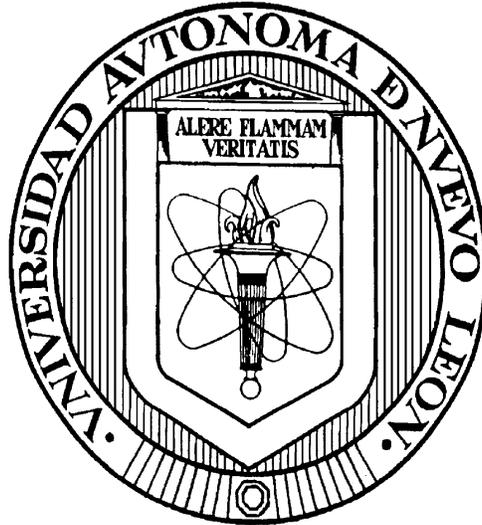


UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**EXACTITUD DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DEDICADAS A
DIFERENCIAR EL HIPERCORTISOLISMO NEOPLÁSICO DEL NO
NEOPLÁSICO: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS**

Por

DR. JOSÉ MIGUEL HINOJOSA AMAYA

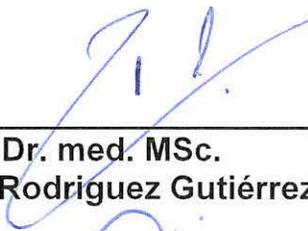
COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE

DOCTOR EN MEDICINA

AGOSTO, 2025

**EXACTITUD DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DEDICADAS A
DIFERENCIAR EL HIPERCORTISOLISMO NEOPLÁSICO DEL NO
NEOPLÁSICO: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS**

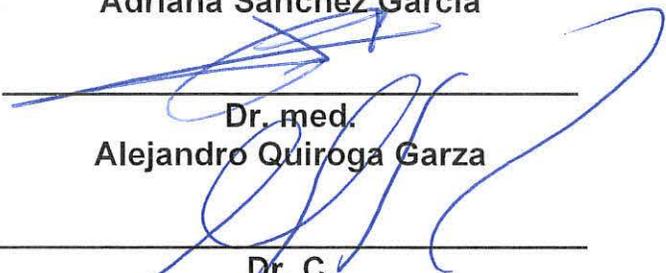
Aprobación de la tesis:



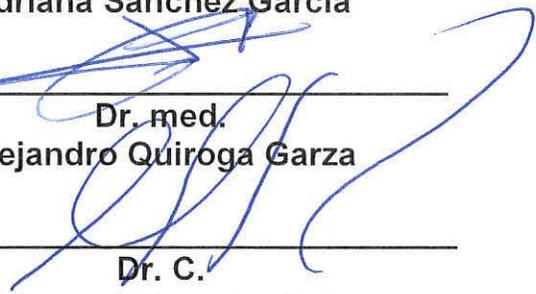
**Dr. med. MSc.
René Rodríguez Gutiérrez**



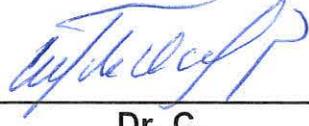
**Dr. C.
Adriana Sánchez García**



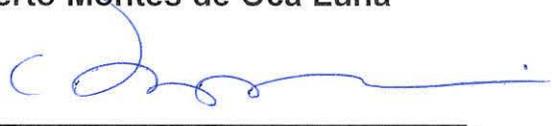
**Dr. med.
Alejandro Quiroga Garza**



**Dr. C.
Guillermo Elizondo Riojas**



**Dr. C.
Roberto Montes de Oca Luna**



**Dr. med. FELIPE ARTURO MORALES MARTÍNEZ
Subdirector de Estudios de Posgrado**

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

En memoria de mi maestro, el Dr. Juan Montes Villarreal, quien me enseñó el pensamiento crítico más allá de la endocrinología y quien, en momentos de duda, me animó a dejar mi zona de confort y emprender la búsqueda del conocimiento de la neuroendocrinología hasta las últimas consecuencias.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESUMEN	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	3
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	6
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	7
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	8
Capítulo VI	
6. RESULTADOS	15
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	21
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	30

Capítulo IX

9. ANEXOS	31
9.1 Tablas	31
9.2 Figuras	37

Capítulo X

10. BIBLIOGRAFÍA	44
------------------------	----

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	53
----------------------------------	----

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Características de los estudios y pacientes incluidos	31
2. Desempeño diagnóstico acumulado.....	35
3. Subanálisis de puntos de corte.....	36

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. PRISMA	37
2. Razón de Momios Acumulada.....	39
3. Curvas SROC Individuales.....	40
4. Curvas SROC Comparativas.....	41
5. QUADAS-2.....	43

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH: Hormona adrenocorticotrópica o Corticotropina (Adrenocorticotropic hormone)

AUC: Área bajo la curva (Area Under the Curve)

CRH: Hormona liberadora de corticotropina (Corticotropin-releasing hormone)

CS: Hiper cortisolismo endógeno Neoplásico / Síndrome de Cushing (Cushing's Syndrome)

DDAVP: Prueba de estimulación con Desmopresina (Desmopressin stimulation test)

Dex-CRH: Prueba de estimulación con CRH posterior a la supresión con dexametasona (Dexamethasone-suppressed CRH stimulation test)

DOR: Razón de momios diagnóstica (Diagnostic Odds Ratio)

FN: Falsos negativos

FP: Falsos positivos

LNSC: Cortisol salival nocturno (Late-night salivary cortisol)

LR: Razón de verosimilitud (Likelihood ratio)

MSC: Cortisol sérico de medianoche (Midnight serum cortisol)

NNH: Hiper cortisolismo No Neoplásico (Non-neoplastic hypercortisolism; Pseudo-Cushing)

pAUC: Área bajo la curva parcial (Partial Area Under the Curve)

PRISMA-DTA: Reporte preferido para una revision sistemática y metaanálisis de estudios sobre pruebas de exactitud diagnóstica (Preferred Reporting Items for a Systematic review and Meta-Analysis of Diagnostic Test Accuracy studies)

QUADAS-2: Evaluación de la Calidad de Estudios de Exactitud Diagnóstica 2
(Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies 2)

SROC: Resumen de la Característica Operativa del Receptor (Summary Receiver
Operating Characteristic)

VN: Verdadero negativo

VP: Verdadero positivo

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

CAPÍTULO I

RESUMEN

Contexto: Una vez confirmada la presencia de hipercortisolemia en el paciente, es crucial realizar el diagnóstico diferencial entre el síndrome de Cushing (CS) causado por hipercortisolismo endógeno neoplásico y el hipercortisolismo no neoplásico (NNH) o síndrome pseudo-Cushing. Ya que existe desabasto de hormona liberadora de corticotropina (CRH) a nivel mundial, dificultando realizar la prueba de estimulación con CRH posterior a dexametasona (Dex-CRH), es necesario conocer la exactitud diagnóstica de pruebas alternativas.

Objetivo: Evaluar la exactitud diagnóstica de la prueba Dex-CRH, la prueba de estimulación con desmopresina (DDAVP), cortisol sérico de medianoche (MSC) y cortisol libre salival nocturno (LNSC) para distinguir entre CS y NNH.

Métodos: Se revisaron todos los artículos existentes hasta marzo de 2022 en Scopus, Web of Science, MEDLINE, EMBASE, y Pubmed. Todos los pasos de la revisión sistemática se realizaron de manera independiente, por duplicado y estrictamente adheridos a los lineamientos PRISMA-DTA.

Resultados: Un total de 24 artículos (1900 pacientes) fueron incluidos. Dex-CRH tuvo una sensibilidad y especificidad acumuladas de 91% (95%CI 87-94%; I^2 0%) y 82% (73-88%; I^2 50%); DDAVP 86% (81-90%; I^2 28%) y 90% (84-94%; I^2 15%); MSC 91% (85-94%; I^2 66%) y 81% (70-89%; I^2 71%); y LNSC 80% (67-89%; I^2

57%) y 90% (84-93%; I^2 21%), respectivamente. Las áreas bajo la curva SROC fueron 0.949 para Dex-CRH, 0.936 para DDAVP, 0.942 para MSC, y 0.950 para LNSC sin una diferencia visual o estadística significativa. El riesgo general de sesgo entre los estudios fue moderado.

Conclusión: Las pruebas Dex-CRH, DDAVP y MSC tienen una precisión diagnóstica similar, teniendo Dex-CRH y MSC una sensibilidad ligeramente mayor, y DDAVP una mayor especificidad. LNSC fue la menos precisa, probablemente por la alta heterogeneidad en los estudios, la variabilidad intrínseca de la prueba, ensayos diferentes y la falta de puntos de corte definidos. Al enfrentar este difícil diagnóstico diferencial, nuestros resultados ayudarán a los médicos en la decisión sobre la prueba a utilizar.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Cushing (CS) es el resultado de hipercortisolismo endógeno neoplásico y es causado principalmente (en alrededor del 80% de los casos) por un adenoma hipofisario productor de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), lo cual es llamado “enfermedad de Cushing” (CD)(1-4). Otras causas de hipercortisolismo endógeno de origen neoplásico corresponden a lesiones adrenales productoras de cortisol (sean adenomas, hiperplasia o carcinoma), y menos frecuentemente de un tumor neuroendócrino ectópico productor de ACTH o de hormona liberadora de ACTH (CRH)(2). El hipercortisolismo no neoplásico (NNH), previamente conocido como “síndrome pseudo-Cushing”, se define como cualquier hipercortisolismo intermitente o sostenido consecuencia de condiciones médicas que causan una activación fisiológica del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal(5, 6). Dichas condiciones médicas incluyen, pero no se limitan al alcoholismo crónico, enfermedad renal crónica, embarazo, obesidad mórbida, síndrome de ovario poliquístico, apnea obstructiva del sueño, diabetes mellitus no controlada, dolor crónico, enfermedad severa, síndrome metabólico y enfermedades psiquiátricas(4-6). Los pacientes con NNH pueden o no desarrollar los signos y síntomas característicos de la hipercortisolemia dependiendo de la

causa subyacente, y aquellos con habitus cushingoide representan un verdadero reto diagnóstico para ser distinguidos del CS(7).

El NNH es una respuesta adaptativa al estrés físico o psicológico, mientras que el CS severo se asocia a elevación de la morbilidad y mortalidad, además de requerir la localización del tumor causante(8-10). Por esta razón es crucial tener exámenes bioquímicos precisos para confirmar o descartar el NNH.

