sólida ocupante de espacio en la glándula suprarrenal indica con muy alta probabilidad la naturaleza adenomatosa benigna de la lesión.

4.OBJETIVOS.

4. OBJETIVOS.

4.1 Principal:

Establecer el valor predictivo positivo (VPP) de la visualización de la vena central de la glándula suprarrenal en la TC con contraste intravenoso de corresponder a una lesión suprarrenal adenomatosa benigna en los pacientes a los que se realiza la exploración por cualquier motivo.

4.2 Secundarios:

- Conocer la prevalencia, sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo (VPN) de la visualización de la vena central de la glándula suprarrenal en las lesiones suprarrenales detectadas mediante TC con contraste intravenoso detectadas en los pacientes a los que se realiza la exploración por cualquier motivo.
- Identificar si existen factores clínicos, antropométricos o características radiológicas de la lesión asociados a un mayor grado de visualización de la vena central de la glándula suprarrenal en las lesiones suprarrenales detectadas mediante TC con contraste intravenoso.

5.MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño del estudio.

Estudio observacional de las lesiones sólidas ocupantes de espacio de la glándula suprarrenal en la TC con contraste intravenoso.

5.2 Selección de la muestra.

Se evaluó la TC con contraste intravenoso torácica, abdominal o toracoabdominal de dos grupos de pacientes con lesiones suprarrenales.

GRUPO A.

Pacientes con lesiones nodulares suprarrenales de cualquier tipo, incluyendo en esta categoría cualquier aumento de tamaño de las glándulas suprarrenales, ya sea nodular o difuso siguiendo las medidas establecidas por Vincent et al. (69) y aplicadas por Tang et al (18) por las que el límite de normalidad son 10 mm de grosor en el cuerpo de la glándula y 5 mm en cada una de las patas (Fig 10).

Se revisaron las TC de los pacientes a los que se realizó la exploración en el servicio de Radiodiagnóstico del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau durante el período octubre 2017– noviembre 2019 hasta obtener 100 lesiones suprarrenales de las que se pudo determinar su naturaleza. Se excluyeron las TC sin contraste intravenoso, mala calidad técnica del estudio (fundamentalmente relacionada con

adquisición precoz de la imagen con falta de repleción adecuada de las estructuras venosas en el momento de adquisición) o bien la ausencia de un control radiológico que permitiera establecer estabilidad de la lesión durante un periodo igual o mayor a 6 meses.

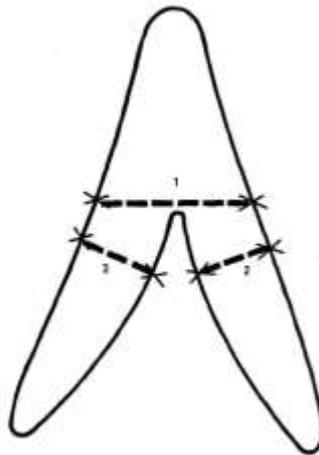


Fig 10. Esquema de una glándula suprarrenal especificando los puntos de medición. La medida 1, en la unión de las patas y el cuerpo de la glándula indica el punto de grosor máximo de la glándula (≤ 10 mm). Las medidas 2 indican los puntos de grosor máximo de las patas medial y lateral (≤ 5 mm). (tomado de Vincent et al. (69)).

El cálculo del tamaño de esta muestra se realizó asumiendo como hipótesis de trabajo que un 50% de las TC presentan lesiones suprarrenales, con lo que fijando el nivel de confianza al 95%, asumimos un error del 9,8% de que el verdadero valor de la prevalencia de lesiones suprarrenales en la población se situase en el intervalo obtenido.

GRUPO B.

Pacientes con lesiones nodulares suprarrenales de cualquier tipo, siguiendo los mismos criterios que en el grupo A, en las que se visualizaba la vena central de la glándula suprarrenal. Las lesiones se fueron incluyendo prospectivamente por un radiólogo experto del servicio de Radiodiagnóstico del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau a partir de su práctica asistencial diaria a la hora de realizar el informe radiológico. El periodo de inclusión fue de octubre 2017 a noviembre 2019.

En ambos grupos, solo los casos en los que se pudo determinar la naturaleza de las lesiones fueron finalmente incluidos y analizados. La naturaleza de la lesión suprarrenal se determinó mediante estudio histológico o por la evolución temporal de la imagen radiológica. En este último caso, una lesión estable durante un tiempo igual o mayor a 6 meses sin tratamiento se consideró benigna dado que es extremadamente infrecuente que lesiones malignas permanezcan estables durante este período (3). Además, en algunos casos se dispuso de PET-TC y/o RM para apoyar la confirmación de la naturaleza de la lesión.

5.3 Protocolo del estudio.

Se evaluó la TC torácica, abdominal o toracoabdominal solicitada para el manejo clínico de pacientes atendidos en el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Todas las TC estudiadas se realizaron con contraste intravenoso, en el servicio de Radiodiagnóstico del hospital.

Adquisición y reconstrucción de la TC.

Se utilizaron equipos TC multidetector, dos TC Philips Brilliance 16 Coronas y un TC Philips Brilliance 256 Coronas. La colimación fue de 1,5 mm y reconstrucciones en el plano axial de 2 mm de grosor. Se siguieron los procedimientos normalizados de trabajo (PNT) del servicio de Radiodiagnóstico, con ajuste a cuatro tipos de exploración:

- a. TC torácica con contraste. Exploración estándar para el estudio y cribado de patología torácica excluyendo patología intersticial del parénquima pulmonar. Se realizó una adquisición desde los vértices pulmonares hasta el borde hepático inferior transcurridos 60-70 segundos de la administración de contraste intravenoso. Esta adquisición incluye las glándulas suprarrenales (localización frecuente de las metástasis del cáncer de pulmón).
- b. TC abdominal convencional con contraste. Es la modalidad de exploración estándar y practicada habitualmente para el estudio de pacientes

oncológicos o con patología abdominal no específicamente hepatopancreática. Se realizó una adquisición desde la cúpula diafragmática hasta la sínfisis púbica transcurridos 70 segundos de la administración de contraste intravenoso, explorando el abdomen en la fase venosa. Posteriormente, transcurridos 240 segundos, se realizó una adquisición en la fase retardada, desde la cúpula diafragmática hasta las crestas ilíacas.

- c. TC abdominal hepatopancreática selectiva. Se utiliza para el estudio de patología hepatopancreática. Incluyó una adquisición simple sin contraste intravenoso, desde la cúpula diafragmática hasta las crestas ilíacas (estudio basal). A continuación, se realizó una adquisición en la fase arterial, a los 35 segundos de la administración de contraste intravenoso, desde la cúpula diafragmática hasta las crestas ilíacas. Posteriormente, se realizó una adquisición en la fase venosa, a los 70 segundos de la administración del contraste, desde la cúpula diafragmática hasta la sínfisis púbica. Por último, se realizó una adquisición en la fase retardada, los 240 segundos de la administración del contraste, desde la cúpula diafragmática hasta las crestas ilíacas.
- d. TC toracoabdominal. Incluyó una TC torácica y abdominal convencional con contraste.

Almacenamiento de la TC.

Las imágenes reconstruidas se almacenaron en el sistema de archivo y transmisión de imágenes (PACS), IMPAX 6.6.1 (Agfa HealthCare N.V., Septestraat 27, B-2640, Mortsel, Belgium).

Interpretación de la TC con contraste.

Todas las TC fueron interpretadas por el mismo radiólogo del servicio de Radiodiagnóstico del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, con más de 20 años de experiencia. Se consideró la lateralidad (derecha o izquierda) o bilateralidad de las lesiones suprarrenales. Se realizó un análisis cualitativo del grado de visualización de la vena central en el estudio basal, así como en las fases venosa y retardada, categorizando el mismo en tres categorías (ligera, aceptable y óptima), (Fig 11). Además, se cuantificó el tamaño de la lesión y su valor de densidad en UH en el estudio basal y en las fases venosa y retardada. Para ello, en la lesión suprarrenal se recogió el valor de la densidad en un área circular (ROI) de 20 mm², evitando incluir en la misma vasos o calcificaciones. Se recogió también mediante otra ROI de 10 mm², el valor de la densidad en UH que alcanzó la vena central, tanto en la fase venosa como en la retardada, obteniendo a continuación el valor diferencial entre ambos valores (entre la densidad de la vena central y la densidad de la lesión

que atraviesa). Posteriormente se calculó el lavado de contraste de la lesión (porcentaje de disminución de densidad de la lesión con el transcurso de tiempo tras la administración del contraste intravenoso), según las fórmulas establecidas para ello e indicadas con anterioridad en la introducción, con la salvedad de que el valor de las UH a los 15 minutos se sustituyó por el valor a los 4 minutos, debido a que no disponíamos del valor a los 15 minutos al no formar parte este tiempo de adquisición del protocolo habitual de realización de la TC con contraste intravenoso en nuestro hospital.

5.4 Variables analizadas.

Se observó en todo momento la normativa del Reglamento General de Protección de Datos (RGPD, en vigor desde el 25/05/2016 y de aplicación desde el 25/05/2018). No se creó ningún registro que vulnerara la confidencialidad de la identidad y de los datos clínicos de los pacientes.

5.4.1 Grupo A.

- Visualización o no de la vena central de la glándula suprarrenal.
- Naturaleza de la lesión (adenomatosa o no-adenomatosa, metástasis, mielolipoma, feocromocitoma, etc.).
- Bilateralidad de la lesión (unilateral, bilateral).

5.4.2 Grupo B.

- **5.4.2.1. Variables clínicas** (recogidas mediante la herramienta ERP -Enterprise Resource Planning- SAP).
 - Edad (años).
 - Sexo.
 - Índice de masa corporal ($IMC = \text{masa (Kg)} / \text{altura}^2 \text{ (m)}$).
 - Presencia o no de enfermedad neoplásica.
 - Método de confirmación de la naturaleza de la lesión.

- **5.4.2.2. Variables de la lesión.**
 - Lateralidad (derecha, izquierda).
 - Bilateralidad (unilateral, bilateral).
 - Tamaño (mm).
 - Grado de visualización de la vena central en el estudio basal (ligero, aceptable, óptimo).

- Grado de visualización de la vena central en la fase venosa (ligero, aceptable, óptimo), (Fig 11).
- Grado de visualización de la vena central en la fase retardada (ligero, aceptable, óptimo).
- Valor de UH en el estudio basal.
- Valor de UH en la fase venosa.
- Valor de UH en la fase retardada.
- Coeficiente de variación (C Var) de los valores de densidad en la fase venosa a partir de sus valores de media y desviación típica.
- Valores diferenciales en UH entre la densidad de la vena central y de la lesión, tanto en la fase venosa como en la fase retardada.
- PAL.
- PRL.



Fig 11. Grados de visualización de la vena central (ligero, aceptable y óptimo).

5.5 Análisis estadístico.

Los valores de las variables continuas se expresan como media \pm desviación típica (DT).

En el grupo B se realizaron análisis bivariantes para evaluar la relación entre el grado de visualización de la vena central en la fase venosa con diversas variables antropométricas (edad, sexo e IMC) y clínicas (presencia o no de patología neoplásica, diagnóstico final de adenoma o metástasis), así como variables de la lesión (lateralidad, tamaño, UH en el estudio basal, UH en la fase venosa, UH en la fase retardada, PAL y PRL) mediante el coeficiente de correlación de Spearman. Posteriormente, se realizó un análisis multivariante de regresión lineal múltiple entre las variables con mejor correlación significativa en el análisis bivalente. Se compararon las variables que mostraron correlación significativa utilizando la prueba de T-Student o U de Mann-Whitney en función de la distribución de la variable a analizar, utilizando previamente para ello el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov.

El contraste de hipótesis se llevó a cabo con un nivel de significación de 0,05, y un nivel de confianza de 0,95, utilizando el paquete estadístico SPSS Statistics 26.0 – 2019.

6.RESULTADOS

Se analizaron las TC de 479 pacientes consecutivos del grupo A. Se excluyeron del estudio 56 TC por falta de contraste, mala calidad técnica (en relación con un tiempo de adquisición demasiado precoz tras la administración de contraste) o no disponer de un control radiológico que permitiera conocer el comportamiento de las lesiones durante un periodo igual o mayor a 6 meses. Se contabilizaron 100 lesiones suprarrenales en 423 pacientes: 90 lesiones adenomatosas y 10 lesiones no-adenomatosas (7 metástasis y 3 mielolipomas), (Fig 12), lo que supone una prevalencia de lesiones suprarrenales del 11,8% (100 lesiones en 846 glándulas suprarrenales correspondientes a 423 pacientes).

