

Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem para el análisis clínico de hormonas sexuales y metanefrinas

Liquid Chromatography-tandem
mass spectrometry in clinical analysis
of sex hormones and metanephrines

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



AXENCIA GALEGA
DE COÑECIMENTO
EN SAÚDE

Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem para el análisis clínico de hormonas sexuales y metanefrinas

Liquid Chromatography-tandem mass
spectrometry in clinical analysis
of sex hormones and metanephrines

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
ACIS, Avalia-t

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



PAZ VALIÑAS, LUCINDA

Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem para el análisis clínico de hormonas sexuales y metanefrinas / Lucinda Paz Valiñas, ... [et al.]. — Madrid: Ministerio de Sanidad; Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS, Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; 2026.

1 archivo pdf; — (Informes, estudios e investigación)

NIPO: 133-26-042-0

1. Cromatografía. 2. Espectrometría de masas en tándem 3. Neoplasias de la próstata 4. Hiperandrogenismo 5. Feocromocitoma 5. Metanefrina 6. Hormonas esteroides gonadales I. López-Loureiro, Ignacio II. Pawlowska Pawlowska, Ewa. III. Cantero Muñoz, Paula IV. Casal Acción, Beatriz. V. España. Ministerio de Sanidad. VI. Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS.

El contenido del presente informe es responsabilidad exclusiva de la Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t, sin que la colaboración de los revisores externos presuponga por su parte la completa aceptación de este.

Este documento puede ser reproducido total o parcialmente, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Información dirigida a profesionales sanitarios.

Edición: 2026

Edita: España: Ministerio de Sanidad.

Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS.
Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t.

NIPO: 133-26-042-0

Contacto: Avalia_t.Acis@sergas.es

Maquetación: J. M. Arana / Cem soc. coop. gal.

Este documento ha sido realizado por la Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t, de la Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan Anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 23 de junio de 2023.

Para citar este informe:

Paz Valiñas L, López-Loureiro I, Pawlowska Pawlowska E, Cantero Muñoz P, Casal Acción B. Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem para el análisis clínico de hormonas sexuales y metanefrinas. Madrid: Ministerio de Sanidad. Santiago de Compostela: Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud, ACIS, Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico; Avalia-t; 2026.



Agradecimientos

Avalia-t agradece a Gregori Casals Mercadal (Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Centro de Diagnóstico Biomédico, Hospital Clínic de Barcelona. Universidad de Barcelona) por su colaboración en la revisión externa de este informe y por sus valiosos comentarios. Asimismo, agradece al paciente que ha aportado su valiosa experiencia y perspectiva en una de las condiciones diana de este informe. Finalmente, agradecer también a las sociedades y asociaciones que han colaborado con nosotros en la propuesta de estos revisores: Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEMEDLAB), Foro Español de Pacientes y Asociación de Cáncer de Próstata (ANCAP).

Índice

Lista de abreviaturas	9
Lista de tablas	12
Lista de figuras	13
Resumen	14
Resumo	18
Summary	22
Justificación	26
1. Introducción	27
1.1. Descripción de las condiciones y poblaciones diana	27
1.1.1. Tumores neuroendocrinos o carcinoides benignos o malignos	27
1.1.2. Pacientes pediátricos con síndromes que cursan un hiperandrogenismo	32
1.1.3. Población femenina con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromatasa	35
1.1.4. Población masculina con cáncer de próstata en tratamiento on castración química o de privación de andrógenos	37
1.2. Descripción y características de la cromatografía líquida y de la espectrometría de masas	40
1.2.1. Cromatografía líquida acoplada a tándem masas LC-MS/MS	42
1.2.2. Pruebas actuales para la determinación de hormonas sexuales y metanefrinas en diferentes patologías endocrinas y tumorales en comparación con la LC-MS/MS	43
1.2.3. Regulación: licencias y autorizaciones	50
1.2.4. Nivel de utilización de la tecnología	51
1.2.5. Requerimientos de la técnica de LC-MS/MS	52
1.2.6. Financiación de la tecnología	53
2. Alcance y objetivo	54
2.1. Alcance	54
2.2. Objetivos	54
2.3. Usuarios	55
3. Método	56
3.1. Preguntas de investigación	56
3.2. Estrategia de búsqueda bibliográfica	58
3.3. Proceso de cribado y selección de estudios	59
3.4. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios	59
3.5. Síntesis de la evidencia	60
3.6. Encuesta a centros terciarios y laboratorios del SNS que dispongan de la tecnología LC-MS/MS	61
3.7. Participación de pacientes	61

4. Resultados	62
4.1. Resultados de la búsqueda	62
4.2. Población masculina con cáncer de próstata (CaP) en tratamiento con castración química o de privación de andrógenos (TPA)	63
4.2.1. Características de los estudios incluidos	63
4.2.2. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos	64
4.2.3. Características de los pacientes	66
4.2.4. Resultados utilidad clínica	66
4.2.5. Seguridad de la tecnología	70
4.3. Pacientes pediátricos y adultos con feocromocitomas y/o paragangliomas	70
4.3.1. Características de los estudios incluidos	70
4.3.2. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos	71
4.3.3. Características de los pacientes	72
4.3.4. Resultados utilidad clínica	73
4.3.5. Seguridad de la tecnología	79
4.4. Experiencia y perspectiva del paciente y/o cuidadores	80
4.5. Estudios en marcha	81
5. Consideraciones de implementación	82
5.1. Grado de implementación de la LC-MS/MS en España	82
5.2. Consideraciones de uso de recursos y costes	83
5.2.1. Costes equipos, mantenimiento y otros	83
5.2.2. Rendimiento	84
5.2.3. Personal cualificado y curva de aprendizaje	84
5.3. Empleo de la tecnología LC-MS/MS en la práctica clínica	85
6. Discusión	87
6.1. Discusión de la metodología del informe	87
6.2. Discusión de los estudios incluidos	88
6.3. Discusión de los resultados de validez diagnóstica y/o utilidad clínica	90
6.4. Discusión de los resultados de seguridad	93
6.5. Discusión de los resultados de la encuesta	95
6.6. Discusión de los aspectos económicos y organizativos	95
6.7. Lagunas del conocimiento y necesidades de investigación futuras	95
7. Conclusiones	97
Contribuciones	99
Referencias bibliográficas	100
Anexos	107
Anexo A. Estrategia de búsqueda	107
Anexo B. Tablas de evidencia	112
Anexo C. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos	121
Anexo D. Encuesta grado de implantación de la técnica de LC-MS/MS en el SNS	128
Anexo E. Encuesta sobre la experiencia, perspectiva y expectativas dirigida a pacientes y/o familiares o cuidadores	131
Anexo F. Artículos excluidos	136

Lista de abreviaturas

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

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

CaP: Cáncer de próstata

CNE: Carcinomas neuroendocrinos

CPAF: Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación

CRPC: Cáncer de próstata resistente a castración (del inglés: *Castration Resistant Prostate Cancer*)

DHEA: Dehidroepiandrosterona

E: Especificidad

E2: Estradiol

EIA: Inmunoensayo enzimático

ELISA: Ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (del inglés *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*)

ESMO: Sociedad Europea de Oncología Médica (del inglés: *European Society for Medical Oncology*)

FN: Falsos negativos

FP: Falsos positivos

GPC: Guías de práctica clínica

HNPCm: Cáncer de próstata metastásico sin tratamiento hormonal previo

HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución (del inglés: *High Performance Liquid Chromatography*)

IA: Inhibidores de la aromatasa

IE: Inmunoensayo

IMC: Índice de masa corporal

LC: Cromatografía líquida (del inglés: *Liquid Chromatography*)

LC-MS/MS: Cromatografía líquida acoplada a la detección de espectrometría de masas en tándem

LH: Hormona luteinizante

LHRH: Hormona liberadora de hormona luteinizante

LLOQ: Límite inferior de cuantificación (del inglés: *Lower Limit of Quantitation*)

MN: Metanefrina

MS/MS: Espectrometría por tándem masas (del inglés: *Mass Spectrometry*)

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

NMN: Normetanefrina

NNE: Neoplasias neuroendocrinas

NNE-GEP: Neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas

pMN: Metanefrinas libres plasmáticas

PPGL: Feocromocitoma y paraganglioma (del inglés: *Pheocromocitome and Paragangliome*)

PSA: Antígeno prostático específico

RedETS: Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

RIA: Radioinmunoensayo

ROC: Curva de característica operativa del receptor (del inglés, *Receiver Operating Characteristic*)

S: Sensibilidad

SEEN: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

SEEP: Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SEQCML: Sociedad Española de Medicina de Laboratorio

SLE / SLP: Supervivencia libre de enfermedad o progresión de la enfermedad

SNS: Sistema Nacional de Salud

SOP: Síndrome de ovario poliquístico (del inglés, *Sindrome Ovary Poliquistic*)

TEN-GEP: Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

TL: Testosterona libre

TNE: Tumores neuroendocrinos

TPA: Terapia de privación de andrógenos

TT: Testosterona total

uMN: Metanefrinas fraccionadas urinarias

VPN: Valor predictivo negativo

VPP: Valor predictivo positivo

Lista de tablas

Tabla 1. Clasificación de las NNE	27
Tabla 2. Principales causas de hiperandrogenismo	32
Tabla 3. Estrategias terapéuticas según estado de la enfermedad y en el que se emplea la TPA según la ESMO.	39
Tabla 4. Fortalezas y desventajas de los diferentes métodos para medir TT	45
Tabla 5. Evolución de los métodos de medición del estradiol	46
Tabla 6. Fortalezas y desventajas de los diferentes métodos para medir E2	46
Tabla 7. Precisión diagnóstica de las pruebas bioquímicas en el diagnóstico de P / PGL	47
Tabla 8. Fortalezas y desventajas de las diferentes técnicas para medir metanefrinas	48
Tabla 9. Análisis DAFO para la LC-MS/MS en el diagnóstico clínico	50
PICO 1. Validez diagnóstica LC-MS/MS en hiperandrogenismo	56
PICO 2. Validez diagnóstica LC-MS/MS en cáncer de mama	56
PICO 3. Validez diagnóstica LC-MS/MS en cáncer de próstata	57
PICO 4. Validez diagnóstica LC-MS/MS en feocromocitoma	57
PICO 5. Validez diagnóstica LC-MS/MS en tumores endocrinos.	57
PICO 6. Eficiencia de la LC-MS/MS	58
Tabla 10. Bases de datos bibliográficas de literatura biomédica y de estudios económicos	58
Tabla 11. Estudios incluidos en población masculina con cáncer de próstata y TPA	64
Tabla 12. Medidas de testosterona por IE y LC-MS/MS en los pacientes que progresan y no progresan a CRPC.	67
Tabla 13. Área bajo la curva para la predicción de la progresión a CPRC	67
Tabla 14. Rendimiento de la predicción del CPRC a los 24 meses en función de la concentración óptima del punto de corte de testosterona detectado por IE y LC-MS/MS	67
Tabla 15. Resultados de supervivencia libre de progresión en función de la técnica empleada y los puntos óptimos de testosterona aplicados	69
Tabla 16. Falsos positivos y falsos negativos del rendimiento de la predicción del CPRC a los 24 meses en función de la concentración óptima del punto de corte de testosterona detectado por IE y LC-MS/MS	70
Tabla 17. Estudios incluidos en población pediátrica y adulta con feocromocitomas y/o paragangliomas.	70
Tabla 18. Concentraciones de MN y NMN plasmáticas.	73
Tabla 19. Límites para las metanefrinas libres en plasma	74
Tabla 20. Sensibilidad, especificidad y área bajo la curva ROC en el análisis de las metanefrinas, normetanefrinas y la combinación de ambas en los PPGL.	75
Tabla 21. Metanálisis de la sensibilidad y especificidad clasificados por metabolito y técnica	77
Tabla 22. Resultados FP y FN para las metanefrinas y normetanefrinas plasmáticas y la combinación de ambas en los PPGL.	80
Tabla 23. Determinaciones realizadas con LC MS/MS en comunidades y ciudades autónomas que contestaron la consulta.	82
Tabla 24. <i>Kits</i> de ensayo Ionify®, especificaciones y precios	83