Una vez confirmada la hipercortisolemia, la prueba de CRH posterior a la supresión con dexametasona (Dex-CRH) ha sido vista como la más exacta para el diagnóstico diferencial entre NNH y CS(11). El primer estudio encontró sensibilidad y especificidad del 100%, pero reportes subsecuentes han encontrado valores de precisión más bajos (93% y 92%, respectivamente). Más aún, el punto de corte óptimo de cortisol posterior a la prueba es controversial y el uso de medicamentos concomitantes pueden empeorar el rendimiento diagnóstico (88% y 75%, respectivamente)(11-14). Otras pruebas utilizadas para este propósito incluyen la prueba de estimulación con desmopresina (DDAVP), el cortisol sérico de medianoche (MSC) y el cortisol salival nocturno (LNSC)(6). El desabasto internacional de CRH llevó a la necesidad de evaluar la exactitud diagnóstica global de estos exámenes alternativos.

La exactitud diagnóstica y los puntos de corte reportados para la prueba DDAVP también son variables, con la sensibilidad variando de 75-100% y la especificidad de 64-100%; los estudios más recientes sugieren un mejor rendimiento diagnóstico(14-17). Los estudios sobre MSC encontraron sensibilidad y especificidad de 96% y 95%, respectivamente, con un punto de corte de 7.5 µg/dl pero se han propuesto otros límites de normalidad(18-20). El LNSC es

considerado un sustituto de MSC y la muestra es más fácil de recolectar, pero presenta una variabilidad intra-paciente muy alta, lo cual representa una importante limitación; los estudios enfocados a NNH reportan múltiples puntos de corte con exactitud diagnóstica muy distinta(21-24).

En este metaanálisis estudiamos artículos que incluyeron pacientes con CS claramente confirmado y pacientes con NNH. Estimamos la exactitud diagnóstica global para las pruebas Dex-CRH, DDAVP, MSC y LNSC con la misma metodología para permitir su comparación.

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

Hipótesis de trabajo (alternativa):

La prueba de estimulación con desmopresina, el cortisol sérico de medianoche y el cortisol salival nocturno tienen desempeños diagnósticos equiparables al de la prueba de CRH posterior a la supresión con dexametasona (Dex-CRH) en la distinción del hipercortisolismo neoplásico del no neoplásico.

Hipótesis nula:

La prueba de estimulación con desmopresina, el cortisol sérico de medianoche y el cortisol salival nocturno tienen desempeños diagnósticos inferiores al de la prueba de CRH posterior a la supresión con dexametasona (Dex-CRH) en la distinción del hipercortisolismo neoplásico del no neoplásico.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Determinar la exactitud diagnóstica de la prueba de desmopresina, Dex-CRH, cortisol sérico de medianoche y cortisol salival nocturno en el diagnóstico diferencial entre hipercortisolismo neoplásico y no neoplásico.

Objetivos específicos:

- Determinar la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de las pruebas índice.
- Determinar la razón de verosimilitud (LR) de las pruebas índice.
- Elaborar curvas de Síntesis de Características Operativas del Receptor (Summary Receiver Operating Characteristics, SROC) de cada una de las pruebas índice.
- Comparar indirectamente la exactitud diagnóstica de las pruebas índice en sus puntos de corte óptimos.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática y metaanálisis de prueba diagnóstica apegándose a los lineamientos actuales de la declaración PRISMA-DTA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses for Diagnostic Test Accuracy, 2018). El protocolo fue registrado en PROSPERO (un registro internacional prospectivo de revisiones sistemáticas) bajo el número CRD42020206281.

Criterios de Elegibilidad

Criterios de Inclusión:

- Estudios prospectivos y retrospectivos, observacionales o aleatorizados que evalúen la exactitud diagnóstica de cualquiera de los estudios índice (Dex-CRH, DDAVP, MSC o LNSC) en pacientes adultos.
- Los estudios deben incluir ambos grupos de hipercortisolismo neoplásico y no neoplásico, y evaluar uno o más de los estudios índice.
- Pacientes elegibles para hipercortisolismo neoplásico:

- Diagnóstico definitivo de hipercortisolismo endógeno (cualquier forma de CS).
- Histopatología: Adenoma corticotropo para CD, tumor neuroendocrino positivo para ACTH o patología para neoplasia adrenal.
- Muestreo de senos petrosos inferiores con gradiente positivo en CD y negativo para síndrome de secreción de ACTH ectópica y remisión posterior a la resección tumoral.
- Pacientes elegibles para hipercortisolismo no neoplásico:
 - Sospecha clínica o riesgo de tener CS y/o evidencia bioquímica de hipercortisolismo endógeno
 - Y/o tener diagnóstico definitivo de una entidad clínica conocida de activar el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA).
 - Y falta de progresión de signos y síntomas cushingoides y/o normalización de las anomalías bioquímicas posterior al tratamiento de la causa asociada, o la exclusión razonable de CS.

Criterios de Exclusión

- Estudios enfocados en evaluar el tamiz, la localización, el pronóstico o la recurrencia del hipercortisolismo neoplásico.
- Estudios en menores de edad y mujeres embarazadas.
- Revisiones narrativas o sistemáticas, reportes de caso o series de casos que incluyan menos de 20 pacientes.

Criterios de Eliminación

- Estudios sin datos extraíbles o con imposibilidad de diferenciar datos entre pacientes con hipercortisolismo neoplásico y controles sanos.
- Estudios que incluyan pacientes duplicados, previamente reportados.
- Falta de disponibilidad del texto completo del estudio y que el autor no respondiera la solicitud de este dentro de los siguientes 10 días a la comunicación.

Los estudios de interés fueron Dex-CRH, DDAVP, MSC y LNSC. El desenlace primario fue la exactitud diagnóstica de los estudios índice para diferenciar el hipercortisolismo neoplásico del no neoplásico. Los datos de todos los controles sanos de los estudios fueron excluidos del análisis.

Medidas de Exactitud Diagnóstica

Los verdaderos positivos (VP), verdaderos negativos (VN), falsos positivos (FP) y falsos negativos (FN) definieron la sensibilidad ($VP / VP + FN$) y especificidad ($VN / VN + VP$), y la razón de momios diagnóstica (diagnostic odds ratio, DOR; $(VP / FN) / (FP / VN)$) de los estudios incluidos fueron las medidas de exactitud a nivel individual. El área bajo la curva (AUC) de la curva SROC fue construida usando la tasa agregada de VP (sensibilidad) y la tasa de FP ($1 -$ especificidad)

de los estudios incluidos y representaron las medidas de exactitud diagnóstica a nivel agregado.

Estrategia de Búsqueda

Un bibliotecario experto realizó una estrategia de búsqueda reproducible, basado en la información provista por el primer autor después de discutirla con el resto de los autores. No se impusieron límites relacionados al diseño de estudio, fecha o lenguaje. Esta estrategia de búsqueda (utilizando vocabulario controlado y palabras clave) fue aplicada en varias bases de datos de la literatura; Scopus, Web of Science, MEDLINE, EMBASE, y Pubmed, para incluir todos los artículos relevantes hasta Marzo de 2022.

Selección de Estudios

Dos revisores, trabajando de manera independiente y en duplicado, hicieron el tamiz de los estudios para comprobar su elegibilidad. El proceso de selección se dividió en dos fases, la primera consistiendo en identificar los estudios elegibles basados en su título y resumen. Se consiguió el texto completo de los estudios seleccionados en esta fase y posteriormente fueron revisados para su elegibilidad en la segunda fase. Un estudio piloto se realizó para evaluar la concordancia entre los evaluadores antes de cada fase y este proceso que repetido hasta obtener un índice Kappa de Fleiss (κ) > 0.70.

Para incrementar la sensibilidad durante la fase de tamiz de resúmenes, los estudios con decisiones discordantes se incluyeron en la segunda fase. Durante la fase de texto completo, cualquier decisión discordante se resolvía por consenso, o por la intervención de un tercer revisor, si no se llegaba a un acuerdo.

Proceso de recolección de datos y definición del desenlace

Se diseñó una forma de extracción electrónica llenada por todos los autores. El llenado fue sujeto a un piloto utilizando una muestra de los estudios seleccionados hasta que todos los autores aceptaron la versión final. Los revisores, trabajando independientemente y por duplicado, extrajeron la información relevante de los estudios incluidos. Las discordancias entre revisores se resolvieron por consenso o, en caso de no llegar a un acuerdo, por la intervención de un tercer revisor.

Los datos recolectados incluyeron el título, autores, diseño y duración del seguimiento a los pacientes, año de publicación, país, fuente de financiamiento del estudio, el o las pruebas de interés estudiadas, los estudios de referencia diagnósticos de CS o NNH, los puntos de corte utilizados en los estudios índice, características demográficas de los pacientes incluidos, y finalmente el VP, VN, FP y FN de cada estudio, creando tablas 2 x 2.

Se consideraron VP los pacientes clasificados con CS por la prueba índice, con confirmación por el estándar de oro establecido (ver Criterios de Elegibilidad).

Síntesis de Datos

La sensibilidad, especificidad, y DOR de cada prueba índice se calculó a través de metaanálisis de varianza inversa, utilizando proporciones transformadas logarítmicamente. Reportamos resultados de efectos aleatorios de todos los metaanálisis, ya que esperábamos un grado significativo de heterogeneidad metodológica entre los estudios incluidos. La heterogeneidad estadística se midió por la prueba Q de Cochran y la I^2 de Higgin, considerando un grado significativo de heterogeneidad con un valor de $p < 0.10$ para la prueba Q y/o una I^2 mayor o igual a 50%. Los resultados de cada metaanálisis fueron presentados como “forest plots” (Ver Material Suplementario (25)).

Las curvas SROC para cada prueba índice se construyó utilizando un modelo bivariado, definido como un modelo linear mixto con varianzas conocidas de los efectos aleatorios, los componentes de varianza fueron estimados por verosimilitud máxima restringida, descrita en el manual del paquete “Mada” del software R (26). Las tasas de sensibilidad y FP reportadas como 0 fueron corregidas sumando 0.1 a sus valores. La heterogeneidad de la curva SROC fue evaluada por inspección visual y dispersiones de los puntos estimados individuales, así como con el índice de correlación entre las sensibilidades y especificidades transformadas a logaritmo.

Las curvas SROC de las pruebas DDAVP, MSC y LNSC fueron comparadas individualmente contra la de Dex-CRH. La significancia estadística (p de dos colas) fue calculada por una prueba Z, utilizando el paquete “auctest” (versión 1.0.0.)

Para todos los análisis se utilizó el software R (versión 4.2.2), RStudio (versión 2022.7.2.576, y los paquetes “meta” (versión 6.2-1) y “nada” (versión 0.5.11).