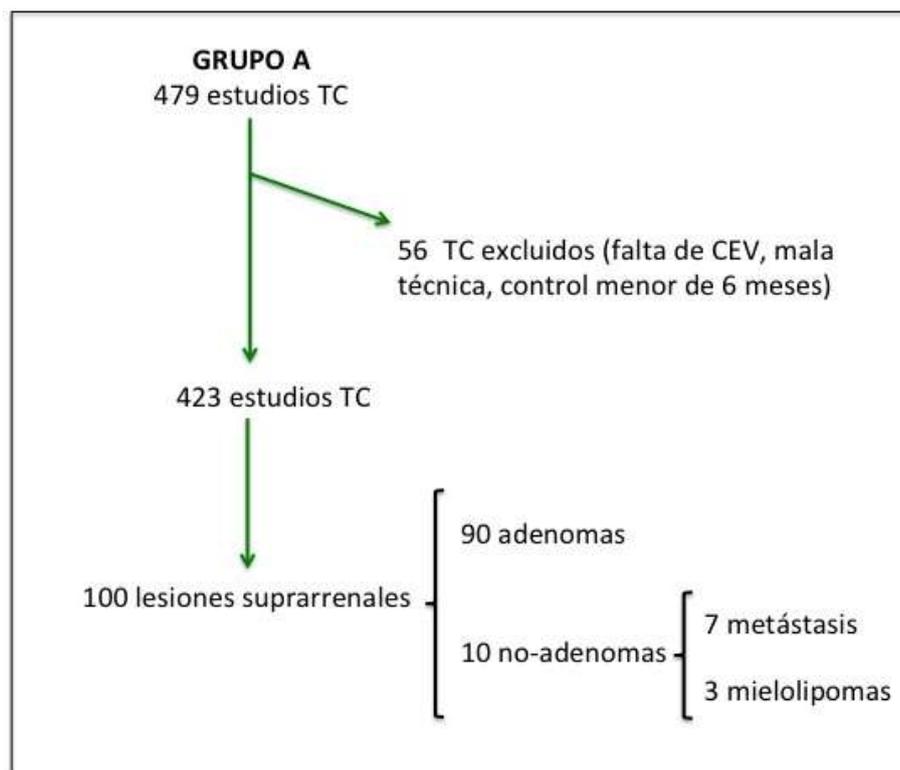


Fig 12. Flujo de pacientes GRUPO A.
TC: Tomografía computarizada, CEV: Contraste intravenoso.

Respecto a la visualización o no de la vena central de la glándula suprarrenal, en 61 lesiones se pudo identificar dicho vaso, correspondiendo 59 de ellas (97%) a lesiones adenomatosas y 2 a lesiones no-adenomatosas (concretamente dos metástasis, 3%). El resto, 39 lesiones no la mostraron, correspondiendo 31 de ellas a adenomas (79%) y 8 a lesiones no-adenomatosas (5 metástasis y 3 mielolipomas, 21%), (Tabla 2).

	Adenomatosa	No-adenomatosa	Total
Vena central+	59	2	61
Vena central -	31	8	39
Total	90	10	100

Tabla 2. Tabla de contingencia de los resultados del Grupo A.

La visualización de la vena central de la glándula suprarrenal como signo radiológico para diferenciar lesiones adenomatosas de lesiones no adenomatosas mostró una sensibilidad del 66%, especificidad del 80%, VPP del 97%, VPN del 21%, rendimiento global del 67%, proporción de falsos positivos del 20% y proporción falsos negativos del 34%.

En el grupo B se registraron 90 lesiones suprarrenales en 64 pacientes en las que se pudo identificar la vena central de la glándula. Las características clínicas de estos pacientes aparecen resumidas en la Tabla 3.

Variable	Valor
Edad (años)	67,6 ± 11,2
Sexo	Hombres 50 (55,5%); mujeres 40 (44,5%)
Patología	Oncológica 59 (65,5%); no oncológica 31 (34,4%)
IMC (Kg/m ²)	26,7 ± 4,8
Número de lesiones suprarrenales	90 (38 unilaterales; 26 bilaterales)
Lateralidad de las lesiones suprarrenales	49 derechas (54,4%); 41 izquierdas (45,6%)

Tabla 3. Características de los pacientes (n=64) con lesiones suprarrenales con presencia de la vena central de la glándula suprarrenal.

Se realizó diagnóstico histológico en 8 lesiones (cirugía o biopsia). La naturaleza del resto de lesiones se determinó por estabilidad radiológica de las mismas durante un tiempo ≥ 6 meses. El tiempo medio de seguimiento por lesión fue de

24,35 ± 17,3 meses. Sólo 5 lesiones tuvieron un seguimiento inferior a 12 meses (2 lesiones 7 meses y 3 lesiones 10 meses).

El grado de visualización de la vena central fue mejor en la fase venosa, con un 73% de lesiones mostrando un grado óptimo, seguida por la fase retardada, con un

42% de lesiones mostrando un grado óptimo y un 38% mostrando un grado aceptable (Tabla 4 y Fig 13). Además, se pudo identificar la vena central de la glándula suprarrenal en el estudio basal (sin contraste intravenoso) hasta en un 37% de las lesiones (Fig 14).

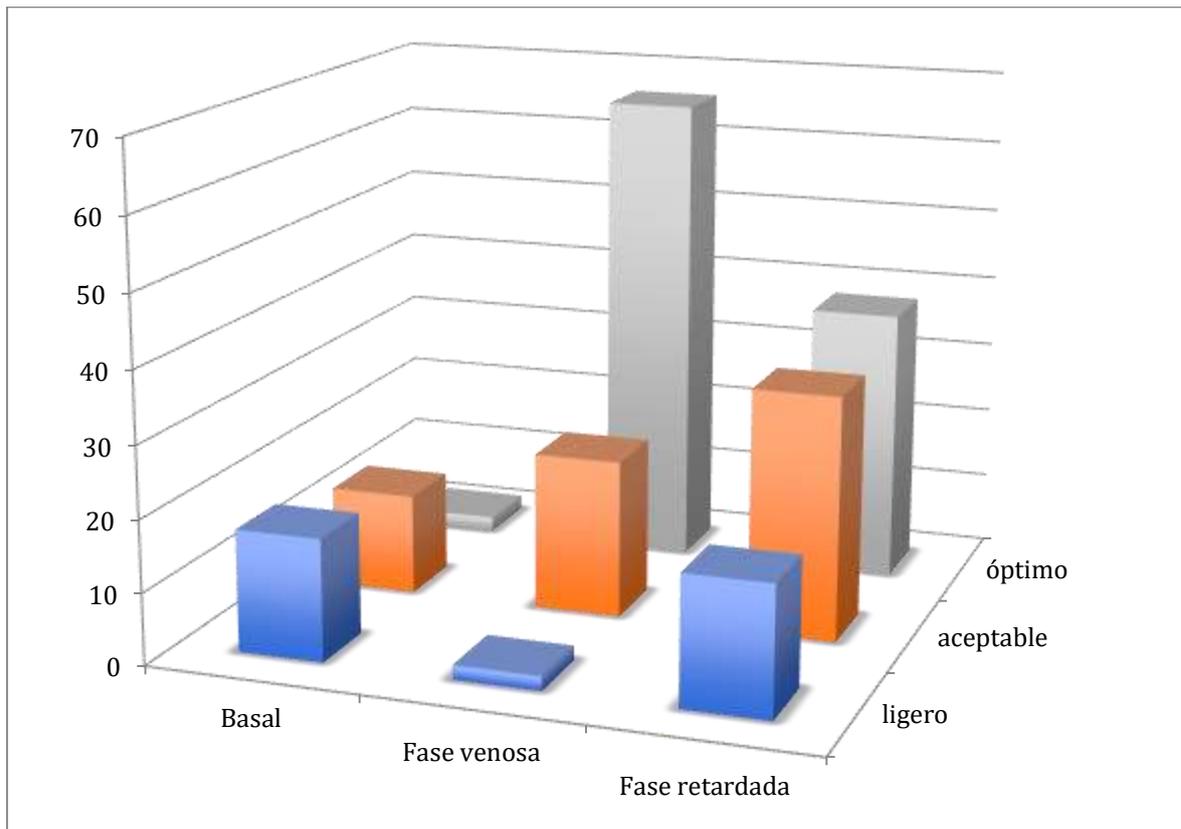


Fig 13. El gráfico muestra las distintas distribuciones del grado de visualización de la vena central en las distintas fases del estudio (basal, venosa o retardada).

Grado de visualización	Basal	Fase venosa	Fase retardada
Ligero	17 (19%)	2 (2%)	18 (20%)
Aceptable	14 (16%)	22 (24%)	34 (38%)
Óptimo	2 (2%)	66 (73%)	38 (42%)

Tabla 4. Grados de visualización de la vena central en las distintas fases del estudio.



Fig 14. En A se aprecia un nódulo suprarrenal derecho marcadamente hipodenso por cuyo centro se aprecia una estructura lineal más densa que se corresponde con la vena central que en B se realza intensamente tras la administración de contraste.

Las características radiológicas de las lesiones suprarrenales de este grupo aparecen resumidas en la Tabla 5.

	Diámetro (mm)	Basal (UH)	Fase venosa (UH)	Fase retardada (UH)	PAL	PRL
Valor	25,6 ± 10,6	0,67 ± 10,41	47,19 ± 19,88	17,29 ± 13,67	64,66 ± 18,71	65,30 ± 18,53
C Var	41%	N/A*	42%	79%	28%	28%

PAL= Porcentaje absoluto de lavado, PRL= Porcentaje relativo de lavado
 C Var = Coeficiente de variación. C Var = Desviación típica / media x 100. (Valor > 30 % muestra heterogénea)
 N/A*, cuando el valor de la media es cercano a 0 en valor del coeficiente de variación pierde significado

Tabla 5. Características radiológicas de las lesiones suprarrenales del grupo B.

Atendiendo al motivo de la exploración, 31 lesiones se identificaron en pacientes no oncológicos a los que se solicitó la TC para el estudio de: hipertensión arterial (10 lesiones), dolor abdominal (7 lesiones), síndrome de Cushing (2 lesiones), neumotórax (2 lesiones), diverticulitis (2 lesiones), traumatismo torácico (2 lesiones), trastorno del movimiento (1 lesión), vasculitis (1 lesión), traumatismo craneo-encefálico (1 lesión), pancreatitis (1 lesión), síndrome diarreico (1 lesión) y artritis reumatoide (1 lesión) (Fig 15).

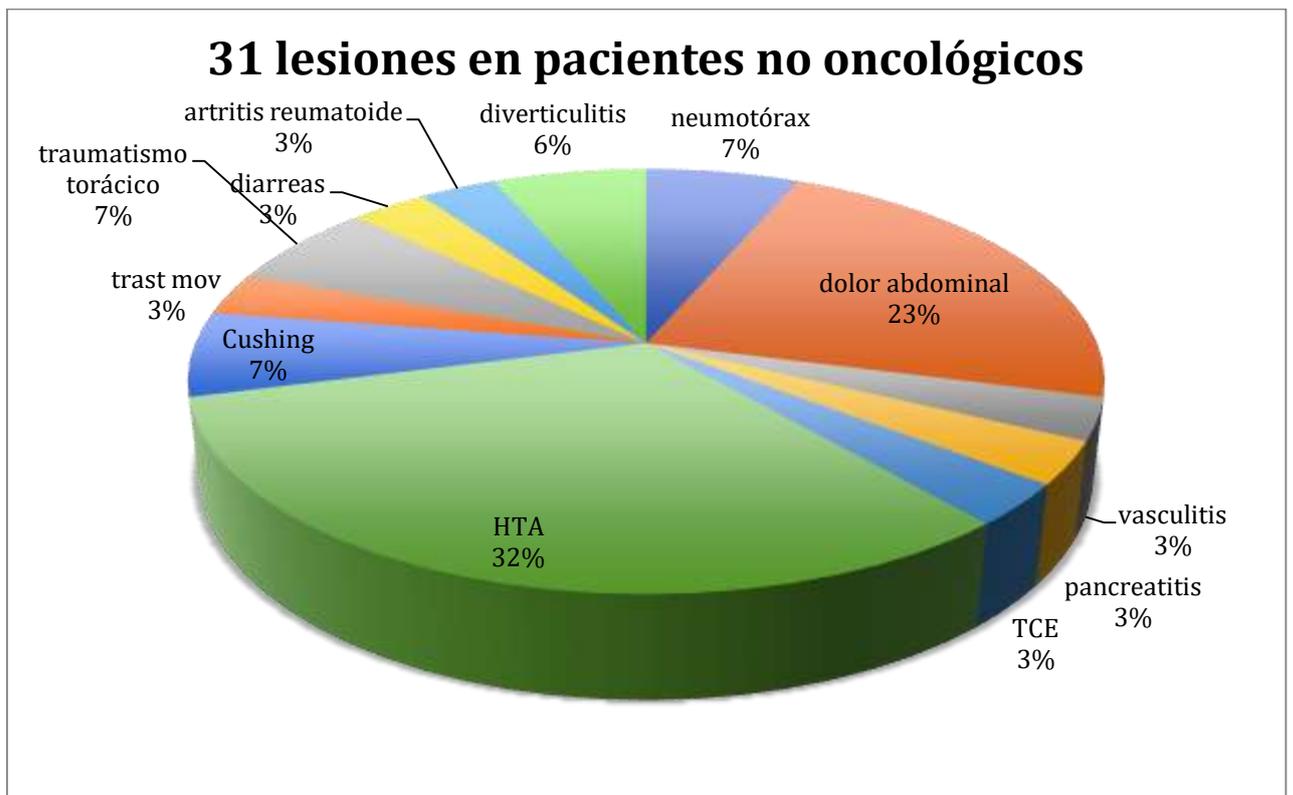


Fig 15. Distribución con porcentajes de patologías en pacientes no-oncológicos.

Por otro lado, 59 lesiones se identificaron en pacientes oncológicos a los que se solicitó la TC para el estudio de: cáncer de colon (22 lesiones), cáncer de pulmón (9 lesiones), hepatocarcinoma (7 lesiones), cáncer de páncreas (4 lesiones), cáncer de mama (2 lesiones), cáncer de endometrio (2 lesiones), cáncer de próstata (2 lesiones), cáncer de esófago (2 lesiones), condrosarcoma (2 lesiones), cáncer gástrico (1 lesión), cáncer de ovario (1 lesión), cáncer vesical (1 lesión), linfoma (1 lesión), mieloma (1 lesión), liposarcoma (1 lesión), y mixosarcoma (1 lesión), (Fig 16).