Lista de figuras

Figura 1. Protocolo diagnóstico del hiperandrogenismo adrenal	34
Figura 2. Papel de la terapia endocrina adyuvante en cáncer de mama precoz positivo a receptores hormonales	36
Figura 3. Esquema del sistema de cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas.	42
Figura 4. Esquema de un sistema de espectrometría de masas en tándem	43
Figura 5. Diagrama de flujo de la búsqueda y selección de estudios.	63
Figura 6. Análisis del riesgo de sesgo mediante la herramienta QUADAS-C del estudio de Beck <i>et al.</i> (59)	65
Figura 7. Análisis del riesgo de sesgo de precisión de pronóstico mediante la herramienta QUAPAS	65
Figura 8. Riesgo de sesgo acumulado de los estudios de precisión de pronóstico a CRPC	65
Figura 9. Curva ROC para la predicción de la progresión a CPRC	67
Figura 10. Supervivencia libre de progresión para las concentraciones de testosterona medidos por IE y LC-MS/MS	68
Figura 11. Supervivencia libre de progresión para las concentraciones de testosterona medidos por LC-MS/MS e IE.	69
Figura 12. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos y aplicabilidad. Herramienta QUADAS-C	71
Figura 13. Riesgo de sesgo acumulado de los estudios incluidos que evalúan la precisión diagnóstica y la aplicabilidad. Herramienta QUADAS-C	72
Figura 14. Gráficas <i>forest plot</i> del metaanálisis de la sensibilidad y especificidad para las metanefrinas y la técnica empleada	77
Figura 15. Gráficas <i>forest plot</i> del metaanálisis de la sensibilidad y especificidad para las normetanefrinas y la técnica empleada.	78
Figura 16. Gráficas <i>forest plot</i> del metaanálisis de la sensibilidad y especificidad para las metanefrinas y normetanefrinas combinadas y la técnica empleada	78

Resumen

Introducción

La tecnología de cromatografía líquida acoplada a un detector de espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) une la capacidad de separación de los componentes de una muestra a través de la cromatografía líquida con la elevada capacidad de detección de la espectrometría de masas en tándem. Estas propiedades permiten estudiar compuestos de diferente naturaleza (orgánica, inorgánica y/o biológica) y obtener información cualitativa y cuantitativa de muestras biológicas complejas.

Objetivos

El objetivo principal fue determinar la utilidad diagnóstica y/o clínica de la LC-MS/MS en comparación con las pruebas empleadas actualmente como los inmunoensayos (IE) para el análisis clínico de hormonas sexuales y/o metanefrinas/normetanefrinas (MN/NMN) plasmáticas y/o en orina en: 1) pacientes pediátricos con síndromes que cursan hiperandrogenismo, 2) población femenina con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromatasa (IA), 3) población masculina con cáncer de próstata (CaP) en tratamiento con castración química o de privación de andrógenos (TPA), 4) pacientes adultos con tumores neuroendocrinos o carcinoides benignos o malignos y 5) pacientes pediátricos y adultos con feocromocitoma/paraganglioma (PPGL).

Como objetivos secundarios se pretende analizar el coste-efectividad y el impacto organizativo de la incorporación de esta tecnología, y conocer el grado de implementación de la LC-MS/MS en los diferentes servicios de salud autonómicos para las diferentes patologías endocrinas y tumorales a través de una encuesta a nivel nacional.

Métodos

Búsqueda de la literatura científica: se diseñó una estrategia específica en las principales bases de datos, entre otras: 1) especializadas en revisiones sistemáticas (RS) e informes de evaluación (Cochrane library [Wiley], [RedETS]), 2) generales (Medline [Ovid], Embase [Ovid]), 3) especializadas en estudios económicos (Ebsco Elite, TUFTS Registry). La fecha de la última actualización fue en septiembre de 2025. El proceso de cribado y selección de estudios fue realizado de manera independiente y ciega por dos investigadores/as, utilizando la herramienta Covidence. Se valoró el riesgo de sesgo empleando las herramientas QUADAS-C para la comparación de pruebas diagnósticas y la herramienta QUAPAS para estudios de precisión de pronóstico. La síntesis cuantitativa se realizó a través de un metaanálisis de los datos mediante la herramienta Meta-DiSc 2.0 específica para pruebas diagnósticas.

Grado de implementación de la LC-MS/MS en los diferentes servicios de salud autonómicos: se realizó una encuesta dirigida a los servicios regionales de salud y laboratorios de salud pública del SNS para conocer el uso de esta tecnología en las diferentes patologías endocrino-metabólicas y tumorales, así como los costes y el posible impacto organizativo asociado.

Resultados

Se recuperaron 4.886 referencias bibliográficas, tras eliminar 2.280 duplicados, se cribaron un total 2.206 y se seleccionaron 79 para su lectura a texto completo. Solo 3 estudios cumplieron con los criterios de inclusión/exclusión: 2 estudios centrados en población masculina con CaP con TPA y un estudio en pacientes pediátricos y adultos con PPGL. Posteriormente, a través de la revisión de la bibliografía citada en estos estudios (*citation chaser*) se cribaron 112 estudios y se localizaron 2 estudios relevantes que se sumaron a la evaluación de las MN/NMN para el diagnóstico de pacientes con PPGL.

- **Utilidad clínica**

- **Población masculina con CaP y TPA.** Dos estudios (n = 175) mostraron que la medición de testosterona mediante la LC-MS/MS se asocia a una mayor supervivencia libre de progresión a CRPC a 24 meses, atribuida a su mejor capacidad analítica frente a los IE (p < 0,01) aunque los resultados van a depender de los puntos óptimos de corte empleados en ambas tecnologías. Uno de estos estudios determinó el rendimiento diagnóstico de estas pruebas y reportó una mejor sensibilidad para el punto de corte establecido con la LC-MS/MS vs. IE con un 50 % vs. 17 %, respectivamente, aunque la especificidad fue menor (72 % vs. 100 %) para la exactitud diagnóstica a CRPC a los 24 meses en 108 pacientes.
- **Pacientes pediátricos y adultos con PPGL.** Se metaanalizaron tres estudios que evaluaron el rendimiento diagnóstico de MN y NMN. En 2 estudios (n = 417 con sospecha de PPGL y n = 67 confirmados), las MN mostraron sensibilidad baja con ambas técnicas (57 % para ELISA —ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas— y 53 % para LC-MS/MS), aunque con alta especificidad (97-98 %). En contraste, las NMN presentaron sensibilidades mucho mayores (92 % y 98 %, respectivamente) y especificidades del 91 %, lo que indica que la NMN es un marcador más sensible independientemente del método. El análisis conjunto de MN+NMN (n = 565 pacientes; n = 105 confirmados) mejoró la exactitud diagnóstica global y alcanzó sensibilidades/especificidades de 92 %/96 % para ELISA y 99 %/98 % para LC-MS/MS, lo que sugiere que la combinación de metabolitos optimiza el rendimiento diagnóstico en PPGL.

- **Seguridad**

- **Población masculina con CaP y TPA.** Un estudio comparó las tasas de error diagnóstico entre IE y LC-MS/MS. Los IE no generaron falsos positivos (FP) frente a casi un 30 % con LC-MS/MS. Sin embargo, presentaron una proporción muy superior de falsos negativos (FN) (82,4 % vs. 50 %). Esto implicaría que los IE podrían no determinar correctamente las concentraciones de testosterona en más del 30 % de los pacientes respecto a LC-MS/MS lo que compromete la adecuación del ajuste terapéutico y, potencialmente, su pronóstico.
- **Pacientes pediátricos y adultos con PPGL.** En los tres estudios evaluados la LC-MS/MS mostró tasas muy bajas de FN (0-1,9 %) en el análisis combinado de MN y NMN, mientras que los IE presentaron valores notablemente superiores (5-26 %) dependiendo del estudio y de los puntos de corte utilizados. Las MN fueron el metabolito con peor rendimiento para ambas técnicas, con tasas de

FN elevadas (45-54 % para LC-MS/MS y 39-45 % para ELISA). Respecto a los FP, la LC-MS/MS también mostró mejores resultados, con tasas de hasta 0-5 %, frente a valores de hasta 12,5 % en los IE, en función de los metabolitos evaluados y los umbrales aplicados.

- **Experiencia y perspectiva del paciente**

Fue posible contactar con un participante con CaP tratado con TPA que reflejó una experiencia diagnóstica aceptable, aunque con escasa información sobre las pruebas hormonales empleadas. Asimismo, mostró desconocimiento previo de la tecnología LC-MS/MS, pero valoró positivamente su potencial utilidad por su mayor precisión en la medición de testosterona y su posible impacto en la personalización del tratamiento. Señaló como áreas de mejora la reducción de listas de espera y la necesidad de una mayor difusión de información sobre las nuevas tecnologías diagnósticas.

Discusión

Pese a la exhaustividad y sensibilidad de la búsqueda sistemática de la literatura, no se localizó evidencia en las siguientes condiciones objetivo del informe: 1) pacientes pediátricos con síndromes que cursan un hiperandrogenismo, 2) población femenina con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromatasas y 3) adultos con tumores neuroendocrinos o carcinoides benignos o malignos.