Riesgo de Sesgo y Evaluación de Aplicabilidad

Se realizó una apreciación crítica de los estudios incluidos de manera independiente y por duplicado, siguiendo el instrumento “Evaluación de Calidad de Estudios de Exactitud Diagnóstica” (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies; QUADAS-2). Las discrepancias se resolvieron por consenso o por un tercer revisor en caso de no lograr un acuerdo.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

Se utilizó la lista de verificación PRISMA-DTA (Figura 1). Un total de 24 estudios (1900 pacientes; 893 CS y 1007 NNH) fueron incluidos para la síntesis cualitativa y metaanálisis (DDAVP (n=5), Dex-CRH (n=8), LNSC (n=9), y MSC (n=11)). Los estudios evaluando las pruebas DDAVP y Dex-CRH sólo incluyeron casos de CS ACTH-dependiente. Las características generales de los estudios seleccionados y los pacientes se presentan en la Tabla 1. Características más detalladas de los pacientes con NNH se muestran en el Material Suplementario (25). Los valores combinados de exactitud diagnóstica de cada una de las pruebas índice se muestran en la Tabla 2. Un resumen comparativo de las DOR se muestra en la Figura 2. Los “forest plot” para la sensibilidad, especificidad y DOR de cada prueba individual se muestran en el material suplementario (25). La exactitud diagnóstica de puntos de corte específicos de cada prueba se reporta en la Tabla 3. Las curvas SROC individuales de cada prueba se encuentran representadas en la Figura 3 y las curvas SROC comparativas se muestran en la Figura 4.

Exactitud diagnóstica de la prueba de CRH posterior a la supresión con Dexametasona (Dex-CRH)

De acuerdo con la información disponible, reportamos una sensibilidad combinada de 0.91 (95%CI 0.87 – 0.94) con un grado no significativo de heterogeneidad estadística (I^2 0%; $p=0.77$) y una especificidad combinada de 0.82 (95%CI 0.73 – 0.88) con un grado significativo de heterogeneidad estadística (I^2 : 49.7%; $p=0.02$). La DOR combinada mostró que los pacientes con CS tenían 146.7 veces más propensos a tener un resultado positivo en la prueba Dex-CRH comparados con los pacientes con NNH (DOR 146.7, 95%CI 54.6 - 394.2), con un grado no significativo de heterogeneidad estadística (I^2 : 0%; $p=0.66$). Finalmente, la razón de verosimilitud positiva (+LR) fue 4.97 (3.38 – 7.30), con un grado significativo de heterogeneidad estadística (I^2 : 49.9%; $p=0.01$).

La curva SROC tuvo una AUC completa de 0.949 (Figura 3), con poca variación comparada con el AUC parcial ($pAUC = 0.922$). A la inspección visual de la curva, encontramos un grado importante de dispersión entre los datos, sin embargo, el valor de i^2 fue 0% y el índice de correlación con la sensibilidad y especificidad transformadas logarítmicamente fue de -0.43, lo cual indica un grado bajo de heterogeneidad estadística.

Exactitud diagnóstica de la prueba de estimulación con desmopresina (DDAVP)

De acuerdo con la información extraída, reportamos una sensibilidad combinada de 0.86 (95% CI 0.81–0.90) con un grado no significativo de heterogeneidad estadística (I^2 : 28%; $p = 0.2$) y una especificidad combinada de 0.90 (95% CI 0.84–0.94), con un grado no significativo de heterogeneidad estadística (I^2 : 15%; $p = 0.32$). Encontramos que los pacientes con CS son 71.87 veces más propensos a tener un resultado positivo en la prueba DDAVP comparado con los pacientes con NNH, de acuerdo con la DOR combinada (71.89 95% CI 35.9–143.6) sin un grado significativo de heterogeneidad estadística (I^2 : 9%; $p = 0.36$). La curva SROC presentó una AUC completa de 0.936 (Figura 3), con variación de la pAUC (0.868). Consideramos que la curva presentó un grado bajo de heterogeneidad de acuerdo con el grado de dispersión aparente a la inspección visual. Además, el valor de I^2 fue 0%, y el índice de correlación de las sensibilidades y especificidades transformadas logarítmicamente fue -0.179, lo cual es congruente con un grado bajo de heterogeneidad.

Exactitud diagnóstica del Cortisol Salival Nocturno (LNSC)

Reportamos una sensibilidad combinada de 0.80 (95% CI 0.67 – 0.89) con un grado significativo de heterogeneidad estadística (I^2 : 57%; $p = < 0.01$), y una especificidad combinada de 0.90 (95% CI 0.84 – 0.93), con heterogeneidad estadística no significativa (I^2 : 21%; $p = 0.23$). La DOR combinada mostró que los pacientes con CS fueron 78.93 veces más propensos a tener un resultado positivo en el LNSC que los pacientes con NNH (DOR 78.93; 95%CI 36.61 – 170.16) con un grado no significativo de heterogeneidad estadística (I^2 : 2%; $p = 0.43$).

La curva SROC mostró una AUC completa de 0.95 (Figura 3), la cual difería significativamente con la pAUC (0.815). En la inspección visual de la curva, notamos un grado significativo de dispersión de los puntos de datos, aunque la I^2 fue de 0% y el índice de correlación de la sensibilidad y especificidad transformadas a logaritmo fue de -0.19, lo cual puede indicar un grado bajo de heterogeneidad estadística.

Exactitud diagnóstica del Cortisol Sérico de Medianoche (MSC)

De acuerdo con la información recolectada, reportamos una sensibilidad combinada de 0.91 (95% CI 0.85 – 0.94), con un grado significativo de

heterogeneidad estadística (I^2 : 66%; $p < 0.01$), y una especificidad combinada de 0.81 (95% CI 0.70 – 0.89), también con un grado significativo de heterogeneidad estadística (I^2 : 71%; $p < 0.01$).

La DOR mostró que los pacientes con CS fueron 77.64 veces más propensos a tener un resultado positivo en MSC que en los pacientes con NNH (DOR 77.64; 95%CI 36.08 – 167.07), con un grado bajo, aunque significativo, de heterogeneidad estadística (I^2 : 40%; $p = 0.03$).

La curva SROC muestra una AUC completa de 0.942 (Figura 3), la cual es similar a la pAUC (0.933). A la inspección visual de la curva, encontramos un grado importante de dispersión entre los puntos de datos, el valor de I^2 fue de 11.8% y el índice de correlación entre la sensibilidad y especificidad transformada logarítmicamente fue de -0.29, lo cual indica un grado bajo de heterogeneidad estadística.

Comparación de curvas SROC

No se encontró diferencia significativa entre la AUC de la curva SROC de Dex-CRH cuando se comparó con la de DDAVP ($p=0.16$), MSC ($p=0.33$), y LNSC ($p=0.56$) (Figura 4). Sólo se encontró diferencia significativa entre la AUC parcial de Dex-CRH al compararla con las de DDAVP ($p < 0.001$) y LNSC ($p < 0.001$), pero no con MSC ($p=0.91$)

Riesgo de Sesgos

El resumen completo de la evaluación del riesgo de sesgo por los resultados de QUADAS-2 (Figura 5) se muestran en la Tabla Suplementaria 2, en el material suplementario(25). En general, la mayor fuente de sesgos se relacionó con la selección de los pacientes, con 10 estudios mostrando un riesgo alto de sesgo, tres estudios con riesgo moderado, y solo 11 estudios con riesgo bajo de sesgo. La mayoría de los estudios con alto riesgo de sesgo de selección tuvieron un diseño retrospectivo de casos y controles, llevando a una posible sobreestimación de la exactitud diagnóstica de las pruebas.

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

El síndrome de Cushing tiene como consecuencia un incremento en la morbilidad y mortalidad (1-4). El proceso diagnóstico de CS es complejo, incluso tras las pruebas de detección y confirmación, por lo que es común que el diagnóstico final se retrase a pesar de la identificación del potencial de la enfermedad (1, 2). Los métodos de tamiz cuando hay sospecha clínica de CS incluyen el LNSC, el cortisol libre urinario de 24 horas (UFC), la prueba de supresión nocturna con (1 mg) de dexametasona (ODST), y la dosis de supresión de dexametasona con dosis baja (LDDST) (3). La exactitud diagnóstica de LDDST contra la prueba Dex-CRH en estudios de confirmación ha sido comparada en pocos estudios para diferenciar CS y NNH, algunos mostrando un desempeño más alto o similar (13, 27) y, en otros, menor (11, 14, 28). No obstante, los pacientes con NNH pueden tener cualquier combinación de pruebas de tamiz positivas que llevan sólo a la identificación del hipercortisolismo per se (Ver Tabla Suplementaria 3 en el Material Suplementario) (1, 3, 25).

A pesar de que las guías recomiendan estudios confirmatorios para descartar NNH antes de realizar estudios de localización(1-3), no se ha determinado una prueba óptima, y una distinción precisa entre CS y NNH es crucial en pacientes con signos y síntomas consistentes con hipercortisolemia.

En este metaanálisis revisamos los datos de estudios sobre este diagnóstico diferencial y comparamos la exactitud diagnóstica de cuatro pruebas disponibles. Encontramos que las pruebas Dex-CRH, DDAVP, y MCS tienen un desempeño diagnóstico similar para confirmar o descartar CS en pacientes que tienen condiciones conocidas por causar NNH. Aun así se encontraron algunas diferencias marginales: una mayor sensibilidad en Dex-CRH y MSC (ambos 91%), mientras que DDAVP mostró la mayor especificidad (90%). LNSC, por el contrario, mostró la menor exactitud diagnóstica y la mayor heterogeneidad entre estudios y mediciones. La comparación del AUC de cada curva SROC (DDAVP, MSC y LNSC) contra la prueba Dex-CRH no mostró ninguna diferencia visual o estadística significativa. De manera interesante, las AUC parciales mostraron diferencias significativas para las pruebas de desmopresina y LNSC, aunque no para MSC. A pesar de que se prefiere el uso del AUC completa de cada curva, existe controversia entre qué medición es más confiable y estos resultados deben ser interpretados cuidadosamente(29).

La prueba Dex-CRH históricamente ha sido considerada la más precisa para el diagnóstico diferencial entre CS y NNH desde que Yanovski y colegas reportaron sensibilidad y especificidad de 100% a los 15 minutos posteriores a la estimulación con un cortisol corte de 1.4 µg/dl (38 nmol/L)(11). Estudios subsecuentes reportaron menor sensibilidad y especificidad, pero con mayor precisión diagnóstica que otros estudios(13, 14). El uso de medicamentos concomitantes puede modificar la exactitud de esta prueba (12) y han existido cuestionamientos sobre la diferencia del uso de CRH ovina o humana, sin embargo, estudios recientes no lo han confirmado(30).