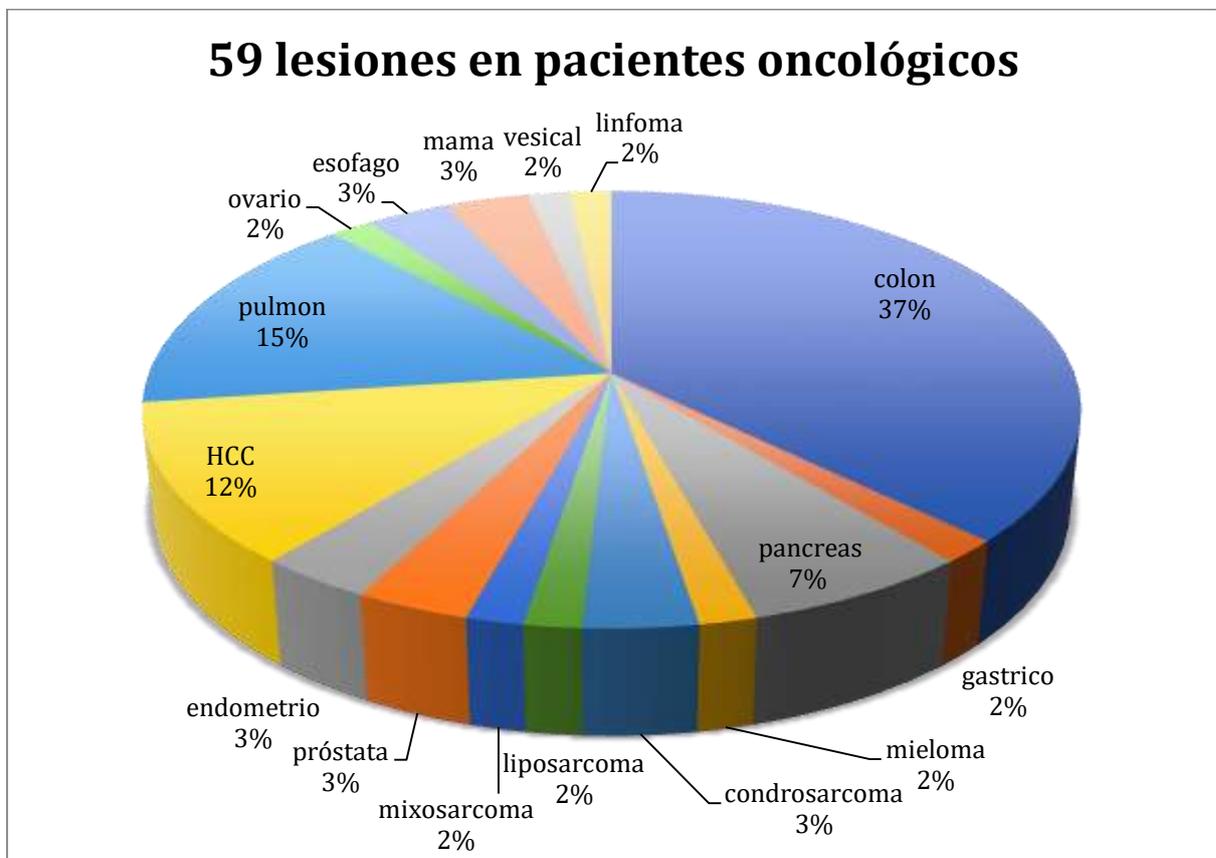


Fig 16. Distribución por porcentajes de tipo de tumor en pacientes oncológicos.

De las 90 lesiones de este grupo, 87 (96,6 %) correspondieron a adenomas suprarrenales y únicamente 3 (3,3%) a metástasis, todas ellas en pacientes oncológicos.

El VPP de la visualización de la vena central de la suprarrenal en los 59 pacientes oncológicos fue del 95 % y en los no oncológicos del 100 %.

6.1 Correlación entre el grado de visualización de la vena central de la glándula suprarrenal en la fase venosa con variables antropométricas y clínicas.

No se encontró correlación entre el grado de visualización de la vena central de la glándula suprarrenal en la fase venosa con variables clínicas como la presencia de enfermedad neoplásica asociada, o factores antropométricos como la edad, o el IMC. Se encontró una correlación significativa con el sexo, aunque débil ($Rho = 0,309$, $P = 0,03$) a favor de un mejor grado de visualización de la vena central en el sexo femenino.

Los valores del coeficiente de correlación Rho de Spearman obtenidos aparecen en la Tabla 6.

Variable	Rho de Spearman (IC 95%)	P (dos colas)
Enfermedad neoplásica asociada	0,014	0,927
Edad	0,048	0,655
Sexo	0,309	0,03
Índice de masa corporal	0,086	0,418

IC 95% = Intervalo de Confianza 95%

Tabla 6. Correlación entre variables antropométricas y grado de visualización de la vena central de la glándula suprarrenal en la fase venosa.

Únicamente se encontraron diferencias significativas entre el grupo de hombres y mujeres respecto a la variable IMC ($P = 0,014$), siendo este valor más alto en las mujeres ($29,35 \pm 6,41 \text{ Kg/m}^2$) que en los hombres ($24,88 \pm 2,22 \text{ Kg/m}^2$). El resto de variables no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Los valores obtenidos se reflejan en la tabla 7

Variable	Valor de p
IMC	0,014
Edad	0,471
Lateralidad	0,117
Tamaño	0,175

UH en el estudio basal	0,737
UH en la fase venosa	0,772
UH en la fase retardada	0,751
Presencia de enfermedad neoplásica	0,526
PAL	0,429
PRL	0,580
Diferencia de densidad entre la lesión y la vena central en la fase venosa	0,753
Diferencia de densidad entre la lesión y la vena central en la fase retardada	0,697

Tabla 7. Valores de significación estadística (P) de las diferencias de las distintas variables estudiadas entre el grupo de hombres y de mujeres. Sólo la variable IMC mostró diferencias significativas con un valor de $P < 0,05$.

6.2 Correlación entre el grado de visualización de la vena central de la glándula suprarrenal en la fase venosa con variables de la lesión.

No se encontró correlación entre el grado de visualización de la vena central de la glándula suprarrenal en la fase venosa con el tamaño de la lesión, lateralidad, ni con los porcentajes de lavado absoluto o relativo (PAL y PRL), (Tabla 8), pero sí con la densidad de la lesión y con la diferencia de densidades entre la vena central y la lesión.

Visualización de la vena central en la fase venosa	Rho de Spearman (IC 95%)	95% de IC	P (dos colas)
Tamaño	-0,045	-0,249 a 0,158	0,672
Lateralidad	-0,079	-0,293 a 0,133	0,457
PAL	0,114	-0,65 a 0,3	0,286
PRL	0,153	-0,34 a 0,329	0,149

Tabla 8. Resultados del estudio bivariante en la fase venosa entre grado de visualización de la vena central y el tamaño, lateralidad y lavado de contraste (PAL y PRL) de la lesión en el grupo B.

La correlación fue buena con la densidad de la lesión en el estudio basal y en la fase retardada, sin embargo, fue débil, con la densidad de la lesión en la fase venosa (Tabla 9), (Fig 17 y Fig 18). También se encontró una buena correlación entre el valor diferencial de la densidad de la vena central y de la lesión con el grado de visualización de la vena central tanto en la fase venosa como en la fase retardada (Tabla 10).

Visualización de la vena central en la fase venosa	Rho de Spearman (IC 95%)	95% de IC	P (dos colas)
UH estudio basal	-0,7417	-0,8245 a -0,6279	<0,001
UH fase venosa	-0,3112	-0,4917 a -0,1052	0,028
UH fase retardada	-0,7787	-0,8506 a -0,6781	<0,001

IC 95% = Intervalo de Confianza 95%

Tabla 9. Resultados del estudio bivariante en la fase venosa entre grado de visualización de la vena central y la densidad de la lesión en el grupo B.

Valor diferencial densidad vena-lesión	Rho de Spearman (IC 95%)	95% de IC	P (dos colas)
Fase venosa	0,763	0,835 a 0,657	<0.001
Fase retardada	0,711	0,806 a 0,583	<0.001

Tabla 10. Resultados del estudio bivalente entre el valor diferencial de la densidad vena central-lesión y el grado de visualización de la vena central en la fase venosa y la fase retardada.

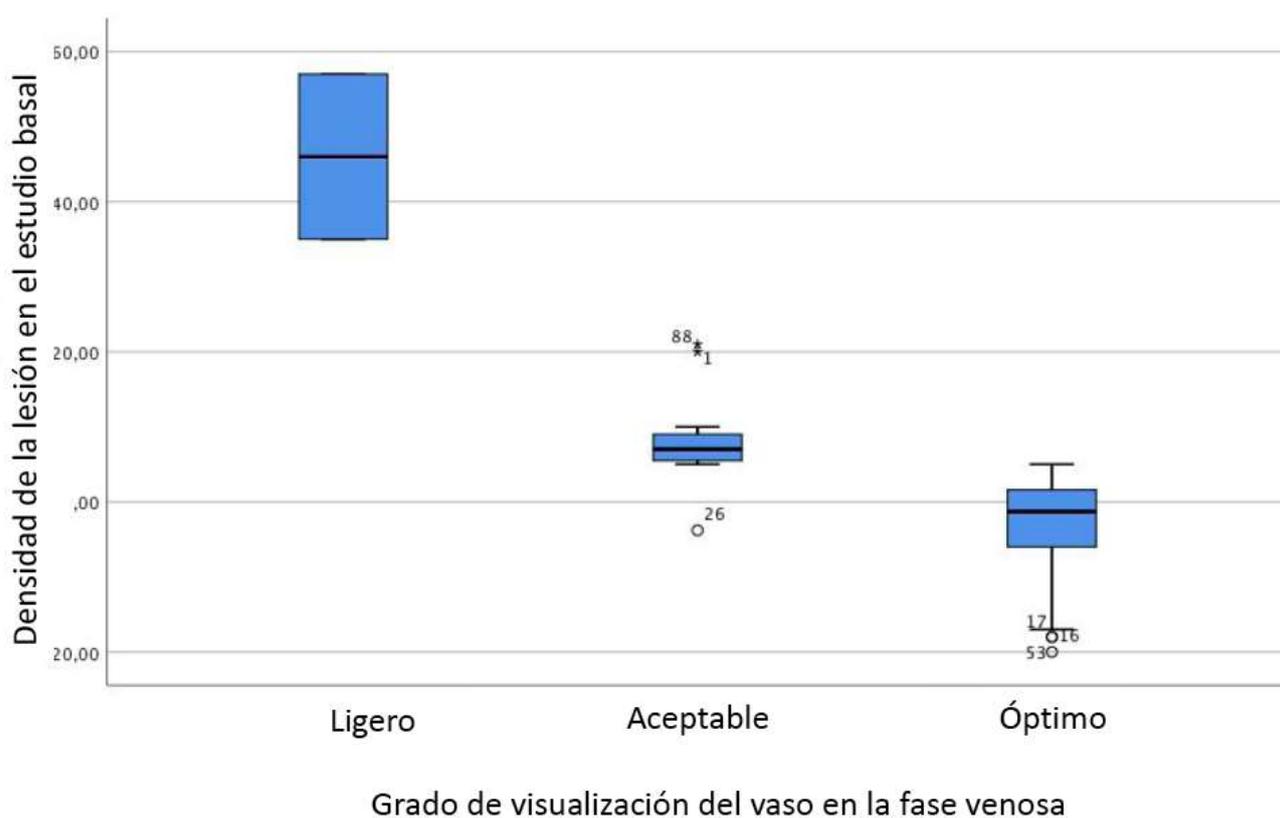


Fig 17. Gráfico de la correlación entre grado de visualización de la vena central en la fase venosa y densidad de la lesión en el estudio basal (Rho de -0,742). Los valores de mejor visualización en la fase venosa se correlacionan con menores valores de densidad en el estudio basal.