El riesgo de sesgo de los estudios incluidos fue moderado-alto, lo que podría condicionar la solidez de las conclusiones.

CONCLUSIONES

- **Utilidad clínica**

- **Determinación de testosterona en población masculina CaP y TPA.** La evidencia, basada en dos estudios (N = 175) con alto riesgo de sesgo, muestra diferencias en la capacidad diagnóstica para predecir progresión a CRPC a 24 meses según la técnica utilizada. La LC-MS/MS ofrece mayor sensibilidad que el IE, pero menor especificidad, y la supervivencia libre de progresión fue más favorable en pacientes evaluados con LC-MS/MS. Estas diferencias parecen atribuibles al menor límite inferior de cuantificación de la LC-MS/MS. No obstante, la evidencia sigue siendo muy incierta y no permite establecer si LC-MS/MS aporta una utilidad clínica superior sobre los IE en la predicción o estratificación del riesgo de CRPC.
- **Determinación de MN y NMN en pacientes pediátricos y adultos PPGL.** Tres estudios (N = 565) con riesgo de sesgo incierto-elevado muestran que las NMN proporcionan mejor rendimiento diagnóstico que las MN con ambas técnicas. El análisis conjunto de MN + NMN mejora sensibilidad y especificidad independientemente del método, por lo que el empleo de ambos metabolitos parece maximizar la probabilidad del diagnóstico de los PPGL. Los resultados indican que la LC-MS/MS produce poca o ninguna diferencia clínicamente relevante en comparación con EIA/ELISA, con un rendimiento fuertemente condicionado por los puntos óptimos de corte establecidos.

- **Seguridad**

- **Determinación de testosterona en población masculina con CaP y TPA.** Un estudio (N = 108) sugiere que LC-MS/MS genera más FP, pero menos FN que los IE para la predicción de CRPC a los 24 meses. Se estima que los IE podrían no identificar correctamente hasta un 30 % de pacientes debido a limitaciones analíticas. Sin embargo, la limitada evidencia es poco robusta debido al alto riesgo de sesgo.
- **Determinación de MN y NMN en pacientes pediátricos y adultos con PPGL.** Tres estudios (N = 565) con un riesgo de sesgo incierto-elevado, informaron de una mayor tasa de FP al analizar las NMN para ambas técnicas, mientras que la mayor tasa de FN fue observada para las MN (con ambas técnicas). En el análisis combinado de ambos metabolitos los valores más bajos de FN se observaron con la técnica de LC-MS/MS en comparación con los EIA/ELISA.

- **Grado de implementación de la tecnología en España**

Los datos recopilados en la encuesta sobre la implementación de la LC-MS/MS en España son insuficientes para elaborar un panorama fiable a nivel nacional. La tecnología está disponible en algunas comunidades autónomas y se utiliza fundamentalmente en el cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo. También se ha reportado uso en la cuantificación de metanefrinas plasmáticas y en el control terapéutico de determinados fármacos. Su uso en la determinación de hormonas esteroideas sexuales es limitado.

- **Coste-efectividad e impacto organizativo de la incorporación del uso de la LC-MS/MS**

No se localizó información sobre el coste-efectividad de la tecnología en relación con la práctica habitual y los datos recogidos en la encuesta no permitieron realizar ningún análisis de costes ni de impacto organizativo, ya que no proporcionan datos sobre el número de determinaciones realizadas, la infraestructura técnica disponible, el coste asociado ni los recursos humanos implicados.

- **Necesidades de investigación futuras**

La falta de evidencia sobre el rendimiento diagnóstico de la LC-MS/MS en relación con las técnicas habituales en tres de las condiciones objetivo de este informe, como la limitada evidencia en pacientes con CaP y TPA y en pacientes con PPGL, hace necesaria la realización de estudios comparativos y de carácter prospectivo que analicen la utilidad clínica en estas condiciones.

Resumo

Introdución

A tecnoloxía de cromatografía líquida axustada a un detector de espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) une a capacidade de separación dos compoñentes dunha mostra a través da cromatografía líquida coa elevada capacidade de detección da espectrometría de masas en tándem. Estas propiedades permiten estudar compostos de diferente natureza (orgánica, inorgánica e/ou biolóxica) e obter información cualitativa e cuantitativa de mostras biolóxicas complexas.

Obxectivos

O obxectivo principal foi determinar a utilidade diagnóstica e/ou clínica da utilización da LC-MS/MS en comparación coas probas empregadas actualmente como os inmunoensaios (IE) para a análise clínica de hormonas sexuais e/ou metanefrinas/normetanefrinas (MN/NMN) plasmáticas e/ou en ouriños en: 1) pacientes pediátricos con síndrome que cursan hiperandroxenismo, 2) poboación feminina con cancro de mama en tratamento con inhibidores da aromatasas (IA), 3) poboación masculina con cancro de próstata (CaP) en tratamento con castración química ou de privación de andróxenos (TPA), 4) pacientes adultos con tumores neuroendócrinos ou carcinoides benignos ou malignos e 5) pacientes pediátricos e adultos con feocromocitoma/paraganglioma (PPGL).

Como obxectivos secundarios preténdese analizar o custo-efectividade e o impacto organizativo da incorporación desta tecnoloxía e coñecer o grao de aplicación da LC-MS/MS nos diferentes servizos de saúde autonómicos para as diferentes patoloxías endócrinas e tumorais mediante unha enquisa a nivel nacional.

Métodos

Procura da literatura científica: deseñouse unha estratexia específica nas principais bases de datos, entre outras: 1) especializadas en revisións sistemáticas (RS) e informes de avaliación (Cochrane library [Wiley], [RedETS]), 2) xerais (Medline [Ovid], Embase [Ovid]), 3) especializadas en estudos económicos (Ebsco Elite, TUFTS Registry). A data da derradeira actualización foi en setembro de 2025. O proceso de cribado e selección de estudos foi realizado de maneira independente e cega por dous investigadores/as que utilizaron a ferramenta Covidence. Valorouse o risco de nesgo co emprego das ferramentas QUADAS-C para a comparación de probas diagnósticas e a ferramenta QUAPAS para estudos de precisión de pronóstico. A síntese cuantitativa realizouse a través dunha metaanálise dos datos mediante a ferramenta Meta-DiSc 2.0 específica para probas diagnósticas.

Grao de aplicación da LC-MS/MS nos diferentes servizos de saúde autonómicos: realizouse unha enquisa dirixida aos servizos rexionais de saúde e laboratorios de saúde pública do SNS para coñecer o uso desta tecnoloxía nas diferentes patoloxías endocrinometabólicas e tumorais, así como os custos e o posible impacto organizativo asociado.

Resultados

Recuperáronse 4.886 referencias bibliográficas, tras eliminar 2.280 duplicados, cribáronse un total de 2.206 e seleccionáronse 79 para a súa lectura a texto completo. Só 3 estudos cumpriron cos criterios de inclusión/exclusión: 2 estudos centrados en poboación masculina con CaP con TPA, e un estudo en pacientes pediátricos e adultos con PPGL. Posteriormente, a través da revisión da bibliografía citada nestes estudos (*citation chaser*) cribáronse 112 estudos e localizáronse 2 estudos relevantes que se sumaron á avaliación das MN/NMN para o diagnóstico de pacientes con PPGL.

- **Utilidade clínica**

- **Poboación masculina con CaP e TPA.** Dous estudos (n = 175) mostraron que a medición de testosterona mediante a LC-MS/MS asóciase a unha maior supervivencia libre de progresión a CRPC a 24 meses, atribuída á súa mellor capacidade analítica fronte aos IE (p < 0,01) aínda que os resultados van depender dos puntos óptimos de corte empregados en ambas as tecnoloxías. Un destes estudos determinou o rendemento diagnóstico destas probas e reportou unha mellor sensibilidade para o punto de corte establecido coa LC-MS/MS vs. IE cun 50 % vs. 17 %, respectivamente, aínda que a especificidade foi menor (72 % vs. 100 %) para a exactitude diagnóstica a CRPC aos 24 meses en 108 pacientes.
- **Pacientes pediátricos e adultos con PPGL.** Metaanalizáronse tres estudos que avaliaron o rendemento diagnóstico de MN e NMN. En 2 estudos (n = 417 con sospeita de PPGL e n = 67 confirmados), as MN mostraron sensibilidade baixa con ambas as técnicas (57 % para ELISA —ensaio por inmunoadsorción ligado a encimas— e 53 % para LC-MS/MS), aínda que con alta especificidade (97-98 %). En contraste, as NMN presentaron sensibilidades moito maiores (92 % e 98 %, respectivamente) e especificidades do 91 %, o que indica que a NMN é un marcador máis sensible independentemente do método. A análise conxunta de MN + NMN (n = 565 pacientes; n = 105 confirmados) mellorou a exactitude diagnóstica global e alcanzou sensibilidades/especificidades de 92 %/96 % para ELISA e 99 %/98 % para LC-MS/MS, o que suxire que a combinación de metabolitos optimiza o rendemento diagnóstico en PPGL.

- **Seguridade**

- **Poboación masculina con CaP e TPA.** Un estudo comparou as taxas de erro diagnóstico entre IE e LC-MS/MS. Os IE non xeraron falsos positivos (FP), fronte a case un 30 % con LC-MS/MS; con todo, presentaron unha proporción moi superior de falsos negativos (FN) (82,4 % vs. 50 %). Isto implicaría que os IE poderían non determinar correctamente as concentracións de testosterona en máis do 30 % dos pacientes respecto a LC-MS/MS o que compromete a adecuación do axuste terapéutico e, potencialmente, o seu pronóstico.
- **Pacientes pediátricos e adultos con PPGL.** Nos tres estudos avaliados, a LC-MS/MS mostrou taxas moi baixas de FN (0-1,9 %) na análise combinada de MN e NMN, mentres que os IE presentaron valores notablemente superiores (5-26 %), dependendo do estudo e dos puntos de corte utilizados. As MN foron o metabolito con peor rendemento para ambas as técnicas, con taxas de FN

elevadas (45-54 % para LC-MS/MS e 39-45 % para ELISA). Respecto aos FP, a LC-MS/MS tamén mostrou mellores resultados, con taxas de ata 0-5 %, fronte a valores de ata 12,5 % nos IE, en función dos metabolitos avaliados e os limiares aplicados.

- **Experiencia e perspectiva do paciente**

Foi posible contactar cun participante con CaP tratado con TPA que reflectiu unha experiencia diagnóstica aceptable, aínda que con escasa información sobre as probas hormonais empregadas. Así mesmo, mostrou descoñecemento previo da tecnoloxía LC-MS/MS, pero valorou positivamente a súa potencial utilidade pola súa maior precisión na medición de testosterona e o seu posible impacto na personalización do tratamento. Sinalou como áreas de mellora a redución de listas de espera e a necesidade dunha maior difusión de información sobre novas tecnoloxías diagnósticas.