No obstante, la CRH es un medicamento costoso y el desabasto mundial nos ha llevado a evaluar otras opciones de pruebas diagnósticas, incluso en la localización, tal como el uso de desmopresina en el IPSS (31-33). De la misma manera, la prueba de estimulación con desmopresina ha sido utilizada para diferenciar CS de NNH, aunque inicialmente parecía tener menor desempeño diagnóstico que Dex-CRH(14, 15, 34, 35). Aún así, la sensibilidad y la especificidad parecen ser cercanas a las de Dex-CRH, haciéndola una buena alternativa en situaciones en las que la CRH no esté disponible(17, 36). Los resultados agrupados que presentamos confirman una leve superioridad diagnóstica de Dex-CRH sobre DDAVP en términos de sensibilidad, AUC y DOR, sin embargo, DDAVP mostró la más alta especificidad, la cual es crucial para descartar CS de manera precisa. Interesantemente, la comparación directa de las curvas SROC de Dex-CRH y DDAVP no mostraron diferencias visuales o estadísticas (0.949 vs. 0.936, $p = 0.16$) pero recomendamos una interpretación cuidadosa de estos resultados, ya que la AUC de DDAVP fue más alta que la pAUC (0.868), la cual fue estadísticamente significativa comparada con Dex-CRH (0.922, <0.001). Un metaanálisis previo que comparó estudios de Dex-CRH, la prueba simple de CRH y DDAVP (que reportaran un pico o incremento (Δ) en cortisol / ACTH, o resultados combinados) mostró un desempeño diagnóstico similar a nuestros datos, incluyendo una mayor especificidad de DDAVP(30).

En nuestro estudio realizamos también curvas SROC con sus AUC completas y parciales para evaluar cada prueba individual y compararlas; además, agrupamos y analizamos puntos de corte específicos para determinar el mejor para cada prueba diagnóstica. Nuestros resultados son discordantes con los del

estudio del grupo de Pecori-Giraldi, el cual comparó directamente Dex-CRH con DDAVP en la misma población y encontró a la primera tener 100% de sensibilidad pero sólo 62.5% de especificidad (usando el corte tradicional de 1.4 µg/dl) mientras que el segundo (sensibilidad 81.5%, especificidad 90%) fue más consistente con nuestros resultados (Tabla 2)(14). Esto se explica por la falta de supresión del cortisol en la prueba de dosis baja de dexametasona en la mayoría de los pacientes con CS en ese estudio, discutido más adelante.

El punto de corte óptimo de Dex-CRH aún es controvertido, ya que Erickson y colegas propusieron un valor de corte mayor de 2.5 µg/dl (70 nmol/L)(28), Alwani y colegas 3.1 µg/dl (87 nmol/L)(21), mientras que Pecori-Giraldi y Gatta sugirieron un límite aún mayor de 4.0 µg/dl (110 nmol/L)(13, 14). Nosotros encontramos que el corte >4.0 µg/dl tiene una mayor sensibilidad y especificidad comparados con 6 estudios agrupados que utilizaron el corte clásico >1.4 µg/dl (38 nmol/L) (11-14, 27, 37). Sin embargo, esto puede representar una sobreestimación, ya que sólo 2 estudios reportaron el corte >4.0 µg/dl (110 nmol/L) y fueron agrupados(13, 14) y Pecori-Giraldi reportó un 100% de sensibilidad con este corte, ya que la mayoría de sus pacientes con CS fallaron a la supresión con dosis baja de dexametasona(14). El punto de corte más consistente para DDAVP fue el incremento de ACTH (Δ ACTH) de 6 pmol/L(14, 38).

El uso de pruebas no dinámicas para confirmar la presencia de CS puede ser más práctico y reducir costos. Se sabe que la disrupción del ciclo circadiano normal del cortisol es el primer signo de disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA), y su evaluación es una herramienta útil tanto para el diagnóstico primario de CS como de su recurrencia (39, 40). El cortisol sérico de medianoche

(MSC) $>7.5 \mu\text{g/dl}$ tiene la mejor sensibilidad (96%) con una especificidad del 100% para descartar CS (18). Sin embargo, la desventaja de MSC es la dificultad técnica de tomar y procesar las muestras adecuadamente en el paciente ambulatorio, además de la posibilidad de que el traslado al hospital en la noche cause cambios reactivos en los niveles de cortisol sérico, lo que limita su uso(18). Newel-Price describió el desempeño de MSC por primera vez en pacientes que fueron hospitalizados por al menos 48 horas (41) y todos los estudios incluidos en nuestro estudio que evaluaron MSC requerían hospitalización entre 24 a 48 horas. El internamiento hospitalario para ese solo motivo es raramente utilizado hoy en día. Los estudios primarios que comparan MSC con Dex-CRH tienen resultados discordantes. Mientras que Gatta reportó 100% de sensibilidad y especificidad para MSC, y 100% y 50%, respectivamente, para Dex-CRH (con un incremento de especificidad a 93.5% en un corte más alto), Reimondo encontró 56.2% de sensibilidad y 100% de especificidad para MSC, y 81.2% y 93.3%, respectivamente, para Dex-CRH(13, 37). Por otro lado, Alwani reportó MSC con 98% de valor predictivo positivo y 95% de predictivo negativo, mientras que Dex-CRH tuvo 100% y 90%, respectivamente(21).

El cortisol salival nocturno (LNSC) es visto como un subrogado del MSC y se espera que tenga un desempeño similar, con la ventaja práctica de poder recolectar la muestra en el medio ambulatorio por el mismo paciente. Ya que la variabilidad en los resultados es alta, se requiere la toma de múltiples muestras(42, 43). En nuestro estudio encontramos, interesantemente, que a pesar de que MSC tuvo una exactitud diagnóstica similar a Dex-CRH, el LNSC fue el estudio con el menor desempeño diagnóstico. Es posible que la variabilidad

intrínseca de LNSC (~50%), los métodos de medición, tipo de ensayo, la alta heterogeneidad de los estudios y la falta de un punto de corte consistente entre los estudios, con la mayoría de ellos basándose en el índice de Youden puedan haber influido en estos resultados. Aun así, la comparación directa de la curva SROC de MSC y LNSC con la de Dex-CRH no mostró diferencias visuales o estadísticas significativas (AUC: Dex-CRH 0.949; MSC 0.936, $p = 0.33$; 0.950, $p = 0.56$). Se requiere una interpretación cuidadosa de esta comparación para LNSC, ya que se encontró una diferencia significativa entre su pAUC y la de Dex-CRH (pAUC: Dex-CRH 0.922, LNSC 0.815, $p < 0.001$).

Los valores de corte de LNSC fueron muy variables entre los estudios incluidos y nuestro análisis encontró aquellos por encima de 9 nmol/L tener menor desempeño diagnóstico comparados con valores menores (21-24, 43-49), aunque los estudios utilizaron ensayos diferentes. Los inmunoensayos son susceptibles a reacción cruzada con cortisona y contaminación con esteroides sintéticos; la cromatografía líquida y espectrometría de masas en tándem puede superar este obstáculo, pero requiere mayores cantidades de saliva y es más costosa (50-52). El punto de corte más consistente (7 estudios) para MSC fue 7.5 $\mu\text{g/dl}$ (207 nmol/L) teniendo mayor sensibilidad (13, 14, 17, 20, 37, 38, 53), pero menor especificidad comparado con 7 estudios con un punto de corte más alto (13, 17, 19-21, 37, 43). El MSC no es fácilmente realizado en la mayoría de los países, como mencionamos previamente.

Implicaciones para la práctica clínica e investigación futura

En muchos pacientes es necesario realizar pruebas para confirmar el diagnóstico diferencial entre CS y NNH(1-4). Nuestros hallazgos sugieren que DDAVP y MSC tienen una precisión diagnóstica similar a Dex-CRH y que son opciones apropiadas para considerar en caso de ausencia de disponibilidad de CRH. La precisión diagnóstica de LNSC para este propósito se ve afectada por la heterogeneidad y variabilidad de la prueba, lo cual puede explicar la diferencia con MSC (presuntamente una medición equivalente del ritmo circadiano), y más información es requerida para definir si esta prueba es apropiada para el diagnóstico diferencial. Los puntos de corte adecuados para la prueba de Dex-CRH, DDAVP y MSC aún requieren ser definidos, incluyendo tanto la evaluación de cortes previamente reportados como nuevas observaciones.

La investigación de LNSC debe considerar la gran variedad de ensayos con diferentes rangos de normalidad y la ya reportada variabilidad intra-ensayo. Los nuevos estudios primarios podrían superar esta dificultad estudiando la mediana de dos o más muestras, y la comparación entre estudios puede facilitarse si se reportan las veces de elevación por encima del límite superior de lo normal para cada ensayo, más que un corte numérico definido.

Un estudio reciente reportó un sistema ambulatorio de microdiálisis para la recolección automatizada de muestras durante el día, perfilando las variaciones circadianas y ultradianas de cortisol libre a través de cromatografía líquida y

espectrometría de masas en tándem. Este método novedoso puede ser útil para explorar en el futuro el tema de la distinción entre CS y NNH (54).

Fortalezas y limitaciones del estudio

Esta es la revisión sistemática y metaanálisis más grande a la fecha sobre las pruebas que diferencian CS de NNH. Se evaluaron 4 pruebas con la misma metodología y criterios de selección para permitir una comparación con el método mejor conocido. Para disminuir el riesgo de resultados sesgados, utilizamos criterios estrictos para definir CS como NNH (ver criterios de elegibilidad). También reportamos la exactitud diagnóstica agrupada de cada punto de corte en un esfuerzo para determinar el valor óptimo para cada estudio.

Las limitaciones de este metaanálisis incluyen la naturaleza retrospectiva de la mayoría de los estudios incluidos, lo cual aumenta el riesgo de sesgo, así como la variabilidad de los puntos de corte utilizados para considerar cada prueba positiva. También consideramos una limitación que, a pesar de que existen múltiples causas de NNH, la obesidad fue la causa principal de la activación del eje HPA en la mayoría de los estudios incluidos. La falta de reportes de puntos de corte previamente conocidos en los estudios exploratorios, así como la búsqueda del índice de Youden para determinar el desempeño diagnóstico, evitaron una mayor evaluación en el subanálisis de los puntos de corte, lo cual puede sobreestimar o infraestimar la precisión diagnóstica.

Finalmente, los estudios de detección primaria para CS (UFC, DST y LDDST) no fueron incluidos ni evaluados en esta revisión sistemática y metaanálisis, ya que nos enfocamos en las pruebas confirmatorias más frecuentemente utilizadas para diferenciar CS de NNH. La información de LDDST para este propósito es limitada, ya que ha sido utilizada primordialmente como un estudio de tamiz (3) y un metaanálisis previo ya reportó el desempeño diagnóstico de todos los estudios de escrutinio y de confirmación combinados (55). Al tener más estudios disponibles, un futuro metaanálisis conducido con nuestra metodología puede brindar información valiosa en todas las pruebas diagnósticas disponibles.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIÓN

En el más grande metaanálisis a la fecha encontramos que estas tres pruebas, Dex-CRH, DDAVP y MSC tienen un desempeño diagnóstico similar, pero el LNSC tiene una exactitud diagnóstica menor y más variable. La prueba con desmopresina mostró la mayor especificidad, lo cual puede ser valioso para distinguir de manera confiable el CS de NNH. Según los lineamientos internacionales vigentes, el seguimiento clínico y bioquímico de los pacientes debe ser considerado en pacientes con cambios en su cuadro clínico.