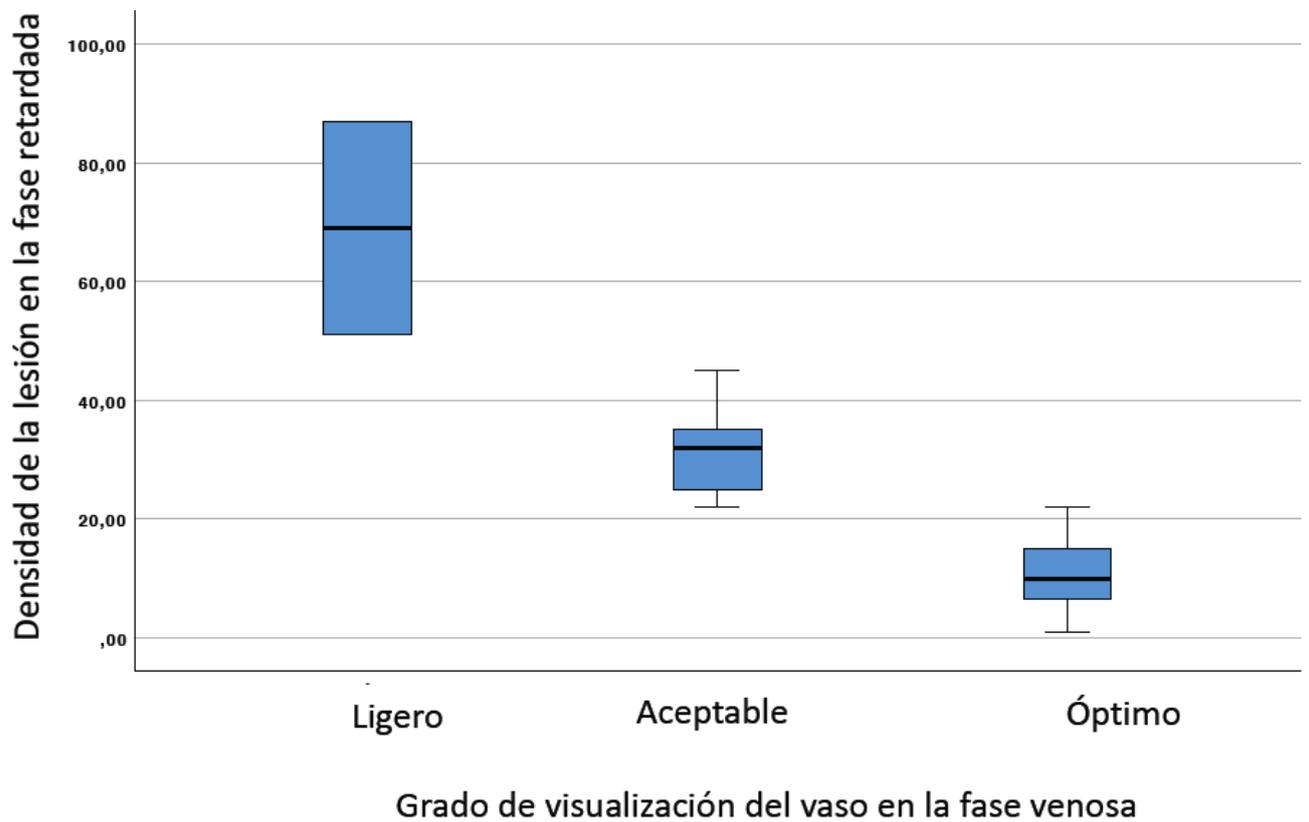


Fig 18. Gráfico de la correlación entre grado de visualización de la vena en la fase venosa y la densidad de la lesión en la fase retardada (Rho de -0,779). Los valores de mejor visualización en la fase venosa se correlacionan con menores valores de densidad en la fase retardada.

El análisis de regresión lineal múltiple entre el grado de visualización de la vena central en la fase venosa con las variables con mejor correlación significativa en el análisis bivalente (i.e. densidad de la lesión en el estudio basal y en la fase retardada) mostró una correlación $R = 0,746$, R^2 de $0,556$ y un R^2 ajustado de $0,541$. Este valor indica que un $54,1\%$ de la variación del grado de visualización de la vena central se encuentra relacionado con una menor densidad de la lesión en el estudio basal y en la fase retardada (Fig 19)

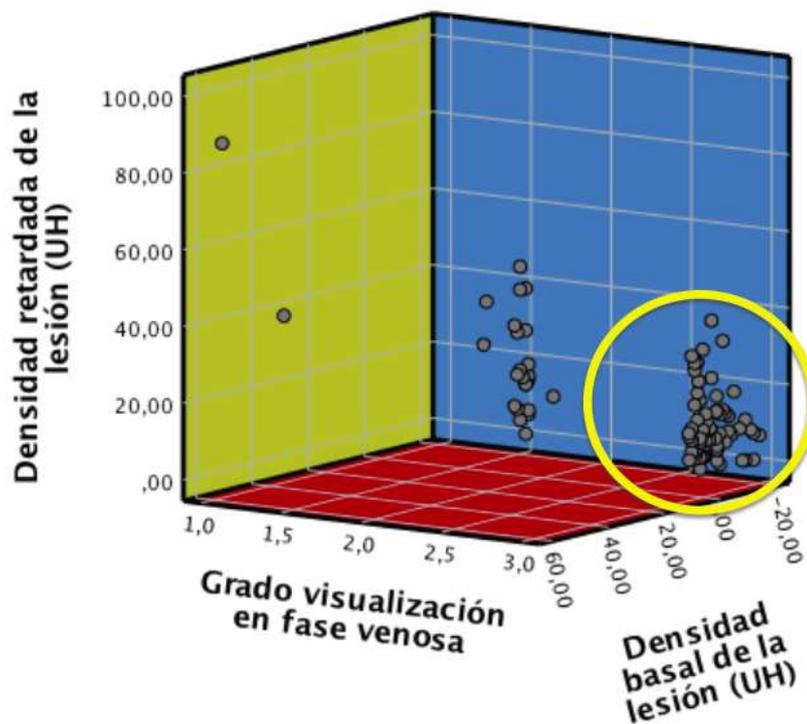


Fig 19. Gráfico 3D de regresión lineal entre el grado de visualización de la vena central en la fase venosa con la densidad de la lesión en el estudio basal y en la fase retardada. La máxima agrupación muestra un mayor grado de visualización en lesiones más hipodensas en el estudio basal y en la fase retardada (círculo amarillo).

7.DISCUSIÓN

7.1 Desarrollo

Los estudios rutinarios mediante TC por diferentes causas detectan lesiones adenomatosas como hallazgo incidental en un porcentaje significativo de los exámenes. En este aspecto la literatura es muy variada en cuanto a la prevalencia de lesiones adenomatosas, que va desde el 3% al 49% (16–19). Esta disparidad de valores depende de múltiples factores, entre ellos:

- La definición que se haga de lesión suprarrenal. El espectro de lesiones puede ir desde un aumento difuso de tamaño de la glándula (17) hasta lesiones nodulares bien definidas (70).
- El método por el que se detecta la lesión suprarrenal. Las series que se basan en hallazgos de autopsias o especímenes quirúrgicos suelen mostrar mayor prevalencia de estas lesiones (16) que las series radiológicas (17–19). Por otro lado, en las series radiológicas la prevalencia ha ido aumentando progresivamente desde mediados de los años 90 hasta la actualidad, muy probablemente en relación con la mejora tecnológica de los equipos utilizados (17). Además, desde el punto de vista de la imagen es imposible diferenciar hiperplasia adenomatosa de adenoma ya que ambas entidades se solapan en su forma de presentación radiológica así como en su comportamiento dinámico (71).

- Tipo de población objeto de estudio. En los pacientes oncológicos, con alteraciones endocrinológicas o trauma abdominal, la prevalencia de glándulas suprarrenales aumentadas de tamaño es mayor (18,72).

Una situación clínica habitual es la detección de una lesión suprarrenal en un estudio torácico o abdominal rutinario con contraste intravenoso realizado en la fase venosa (a los 70 segundos aproximadamente después de la inyección del mismo). Establecer el diagnóstico de la naturaleza de estas lesiones es de radical importancia por sus implicaciones terapéuticas y pronósticas, sin embargo, entraña gran dificultad ya que las características de las lesiones adenomatosas se solapan con las de las lesiones metastásicas y otro tipo de lesiones, requiriendo a menudo realizar estudios específicos dirigidos a aclarar su naturaleza.

Se han propuesto distintos criterios que permitan diferenciar con certeza entre lesión adenomatosa y no-adenomatosa en estas TC rutinarias, entre ellos la homogeneidad, textura, presencia de bordes bien definidos o captación periférica de contraste de la lesión. El presente trabajo pretende evaluar la validez de la visualización de la vena central de la suprarrenal a través de la lesión problema como signo de naturaleza adenomatosa y por lo tanto de benignidad. El objetivo principal del trabajo es consecuencia directa de la observación de estas lesiones a lo largo de la trayectoria asistencial del investigador principal, quien en base a su observación y apoyado por unas bases teóricas (criterios anatomopatológicos de

Weiss) que establecen que la ausencia de invasión vascular venosa es un criterio de benignidad de una lesión suprarrenal (52), se planteó la posibilidad de que la visualización de la vena central de la suprarrenal fuera predictora de la naturaleza adenomatosa de este tipo de lesiones. Es por ello que este trabajo está compuesto por dos muestras diferenciadas. La muestra del grupo B fue la seleccionada en primer lugar y deriva del interés inicial del investigador principal, quien fue recopilando las TC que mostraban lesiones suprarrenales en las que podía visualizar la vena central de la suprarrenal. La muestra del grupo A se obtuvo posteriormente, recopilando los casos con lesiones suprarrenales de 423 TC con contraste, practicadas por cualquier motivo y de forma consecutiva, con la finalidad de conocer la prevalencia de lesiones suprarrenales en una muestra no seleccionada, para consecuentemente analizar el rendimiento diagnóstico del hallazgo propuesto.

La prevalencia de lesiones suprarrenales (muestra del grupo A) fue del 11,8% (100 lesiones en 846 glándulas suprarrenales correspondientes a 423 pacientes), valor que se encuentra dentro del rango de los reflejados por las diferentes series de la literatura, aunque estos varían ampliamente según lo expuesto anteriormente. Este valor, alrededor del 10%, define además el rango de prevalencia de enfermedad para que una prueba proporcione una ganancia de información desde el punto de vista clínico.

La visualización de la vena central de la glándula suprarrenal ofreció una sensibilidad del 66%, una especificidad del 80%, un VPP del 97% y un VPN del 21% (Tabla 2). La baja sensibilidad de la visualización de la vena central no resulta adecuada para determinar que una lesión adenomatosa sea correctamente clasificada por la presencia o ausencia de la vena central en una TC con contraste. Por el contrario, la especificidad es adecuada para inferir que, en una lesión no adenomatosa, con gran probabilidad no se visualizará la vena central en la TC. De todos modos, en el contexto clínico del hallazgo de lesiones suprarrenales con la TC con contraste deben efectuarse inferencias sobre la naturaleza de las mismas a partir de los resultados de la prueba. Para ello los valores predictivos (o probabilidad post-test) resultan de gran utilidad. Entre los valores obtenidos, el más llamativo es el elevado VPP, con lo que, si se identifica la vena central en una lesión suprarrenal detectada por una TC con contraste realizada por cualquier motivo, la probabilidad de que esta lesión sea adenomatosa es muy alta. Contrariamente, el VPN extremadamente bajo conlleva que la ausencia de visualización de la vena central no permita descartar que la lesión sea adenomatosa.

Tu et al. en 2018 publicaron un artículo en el American Journal of Radiology (42) en la línea del objetivo de esta tesis (iniciada con anterioridad a dicho trabajo, en octubre 2017) en el que estudiaron varios signos radiológicos propuestos en la

literatura para intentar determinar la naturaleza adenomatosa de una lesión suprarrenal incidental en una TC con contraste intravenoso, incluyendo la presencia de márgenes lisos, realce periférico y homogeneidad de la lesión, así como la visualización de la vena central de la glándula suprarrenal. Los autores hacen referencia explícita en su publicación a nuestra comunicación en el congreso de la RSNA del año 2013 como base a la inclusión de la visualización de la vena central entre los signos propuestos. Su trabajo incluyó 76 lesiones suprarrenales (40 metástasis y 36 adenomas), todas ellas en pacientes diagnosticados de neoplasia de pulmón, y no encontraron fiabilidad en ninguno de los cuatro signos propuestos, incluyendo la visualización de la vena central (signo del vaso o vessel sign como ellos lo denominaron). La comparación de los resultados de su estudio y el presente trabajo respecto a la visualización de la vena central de la glándula suprarrenal aparecen resumidos en la Tabla 11, con valores de sensibilidad y especificidad comparables. Además, en el estudio de Tu et al. (42) el observador 1 asignó visualización de la vena central en 8/40 metástasis (20%) y el observador 2 a 15/40 metástasis (37,5%). En el grupo A del presente trabajo, 2/8 (25%) metástasis mostraron visualización de la vena central de la glándula suprarrenal, una proporción similar a la del estudio de Tu et al. (42), aunque en su muestra había 40 metástasis y en la nuestra 8.

	Sensibilidad	Especificidad	VPP
Radiólogo 1	47%	80%	N/A
Radiólogo 2	61%	63%	N/A
GRUPO A	66%	80%	97%

N/A: No aplicable

Tabla 11. Sensibilidad, especificidad y VPP entre el estudio de Tu et al. y el grupo

B.

La muestra de lesiones del estudio de Tu et al. (42), a diferencia de la muestra del grupo A del presente trabajo, proviene de pacientes exclusivamente oncológicos (con cáncer de pulmón), con lo que no es representativa del significado que pueda tener el hallazgo de la visualización de la vena central en lesiones suprarrenales detectadas de forma incidental en la población general. Además, el trabajo de Tu et al. (42) no aborda dos factores que podrían tener influencia en los resultados obtenidos o en trabajos posteriores:

1- No aporta una definición clara de las características radiológicas de lo que consideran preservación de la vena central de la suprarrenal, ilustrándolo tan solo con un ejemplo de cada caso (adenoma o metástasis) con una imagen TC. Las únicas referencias a ese signo radiológico son nuestra presentación oral en

Radiological Society of North America (RSNA), Chicago 2013 (66) y el póster electrónico en el European Congress of Radiology (ERC), Viena 2014 (67), donde simplemente se definía el signo como la preservación de la vena central e ilustrándolo con algunos ejemplos radiológicos. Basándonos en nuestra propia experiencia existe una curva de aprendizaje en la valoración de este signo.

2- Al tratarse de una serie basada exclusivamente en neoplasia de pulmón las lesiones metastásicas recogidas participan de las características propias de este tipo de lesiones, que frecuentemente son hipervasculares con neoangiogénesis tumoral (73,74). Los vasos neoformados son de pequeño tamaño, de distribución periférica y se identifican en la TC fundamentalmente en la fase arterial aunque también en la fase venosa (75), (Fig. 20). El vaso venoso central se identifica como una estructura vascular de mayor calibre, morfología rectilínea y trayecto central. Dado que dicho vaso corresponde a una estructura de naturaleza venosa y en la técnica de la TC realizada en la neoplasia de pulmón la fase es arterial, es probable que se hubieran podido interpretar vasos arteriales neoformados como estructuras venosas preservadas. En la serie del presente trabajo descartamos aquellas TC torácicas que por su tiempo de adquisición tras la administración del contraste no mostraban un realce adecuado de las estructuras vasculares venosas. Consideramos que puede ser dificultoso y fuente de error distinguir la naturaleza arterial o venosa de ambas estructuras vasculares, hecho que podría aumentar el

número de lesiones metastásicas a las que se les asigna visualización de la vena central de la glándula suprarrenal, disminuyendo la especificidad y el VPP de la visualización de la vena central.