Discusión

A pesar da exhaustividade e sensibilidade da procura sistemática da literatura, non se localizou evidencia nas seguintes condicións obxectivo do informe: 1) pacientes pediátricos con síndrome que cursan un hiperandroxenismo, 2) poboación feminina con cancro de mama en tratamento con inhibidores da aromatasase e 3) adultos con tumores neuroendócrinos ou carcinoides benignos ou malignos.

O risco de nesgo dos estudos incluídos foi moderado-alto, o que podería condicionar a solidez das conclusións.

Conclusións

- **Utilidade clínica**

- **Determinación de testosterona en poboación masculina CaP e TPA.** A evidencia, baseada en dous estudos (N = 175) con alto risco de nesgo, mostra diferenzas na capacidade diagnóstica para predicir progresión a CRPC a 24 meses segundo a técnica utilizada. A LC-MS/MS ofrece maior sensibilidade que o IE, pero menor especificidade, e a supervivencia libre de progresión foi máis favorable en pacientes avaliados con LC-MS/MS. Estas diferenzas parecen atribuíbles ao menor límite inferior de cuantificación da LC-MS/MS. Con todo, a evidencia segue sendo moi incerta e non permite establecer se a LC-MS/MS achega unha utilidade clínica superior sobre os IE na predición ou estratificación do risco de CRPC.
- **Determinación de MN e NMN en pacientes pediátricos e adultos PPGL.** Tres estudos (N = 565) con risco de nesgo incerto elevado mostran que as NMN proporcionan mellor rendemento diagnóstico que as MN con ambas as técnicas. A análise conxunta de MN + NMN mellora a sensibilidade e especificidade, independentemente do método polo que o emprego de ambos os dous metabolitos parece maximizar a probabilidade do diagnóstico dos PPGL. Os resultados indican que a LC-MS/MS produce pouca ou ningunha diferenza clinicamente relevante en comparación con EIA/ELISA, cun rendemento fortemente condicionado polos puntos óptimos de corte establecidos.

- **Seguridade**

- **Determinación de testosterona en poboación masculina con CaP e TPA.** Un estudo (N = 108) suxire que LC-MS/MS xera máis FP pero menos FN que os IE para a predición de CRPC aos 24 meses. Estímase que os IE poderían non identificar correctamente ata un 30 % de pacientes debido a limitacións analíticas. Con todo, a limitada evidencia é pouco robusta debido ao alto risco de nesgo.
- **Determinación de MN e NMN en pacientes pediátricos e adultos con PPGL.** Tres estudos (N = 565) cun risco de nesgo incerto elevado, informaron dunha maior taxa de FP ao analizar as NMN para ambas as dúas técnicas, mentres que a maior taxa de FN foi observada para as MN (con ambas as dúas técnicas). Na análise combinada de ambos os dous metabolitos, os valores máis baixos de FN observáronse coa técnica de LC-MS/MS en comparación cos EIA/ELISA.

- **Grao de aplicación da tecnoloxía en España**

Os datos recompilados na enquisa sobre a aplicación da LC-MS/MS en España son insuficientes para elaborar un panorama fiable a nivel nacional. A tecnoloxía está dispoñible nalgunhas comunidades autónomas e utilízase fundamentalmente no cribado neonatal de erros conxénitos do metabolismo. Tamén se reportou uso na cuantificación de metanefrinas plasmáticas e no control terapéutico de determinados fármacos. O seu uso na determinación de hormonas esteroides sexuais é limitado.

- **Custo-efectividade e impacto organizativo da incorporación do uso da LC-MS/MS**

Non se localizou información sobre o custo-efectividade da tecnoloxía en relación coa práctica habitual e os datos recolleitos na enquisa non permitiron realizar ningunha análise de custos nin de impacto organizativo xa que non proporcionan datos sobre o número de determinacións realizadas, a infraestrutura técnica dispoñible, o custo asociado nin os recursos humanos implicados.

- **Necesidades de investigación futuras**

A falta de evidencia sobre o rendemento diagnóstico a LC-MS/MS en relación coas técnicas habituais en tres das condicións obxectivo deste informe, como a limitada evidencia en pacientes con CaP e TPA e en pacientes con PPGL, fai necesaria a realización de estudos comparativos e de carácter prospectivo que analicen a utilidade clínica nestas condicións.

Summary

Introduction

Liquid chromatography technology connected to a tandem mass spectrometry detector (LC-MS/MS) combines the capacity of separation of the components of a sample by liquid chromatography with the high detection capacity of tandem mass spectrometry. These properties make it possible to study compounds of different nature (organic, inorganic and/or biological) and obtain qualitative and quantitative information from complex biological samples.

Objectives

The primary objective was to determine the diagnostic and/or clinical utility of the use of LC-MS/MS compared with the tests currently used, such as immunoassays (IAs) for the clinical analysis of sex hormones and/or metanephrines/normetanephrines (MNs/NMNs) in plasma and/or urine in: 1) paediatric patients with syndromes that cause hyperandrogenism, 2) patients with breast cancer on treatment with aromatase inhibitors, 3) patients with prostate cancer (PCa) on chemical castration or androgen deprivation therapy (ADT), 4) adult patients with benign or malignant neuroendocrine or carcinoid tumours, and 5) paediatric and adult patients with pheochromocytoma/paraganglioma (PPGL).

As secondary objectives, the intention is to analyse the cost-effectiveness and organisational impact of the incorporation of this technology and know the degree of implementation of LC-MS/MS in the different health services of the autonomous communities for the various endocrine and tumour diseases through a nation-wide survey.

Methods

Scientific literature search: A specific strategy was designed to search the main databases, including the following, among others: 1) databases specialised in systematic reviews (SRs) and assessment reports (Cochrane Library [Wiley], RedETS), 2) general databases (Medline [Ovid], Embase [Ovid]), and 3) databases specialised in economic studies (Elite [EBSCO], Tufts Registry). The date of the last update was in September 2025. The study screening and selection process was carried out in an independent, blind manner by two researchers, using the Covidence tool. The risk of bias was assessed using the QUADAS-C tools for comparison of diagnostic tests and the QUAPAS tool for prognostic accuracy studies. The quantitative synthesis was carried out through a meta-analysis of the data using the Meta-DiSc 2.0 tool, specific for diagnostic tests.

Implementation of LC-MS/MS in the different health services of the autonomous communities: A survey aimed at the regional health services and public health laboratories of the Spanish National Health System (Sistema Nacional de Salud, SNS) was conducted in order to know more about the use of this technology for the different endocrine and metabolic and tumour diseases, as well as its costs and the possible organisational impact associated with it.

Results

A total of 4,886 bibliographic references were retrieved. After removing 2,280 duplicates, a total of 2,206 were screened and 79 were selected for full-text reading. Only three studies

met the inclusion/exclusion criteria: two studies focused on patients with PCa on ADT and one study in paediatric and adult patients with PPGL. Subsequently, through a review of the literature cited in these studies (Citation Chaser), 112 studies were screened, and two relevant studies were located which were added to the assessment of MNs/NMNs for the diagnosis of patients with PPGL.

- **Clinical utility**

- **Patients with PCa on ADT.** Two studies (n = 175) showed that testosterone measurement using LC-MS/MS is associated with longer progression-free survival to castration-resistant prostate cancer (CRPC) at 24 months, attributed to its superior analytical capacity compared to IAs (p < 0.01), although the results will depend on the optimal cut-off points used in both technologies. One of these studies determined the diagnostic performance of these tests, reporting better sensitivity for the cut-off point established with LC-MS/MS vs IE, with 50% vs. 17%, respectively, although its specificity was lower (72 % vs. 100 %) for diagnostic accuracy for CRPC at 24 months in 108 patients.
- **Paediatric and adult patients with PPGL.** Three studies evaluating the diagnostic performance of MN and NMN were meta-analysed. In two studies (n = 417 with suspected PPGL and n = 67 confirmed), MN showed low sensitivity with both techniques (57 % for ELISA - enzyme-linked immunosorbent assay - and 53 % for LC-MS/MS), although with high specificity (97-98 %). However, NMNs had much higher sensitivities (92 % and 98%, respectively) and specificities of 91 %, indicating that NMN is a more sensitive marker regardless of the method. The combined analysis of MN+NMN (n = 565 patients; n = 105 confirmed) improved overall diagnostic accuracy, achieving sensitivities/specificities of 92 %/96 % for ELISA and 99 %/98 % for LC-MS/MS, suggesting that the combination of metabolites optimises diagnostic performance in PPGL

- **Safety**

- **Patients with PCa on ADT.** One study compared diagnostic error rates between IAs and LC-MS/MS. IAs did not generate false positives (FP), compared to almost 30 % with LC-MS/MS; however, they presented a much higher proportion of false negatives (FN) (82.4 % vs. 50 %). This would imply that IAs may not correctly determine testosterone concentrations in more than 30% of patients compared to LC-MS/MS, compromising the adequacy of therapeutic adjustment and, potentially, their prognosis.
- **Paediatric and adult patients with PPGL.** All three studies showed that LC-MS/MS has lower FN rates in the combined testing of MNs and NMNs (0 %-1.9 %). By contrast, IAs showed high FN values, ranging between 5 % and 26% depending on the study and the cut-off points used. MNs were the worst performing metabolite for both techniques, with high FN rates (45-54 % for LC-MS/MS and 39-45 % for ELISA). Regarding FPs, LC-MS/MS also showed better results, with rates between 0-5 %, compared to values of up to 12.5 % in IAs, depending on the metabolites evaluated and the thresholds applied.

- **Patient experience and perspective.**

It was possible to contact one participant with CaP treated with TPA who reported an acceptable diagnostic experience, although with scarce information on the hormone tests employed. The participant showed prior lack of knowledge of the LC-MS/MS technology but appreciated its potential utility for its higher precision in testosterone measurement and its possible impact on the personalisation of treatment. As areas for improvement, he pointed out a reduction in waiting lists and the need for greater dissemination of information on new diagnostic technologies.

Discussion

Despite the thoroughness and sensitivity of the systematic literature search, no evidence was found for the following conditions targeted by the report: 1) Paediatric patients with syndromes involving hyperandrogenism, 2) Female population with breast cancer undergoing treatment with aromatase inhibitors, and 3) Adults with benign or malignant neuroendocrine tumours or carcinoids.

The risk of bias in the included studies was moderate to high, which could affect the robustness of the conclusions.