La investigación futura debe incluir el análisis de puntos de corte ya descritos y nuevas indagatorias, como el incremento de muestras de LNSC, rango cortisona/cortisol, o medición metabólica de esteroides para que permita una actualización futura más precisa de este metaanálisis.

CAPÍTULO IX

ANEXOS

9.1 TABLAS

TABLA 1

Características de los estudios y pacientes incluidos

Autor (año de publicación)	País	Financiamiento	Tipo de evaluación	Estándar de oro CS	Causa de NNH	Riesgo de Sesgo
Tirabassi et al. (2010)	Italia	NR	Retrospectivo	Cirugía	Depresión mayor, alcoholismo, PCOS, desorden de pánico, bulimia nervosa	No Claro
Valassi et al. (2009)	USA	Mixto	Retrospectivo	Histopatología	Depresión, alcoholismo	Alto
Gatta et al. (2007)	Francia	NR	Retrospectivo	Histopatología	Alcoholismo, trastorno de atracción, depresión	No Claro

Reimondo et al. (2008)	Italia	Académico	NR	Histopatología y AI	PCOS, Síndrome Metabólico	No Claro
Pecori-Giraldi et al. (2007)	Italia	NR	Retrospectivo	Histopatología	Obesidad, PCOS, depresión, alcoholismo	No Claro
Erickson et al. (2007)	USA	NR	Retrospectivo	Histopatología	Depresión, OSA, dolor, ansiedad severa, desorden neurológico	Bajo
Friedman et al. (2007)	USA	Gobierno	Retrospectivo	Histopatología	Obesidad	No Claro
Martin et al. (2006)	UK	Académico	Retrospectivo	Histopatología o IPSS	Alcoholismo, OSA, obesidad mórbida	No Claro
Viardot et al. (2005)	Suiza	NR	Prospectivo	Histopatología y AI	Hirsutismo, obesidad severa	Alto
Reimondo et al (2005)	Italia	NR	Retrospectivo	Histopatología	PCOS, Síndrome metabólico	Bajo
Putignano et al. (2003)	Italia	NR	NR	Histopatología y AI	Alcoholismo, DM descontrolada, depresión mayor, PCOS	Bajo
Putignano et al. (2003) (1)	Italia	NR	Retrospectivo	Histopatología o IPSS	PCOS y obesidad	Bajo
Cunningham et al. (2002)	USA	Mixed	Retrospectivo	Histopatología	Hirsutismo, acné, oligomenorrea	Bajo
Papanicolau et al. (2002)	USA	Gobierno	Retrospectivo	Histopatología	Obesidad, desorden psiquiátrico, alcoholismo	Bajo
Tsagarakis et al. (1999)	Grecia	NR	Prospectivo	Histopatología	ACTH plasmática normal	No Claro
Malerbi et al. (1996)	Brasil	NR	Prospectivo	Histopatología	Depresión	No Claro
Yanovski et al. (1993)	USA	Gobierno	Prospectivo	Histopatología	Obesidad	Bajo
Ozkaya et al. (2017)	Turquía	Académico	Prospectivo	Histopatología o IPSS	PCOS and obesidad	Alto
Alwani et al. (2014)	Holanda	Académico	Prospectivo	Histopatología	Obesidad	Bajo
Cardoso et al. (2013)	Argentina	Académico	Prospectivo	Histopatología o IPSS	PCOS and obesidad	Alto
Carrasco et al. (2012)	Chile	Académico	Prospectivo	Histopatología	DM descontrolada, hipertensión, osteoporosis	Alto
Jeyaraman et al. (2010)	India	NR	Prospectivo	Histopatología	PCOS, Síndrome Metabólico, obesidad, DM descontrolada,	Alto

					desorden psiquiátrico	
Raff et al. (1998)	USA	NR	Prospectivo	IPSS y AI	Depresión, alcoholismo, trastorno de la alimentación	Alto
Rollin et al. (2015)	Brasil	Académico	Prospectivo	Histopatología o IPSS	Depresión, alcoholismo, PCOS, obesidad	Bajo
Autor (año de publicación)	N Total	Mujeres n (%)	Hombres n (%)	n CS/NNH	CS Edad media (SD)	NNH Edad media (SD)
Tirabassi et al. (2010)	80	69 (86.3)	11 (13.8)	52/28	38.1 (1.2)	35 (2.2)
Valassi et al. (2009)	101	79 (78.2)	22 (21.8)	60/41	43.9 (15)	43.5 (14.8)
Gatta et al. (2007)	31	25 (80.6)	6 (19.4)	17/14	41.9 (2.9)	39.2 (4.2)
Reimondo et al. (2008)	31	23 (74.2)	8 (25.8)	16/15	NR	NR
Pecori-Giraldi et al. (2007)	55	46 (83.6)	9 (16.4)	32/23	36.6 (2.28)	32.4 (4.38)
Erickson et al. (2007)	51	37 (72.5)	14 (27.5)	21/30	47.3 (14.81)*	43.4 (17.58)*
Friedman et al. (2007)	46	44 (95.7)	2 (4.3)	24/22	38 (17-50)*	36 (19-51)*
Martin et al. (2006)	36			12/24	NR	NR
Viardot et al. (2005)	42	28 (66.7)	14 (33.3)	12/30	48 (19-68)*	41.5 (21-60) ^{1*} 49.5 (18-68) ^{2*}
Reimondo et al. (2005)	106	76 (71.7)	30 (28.3)	78/28	48.5 (17.2)	39.1 (16.6)
Putignano et al. (2003)	273	231 (84.6)	42 (15.4)	41/232	35.4 (18-56)*	34.9 (19.76)*
Putignano et al. (2003) (1)	118	118 (100)	0 (0)	58/60	34.3 (1.01)	24.4 (0.73)
Cunningham et al. (2002)	42	34 (81)	8 (19)	31/11	41 (3)	38 (2)
Papanicolau et al. (2002)	140	106 (75.7)	34 (24.2)	119/21	36 (1)	38 (2)
Tsagarakis et al. (1999)	45	33 (73.3)	12 (26.7)	25/20	44.2 (13.9)	30.8 (11.6)
Malerbi et al. (1996)	25	25 (100)	0 (0)	14/11	33.3 (3.3)	30.7 (2.3)
Yanovski et al. (1993)	54	39 (72.2)	15 (27.8)	35/19	42.9 (13.6)	31.6 (11.4)
Ozkaya et al. (2017)	90	83 (92.2)	7 (7.8)	25/65	50 (22-43)*	(19.7-26.5) ^{3*} (24.5-33.5) ^{4*} (31.0-41.0) ^{5*}

Alwani et al. (2014)	73	57 (78.1)	16 (21.9)	53/20	45.9 (2)	47.7 (3.2)
Cardoso et al. (2013)	128	83 (64.8)	45 (35.2)	2/126	44 (NR)	NR
Carrasco et al. (2012)	61	NR	NR	26/35	NR	33 (NR)
Jeyaraman et al. (2010)	70	NR	NR	33/37	NR	32.91 (9.94)
Raff et al. (1998)	78	NR	NR	39/39	NR	44 (13)
Rollin et al. (2015)	124	103 (83.1)	21 (16.9)	68/56	39 (12.8)	39.2 (14.2)
<p>IPSS: Muestreo de senos petrosos inferiores; AI: Insuficiencia Adrenal; PCOS: Síndrome de Ovario Poliquístico; OSA: Apnea obstructiva del sueño; DM: Diabetes Mellitus; NR: no reportado; CS: Síndrome de Cushing / Hiperkortisolismo endógeno neoplásico; NNH: Hiperkortisolismo endógeno no neoplásico; SD: Desviación Estándar; *mediana (IQR)</p> <p>¹Pacientes Obesos; ²Pacientes no confirmados; ³PCOS no obesos; ⁴PCOS obesos; ⁵Obesidad constitucional</p>						

TABLA 2

Desempeño diagnóstico acumulado

Prueba	Estudios (n)	Total (n)	Sensibilidad %; (CI 95%)	Especificidad %; (CI 95%)	DOR ratio; (CI 95%)	AUC	pAUC	LR+ ratio; (CI 95%)	LR- ratio; (CI 95%)
Dex-CRH	8	765	0.91 (0.87 – 0.94)	0.82 (0.73 – 0.88)*	146.71 (54.6-394.19)	0.949	0.922	4.97 (3.38 – 7.30)*	0.09 (0.06 – 0.15)
DDAVP	5	571	0.86 (0.81 – 0.90)	0.90 (0.84 – 0.94)	71.87 (35.9-143.6)	0.936	0.868	8.11 (5.19 – 12.67)	0.15 (0.10 – 0.22)
MSC	11	1112	0.91 (0.85 – 0.94)*	0.81 (0.70 – 0.89)*	77.64 (36.1-167.1)*	0.942	0.933	4.66 (2.95 – 7.36)*	0.12 (0.07 – 0.19)*
LNSC	9	803	0.80 (0.67 – 0.89)*	0.90 (0.84 – 0.93)	78.93 (36.6-170.2)	0.950	0.815	7.44 (5.31 – 10.41)	0.23 (0.15 – 0.37)*

AUC: Área bajo la curva; pAUC: Área bajo la curva parcial; DDAVP: Prueba de desmopresina; Dex-CRH: Prueba de CRH posterior a dexametasona; DOR: Razón de momios diagnóstica; LNSC: Cortisol salival nocturno; LR+: Razón de verosimilitud positiva; LR-: Razón de verosimilitud negativa; MSC: Cortisol sérico de medianoche
 *I² > 30%

TABLA 3

Subanálisis de puntos de corte

Prueba y punto de corte	Estudios (n)	Sensibilidad %; (CI95%)	Especificidad %; (CI95%)	DOR (CI95%)	AUC
Dex-CRH					
Cortisol > 1.4 µg/dl	7	0.89 (0.83 – 0.94)	0.72 (0.57 – 0.83)	56.65 (21.41 – 149.87)	0.930
Cortisol > 4.0 µg/dl	2	0.99 (0.74 – 0.99)	0.84 (0.68 – 0.92)	1217.3 (13.7 – 107895)	0.958
DDAVP					
ΔACTH 6 pmol/L	2	0.77 (0.66 – 0.85)	0.90 (0.78 – 0.96)	30.3 (10.4 – 88.32)	0.885
MSC					
Cortisol > 7.5 µg/dl	7	0.94 (0.83 – 0.98)	0.81 (0.74 – 0.86)	74.9 (24.8 – 226.2)	0.837
Cortisol > 8.3 µg/dl	2	0.94 (0.80 – 0.98)	0.93 (0.65 – 0.99)	306.5 (8.87 – 10592.9)	0.967
Cortisol > 9.3 µg/dl	3	0.86 (0.55 – 0.97)	0.95 (0.82 – 0.99)	227.4 (46.6 – 1108.9)	0.974
LNSC					
Cortisol > 3.8 – 4.3 µg/dl	5	0.81 (0.50 – 0.95)	0.90 (0.80 – 0.95)	58.64 (16.87 – 203.82)	0.945
Cortisol > 5.52 – 7.4 5 µg/dl	6	0.82 (0.67 – 0.91)	0.94 (0.86 – 0.97)	212.59 (49.4 – 915.3)	0.971
Cortisol > 9 – 10.87 µg/dl	3	0.78 (0.490 – 0.96)	0.84 (0.71 – 0.92)	64.9 (7.9 – 534.4)	0.932
AUC: Área bajo la curva; BCort: Cortisol basal; DDAVP: Prueba de desmopresina; Dex-CRH: Prueba de CRH posterior a dexametasona; DOR: Razón de momios diagnóstica; LNSC: Cortisol salival nocturno; MSC: Cortisol sérico de media noche; Δ: Incremento.					