Durante el desarrollo de esta tesis, en Marzo 2020, Lo Casto et al. (76) publicaron un artículo en el que presentan un caso de adenoma suprarrenal con visualización de la vena central, remarcando la utilidad de este signo. El artículo hace referencia explícita a nuestra presentación oral en RSNA Chicago 2013 (66) y cuestiona la claridad de las imágenes con las que ilustran Tu et al. (42) los casos de metástasis con presencia de la vena central, argumentando que la densidad tumoral de la lesión metastásica impide ver con claridad el trayecto de la supuesta vena central preservada.

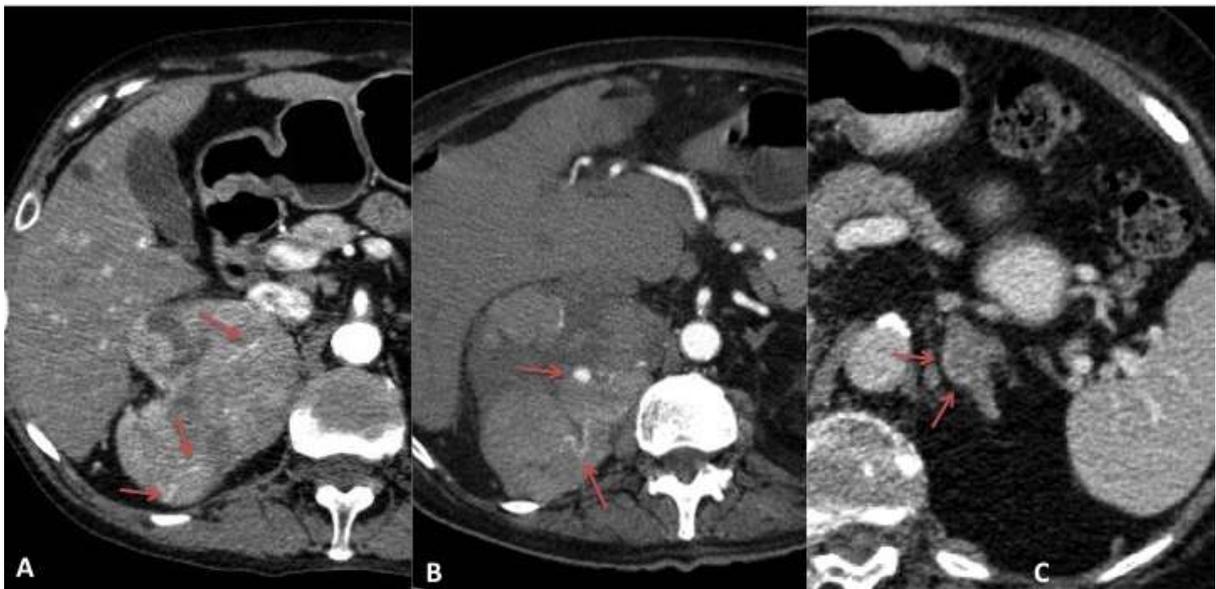


Fig 20. Imágenes de TC que ilustran con ejemplos de neovascularización arterial (flechas) en tres metástasis suprarrenales (A y B corresponden a metástasis de neoplasia de pulmón oat-cell y C a metástasis de hipernefroma).

En el presente estudio, de las 90 lesiones del grupo B, 87 lesiones (97%) correspondieron a adenomas suprarrenales, y únicamente 3 lesiones (3%) correspondieron a metástasis (colon, pulmón y ovario), todas ellas en pacientes oncológicos. Por consiguiente, cuando se visualiza la vena central en una lesión suprarrenal, la probabilidad de que sea un adenoma es del 100% en pacientes no oncológicos (31/31 lesiones) y del 95% en pacientes oncológicos (56/59 lesiones). De las 3 lesiones metastásicas, 2 mostraban signos inequívocos de su naturaleza maligna tanto en la TC inicial como en la de control evolutivo, con una densidad en el estudio basal >10 UH (20 UH y 57 UH) y PAL/PRL $<60/40\%$, con lo que la visualización de la vena central no indujo a errores diagnósticos. En cambio, la tercera de estas lesiones metastásicas sólo mostraba como único signo sugestivo de malignidad una densidad en el estudio basal de 35 UH, pero con un lavado significativo en la fase retardada propio de una lesión adenomatosa (PAL/PRL $>60/40\%$), (Fig 21).

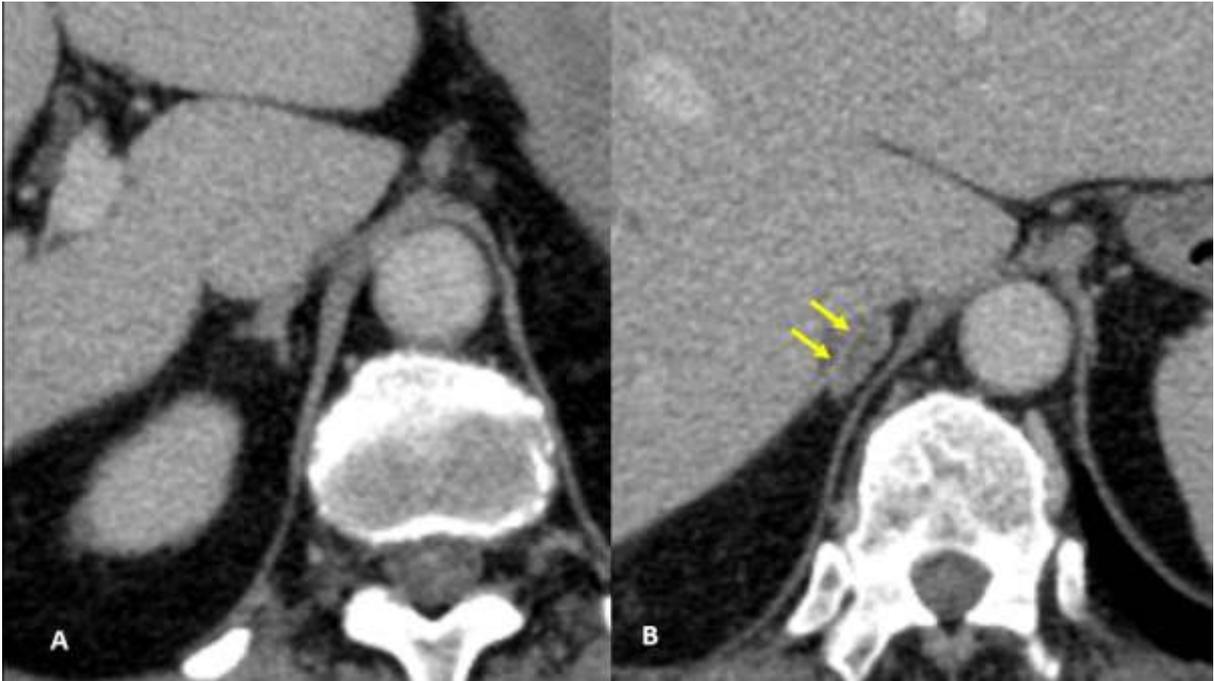


Fig 21. Falso positivo en una paciente con neoplasia de ovario que presentaba en el estudio previo una glándula suprarrenal normal (A). Apréciase la aparición de un nódulo (B) con curva de lavado compatible con lesión adenomatosa y aparición de una estructura vascular central y rectilínea (flecha), sin embargo, la lesión mostró una elevada captación en la PET-TC y fue resecada quirúrgicamente, correspondiendo a una metástasis (metástasis de carcinoma endometriode ovárico grado 3 con diferenciación escamosa).

La correlación significativa ($P = 0,03$) aunque débil ($Rho = 0.309$) entre el sexo y grado de visualización de la vena central en la fase venosa, fue a favor de un mejor grado de visualización de la vena central en el sexo femenino. Este hecho puede estar relacionado con las diferencias antropométricas entre ambos sexos respecto a la distribución de la grasa corporal ya que únicamente se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres respecto el IMC, mostrando las mujeres valores de IMC superiores.

Consideramos que el grado de visualización de la vena central se encuentra en relación con tres factores:

1- Fase vascular del estudio.

El realce de las venas suprarrenales normales se produce en la fase venosa, a aproximadamente unos 60-70 segundos post-administración de contraste. En este aspecto nuestros datos confirman este hecho ya que el mayor grado de visualización de las venas se ha dado en la fase venosa con un 73% en grado óptimo y 24% en grado aceptable, seguida por la fase retardada con un 42% en grado óptimo y 38% en grado aceptable.

2- Densidad de la lesión.

El mayor grado de visualización de la vena central se debe a que existe un mayor contraste visual entre el vaso realzado y la relativa hipodensidad de la lesión que atraviesa, y aunque la correlación entre el grado de visualización de la vena central y la densidad de la lesión en la fase venosa fue débil (Rho de -0,313), no fue así la correlación entre el grado de visualización de la vena central y la diferencia de densidades entre la vena central y la lesión en fase venosa, con una correlación fuerte y significativa (Rho = 0,763 P <0,0001). Por otro lado, el grado de realce en la fase venosa de las lesiones adenomatosas muestra una distribución

heterogénea, que en virtud de sus valores de media y desviación típica muestra un elevado coeficiente de variación de 42% (>30%) con valores de densidad dispares al administrar el contraste intravenoso. Esta heterogeneidad de la densidad podría explicar la débil correlación entre el grado de visualización de la vena central y la densidad de las lesiones en la fase venosa.

Así pues, pese a no existir una fuerte correlación entre el grado de visualización del vaso de la vena central y la densidad de las lesiones en la fase venosa debido a la heterogeneidad de sus densidades, es posible obtener una buena visualización del vaso de la vena central gracias a la importante diferencia de densidades que se alcanza entre la lesión y el vaso de la vena central en la fase venosa (en ocasiones alcanza > 100 UH) y que se relaciona de forma significativa con un mejor grado de visualización del vaso de la vena central.

En lo que se refiere al estudio basal, se encontró una correlación significativa (Rho de -0,742) entre el grado de visualización de la vena central en la fase venosa con la densidad de las lesiones en el estudio basal, es decir, cuanto más baja es la densidad de la lesión en el estudio basal mejor es la visualización de la vena central en la fase venosa.

Adicionalmente, en el estudio basal (sin contraste intravenoso) se pudo identificar la vena central de la glándula suprarrenal en un 37% de las lesiones (Tabla 4), pese a no existir realce de la vena central por el contraste intravenoso. Este

fenómeno sucede en lesiones muy hipodensas en el estudio basal (con muy alto contenido lipídico), que muestran suficiente diferencia de densidad para contrastar con la densidad de la vena central pese a no estar realizada con contraste (Fig 14).

En la fase retardada, tanto la vena central como la lesión adenomatosa pierden progresivamente densidad, pero en esta última, por su comportamiento dinámico característico, la pérdida es más pronunciada. Las lesiones que muestran un mayor grado de visualización en la fase retardada también se asocian a unos valores densitométricos menores en esta fase. Encontramos una buena correlación en la fase retardada entre el grado de visualización de la vena y la diferencia de densidad entre la lesión y la vena central (Rho de 0,711 $P < 0,0001$). El hecho de que en un número considerable de lesiones (42% en grado óptimo y 38% en grado aceptable) se identifique la vena central de forma óptima o aceptable en una fase en la que el realce de la vena central no es el máximo, se encuentra en relación con la hipodensidad relativa que experimenta la lesión adenomatosa en la fase retardada (lavado o wash-out) que contrasta con la vena central que aún muestra cierto realce (Fig 22).

Estos dos comportamientos observados en las lesiones que presentan una mejor visualización de la vena central en la fase venosa y que se relacionan con la relativa hipodensidad de las lesiones que atraviesan, ya sea en el estudio basal o en la fase retardada, son características propias de las lesiones adenomatosas

suprarrenales. Las lesiones con buena visualización de la vena central en la fase venosa generalmente son hipodensas en el estudio basal y también muestran hipodensidad (lavado o washout) en la fase retardada, siguiendo el comportamiento esperable en una lesión adenomatosa.

No se encontró una correlación significativa entre los porcentajes de lavado (absoluto o relativo) y el grado de visualización de la vena central de las lesiones en la fase venosa, probablemente debido a que en el cálculo de ambos porcentajes de lavado interviene el valor de la densidad de la lesión en la fase venosa, que como ya comentamos anteriormente presenta una marcada heterogeneidad en sus valores (C Var del 42%), hecho que influye directamente en su valor final.