Conclusions

- **Clinical utility**
 - **Testosterone measurement in patients population with PCa on ADT.** The evidence, based on two studies (N = 175) with a high risk of bias, shows differences in diagnostic ability to predict progression to CRPC at 24 months depending on the technique used. LC-MS/MS offers greater sensitivity than IAs, but lower specificity, and progression-free survival was more favourable in patients evaluated with LC-MS/MS. These differences appear to be attributable to the lower lower limit of quantification of LC-MS/MS. However, the evidence remains highly uncertain and does not allow us to establish whether LC-MS/MS provides superior clinical utility over IAs in predicting or stratifying the risk of CRPC.
 - **MN and NMN measurement in paediatric and adult patients with PPGL.** Three studies (N = 565) with unclear-high risk of bias show that NMNs provide better diagnostic performance than MNs with both techniques. The combined analysis of MN + NMN improves sensitivity and specificity, regardless of the method, so the use of both metabolites appears to maximise the probability of diagnosing PPGL. The results indicate that LC-MS/MS produces little or no clinically relevant difference compared to IAs/ELISA, with performance strongly conditioned by the optimum cut-off points established.

Safety

- **Testosterone measurement in patients with PCa on ADT.** One study (N = 108) suggests that LC-MS/MS generates more FP but fewer FN than IAs for predicting CRPC at 24 months. It is estimated that IAs may fail to correctly identify up to 30 % of patients due to analytical limitations. However, the limited evidence is not very robust due to the high risk of bias.

- **MN and NMN measurement in paediatric and adult patients with PPGL.** Three studies ($N = 565$), with an uncertain to high risk of bias, reported a higher FP rate for both techniques when testing NMNs, while the highest FN rate was seen for MNs (with both techniques). In the combined testing of both metabolites, the lowest FN values were seen with the LC-MS/MS technique compared with EIA/ELISA.

- **Degree of implementation of the technology in Spain**

The data collected in the survey on the implementation of LC-MS/MS in Spain are insufficient to generate a reliable landscape at national level. The technology is available in some autonomous communities and apply it mainly in the neonatal screening of inborn errors of metabolism, quantification of plasma metanephrines and therapeutic control of certain drugs, and its use in the measurement of steroid sex hormones is limited.

- **Cost-effectiveness and organisational impact of the incorporation of the use of LC-MS/MS**

No information was located on the cost-effectiveness of the technology relative to standard practice, and the data gathered in the survey did not make it possible to conduct any cost or organisational impact analysis, as they do not provide data on the number of measurements performed, the available technical infrastructure, the associated costs or the human resources involved.

- **Future research requirements**

The lack of evidence on the diagnostic performance of LC-MS/MS relative to standard techniques in three of the conditions targeted in this report, as well as the limited evidence in patients with PCa on ADT and patients with PPGL, makes it necessary to conduct comparative and prospective studies that analyse its diagnostic precision and/or clinical utility in the management of these conditions.

Justificación

La tecnología de cromatografía líquida acoplada a un detector de espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) une la capacidad de separación de los componentes de una muestra a través de la cromatografía líquida con la elevada capacidad de detección de la espectrometría de masas en tándem. Estas propiedades permiten estudiar compuestos de diferente naturaleza (orgánica, inorgánica y/o biológica) y obtener información cualitativa y cuantitativa de muestras biológicas complejas.

La LC-MS/MS parece presentar ventajas significativas en la sensibilidad y la especificidad respecto a los análisis tradicionales a través de inmunoensayos (IE), inmunoensayos ligados a enzimas (EIA, ELISA) u otras pruebas habituales en determinados análisis clínicos y toxicológicos. Entre estas pruebas analíticas se incluyen la detección de hormonas sexuales y metanefrinas (MN). Los IE podrían presentar ciertas desventajas en cuanto a la medición de hormonas sexuales, como una baja sensibilidad y especificidad, lo que podría limitar su uso cuando las concentraciones de hormonas son muy bajas. Este sería el caso de ciertas patologías o condiciones como los síndromes que cursan con hiperandrogenismo, en mujeres con cáncer mama y en tratamiento con inhibidores de la aromatasa, o en hombres en tratamiento con castración química o de privación de andrógenos. En el caso de la detección de MN, para el diagnóstico de tumores neuroendocrinos como los paragangliomas y feocromocitomas, la utilidad diagnóstica de la LC-MS/MS parece ser una alternativa superior a los actuales métodos de cromatografía líquida de alta resolución con detección electroquímica (HPLC-EDC) u otros métodos colorimétricos. Otras ventajas de la LC-MS/MS es su posibilidad de medir de forma simultánea varios componentes, así como su rápida ejecución.

Entre las desventajas de la tecnología se mencionan la falta de tests o pruebas validadas por centros acreditados u organismos oficiales, que implica que los laboratorios deban preparar sus propios ensayos para algunas de las pruebas *in vitro* (pruebas *in house*). Otras limitaciones que pueden impedir la generalización de esta tecnología serían su elevado coste inicial y la complejidad de su uso, que debe ser realizado por personal técnico altamente cualificado.

Los objetivos principales de este informe son: 1) determinar la utilidad diagnóstica y/o clínica y reportar el coste-efectividad y el impacto organizativo de la utilización de la LC-MS/MS en el análisis de hormonas sexuales y MN en diferentes patologías endocrinas y tumorales en comparación con las pruebas empleadas actualmente, 2) analizar el coste-efectividad y el impacto organizativo de la incorporación del uso de la LC-MS/MS y 3) conocer el grado de implementación de la LC-MS/MS en los diferentes servicios de salud autonómicos para las diferentes patologías endocrinas y tumorales a través de una encuesta a nivel nacional.

Este informe surge a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF) en el proceso de identificar y priorizar las necesidades de evaluación que se lleva a cabo para conformar el Plan de Trabajo Anual 2023 de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (SNS), RedETS.

1. Introducción

1.1. Descripción de las condiciones y poblaciones diana

Este informe evalúa el empleo de la tecnología de cromatografía líquida acoplada a la detección de espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) para el análisis clínico de hormonas sexuales y metanefrinas/normetanefrinas (MN/NMN) en las siguientes condiciones y poblaciones en las que su correcta aproximación clínica depende en gran medida de la disponibilidad de resultados analíticos que por sus características requieren métodos sensibles, específicos y precisos en un amplio rango de concentraciones.

1.1.1. Tumores neuroendocrinos o carcinoides benignos o malignos

Las neoplasias neuroendocrinas (NNE) son un grupo heterogéneo de neoplasias que presentan una diferenciación principalmente neuroendocrina. Las células que conforman estas neoplasias tienen un origen epitelial, presentan crecimiento lento y liberan hormonas a la sangre como reacción a una señal del sistema nervioso. Durante la etapa embrionaria, las células epiteliales se distribuyen por todo el organismo. Por lo tanto, estas neoplasias pueden desarrollarse en cualquier zona (1-4).

El desarrollo ubicuo de estas neoplasias ha provocado que se les apliquen diferentes nombres en función del órgano en el que aparecen, lo que da lugar a una terminología muy diversa. A grandes rasgos se pueden dividir en dos tipos, epitelial y neural. Dentro del tipo epitelial, el término carcinoide y carcinoma de células pequeñas/grandes se aplica a NNE indolentes y agresivas respectivamente. Con el objetivo de estandarizar la nomenclatura y reducir la complejidad de la clasificación, la OMS ha desarrollado un sistema de definición basado en el grado de diferenciación y la capacidad de proliferación (tabla 3). En esta clasificación los tumores neuroendocrinos (TNE) engloban neoplasias neuroendocrinas bien definidas en las que sus células mantienen la morfología y características moleculares de células neuroendocrinas normales. Por su parte, los carcinomas neuroendocrinos (CNE) hacen referencia a neoplasias epiteliales mal diferenciadas que presentan células atípicas y con un perfil genético y molecular alterado que aún presenta marcadores neuroendocrinos (5).

Tabla 1. Clasificación de las NNE

Definición	NNE bien diferenciadas	NNE mal diferenciadas
Según el tipo de tumor	TNE	CNE
Según el subtipo de tumor	Variable dependiendo del lugar	CNE de células grandes/pequeñas
Según el grado de tumor	G1, G2, G3	Alto grado

Abreviaturas: CNE: carcinomas neuroendocrinos; NNE: neoplasias neuroendocrinas; TNE: tumores neuroendocrinos.
Fuente: adaptado de Rindi *et al.* (5)

La mayor parte de las neoplasias (dos tercios aproximadamente) tienen un origen gastrointestinal o pancreático y se denominan tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TEN-GEP) o neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas (NNE-GEP) (1-4). Otras NNE relevantes son los TNE pulmonares, los TNE de origen desconocido, el feocromocitoma, el paraganglioma, el carcinoma medular de tiroides y el carcinoma de células de Merkel (6). Aproximadamente un tercio de los TNE producen la

liberación de un exceso de hormonas que genera un síndrome clínico, en estos casos se los conoce como tumores funcionales, en caso contrario se denominan no funcionales (3).

- **Diagnóstico**

Entre las pruebas diagnósticas destacan las pruebas de imagen como la gammagrafía de receptores de somatostatina, que permite observar la expresión de estos receptores y el PET-FDG, que determina la actividad tumoral a través del consumo de glucosa (2, 6). Así mismo, la tomografía computarizada (TC) es referencia para tumores que afectan la zona pulmonar y bronquial donde PET-FDG presenta elevados falsos negativos (7, 8). La TC también es de gran relevancia en el análisis del abdomen y la zona pélvica, en casos de gammagrafía negativa y en el seguimiento de la enfermedad metastásica. Por su parte, la resonancia magnética nuclear (RMN) también tiene utilidad en la detección de metástasis hepáticas. Además de las diferentes pruebas realizadas para la detección/diagnóstico, la biopsia del tumor y su estudio anatomopatológico son indispensables para su correcta clasificación. En esta línea, técnicas como la colonoscopia y la broncoscopia son relevantes para las neoplasias localizadas en el aparato respiratorio o digestivo porque permiten la observación y la toma de muestra para biopsia (2, 4, 6, 8).

La baja frecuencia de las NNE y la ausencia de factores de riesgo para su desarrollo hace que no existan programas de prevención o herramientas para favorecer su diagnóstico precoz. Esto, sumado a los síntomas inespecíficos y el crecimiento lento que presentan, provoca que su diagnóstico sea difícil de realizar (6). Si estos tumores son funcionales, su carácter neuroendocrino permite observar cambios en las concentraciones hormonales en sangre o de sus productos de desecho en orina. El análisis de marcadores hormonales específicos puede ayudar a diferenciar entre los diferentes subtipos (2, 3, 6, 9).