9.2 FIGURAS

Figura 1

PRISMA

PRISMA

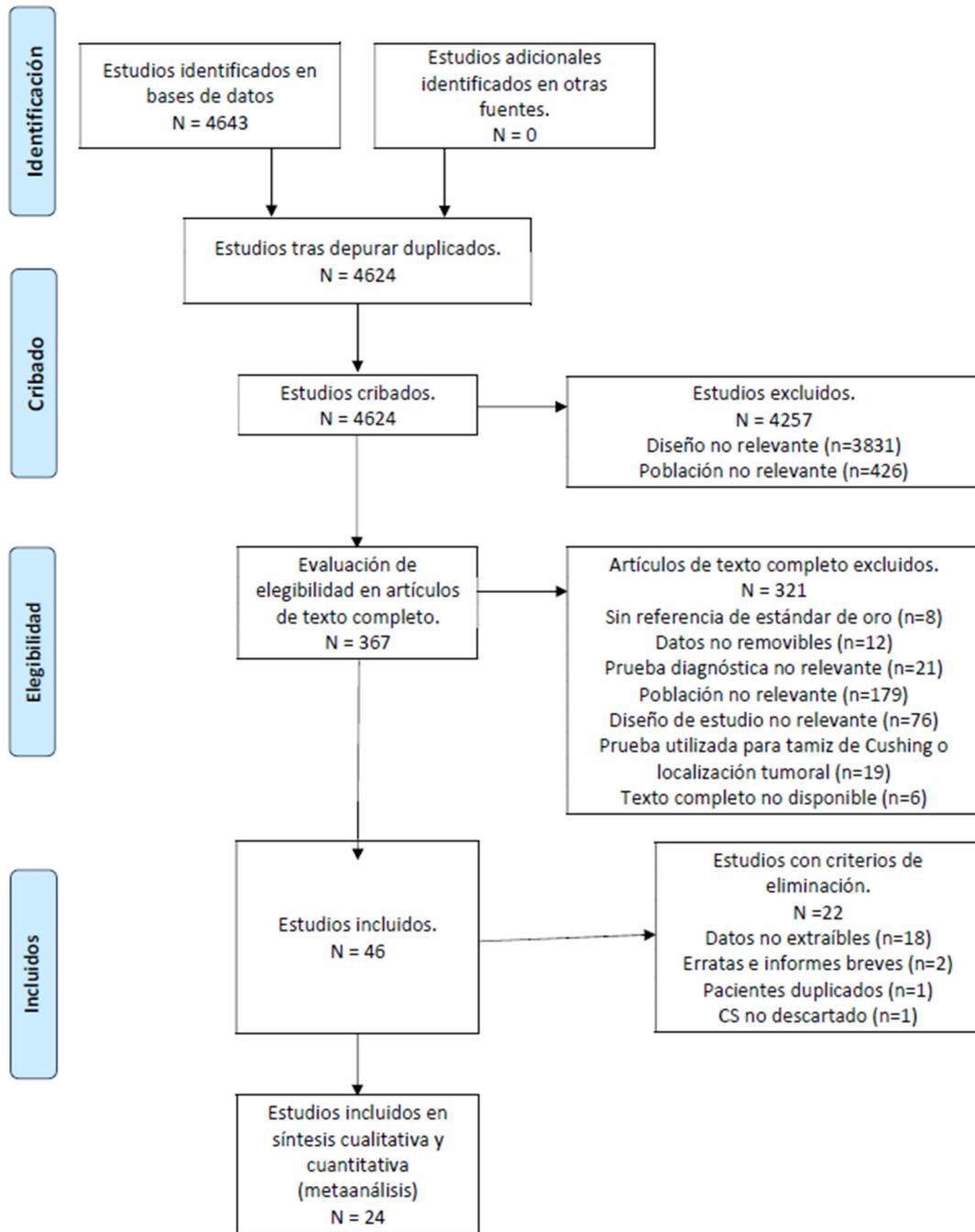


Figura 2

Razón de Momios Acumulada

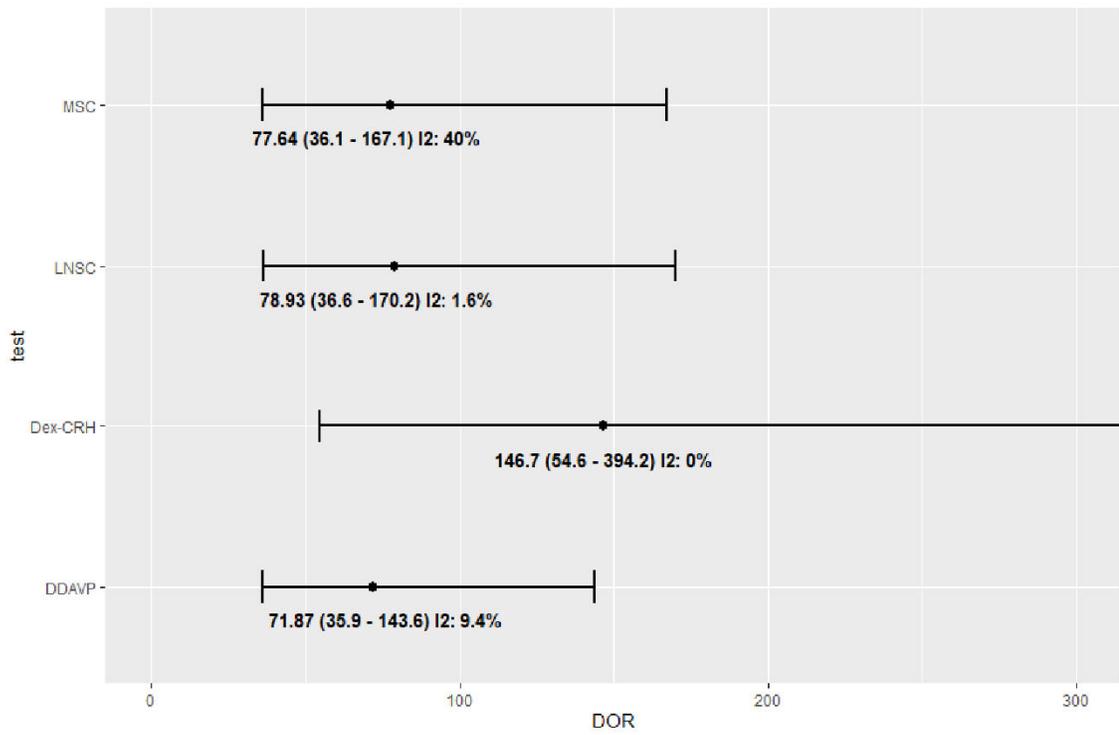


Figura 3

Curvas SROC Individuales

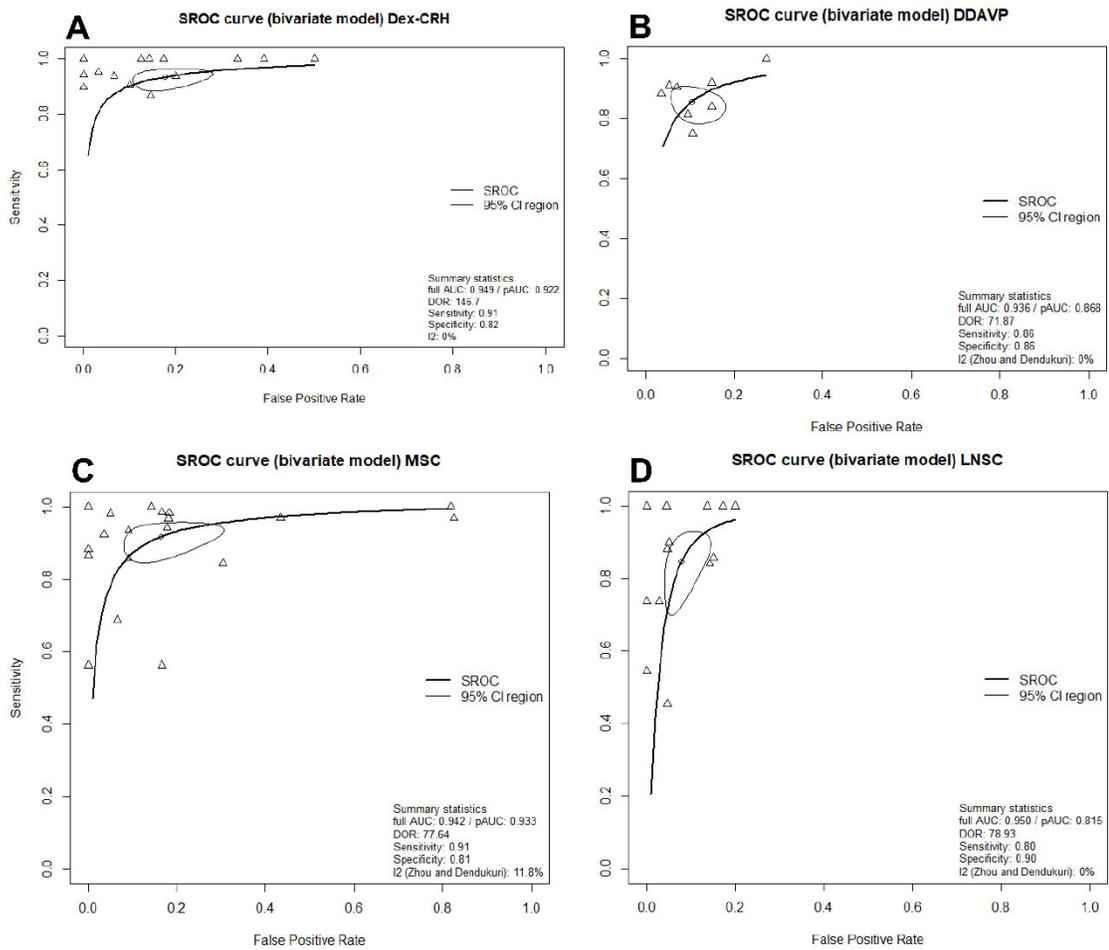


Figura 4

Curvas SROC Comparativas

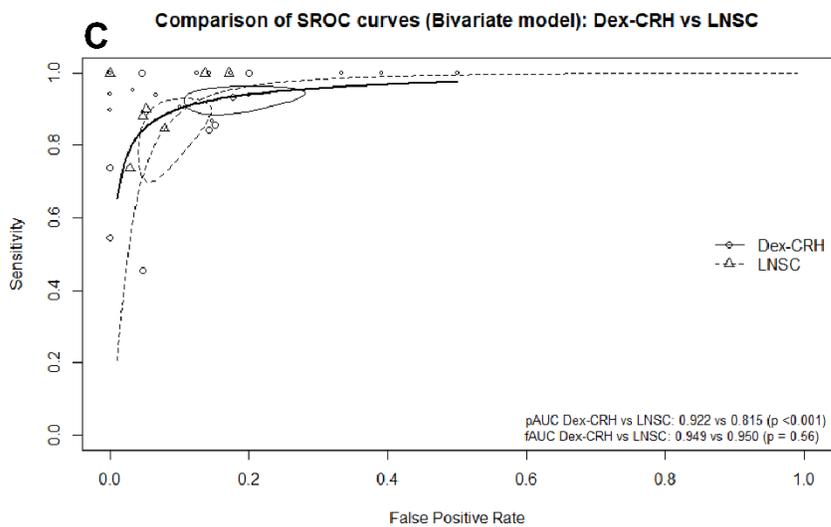
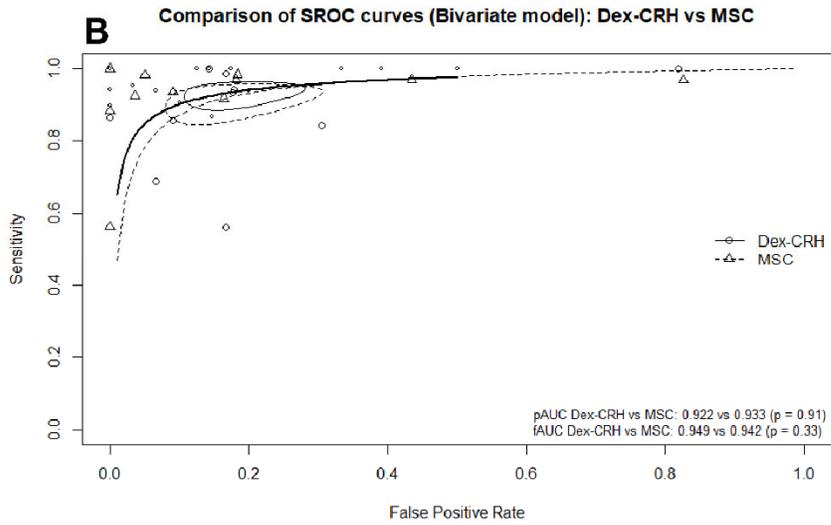
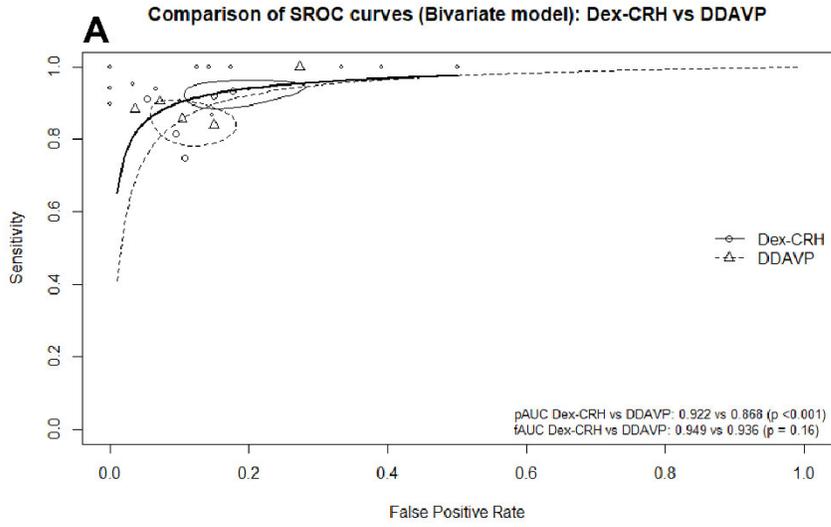
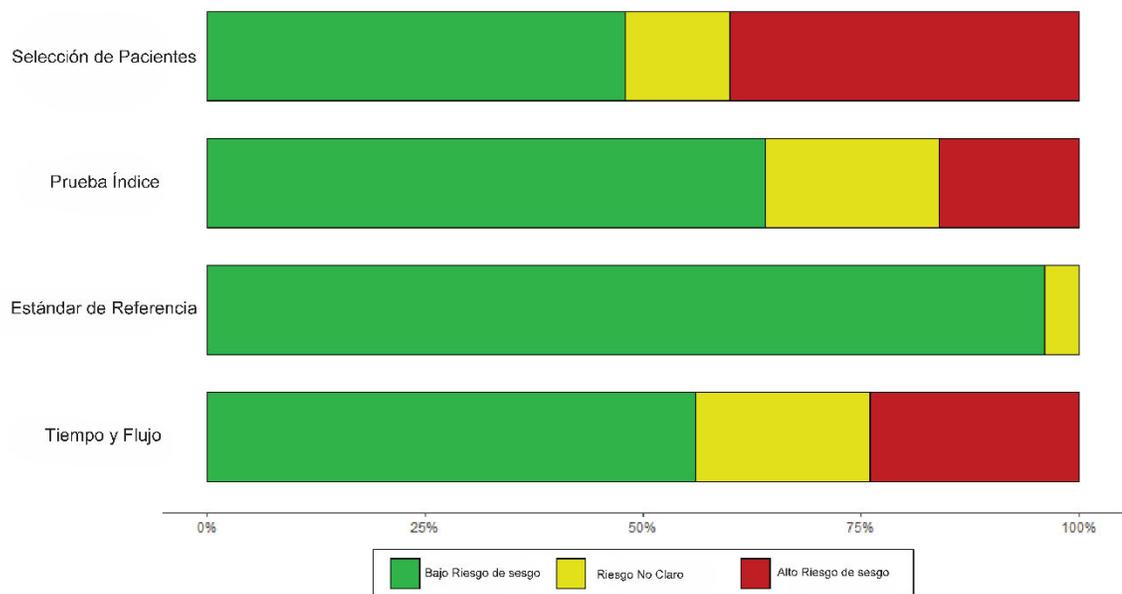


Figura 5

QUADAS-2



CAPÍTULO X

BIBLIOGRAFÍA

1. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(12):847-75.
2. Loriaux DL. Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome. *New England Journal of Medicine.* 2017;376:1451-9.
3. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1526-40.
4. Reincke M, Fleseriu M. Cushing Syndrome: A Review. *JAMA.* 2023;330(2):170-81.
5. Vassiliadi DA, Tsagarakis S. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: The role of the desmopressin test in the diagnosis and follow-up of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(5):R201-R14.
6. Findling JW, Raff H. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: Differentiation of pathologic/neoplastic hypercortisolism (Cushing's syndrome)

from physiologic/non-neoplastic hypercortisolism (formerly known as pseudo-Cushing's syndrome). *Eur J Endocrinol*. 2017;176(5):R205-R16.

7. Scaroni C, Mondin A, Ceccato F. How to rule out non-neoplastic hypercortisolemia (previously known as pseudo-cushing). *Pituitary*. 2022;25(5):701-4.

8. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;40(4):479-84.

9. Limumpornpetch P, Morgan AW, Tiganescu A, Baxter PD, Nyawira Nyaga V, Pujades-Rodriguez M, et al. The Effect of Endogenous Cushing Syndrome on All-cause and Cause-specific Mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(8):2377-88.

10. van Haalen FM, Broersen LHA, Jorgensen JO, Pereira AM, Dekkers OM. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Mortality remains increased in Cushing's disease despite biochemical remission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(4):R143-R9.