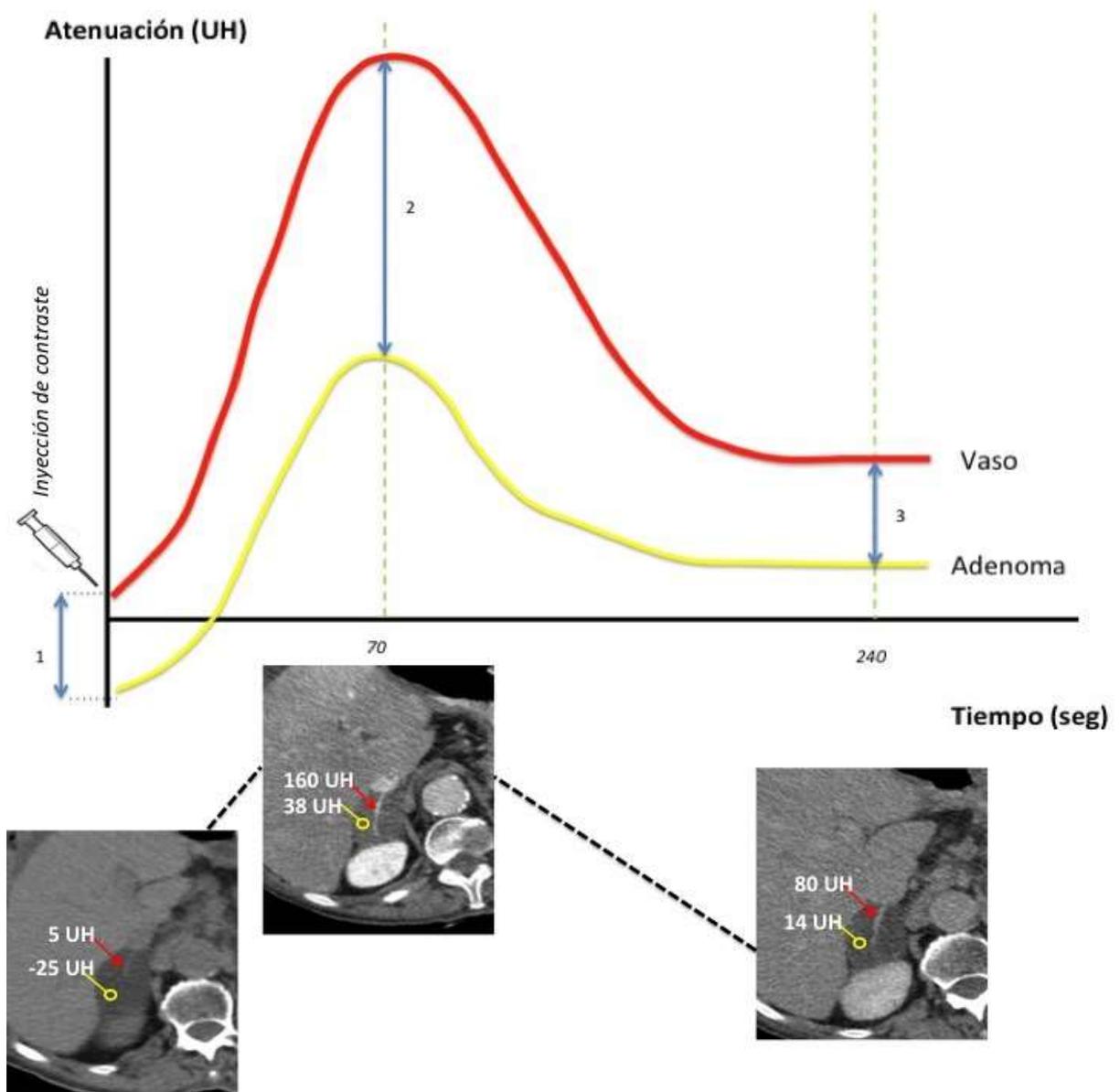


Fig 22. La gráfica representa la evolución a lo largo del tiempo de la densidad de la vena central (rojo) y la de la lesión adenomatosa (amarillo). (1) Antes de la administración de contraste existe una diferencia de densidades que en ocasiones permite la visualización de la vena central. (2) En el punto de máximo realce vascular en la fase venosa, a los 70 segundos, tanto la vena como la lesión adenomatosa alcanzan su máxima densidad, pero lo hace en mucha mayor medida la vena, lo que aumenta significativamente la diferencia de densidades entre ambas estructuras favoreciendo la visualización de la vena. (3) A lo largo del tiempo de exploración ambas estructuras pierden densidad progresivamente, pero la lesión adenomatosa lo hace en mayor medida que la vena permitiendo que a los 240 segundos aún exista una diferencia de densidades suficiente para obtener una visualización aceptable.

3- Preservación de la estructura normal de la vena central.

En las lesiones adenomatosas, al tratarse de lesiones de naturaleza benigna, las estructuras vasculares se encuentran preservadas. Por el contrario, las metástasis se caracterizan por aumento de la tasa mitótica, con distorsión de la arquitectura, invasión capsular y vascular y, a menudo, aparición de múltiples vasos (77). Los criterios histológicos de Weiss (52,59) establecen nueve características histológicas propias de las lesiones suprarrenales. Las lesiones benignas presentan menos de tres de estos nueve criterios y concretamente tres de ellos no se deben encontrar nunca en lesiones benignas:

- Índice mitótico mayor de 5/50 campos de gran aumento.
- Mitosis atípicas.
- Invasión vascular venosa.

Teniendo en cuenta que la invasión venosa no se encuentra en lesiones suprarrenales benignas, es razonable pensar que la visualización mediante TC de la vena central es propia de las mismas, y concretamente de las lesiones adenomatosas. Por el contrario, la presencia de una histología tumoral agresiva con invasión desorganizada del tejido suprarrenal normal incluyendo su vascularización explicaría que no se visualice fácilmente la vena central.

Por otro lado se debe señalar que tanto las lesiones adenomatosas, sobre todo si son de gran tamaño, y especialmente las metástasis, presentan neovascularización

(75,78). Como se ha mencionado antes, en nuestro estudio hemos observado la presencia de neovascularización, con vasos de pequeño tamaño y distribución periférica. En cambio, la vena central se identifica como una estructura vascular de mayor calibre, morfología rectilínea y trayecto central.

Existen en la semiología radiológica otros signos análogos a la visualización de la vena central de la suprarrenal. El "CT angiogram sign" o signo del angiograma descrito en 1990 por Im et al. (79) muestra una gran especificidad y VPP para el diagnóstico de carcinoma bronquioloalveolar de pulmón. Se basa en la visualización tras la administración de contraste intravenoso de los vasos pulmonares dentro de la lesión consolidativa pulmonar debido a la relativa hipodensidad del infiltrado pulmonar por la gran cantidad de secreciones y mucina que produce el tumor y que contrasta con el realce de los vasos de su interior tras la administración de contraste y a la preservación de la arquitectura y trayecto normal de los vasos intralesionales, al tener esta histología poca afinidad por la invasión vascular (Fig 23). Estas dos características serían análogas a las que suceden en las lesiones adenomatosas suprarrenales. Por un lado, la hipodensidad de la lesión al ser rica en componente lipídico permite un amplio contraste diferencial entre la vena central realzada y la lesión adenomatosa. Por otro lado, la naturaleza benigna de las lesiones preserva la arquitectura y permeabilidad de la vena central.

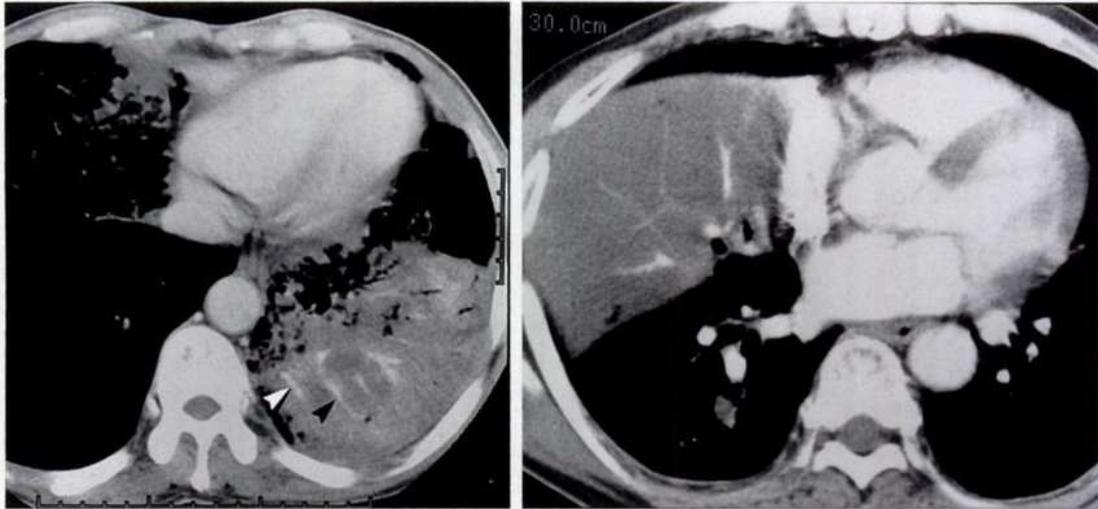


Fig 23. Imágenes TC torácico tras la administración de contraste intravenoso donde se aprecia la permeabilidad de los vasos pulmonares atravesando el carcinoma bronquioloalveolar (flechas). (tomado de Lee et al. (80)).

En el sistema nervioso central existe también el “central vein sign” o signo de la vena central, que consiste en la visualización mediante RM de alto campo, de la vena central en el interior de una lesión en la sustancia blanca cerebral como signo de alta especificidad para lesiones por esclerosis múltiple, especialmente útil para distinguirlas de lesiones de naturaleza isquémica (81,82), (Fig 24).

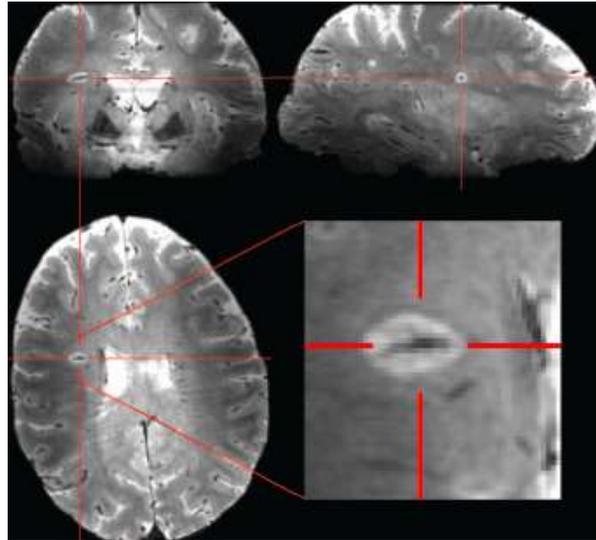


Fig 24. Imagen RM cerebral en tres planos que muestra la presencia de una lesión hiperintensa en la sustancia blanca subcortical que exhibe la presencia de una estructura vascular venosa que la atraviesa centralmente. Este signo, cuando está presente, indica una alta probabilidad de corresponder a una lesión por esclerosis múltiple (tomado de Tallantyre et al. (82)).

7.2 Limitaciones.

El presente trabajo presenta varias limitaciones:

1- Se basa en la valoración de un solo observador, por lo que no es posible evaluar la reproducibilidad de los resultados (concordancia interobservador).

2- En nuestro conocimiento, no existe en la literatura científica, a parte de nuestra presentación oral en el congreso RSNA 2013 (67) y el póster electrónico en el congreso ECR 2014 (67), más que dos estudios publicados (42,76), en los que se haya valorado la visualización de la vena central de la glándula suprarrenal como signo de benignidad de una lesión suprarrenal, por lo que no se pueden contrastar ampliamente nuestros resultados.

3- El escaso número de metástasis en las dos muestras de lesiones, determinado por los criterios de selección de los casos, puede haber determinado el elevado VPP encontrado. Sin embargo, es representativa de la población a la que se solicita una TC con contraste, y en cualquier caso la proporción de falsos positivos es similar a la del estudio de Tu et al. (42).

4- Desde el punto de vista técnico las imágenes correspondientes a la fase retardada han sido obtenidas a los 4 minutos y no a los 15 minutos post-inyección del contraste establecidos en la literatura (26,83). Esto se debe a que los casos incluidos en este trabajo provienen de la programación asistencial habitual, en la que se realiza un protocolo de adquisición de imágenes que no contempla la práctica de un estudio de lavado a los 15 minutos post-inyección. Este hecho podría haber alterado los valores de UH de las lesiones en la fase retardada, así como los del PAL y PRL, sin embargo, estas variables no participan en los resultados del objetivo principal de este estudio. Por otro lado, se han publicado estudios en los que el protocolo de lavado practicado a los 5 minutos post-inyección muestra unos valores de sensibilidad y especificidad similares a los del lavado practicado a los 15 minutos (84).

5- Los informes anatomopatológicos revisados en los casos intervenidos o biopsiados son escuetos en la descripción histológica de la pieza. En las escasas ocasiones en las que se mencionan las estructuras vasculares no se hace referencia a su naturaleza arterial o venosa, o a su aspecto neoformativo.

8.CONCLUSIONES

1. La visualización de la vena central de la glándula suprarrenal en una TC torácica, abdominal o toracoabdominal con contraste intravenoso en la fase venosa ofrece un alto VPP para que una lesión suprarrenal incidental identificada en un estudio rutinario, corresponda a una lesión adenomatosa tanto en pacientes oncológicos como no oncológicos, con un valor global del 97%, sin embargo, la ausencia de visualización de la vena central de la glándula suprarrenal no permite determinar la naturaleza de la lesión.

2. La prevalencia de visualización de la vena central en lesiones suprarrenales detectadas mediante TC en la fase venosa en estudios toracoabdominales rutinarios es del 61 % y muestra una sensibilidad del 66 %, una especificidad del 80% y un VPN del 21% para el diagnóstico de lesión adenomatosa suprarrenal

3.. El grado de visualización de la vena central de la glándula suprarrenal en la fase venosa no se encuentra relacionado con factores clínicos como la presencia de enfermedad neoplásica asociada o factores antropométricos como la edad, IMC o factores de la lesión como tamaño o lateralidad. Sin embargo, sí existe una correlación con el sexo, aunque ésta es débil, con una mejor visualización de la vena central de la glándula suprarrenal en el sexo femenino. El grado de visualización de la vena central de la glándula suprarrenal en la fase venosa no se encuentra relacionado con los valores densitométricos alcanzados por la lesión en la fase venosa, en cambio, sí que se relaciona con la diferencia de densidad

alcanzada entre la vena central y la densidad de la lesión y se encuentra inversamente relacionado con los valores densitométricos de la lesión en el estudio basal y en la fase retardada.