En este sentido, el análisis de las MN es crucial en el diagnóstico de tumores neuroendocrinos, feocromocitomas y/o carcinoides benignos y malignos; estos tumores se caracterizan por una producción excesiva de catecolaminas (10-12).

- **Tratamiento**

El tratamiento dependerá de la ubicación y características del tumor (2). Existen varias alternativas como cirugía, quimioterapia, terapia dirigida con fármacos, etc. (2). Según las GPC la cirugía es la estrategia terapéutica de referencia para neoplasias localizadas, tanto para las NNE-GEP como para las presentes en bronquios/pulmón o timo. La aproximación terapéutica puede ser únicamente cirugía o su uso combinado con quimioterapia y radioterapia (3, 4, 7, 8). Algunos autores proponen una aproximación quirúrgica después de un tratamiento neoadyuvante, pero la evidencia a favor de esta aproximación es limitada (4). Si la cirugía no es una opción, pero la neoplasia está localizada, se recomienda el uso de terapias localizadas y quimioterapia. En el caso de metástasis, el tratamiento de referencia es la quimioterapia y puede considerarse la aplicación de radioterapia en zonas determinadas (4).

1.1.1.1. Feocromocitomas y/o paragangliomas

Los feocromocitomas y paragangliomas (PPGL: del inglés *Pheochromocytomas and Sympathetic Paragangliomas*), son tumores neuroendocrinos poco frecuentes que surgen de las células cromafines de la médula suprarrenal o los asociados a los ganglios neurales simpáticos/parasimpáticos, respectivamente. Entre el 80-85 % son feocromocitomas que

surgen de la médula suprarrenal y entre el 15-20 % son paragangliomas simpáticos que nacen de los ganglios simpáticos en el tórax, el abdomen y la pelvis (12). Estos tumores se caracterizan por una producción excesiva de catecolaminas. Son una de las pocas causas curables de hipertensión, pero también pueden imitar muchas otras enfermedades y pasar desapercibidas durante periodos prolongados de tiempo (13). Los PPGL pueden presentar manifestaciones cardiovasculares potencialmente mortales, como crisis hipertensiva, infarto de miocardio, bradicardias y taquicardias, miocardiopatía de Takotsubo e insuficiencia cardíaca aguda. En raras ocasiones, los pacientes con PPGL presentan presión arterial baja o incluso con *shock* circulatorio que ocasionalmente puede preceder a una crisis multisistémica. Por lo tanto, los PPGL deben considerarse en pacientes con eventos cardiovasculares que no pueden explicarse por otros mecanismos (12).

Una revisión sistemática del año 2022 determinó la incidencia anual de PPGL y su cambio a lo largo de 70 años encontrando una incidencia de PPGL que osciló entre 0,04 y 0,95 casos por 100.000/año. Esta incidencia aumentó con el tiempo, de aproximadamente 0,2/100.000 individuos en estudios realizados antes del año 2000, a aproximadamente 0,6/100.000 en estudios realizados después de 2010. Los autores indicaron que esto podría ser debido a los diferentes métodos de diagnóstico que cambiaron a lo largo del periodo de estudio, con más pacientes diagnosticados a partir de hallazgos incidentales en las imágenes y menos en la autopsia o en los síntomas (14).

Uno de los estudios más recientes realizado en los Países Bajos demostró una tasa de incidencia estandarizada por edad de 0,46 (IC95 %: 0,39-0,53) y 0,11 (IC95 %: 0,09-0,13) por 100.000 caso/año para el feocromocitoma y el paraganglioma simpático, respectivamente. Este estudio señaló que la incidencia casi se duplicó entre 1995 y 2015, probablemente debido a una mayor tasa de detección, en parte atribuible a un mayor uso y mejora de las modalidades de imagen (15).

- **Diagnóstico**

El diagnóstico de PPGL incluye la sospecha clínica, la detección hormonal bioquímica del exceso de secreción de catecolaminas, los estudios de imágenes para la localización y estadificación del tumor, el cribado genético y, si se confirma una mutación genética de la línea germinal, los procedimientos diagnósticos adicionales para las características genéticas sindrómicas, según corresponda. Los PPGL diagnosticados como masas incidentales en los estudios de imagen requieren el mismo abordaje (16).

El diagnóstico bioquímico se confirma típicamente con la determinación de catecolaminas y metanefrinas (MN) plasmáticas y urinarias, como las normetanefrinas (NMN), y la 3-metoxitiramina 3(-MT). Los intervalos de referencia (posición supina; niños) y las condiciones preanalíticas estándar (posición supina para la determinación del plasma, interferencias en la dieta y la medicación para las pruebas de orina) deben seguirse cuidadosamente. Las pruebas bioquímicas para PPGL deben realizarse antes de los estudios de imagen. Antes de la determinación de 24 horas de metabolitos de CMN en orina y plasma, se recomienda una dieta de 3 días sin cafeína, té negro, nicotina, alcohol, plátanos, queso, almendras, frutos secos, chocolate, huevos o vainilla. Algunos fármacos, como los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO), la efedrina, la cocaína, los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la recaptación de serotonina, la morfina, la amoxicilina, la levodopa, la sulfasalazina, el paracetamol, la metildopa y la buspirona también pueden causar resultados falsos positivos y deben evitarse si es posible (16).

Aunque no existe un consenso sobre qué prueba es más precisa, los laboratorios parecen declinar por la LC-M/MS porque solventa los problemas que presentan algunas técnicas como los análisis fluorimétricos, como son los falsos positivos causados por fármacos y el uso de contrastes radiológicos (17). Una revisión sistemática del año 2017 sobre la precisión de los métodos para la determinación de metanefrinas libres de plasma (pMN) y fraccionadas en orina (uMN) en el diagnóstico del PPGL mediante métodos de IE o HPLC con detección colométrica/electroquímica (AC/EC) o MS/MS indicó que las pruebas actuales para el diagnóstico bioquímico muestran una excelente precisión diagnóstica y que las condiciones de muestreo en decúbito supino y la medición de pMN mediante HPLC con detección de AC/EC o MS/MS proporcionan la máxima precisión en todas las tasas de prevalencia (13). Otras publicaciones también apuntan a la LC-MS/MS como el método de elección debido a su óptima precisión analítica, rentabilidad y mínima interferencia analítica con los fármacos, como la Declaración de Posicionamiento y Consenso del Grupo de Trabajo sobre Hipertensión Endocrina de la Sociedad Europea de Hipertensión del año 2020 (12) que actualiza la GCP publicada por esta sociedad en el año 2014 (11).

Tras la evidencia bioquímica de un PPGL, se recomienda que se inicien los estudios de imagen para localizar el PPGL y se sugiere la tomografía computarizada (TC) en lugar de la resonancia magnética (RM) como la modalidad de imagen de primera elección debido a su excelente resolución espacial para tórax, abdomen y pelvis (11).

Ver apartado 1.2.2. de este informe sobre las pruebas de referencia actuales en diferentes patologías endocrinas y tumorales en comparación con la LC-MS/MS, en donde se abordan de forma específica las ventajas y desventajas de los métodos comúnmente utilizados para medir las metanefrinas y/o normetanefrinas.

- **Tratamiento**

La estrategia terapéutica para los PPGL debe ser analizada por un equipo multidisciplinar experto en función de las características del paciente (edad, estado funcional, comorbilidades) y las características del tumor (localización del tumor primario, diseminación local y distante, perfil de secreción de hormonas, tasa de crecimiento tumoral, imágenes funcionales y perfil genético). La resección quirúrgica es el pilar del tratamiento para la mayoría de los PPGL localizados, con un bloqueo perioperatorio adecuado de las catecolaminas y la monitorización cardiovascular en los feocromocitomas y paragangliomas funcionales. El momento adecuado para la cirugía y el abordaje quirúrgico óptimo siguen siendo objeto de debate. La enfermedad avanzada e irreseccable no es curable y los objetivos del tratamiento son retrasar la progresión del tumor y mantener la calidad de vida.

El tratamiento médico de los PPGL secretores es obligatorio para prevenir eventos potencialmente mortales. La GPC para el diagnóstico, asesoramiento genético y tratamiento de los PPGL, elaborada por expertos de las sociedades científicas nacionales de las diferentes disciplinas implicadas, como la Sociedades Españolas de Endocrinología y Nutrición (SEEN), Oncología Médica (SEOM), Radiología Médica (SERAM), Medicina Nuclear e Imagen Molecular (SEMNUM), Otorrinolaringología (SEORL), Anatomía Patológica (SEAP), Oncología Radioterápica (SEOR) y Cirugía (AEC) y genetistas del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) señala que las opciones terapéuticas incluyen estrategias de observación y espera para tumores indolentes, terapia radiometabólica, radioterapia, quimioterapia, terapia dirigida (es decir, inhibidores antiangiogénicos de la tirosina quinasa) y terapia con radionúclidos con receptores de péptidos para el resto de tumores (16).

Las GPC basadas en la evidencia realizadas por la Sociedad de Endocrinología de EE. UU. (revisada por la Sociedad Europea de Endocrinología y la Asociación Americana de Química Clínica) y la Sociedad Europea de hipertensión (11, 12) determinaron las siguientes recomendaciones para el manejo del PPGL:

- **Manejo médico perioperatorio:** se recomienda que todos los pacientes con PPGL hormonalmente funcionales se sometan a un bloqueo preoperatorio para prevenir complicaciones cardiovasculares perioperatorias (1|⊕⊕○○). Se sugieren los bloqueadores de los receptores α-adrenérgicos como primera opción (2|⊕⊕○○).
- **El tratamiento prequirúrgico** con bloqueadores de los receptores β-adrenérgicos es necesario para las presentaciones de taquicardia, que puede ser el resultado directo de la hipersecreción de catecolaminas por el PPGL o presentarse como taquicardia refleja después del inicio de bloqueadores de los receptores α-adrenérgicos. Es de suma importancia que el tratamiento con bloqueadores de los receptores β-adrenérgicos solo se inicie en un paciente que ya esté recibiendo un bloqueador de los receptores α-adrenérgicos (12).

Se recomienda tratamiento médico preoperatorio durante 7 a 14 días para normalizar la presión arterial y la frecuencia cardíaca e incluir una dieta alta en sodio y la ingesta de líquidos para revertir la contracción del volumen sanguíneo inducida por catecolaminas antes de la operación con el fin de prevenir la hipotensión grave después de la extirpación del tumor (1|⊕⊕○○) (11).