11. Yanovski JA. Corticotropin-Releasing Hormone Stimulation Following Low-Dose Dexamethasone Administration. *JAMA*. 1993;269(17):2232.

12. Valassi E, Swearingen B, Lee H, Nachtigall LB, Donoho DA, Klibanski A, et al. Concomitant Medication Use Can Confound Interpretation of the Combined Dexamethasone-Corticotropin Releasing Hormone Test in Cushing's Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94(12):4851-9.

13. Gatta B, Chabre O, Cortet C, Martinie M, Corcuff J-Bt, Roger P, et al. Reevaluation of the Combined Dexamethasone Suppression-Corticotropin-Releasing Hormone Test for Differentiation of Mild Cushing's Disease from

Pseudo-Cushing's Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92(11):4290-3.

14. Pecori Giraldi F, Pivonello R, Ambrogio AG, De Martino MC, De Martin M, Scacchi M, et al. The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test and the desmopressin test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *Clinical Endocrinology*. 2007;66(2).

15. Malerbi DA, Fragoso MC, Vieira Filho AH, Brenha EM, Mendonca BB. Cortisol and adrenocorticotropin response to desmopressin in women with Cushing's disease compared with depressive illness. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(6):2233-7.

16. Tirabassi G, Papa R, Faloia E, Boscaro M, Arnaldi G. Corticotrophin-releasing hormone and desmopressin tests in the differential diagnosis between Cushing's disease and pseudo-Cushing state: a comparative study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;75(5):666-72.

17. Rollin GAF, Costenaro F, Gerchman F, Rodrigues TC, Czepielewski MA. Evaluation of the DDAVP test in the diagnosis of Cushing's Disease. *Clinical Endocrinology*. 2015;82(6):793-800.

18. Papanicolaou DA, Yanovski JA, Cutler GB, Jr., Chrousos GP, Nieman LK. A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(4):1163-7.

19. Reimondo G, Allasino B, Bovio S, Paccotti P, Angeli A, Terzolo M. Evaluation of the effectiveness of midnight serum cortisol in the diagnostic procedures for Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2005;153(6):803-9.