9.LÍNEAS DE FUTURO

Dadas las limitaciones de este estudio y la falta de otros trabajos en los que se haya valorado el significado de la visualización de la vena central de la glándula suprarrenal en la TC con contraste intravenoso, está en proyecto la realización de un estudio en el que se incluyan un mayor número de lesiones de todo tipo y en el que participen varios observadores, preferiblemente de naturaleza multicéntrica, que permitan confirmar los resultados obtenidos en este trabajo y precisen el valor de este novedoso signo radiológico.

Se pretende difundir en revistas de impacto los resultados de la presente tesis y los derivados de la misma en un futuro.

Los resultados de esta tesis serán presentados en próximos congresos nacionales e internacionales.

10.BIBLIOGRAFÍA

1. Netter F. Atlas de Anatomía Humana. 2ª Ed. Masson, editor. 1999.
2. Johnstone FRC. The suprarenal veins. *Am J Surg*. 1957;94(4):615–20.
3. Schteingart DE, Bookstein JJ. Adrenal Venography'. 1967;89(5):805–14.
4. Mikaelsson CG. Venous Communications of the Adrenal Glands. *Acta Radiol Diagnosis*. 1970;10(5):369–93.
5. Matsuura T, Takase K, Ota H, Yamada T, Sato A, Satoh F, et al. Radiologic anatomy of the right adrenal vein: Preliminary experience with MDCT. *Am J Roentgenol*. 2008;191(2):402–8.
6. Espiner EA, Ross DG, Yandle TG, Richards AM, Hunt PJ. Predicting surgically remedial primary aldosteronism: Role of adrenal scanning, posture testing, and adrenal vein sampling. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2003 Aug [cited 2018 Apr 14];88(8):3637–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12915648>
7. Daunt N. Adrenal vein sampling: How to make it quick, easy, and successful. *Radiographics* [Internet]. 2005;25(SPEC. ISS.):S143–58. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.25si055514>
8. Anson BJ, Cauldwell EW. The blood supply of the kidney, suprarenal gland, and associated structures. *Surg Gynecol Obstet* [Internet]. 1947 Mar [cited 2018 Apr 15];84(3):313–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20284768>
9. Cesmebasi A, Du Plessis M, Iannatuono M, Shah S, Tubbs RS, Loukas M. A review of the anatomy and clinical significance of adrenal veins. Vol. 27, *Clinical Anatomy*. 2014. p. 1253–63.
10. Gagnon R. The venous drainage of the human adrenal gland. *Rev Can Biol* [Internet]. 1956 Feb [cited 2018 Apr 15];14(4):350–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13323650>
11. Monkhouse WS, Khalique A. The adrenal and renal veins of man and their connections with azygos and lumbar veins. *J Anat* [Internet]. 1986;VOL. 146:105–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1166527/>
12. Bookstein J, Abrams H. The roles of angiography in adrenal disease. 3rd ed. Boston, ma; 1983. 1395–1424 p.
13. Young WF. The Incidentally Discovered Adrenal Mass. *N Engl J Med*. 2007;356(6):601–10.
14. Lumachi F, Borsato S, Brandes AA, Boccagni P, Tregnaghi A, Angelini F, et al. Fine-needle aspiration cytology of adrenal masses in noncancer patients: Clinicoradiologic and histologic correlations in functioning and nonfunctioning tumors. *Cancer*. 2001;93(5):323–9.
15. Friedrich-Rust M, Schneider G, Bohle RM, Herrmann E, Sarrazin C, Zeuzem S, et al. Contrast-enhanced sonography of adrenal masses: Differentiation of adenomas and nonadenomatous lesions. *Am J Roentgenol*. 2008;191(6):1852–60.
16. Kasperlik-Zaluska AA, Słowińska-Srzednicka J, Rostłowska E, Kochman M, Jeske W, Otto M, et al. Bilateral, incidentally found adrenal tumours - Results of observation of 1790 patients registered at a single endocrinological centre.

- Endokrynol Pol. 2010;61(1):69–73.
17. Li L Le, Gu WJ, Dou JT, Yang GQ, Lv ZH, Mu YM, et al. Incidental adrenal enlargement: An overview from a retrospective study in a Chinese population. *Int J Endocrinol*. 2015;2015(January 1993).
 18. Tang YZ, Bharwani N, Micco M, Akker S, Rockall AG, Sahdev A. The prevalence of incidentally detected adrenal enlargement on CT. *Clin Radiol* [Internet]. 2014;69(1):e37–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crad.2013.08.017>
 19. R SRP, Kanakaraj K, Kumar S. Computed Tomography of Normal Adrenal Glands in Indian Population. 2018;17(01):26–30.
 20. Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2003 Oct [cited 2018 Apr 21];149(4):273–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14514341>
 21. Omura K, Ota H, Takahashi Y, Matsuura T, Seiji K, Arai Y, et al. Anatomical variations of the right adrenal vein. *Hypertension*. 2017;69(3):428–34.
 22. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Platt JF, Dunnick NR, et al. Adrenal masses: Characterization with combined unenhanced delayed enhanced CT. *Radiology*. 2002;222(3):629–33.
 23. Haider MA, Ghai S, Jhaveri K, Lockwood G. Chemical shift MR imaging of hyperattenuating (>10 HU) adrenal masses: Does it still have a role? *Radiology*. 2004;231(3):711–6.
 24. Seo JM, Park BK, Park SY, Kim CK. Characterization of lipid-poor adrenal adenoma: Chemical-shift MRI and washout CT. *Am J Roentgenol*. 2014;202(5):1043–50.
 25. Lee MJ, Hahn PF, Papanicolaou N, Eggin TK, Saini S, Mueller PR, et al. Benign and malignant adrenal masses: CT distinction with attenuation coefficients, size, and observer analysis. *Radiology* [Internet]. 1991;179(2):415–8. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.179.2.2014283>
 26. Mayo-Smith WW, Boland GW, Noto RB, Lee MJ. State-of-the-art adrenal imaging. *Radiographics*. 2001;21(4):995–1012.
 27. Chung JJ, Semelka RC, Martin DR. Adrenal adenomas: Characteristic postgadolinium capillary blush on dynamic MR imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2001;13(2):242–8.
 28. Shetty AS, Sipe AL, Zulfiqar M, Tsai R, Raptis DA, Raptis CA, et al. In-phase and opposed-phase imaging: Applications of chemical shift and magnetic susceptibility in the chest and abdomen. *Radiographics*. 2019;39(1):115–35.
 29. Song JH, Mayo-Smith WW. Incidentally Discovered Adrenal Mass. *Radiol Clin North Am* [Internet]. 2011;49(2):361–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcl.2010.10.006>
 30. Elaini AB, Shetty SK, Chapman VM, Sahani D V., Boland GW, Sweeney AT, et al. Improved detection and characterization of adrenal disease with PET-CT. *Radiographics* [Internet]. 2007;27(3):755–67. Available from: <http://radiographics.rsna.org/content/27/3/755.short>
 31. Shimizu A, Oriuchi N, Tsushima Y, Higuchi T, Aoki J, Endo K. High [18F] 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) uptake of adrenocortical adenoma showing subclinical Cushing's syndrome. *Ann Nucl Med* [Internet]. 2003 [cited 2019 Jan 23];17(5):403–6. Available from: <http://ci.nii.ac.jp/naid/10018370715/en/>
 32. Dong A, Cui Y, Wang Y, Zuo C, Bai Y. 18F-FDG PET/CT of adrenal lesions.

- Am J Roentgenol. 2014;203(2):245–52.
33. Wu Q, Luo W, Zhao Y, Xu F, Zhou Q. The utility of 18 F-FDG PET/CT for the diagnosis of adrenal metastasis in lung cancer: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Nucl Med Commun*. 2017;38(12):1117–24.
 34. McCollough CH, Leng S, Yu L, Fletcher JG. Dual- and multi-energy CT: Principles, technical approaches, and clinical applications. *Radiology* [Internet]. 2015;276(3):637–53. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/pdf/10.1148/radiol.2015142631>
 35. Connolly MJ, McInnes MDF, El-Khodary M, McGrath TA, Schieda N. Diagnostic accuracy of virtual non-contrast enhanced dual-energy CT for diagnosis of adrenal adenoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2017;27(10):4324–35.
 36. Castellano G, Bonilha L, Li LM, Cendes F. Texture analysis of medical images. *Clin Radiol*. 2004;59(12):1061–9.
 37. Davnall F, Yip CSP, Ljungqvist G, Selmi M, Ng F, Sanghera B, et al. Assessment of tumor heterogeneity: An emerging imaging tool for clinical practice? *Insights Imaging*. 2012;3(6):573–89.
 38. Ganeshan B, Panayiotou E, Burnand K, Dizdarevic S, Miles K. Tumour heterogeneity in non-small cell lung carcinoma assessed by CT texture analysis: A potential marker of survival. *Eur Radiol*. 2012;22(4):796–802.
 39. Hodgdon T, McInnes MDF, Schieda N, Flood TA, Lamb L, Thornhill RE. Can quantitative CT texture analysis be used to differentiate fat-poor renal angiomyolipoma from renal cell carcinoma on unenhanced CT images? *Radiology*. 2015;276(3):787–96.
 40. Romeo V, Maurea S, Cuocolo R, Petretta M, Mainenti PP, Verde F, et al. Characterization of Adrenal Lesions on Unenhanced MRI Using Texture Analysis: A Machine-Learning Approach. *J Magn Reson Imaging*. 2018;48(1):198–204.
 41. Ho LM, Samei E, Mazurowski MA, Zheng Y, Allen BC, Nelson RC, et al. Can texture analysis be used to distinguish benign from malignant adrenal nodules on unenhanced CT, contrast-enhanced CT, or in-phase and opposed-phase MRI? *Am J Roentgenol*. 2019;212(3):554–61.
 42. Tu W, Verma R, Krishna S, McInnes MDF, Flood TA, Schieda N. Can adrenal adenomas be differentiated from adrenal metastases at single-phase contrast-enhanced CT? *Am J Roentgenol*. 2018;211(5).
 43. Haralick RM. Statistical and structural approaches to texture. *Proc IEEE*. 1979;67(5):786–804.
 44. Shi B, Zhang GMY, Xu M, Jin ZY, Sun H. Distinguishing metastases from benign adrenal masses: what can CT texture analysis do? *Acta radiol*. 2019;60(11):1553–61.
 45. Ganeshan B, Burnand K, Young R, Chatwin C, Miles K. Dynamic contrast-enhanced texture analysis of the liver: Initial assessment in colorectal cancer. *Invest Radiol*. 2011;46(3):160–8.
 46. Ganeshan B, Goh V, Mandeville HC, Hoskin PJ, Miles K a. Non – Small Cell Lung Cancer : Histopathologic Correlates for Texture. *Radiology*. 2013;266(1):326–36.
 47. Welch TJ, Sheedy PF, Stephens DH, Johnson CM, Swensen SJ. Percutaneous adrenal biopsy: Review of a 10-year experience. *Radiology*. 1994;193(2):341–4.
 48. Bernardino E, Phillips VM, Graham SD, Whitaker C, Baumgartner BA, Torre

- E, et al. CT-Guided Biopsy : and Indications to surgical. :67–9.
49. Johnson PT, Horton KM, Fishman EK. Adrenal imaging with multidetector Ct: Evidence-based protocol optimization and interpretative practice. *Radiographics* [Internet]. 2009;29(5):1319–31. Available from: www.rsna.org
 50. Boland GWL, Blake MA, Hahn PF, Mayo-Smith WW. Incidental adrenal lesions: Principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. *Radiology* [Internet]. 2008;249(3):756–75. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2493070976>
 51. Reznick RH, Armstrong P. The adrenal gland. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994 Feb 16;40(5):561–76.
 52. Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol*. 1984;8(3):163–9.
 53. Jain M, Kapoor S, Mishra A, Gupta S, Agarwal A. Weiss criteria in large adrenocortical tumors: A validation study. Vol. 53, *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. 2010. p. 222–6.
 54. Schulze KW. New developments in the pathologic diagnosis of adrenal cortical neoplasms: A review. *Radiology*. 1993;187(2):550.
 55. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Dunnick NR. Delayed enhanced CT of lipid-poor adrenal adenomas. *Am J Roentgenol*. 2000;175(5):1411–5.
 56. Inan N, Arslan A, Akansel G, Anik Y, Balci NC, Demirci A. Dynamic contrast enhanced MRI in the differential diagnosis of adrenal adenomas and malignant adrenal masses. *Eur J Radiol*. 2008;
 57. Lattin GE, Sturgill ED, Tujo CA, Marko J, Sanchez-Maldonado KW, Craig WD, et al. From the radiologic pathology archives: Adrenal tumors and tumor-like conditions in the adult: Radiologic-pathologic correlation. *Radiographics*. 2014;34(3):805–29.
 58. D'Assignies G, Couvelard A, Bahrami S, Vullierme MP, Hammel P, Hentic O, et al. Pancreatic endocrine tumors: Tumor blood flow assessed with perfusion CT reflects angiogenesis and correlates with prognostic factors. *Radiology* [Internet]. 2009;250(2):407–16. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2501080291>
 59. Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery ALJ. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1989 Mar;13(3):202–6.
 60. Bovio S, Cataldi A, Reimondo G, Sperone P, Novello S, Berruti A, et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *J Endocrinol Invest*. 2006;29(4):298–302.
 61. NIH state-of-the-science statement on management of the clinically inapparent adrenal mass (“incidentaloma”). *NIH Consens State Sci Statements*. 2002 Feb;19(2):1–25.
 62. Choyke PL. ACR Appropriateness Criteria® on Incidentally Discovered Adrenal Mass¹ 1 The ACR Appropriateness Criteria® are evidence-based guidelines intended to guide referring physicians and other providers in making the most appropriate imaging or treatment decision. *J Am Coll Radiol*. 2006;3(7):498–504.
 63. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, Hamrahian AH, Angelos P, Elaraj D, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas: Executive summary of recommendations. *Endocr*