- **Tratamiento quirúrgico:** se recomienda la adrenalectomía mínimamente invasiva (p. ej.: laparoscópica) para la mayoría de los feocromocitomas suprarrenales (1|⊕⊕○○) y la resección abierta de los feocromocitomas grandes (> 6 cm) o invasivos para garantizar la resección completa del tumor, prevenir la ruptura del tumor y evitar la recidiva local (1|⊕○○○) (11).

Se sugiere la adrenalectomía parcial para pacientes seleccionados, como aquellos con feocromocitoma hereditario, con tumores pequeños que ya se han sometido a una adrenalectomía completa contralateral para preservar la corteza suprarrenal y prevenir el hipocortisolismo permanente (2|⊕○○○) (11).

- **Seguimiento posquirúrgico:** se recomienda monitorizar la presión arterial, la frecuencia cardíaca y las concentraciones de glucosa en sangre con ajuste de las terapias asociadas en el postoperatorio inmediato (1|⊕⊕○○) (11).

Se sugiere medir las concentraciones de metanefrinas en plasma u orina en el seguimiento para diagnosticar la enfermedad persistente. Se recomiendan pruebas bioquímicas anuales de por vida para evaluar la enfermedad recurrente o metastásica (2|⊕⊕○○) (11).

La resección quirúrgica de un PPGL no garantiza la curación. Puede haber tejido tumoral residual, otro PPGL o metástasis a distancia. Incluso cuando la cirugía resulta en una resección completa, sigue habiendo riesgo de recidiva local, recidiva metastásica o un nuevo PPGL. Por lo tanto, el seguimiento postquirúrgico y la vigilancia continua son esenciales (12).

El método GRADE formula las siguientes recomendaciones con los siguientes criterios: recomendaciones fuertes utilizan la frase “Se recomienda” y el número 1, y las recomendaciones débiles utilizan la frase “Se sugiere” y el número 2. Los círculos llenos de cruz indican la calidad de la evidencia, de modo que ⊕○○○ denota evidencia de muy baja calidad; ⊕⊕○○, baja calidad; ⊕⊕⊕○, calidad moderada; y ⊕⊕⊕⊕, de alta calidad. Una publicación posterior de esta sociedad científica actualiza la información en un documento de posicionamiento publicado por la misma sociedad científica en el año 2020 (12).

1.1.2. Pacientes pediátricos con síndromes que cursan un hiperandrogenismo

El hiperandrogenismo se define como el síndrome clínico resultante de un exceso de andrógenos circulantes (CIE-10: E28.1), bien por un exceso en su producción como por un aumento en la sensibilidad de sus receptores a los mismos. Puede ser de origen ovárico, suprarrenal o exógeno (tabla 1). La pubarquia o adrenarquia precoz es la causa más frecuente de hiperandrogenismo de inicio prepuberal. Se define como la aparición de vello pubiano antes de los 8 años en la niña y antes de los 9 años en el niño; con cierta frecuencia se acompaña de un aumento del olor corporal de tipo adulto o de vello axilar, sin detectarse otros signos de pubertad ni virilización. Suele acompañarse del aumento precoz de la secreción de andrógenos suprarrenales (adrenarquia precoz) y es 10 veces más frecuente en niñas que en niños. Los trastornos hiperandrogénicos en niños y mujeres adultas, la adrenarquia prematura y el síndrome de ovario poliquístico (SOP) se reconocieron en 1935-1952, pero la comprensión de su patogenia data de mediados de la década de 1960. En ese momento se introdujeron las mediciones de las hormonas en la sangre y estas fueron seguidas por un ritmo acelerado de avances en genética y bioquímica molecular que permitieron una comprensión cada vez más sofisticada de la endocrinología de estos trastornos (18).

Tabla 2. Principales causas de hiperandrogenismo

Causas suprarrenales	Primarias	Adrenarquia prematura
		Tumores adrenales: adenomas, carcinomas
		Hiperplasia adrenal bilateral macronodular
	Secundarias	Hiperplasia adrenal congénita
		Déficit de 21-alfa hidroxilasa
		Déficit de 11-beta hidroxilasa
		Déficit de 3-beta hidroxisteroide deshidrogenasa
		Síndrome de Cushing ACTH dependientes
		Síndrome de resistencia primaria a glucocorticoides
Causas ováricas	Síndrome de ovario poliquístico (SOP)	
	Tumores ováricos: luteomas, quistes tecaluteínicos, tumores de Krukenberg, tumores secretores de andrógenos, hipertecosis ovárica	

Fuente: Fernández-Rodríguez *et al.*, 2016 (19).

Los principales andrógenos suprarrenales son la dehidroepiandrosterona (DHEA) y la DHEA sulfato (DHEA-s), que se sintetizan a nivel suprarrenal en más de un 90 % y en testículos y ovarios en menos del 10 %. Su secreción está regulada por la hormona

adrenocorticotropa (ACTH). La actividad androgénica de la DHEA y DHEA-s es baja, pero estas son convertidas en las glándulas adrenales y en los tejidos periféricos a androstendiona y testosterona, que son las responsables de las manifestaciones clínicas. Las causas adrenales incluyen principalmente la adrenarquia precoz, los déficits enzimáticos de la esteroidogénesis adrenal y los tumores o masas adrenales virilizantes. Dentro de las causas ováricas, la más frecuente (más del 95 % de los casos) es el SOP. Clínicamente se define por la presencia de hiperandrogenismo clínico y/o bioquímico, disfunción ovulatoria (oligomenorrea con anovulación crónica) y morfología ovárica de poliquistosis (19).

- **Diagnóstico**

Los criterios del *National Institute of Health* para el diagnóstico del hiperandrogenismo en adolescentes incluyen la presencia de hiperandrogenismo e irregularidades menstruales, después de descartar otras entidades (fundamentalmente el déficit de 21-hidroxilasa) (20). El primer paso en la evaluación de un cuadro clínico compatible consiste en la demostración de concentraciones elevadas de andrógenos (figura 1). Se recomienda realizar una determinación de andrógenos (en concreto medir la concentración de testosterona total a primera hora de la mañana) a aquellas mujeres en edad fértil que presenten hirsutismo moderado o severo o, aun siendo leve, se acompañe de disfunción reproductiva, irregularidad menstrual, obesidad central, acantosis *nigricans*, la evolución sea rápida o exista clitoromegalia. En el caso de que exista la sospecha de que la hiperandrogenización se deba a una forma no clásica de una hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) se ha de determinar la concentración plasmática de 17 OH-progesterona a primera hora de la mañana (21). Se deben realizar determinaciones basales de DHEA-s, testosterona, SHBG (proteína transportadora de esteroides sexuales) y androstendiona. El siguiente paso consiste en diferenciar el hiperandrogenismo de causa suprarrenal de otras causas como ovárico, iatrógeno o idiopático. Concentraciones elevadas de DHEA y DHEA-s orientan a un origen suprarrenal del hiperandrogenismo, mientras que las concentraciones elevadas de testosterona y/o androstendiona pueden detectarse tanto en hiperandrogenismos de causa ovárica como adrenal.

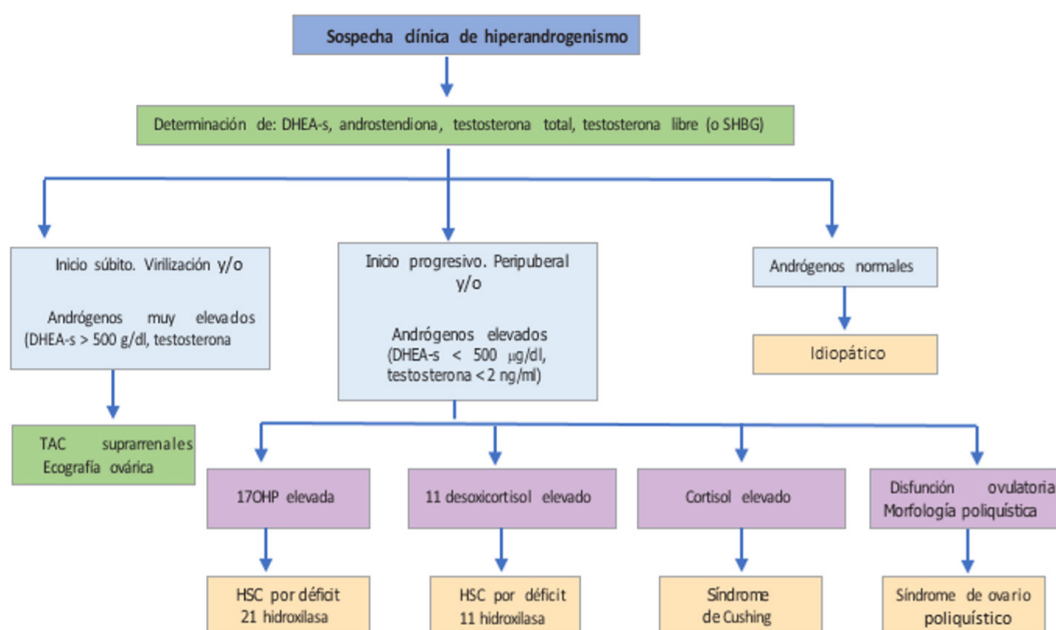
La historia clínica y la exploración física son fundamentales en la orientación al diagnóstico. Cuadros de hiperandrogenismo en pacientes con obesidad, alteraciones menstruales (oligomenorrea o amenorrea, anovulación crónica) y resistencia a la insulina orientan a un SOP, que es la causa más frecuente de hiperandrogenismo de origen ovárico (19).

La medición de las concentraciones totales de hormonas sexuales, como la testosterona, es el enfoque de primera línea para evaluar el exceso de andrógenos en las mujeres. Los principales retos en la medición de la testosterona se relacionan con su baja concentración y con la similitud estructural entre los andrógenos circulantes y la testosterona, lo que requiere técnicas precisas con alta especificidad y sensibilidad. Al igual que en las mujeres, la determinación de testosterona en niños debe llevarse a cabo únicamente con ensayos de alta sensibilidad y siguiendo las pautas normativas apropiadas.