20. Cunningham JM, Buxton OM, Weiss RE. Circadian variation in Cushing's disease and pseudo-Cushing states by analysis of F and ACTH pulsatility. *J Endocrinol Invest.* 2002;25(9):791-9.
21. Alwani RA, Schmit Jongbloed LW, de Jong FH, van der Lely AJ, de Herder WW, Feelders RA. Differentiating between Cushing's disease and pseudo-Cushing's syndrome: comparison of four tests. *Eur J Endocrinol.* 2014;170(4):477-86.
22. Viardot A, Huber P, Puder JJ, Zulewski H, Keller U, Muller B. Reproducibility of nighttime salivary cortisol and its use in the diagnosis of hypercortisolism compared with urinary free cortisol and overnight dexamethasone suppression test. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(10):5730-6.
23. Ozkaya HM, Keskin FE, Tuten A, Korkmaz E, Oktay HZ, Kadioglu P. Late-Night Salivary Cortisol Is Unaltered in Patients with Polycystic Ovarian Syndrome (Pcos), Irrespective of Disease Phenotype, and in Obese Women, Irrespective of the Presence of Pcos. *Endocr Pract.* 2017;23(9):1045-52.
24. Aberle J, Schulze Zur Wiesch C, Flitsch J, Veigel J, Schon G, Jung R, et al. Specificity of late-night salivary cortisol measured by automated electrochemiluminescence immunoassay for Cushing's disease in an obese population. *J Endocrinol Invest.* 2018;41(11):1325-31.
25. Hinojosa-Amaya JM, González-Colmenero FD, Alvarez-Villalobos NA, Salcido-Montenegro A, Quintanilla-Sánchez C, Moreno-Peña PJ, et al. Supplementary Material: The conundrum of differentiating Cushing's syndrome

from non-neoplastic hypercortisolism: A Systematic Review and Meta-analysis. Repositorio Académico Digital: Universidad Autónoma de Nuevo León.; 2023. Deposited 22 September 2023. <http://eprints.uanl.mx/id/eprint/26213>.

26. Shim SR, Kim SJ, Lee J. Diagnostic test accuracy: application and practice using R software. *Epidemiol Health*. 2019;41:e2019007.

27. Martin NM, Dhillon WS, Banerjee A, Abdulali A, Jayasena CN, Donaldson M, et al. Comparison of the dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone test and low-dose dexamethasone suppression test in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(7):2582-6.

28. Erickson D, Natt N, Nippoldt T, Young WF, Carpenter PC, Petterson T, et al. Dexamethasone-Suppressed Corticotropin-Releasing Hormone Stimulation Test for Diagnosis of Mild Hypercortisolism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007;92(8):2972-6.

29. Walter SD. The partial area under the summary ROC curve. *Stat Med*. 2005;24(13):2025-40.

30. Mondin A, Barbot M, Voltan G, Tizianel I, Vedolin CK, Mazzeo P, et al. Second-line tests in the differential diagnosis of neoplastic and non-neoplastic hypercortisolism: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2023.

31. Deipolyi AR, Alexander B, Rho J, Hirsch JA, Oklu R. Bilateral inferior petrosal sinus sampling using desmopressin or corticotropin-releasing hormone: a single-center experience. *J Neurointerv Surg*. 2015;7(9):690-3.

32. Valizadeh M, Ahmadi AR, Ebadinejad A, Rahmani F, Abiri B. Diagnostic accuracy of bilateral inferior petrosal sinus sampling using desmopressin or

corticotrophic- releasing hormone in ACTH-dependent Cushing's syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022;23(5):881-92.

33. Ceccato F, Barbot M, Mondin A, Boscaro M, Fleseriu M, Scaroni C. Dynamic Testing for Differential Diagnosis of ACTH-Dependent Cushing Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(5):e178-e88.

34. Tsagarakis S, Vasiliou V, Kokkoris P, Stavropoulos G, Thalassinos N. Assessment of cortisol and ACTH responses to the desmopressin test in patients with Cushing's syndrome and simple obesity. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1999;51(4):473-7.

35. Malerbi DA, Mendonca BB, Liberman B, Toledo SP, Corradini MC, Cunha-Neto MB, et al. The desmopressin stimulation test in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1993;38(5):463-72.

36. Ceccato F, Di Dalmazi G. Shortage of hCRH for the diagnosis of endogenous CS: the end of an era or the beginning of a new journey? *J Endocrinol Invest.* 2023.

37. Reimondo G, Bovio S, Allasino B, De Francia S, Zaggia B, Micossi I, et al. The combined low-dose dexamethasone suppression corticotropin-releasing hormone test as a tool to rule out Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(5):569-76.

38. Tirabassi G, Faloia E, Papa R, Furlani G, Boscaro M, Arnaldi G. Use of the Desmopressin Test in the Differential Diagnosis of Pseudo-Cushing State from

Cushing's Disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010;95(3):1115-22.

39. Amlashi FG, Swearingen B, Faje AT, Nachtigall LB, Miller KK, Klibanski A, et al. Accuracy of Late-Night Salivary Cortisol in Evaluating Postoperative Remission and Recurrence in Cushing's Disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2015;100(10):3770-7.

40. Bou Khalil R, Baudry C, Guignat L, Carrasco C, Guibourdenche J, Gaillard S, et al. Sequential hormonal changes in 21 patients with recurrent Cushing's disease after successful pituitary surgery. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(5):729-37.

41. Newell-Price J, Trainer P, Perry L, Wass J, Grossman A, Besser M. A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43(5):545-50.

42. Sandouk Z, Johnston P, Bunch D, Wang S, Bena J, Hamrahian A, et al. Variability of Late-Night Salivary Cortisol in Cushing Disease: A Prospective Study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2018;103(3):983-90.

43. Putignano P, Toja P, Dubini A, Giraldi FP, Corsello SM, Cavagnini F. Midnight Salivary Cortisol Versus Urinary Free and Midnight Serum Cortisol as Screening Tests for Cushing's Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;88(9):4153-7.

44. Friedman TC, Zuckerbraun E, Lee ML, Kabil MS, Shahinian H. Dynamic pituitary MRI has high sensitivity and specificity for the diagnosis of mild Cushing's syndrome and should be part of the initial workup. *Horm Metab Res*. 2007;39(6):451-6.

45. Cardoso EM, Arregger AL, Monardes G, Contreras LN. An accurate, non-invasive approach to diagnose Cushing's syndrome in at-risk populations. *Steroids*. 2013;78(5):476-82.
46. Carrasco CA, Garcia M, Goycoolea M, Cerda J, Bertherat J, Padilla O, et al. Reproducibility and performance of one or two samples of salivary cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome using an automated immunoassay system. *Endocrine*. 2012;41(3):487-93.
47. Jeyaraman K, Ammini AC, Nandita G, Dwivedi SN. Late-night salivary cortisol in normal subjects and in patients with Cushing's syndrome. *Postgrad Med J*. 2010;86(1017):399-404.
48. Raff H, Raff JL, Findling JW. Late-night salivary cortisol as a screening test for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83(8):2681-6.
49. Papanicolaou DA, Mullen N, Kyrou I, Nieman LK. Nighttime salivary cortisol: a useful test for the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(10):4515-21.
50. Raff H. Cushing's syndrome: diagnosis and surveillance using salivary cortisol. *Pituitary*. 2011;15(1):64-70.
51. Raff H. Update on late-night salivary cortisol for the diagnosis of Cushing's syndrome: methodological considerations. *Endocrine*. 2013;44(2):346-9.
52. Raff H, Phillips JM. Bedtime Salivary Cortisol and Cortisone by LC-MS/MS in Healthy Adult Subjects: Evaluation of Sampling Time. *Journal of the Endocrine Society*. 2019;3(8):1631-40.

53. Putignano P, Bertolini M, Losa M, Cavagnini F. Screening for Cushing's syndrome in obese women with and without polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2003;26(6):539-44.
54. Upton TJ, Zavala E, Methlie P, Kampe O, Tsagarakis S, Oksnes M, et al. High-resolution daily profiles of tissue adrenal steroids by portable automated collection. *Sci Transl Med.* 2023;15(701):eadg8464.
55. Galm BP, Qiao N, Klibanski A, Biller BMK, Tritos NA. Accuracy of Laboratory Tests for the Diagnosis of Cushing Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(6).

CAPÍTULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

El presente trabajo de investigación fue desarrollado por el autor ante la necesidad de esclarecer el desempeño de cuatro pruebas diagnósticas que fueron descritas para enfrentar la difícil encrucijada de diferenciar la elevación del cortisol por una causa tumoral (hipercortisolismo neoplásico o Cushing verdadero) en pacientes con condiciones conocidas de elevar los niveles de cortisol por una activación fisiológica del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, de aquellos pacientes sin causas neoplásicas de hipercortisolismo pero con una de estas últimas condiciones (hipercortisolismo no neoplásico o Pseudo-Cushing). El estudio se planeó en un momento en que la mejor prueba diagnóstica descrita (Dex-CRH) dejó de estar disponible por el desabasto de CRH a nivel mundial. Por este motivo se diseñó la más grande revisión sistemática y metaanálisis hasta la fecha de publicación, en la cual se realizaron simultáneamente cuatro metaanálisis de prueba diagnóstica, con la misma metodología, de tal manera que hiciera posible la comparación indirecta de Dex-CRH contra las tres pruebas diagnósticas que aún están disponibles.

El proyecto se desarrolló en el Centro de Análisis Avanzado de Información Científica de la Subdirección de Investigación de la Universidad Autónoma de Nuevo León y la colaboración internacional del Centro Pituitario de la Universidad de Salud y Ciencia de Oregon (Pituitary Center, Oregon Health & Science University).

Nuestros resultados muestran que el desempeño diagnóstico de la prueba con desmopresina y del cortisol sérico de medianoche son similares al de la prueba con Dex-CRH, volviéndolos alternativas factibles y más económicas para diferenciar el hipercortisolismo neoplásico del no neoplásico. Los resultados se presentaron en el Congreso Internacional de la Pituitary Society (Chicago, 2023), recibiendo el premio al mejor cartel.

Finalmente, el artículo en inglés fue publicado en Junio de 2024 en la revista "Pituitary" con factor de impacto de 3.41 en el año de publicación con la siguiente referencia:

Hinojosa-Amaya JM, González-Colmenero FD, Alvarez-Villalobos NA, Salcido-Montenegro A, Quintanilla-Sánchez C, Moreno-Peña PJ, Manzanares-Gallegos DM, Gutiérrez-Dávila LF, Castillo-Morales PL, García-Campa M, González-González JG, Varlamov E, Rodriguez-Gutiérrez R, Fleseriu M. The conundrum of differentiating Cushing's syndrome from non-neoplastic hypercortisolism: a systematic review and meta-analysis. *Pituitary*. 2024 Aug;27(4):345-359. doi: 10.1007/s11102-024-01408-w. Epub 2024 Jun 18. PMID: 38888685.