- Pract. 2009;15(5):450–3.
64. Song JH, Chaudhry FS, Mayo-Smith WW. The incidental adrenal mass on CT: Prevalence of adrenal disease in 1,049 consecutive adrenal masses in patients with no known malignancy. *Am J Roentgenol.* 2008;190(5):1163–8.
 65. Berland LL, Silverman SG, Gore RM, Mayo-Smith WW, Megibow AJ, Yee J, et al. Managing incidental findings on abdominal CT: White paper of the ACR incidental findings committee. *J Am Coll Radiol [Internet].* 2010;7(10):754–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacr.2010.06.013>
 66. Vergara C, Pernas JC, Hernandez D, Menso M. CT findings in adrenal adenoma : a new sign , the vessel sign. In *RSNA Chicago 2013; 2013.* p. 1–16. <http://archive.rsna.org/2013/13044144.html>
 67. Vergara C, Pernas JC, Hernandez M, Menso M. CT findings in adrenal adenoma : a new sign , the vessel sign. In *ECR 2014 Vienna; 2014.* Available from: <https://dx.doi.org/10.1594/ecr2014/C-0239>
 68. Young B (Pathologist). *Wheaters functional histology : a text and colour atlas [Internet].* Fourth edition / by Barbara Young, John W. Heath ; with contributions by Alan Stevens, James S. Lowe ; drawings by Philip J. Deakin. Edinburgh ; New York : Churchill Livingstone, 2000.; 2000. Available from: <https://search.library.wisc.edu/catalog/999908847202121>
 69. Vincent JM, Morrison ID, Armstrong P, Reznek RH. The size of normal adrenal glands on computed tomography. *Clin Radiol.* 1994;49(7):453–5.
 70. Boland GWL. Adrenal imaging: Why, when, what, and how? Part 1. Why and when to image? *Am J Roentgenol.* 2010;195(6):377–81.
 71. Park SY, Park BK, Park JJ, Kim CK. Differentiation of adrenal hyperplasia from adenoma by use of CT densitometry and percentage washout. *Am J Roentgenol.* 2016;206(1):106–12.
 72. Sinelnikov AO, Abujudeh HH, Chan D, Novelline RA. CT manifestations of adrenal trauma: Experience with 73 cases. *Emerg Radiol.* 2007;13(6):313–8.
 73. Zornoza J, Bracken R, Wallace S. Radiologic features of adrenal metastases. *Urology.* 1976 Sep;8(3):295–9.
 74. Milovanovic IS, Stjepanovic M, Mitrovic D. Distribution patterns of the metastases of the lung carcinoma in relation to histological type of the primary tumor: An autopsy study. *Ann Thorac Med [Internet].* 2017;12(3):191–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28808491>
 75. Agrons G a, Lonergan GJ, Dickey GE, Perez-Monte JE. Adrenocortical neoplasms in children: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics.* 1999;19:989–1008.
 76. Casto A, Agnese M, Purpura P. “ Vessel sign ” in a case of adrenal adenoma “ Vessel sign ” in un caso di adenoma surrenalico. *J Radiol Rev.* 2020;March-April(7(2)):144–6.
 77. Lau SK, Weiss LM. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later. *Hum Pathol [Internet].* 2009;40(6):757–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2009.03.010>
 78. Wang X, Li K, Sun H, Zhao J, Zhang Z, Zheng L, et al. Tumoral angiogenesis in both adrenal adenomas and nonadenomas: A promising computed tomography biomarker for diagnosis. *Onco Targets Ther.* 2016;9:1823–30.
 79. Im JG, Han MC, Yu EJ, Han JK, Park JM, Kim CW, et al. Lobar bronchioloalveolar carcinoma: “Angiogram sign” on CT scans. *Radiology.* 1990;176(3):749–53.
 80. Lee KS, Kim Y, Han J, Ko EJ, Park CK, Primack SL. Bronchioloalveolar

- Carcinoma: Clinical, Histopathologic, and Radiologic Findings. *Radiographics*. 1997;17(6):1345–57.
81. Sinnecker T, Clarke MA, Meier D, Enzinger C, Calabrese M, De Stefano N, et al. Evaluation of the Central Vein Sign as a Diagnostic Imaging Biomarker in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019;76(12):1446–56.
 82. Tallantyre EC, Morgan PS, Dixon JE, Al-Radaideh A, Brookes MJ, Evangelou N, et al. A comparison of 3T and 7T in the detection of small parenchymal veins within MS lesions. *Invest Radiol*. 2009;44(9):491–4.
 83. Szolar DH, Kammerhuber FH. Adrenal adenomas and nonadenomas: Assessment of washout at delayed contrast-enhanced CT. *Radiology*. 1998;207(2):369–75.
 84. Korobkin M, Brodeur F, Francis I, Quint L, Reed Dunnick N, Londy F. CT Time-Attenuation Curves of Adrenal Nonadenomas. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;(March):747–52.

11. ANEXOS.

11.1 INDICE DE FIGURAS.

Fig 1 . Esquema anatómico en el que se detallan los vasos arteriales y venosos que irrigan ambas glándulas suprarrenales_____ 17

Fig 2. Corte histológico de la corteza y médula suprarrenales con un esquema de su circulación intrínseca desde el aporte vascular cortical hasta el drenaje venoso medular que confluye finalmente en una gran vena central_____ 21

Fig 3. Esta diferenciación embriológica se refleja también en su distinta actividad hormonal (tomado de Netter (1))_____ 22

Fig 4. Aspecto TC de las suprarrenales normales, derecha en azul e izquierda en rojo_____ 25

Fig 5. Gráfica con curvas de lavado de un adenoma (rojo) y una metástasis (azul). El adenoma presenta una captación intensa a los 60 segundos, mayor que la metástasis, sin embargo a los 15 minutos presenta un lavado o wash out , que se traduce en una disminución de su densidad (en unidades Hounsfield, UH), es decir, el contraste no queda retenido en el tejido adenomatoso, lo contrario que sucede con la metástasis, que persiste densa_____ 27

Fig 6. En virtud del efecto fotoeléctrico, los distintos materiales que forman una estructura muestran una atenuación muy similar a un determinado kilovoltaje (120 KeV), sin embargo, a un kilovoltaje inferior (80 KeV) presentan diferencias de densidad que permiten individualizar los diferentes componentes_____ 33

Fig 7. A. Imagen TC con contraste de una lesión suprarrenal incidental en un paciente con neoplasia de vejiga. Y que muestra un valor de 50 UH. B En la imagen sin contraste intravenoso generada virtualmente la lesión muestra una densidad de 3,8 UH. C Imagen TC sin contraste real en la que la densidad real de la lesión es -1,7 UH. Estas pequeñas diferencias densitométricas se han observado en las diferentes series y suelen ser de 5-9 UH. Imágenes tomadas de Conolly et al. (35)_____ 34

Fig 8. Algoritmo de la ACR (65)_____ 42

Fig 9. A. Corte histológico de la glándula suprarrenal. La flecha negra indica la presencia del vaso venoso central. B. Imagen TC con contraste intravenoso en la que se aprecia el vaso venoso central (flechas blancas) atravesando un adenoma suprarrenal. (tomado de Wheater's Functional Histology (68))_____ 46

Fig 10. Esquema de una glándula suprarrenal especificando los puntos de medición. La medida 1, en la unión de las patas y el cuerpo de la glándula indica el punto de grosor máximo de la glándula (menor de 10 mm). Las medidas 2 indican los puntos de grosor máximo de las patas medial y lateral (menor de 5 mm). (tomado de Vincent et al. (69))_____ 54

Fig 11. Grados de visualización del vaso venoso central (ligero, aceptable y óptimo)_____ 62

Fig 12. Flujo de pacientes GRUPO A. TC: Tomografía computarizada, CEV: Contraste intravenoso_____ 64

Fig 13. El gráfico muestra las distintas distribuciones del grado de visualización del vaso en las distintas fases del estudio (basal, venosa o retardada)_____ 68

Fig 14. En A se aprecia un nódulo suprarrenal derecho marcadamente hipodenso por cuyo centro se aprecia una estructura lineal más densa que se corresponde con el vaso central que en B se realza intensamente tras la administración de contraste_____ 69

Fig 15. Distribución de patologías en pacientes no-oncológicos _____ 70

Fig 16. Distribución por porcentajes de tipo de tumor en pacientes oncológicos ___ 71

Fig 17. Gráfico de la correlación entre grado de visualización de la vena central en la fase venosa y densidad de la lesión en el estudio basal (Rho de -0,742). Los valores de mejor visualización en la fase venosa se correlacionan con menores valores de densidad en el estudio basal _____ 76

Fig 18. Gráfico de la correlación entre grado de visualización del vaso en la fase venosa y la densidad de la lesión en la fase retardada (Rho de -0,779). Los valores de mejor visualización en la fase venosa se correlacionan con menores valores de densidad en el estudio retardado _____ 77

Fig 19. Gráfico 3D de regresión lineal entre el grado de visualización de la vena central en la fase venosa con la densidad de la lesión en el estudio basal y en la fase retardada. La máxima agrupación muestra un mayor grado de visualización en lesiones más hipodensas en el estudio basal y en la fase retardada (círculo amarillo) _____ 78

Fig 20. Imágenes de TC que ilustran con ejemplos de neovascularización arterial (flechas) en tres metástasis suprarrenales (A y B corresponden a metástasis de neoplasia de pulmón oat-cell y C a metástasis de hipernefroma) _____ 87

Fig 21. Falso positivo en una paciente con neoplasia de ovario que presentaba en el estudio previo una glándula suprarrenal normal (A). Apréciase la aparición de un nódulo (B) con curva de lavado compatible con lesión adenomatosa y aparición de una estructura vascular central y rectilínea (flecha), sin embargo, la lesión mostró una elevada captación en la PET-TC y fue resecada quirúrgicamente, correspondiendo a una metástasis (metástasis de carcinoma endometrioide ovárico grado 3 con diferenciación escamosa) _____ 89

Fig 22. La gráfica representa la evolución a lo largo del tiempo de la densidad de la vena central (rojo) y la de la lesión adenomatosa (amarillo). (1) Antes de la

administración de contraste existe una diferencia de densidades que en ocasiones permite la visualización de la vena central. (2) En el punto de máximo realce vascular en la fase venosa, a los 70 segundos, tanto la vena como la lesión adenomatosa alcanzan su máxima densidad, pero lo hace en mucha mayor medida la vena, lo que aumenta significativamente la diferencia de densidades entre ambas estructuras favoreciendo la visualización de la vena. (3) A lo largo del tiempo de exploración ambas estructuras pierden densidad progresivamente, pero la lesión adenomatosa lo hace en mayor medida que la vena permitiendo que a los 240 segundos aún exista una diferencia de densidades suficiente para obtener una visualización aceptable_____ 94

Fig 23. Imágenes TC torácica tras la administración de contraste intravenoso donde se aprecia la permeabilidad de los vasos pulmonares atravesando el carcinoma bronquioloalveolar (flechas). (tomado de Lee et al. (80))_____ 97

Fig 24. Imagen RM cerebral en tres planos que muestra la presencia de una lesión hiperintensa en la sustancia blanca subcortical que exhibe la presencia de una estructura vascular venosa que la atraviesa centralmente. Este signo cuando está presente indica una alta probabilidad de corresponder a una lesión por esclerosis múltiple. (tomado de Tallantyre et al. (82))_____ 98

11.2 INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Hallazgos histológicos valorados en el sistema de Weiss para tumores corticales suprarrenales_____	38
Tabla 2. Tabla de contingencia resultados Grupo A_____	65
Tabla 3. Características de los pacientes (n=64) con lesiones suprarrenales con presencia de la vena central de la glándula suprarrenal_____	66
Tabla 4. Grados de visualización del vaso en las distintas fases del estudio_____	68
Tabla 5. Características radiológicas de las lesiones suprarrenales del grupo B_____	70
Tabla 6. Correlación entre variables antropométricas y grado de visualización de la vena central de la glándula suprarrenal en fase venosa_____	73
Tabla 7. Valores de significación estadística (<i>P</i>) de las diferencias de las distintas variables estudiadas entre el grupo de hombres y de mujeres. Sólo la variable IMC mostró diferencias significativas con un valor de $P < 0,05$ _____	74
Tabla 8. Resultados del estudio bivalente en la fase venosa entre grado de visualización de la vena central y el tamaño, lateralidad y lavado de contraste (PAL y PRL) de la lesión en el grupo B_____	75
Tabla 9. Resultados del estudio bivalente entre grado de visualización y densidad de la lesión en el grupo B_____	75
Tabla 10. Correlación entre el valor diferencial de la densidad vaso-lesión y el grado de visualización del vaso central en fase venosa y fase retardada_____	76
Tabla 11. Sensibilidad, especificidad y VPP entre el estudio de Tu et al. y el grupo B_____	85