Se recomienda el uso de métodos fiables de medición de esteroides, sin embargo, esto no siempre es factible en la práctica clínica debido a su inaccesibilidad y alto coste. Entre las pruebas analíticas más empleadas están los IE, que utilizan un anticuerpo monoclonal antitestosterona específico. No obstante, su sensibilidad y precisión pueden no ser del todo óptimas en población femenina. El uso de la LC-MS/MS es, según algunos estudios, el método más preciso para la medición de esteroides, lo que permite la medición simultánea de varios andrógenos y puede mejorar el diagnóstico (22). Este método se emplea

comúnmente para medir la testosterona y proporciona una precisión óptima con un límite bajo de detección. Esta misma recomendación es compartida por la guía de práctica clínica (GPC) de la Red Internacional de SOP del año 2023, que recomienda el uso la LC-MS/MS en lugar de IE directos (p. ej., radiométricos y enzimáticos) para evaluar la testosterona total o libre, bajo el argumento de que tienen una exactitud limitada y poca sensibilidad y precisión para diagnosticar el hiperandrogenismo (23). Ambas técnicas deben abordarse sistemáticamente y los laboratorios que empleen estas técnicas deben operar dentro de un marco de calidad y participar activamente en procesos externos de control de calidad y normalización con el fin de garantizar una interpretación adecuada independientemente del laboratorio en particular (24).

Figura 1. Protocolo diagnóstico del hiperandrogenismo adrenal



Fuente: Fernández-Rodríguez *et al.*, 2016 (19).

En el apartado 1.2.2. de este informe sobre las pruebas de referencia actuales en diferentes patologías endocrinas y tumorales en comparación con la LC-MS/MS se desarrolla y se abordan de forma específica las ventajas y desventajas de los métodos comúnmente utilizados para la medición de las hormonas sexuales.

- **Manejo terapéutico**

El manejo terapéutico de un síndrome clínico como el hiperandrogenismo es complejo y va a depender de la causa del hiperandrogenismo. De forma muy breve, en el caso de tumores secretores de andrógenos, ováricos o suprarrenales, el tratamiento de elección es quirúrgico para conseguir la extirpación completa del tumor. En el caso de la hiperplasia adrenal congénita de inicio tardío, el tratamiento son los glucocorticoides de acción intermedia o prolongada en dosis baja y única nocturna. Con ellos se pretende frenar la secreción de ACTH y así corregir la acumulación de hormonas esteroideas anteriores al paso enzimático bloqueado que, de otro modo, se derivarían a la producción de andrógenos. No obstante, en casos leves y sin deseo de gestación podrían utilizarse los anticonceptivos orales combinados (19).

1.1.3. Población femenina con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromatasa

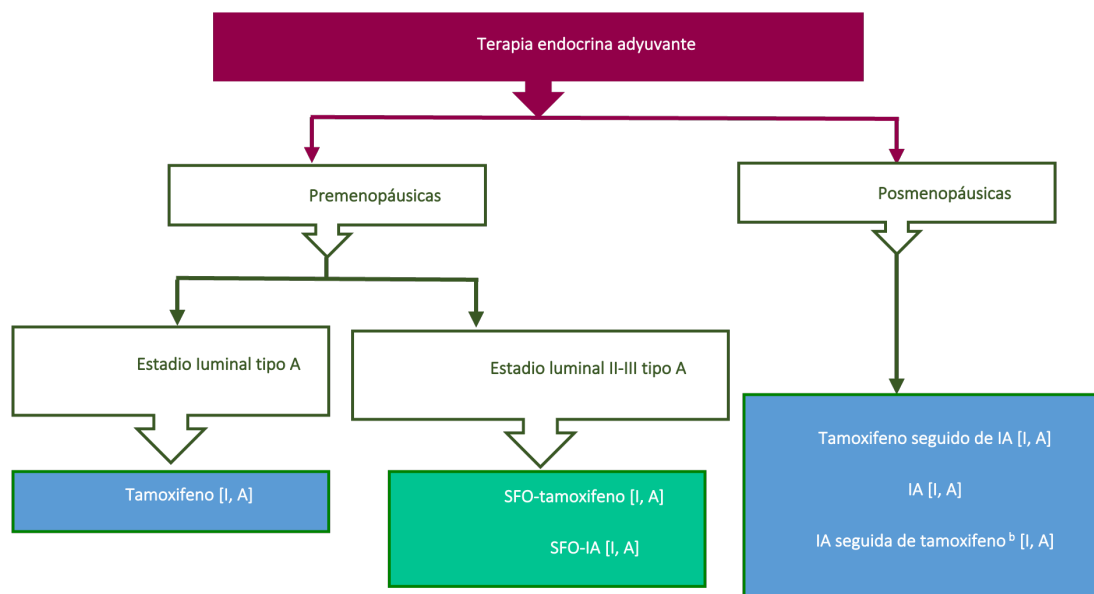
La incidencia estimada del cáncer de mama (CIE-10: C50: neoplasias malignas de mama) se situó en torno a 2,3 millones de nuevos casos en el año 2020 que contribuye a casi el 12 % de todos los nuevos casos de cáncer, con 685.000 muertes en el mismo año a nivel global. La detección del cáncer de mama ha aumentado debido a las mejoras en las técnicas de detección y la tasa de mortalidad ha disminuido en los últimos años en las poblaciones occidentales, especialmente en los grupos de edad más jóvenes. No obstante, el cáncer de mama sigue siendo la principal causa de muerte relacionada con el cáncer en las mujeres de todo el mundo (25).

- **Terapia endocrina neoadyuvante**

La mayor parte de las mujeres con cáncer de mama presentan una edad superior a 50 años y aproximadamente el 80 % de los casos son positivos para receptores hormonales (estrógenos y progesterona). Debido a que el estrógeno estimula el crecimiento del cáncer de mama sensible (o dependiente) a las hormonas, disminuir la concentración de estrógenos puede ayudar a desacelerar el crecimiento del cáncer y/o ayudar a evitar que reaparezca (26). Las células tienen proteínas llamadas receptores hormonales que se activan cuando las hormonas se unen a estos. La terapia adyuvante bloquea la función de los receptores, principalmente los estrogénicos, reduce el riesgo de recurrencia y mejora la supervivencia entre las mujeres con este tipo de tumores. (27). El tamoxifeno ha sido empleado como tratamiento estándar adyuvante para las pacientes con cáncer de mama con respuesta positiva a hormonas. No obstante, su uso ha sido reemplazado en mujeres posmenopáusicas por los inhibidores de la aromatasa (IA) de tercera generación (28). Los IA son medicamentos que reducen la síntesis de estrógenos mediante la inhibición de la enzima aromatasa, responsable de convertir los andrógenos periféricos en estrógenos. No bloquean la producción ovárica de los estrógenos, por lo que su uso se centra principalmente en mujeres posmenopáusicas o en aquellas cuyo tratamiento incluye supresión de la función ovárica para reducir las concentraciones de estrógenos (29). (American Cancer Society: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/tratamiento/terapia-hormonal-para-el-cancer-de-seno.html>).

Según la GPC de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) del año 2023 (25), el tratamiento sistémico debe basarse en las opciones de tratamiento postoperatorio guiado por la respuesta patológica y el beneficio de su uso, así como en el riesgo de recaída de la paciente y la sensibilidad prevista a los tipos de tratamiento. La decisión final también debe valorar las toxicidades a corto y largo plazo, así como la edad biológica de la paciente, su estado de salud general, comorbilidades y preferencias. La terapia neoadyuvante debe comenzar tan pronto como se completen el diagnóstico y la estadificación (idealmente dentro de las semanas 2-4), ya que la eficacia disminuye cuando se administra 12 semanas después de la cirugía. Siempre que esté indicado el tratamiento quimioterápico adyuvante sistémico, también se puede considerar el uso neoadyuvante del mismo régimen. La terapia endocrina debe usarse en todas las pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales (RH) positivo, a menos que esté contraindicado (25). En la figura 2 se muestra el algoritmo de la terapia adyuvante endocrina.

Figura 2. Papel de la terapia endocrina adyuvante en cáncer de mama precoz positivo a receptores hormonales



Fuente: GPC ESMO, 2023 (25).

Púrpura: categorías generales o estratificación; verde: combinación de tratamientos u otros tratamientos sistémicos; blanco: otros aspectos del manejo; azul: terapia sistémica anticáncer.

Abreviaturas: IA: inhibidor de la aromatasa; SFO: supresión de la función ovárica; b: el tamoxifeno puede administrarse en tumores de bajo riesgo o si los IA no son tolerados.

- **Criterios de calidad de la evidencia.** I) Evidencia de al menos un ensayo controlado y aleatorizado (ECA) de buena calidad metodológica (bajo riesgo de sesgo) o evidencia de ECA sin heterogeneidad.
- **Fuerza de la recomendación.** A) Evidencia sólida de eficacia y beneficio clínico sustancial. Recomendación de uso. Siempre debe ofrecerse.

La guía de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), indicó que, para mujeres premenopáusicas en el momento del diagnóstico, se sugiere el tamoxifeno durante 5 años, con o sin supresión ovárica, o un inhibidor de la aromatasa durante 5 años combinado con supresión ovárica o ablación. En relación al uso de los IA señaló que, aunque la mayoría de estas pacientes están en condiciones posmenopáusicas, este enfoque podría considerarse en mujeres premenopáusicas no adecuadas para la quimioterapia (26).

- **Determinación adecuada de estrógenos en mujeres con cáncer de mama tratadas con IA**

La determinación del estradiol sérico en mujeres con cáncer de mama tratadas con IA debe realizarse utilizando métodos de alta sensibilidad y especificidad. El documento de posicionamiento de la SEQCML/SEEN/SEEP indica que la LC-MS/MS debería ser la técnica de elección, tanto en la evaluación inicial como a lo largo del tratamiento, ya que los IE disponibles actualmente no tienen una sensibilidad adecuada en estos escenarios, ni se les ha otorgado la certificación HoSt (30).

Ver apartado 1.2.2. de este informe sobre las pruebas de referencia actuales en diferentes patologías endocrinas y tumorales en comparación con la LC-MS/MS, en donde

se abordan de forma específica las ventajas y desventajas de los métodos comúnmente utilizados para medir las hormonas sexuales.

1.1.4. Población masculina con cáncer de próstata en tratamiento con castración química o de privación de andrógenos

El cáncer de próstata (CIE-10 C61: neoplasia maligna de la próstata) es un problema de salud importante en los países occidentales, ya que representa el cáncer más frecuente y la quinta causa de muerte relacionada con el cáncer entre los hombres. Según GLOBOCAN, en el mundo se diagnosticaron 1,3 millones de nuevos casos de cáncer de próstata y causaron 359.000 muertes en 2018 (3,8 % de la mortalidad por cáncer). En España, la incidencia en 2020 fue de 35.126 nuevos casos con una mortalidad estimada en 2018 de 5.841 casos (31). Datos del año 2023 y de forma similar al año 2022 lo reportan como el cáncer más frecuente diagnosticado en hombres en nuestro país, con 29.002 casos, seguido del cáncer de colon y recto (N = 26.357), pulmón (N = 22.266) y vejiga urinaria (N = 17.731) (32).

• **Terapia y privación de andrógenos (TPA)**

Diferentes GPC, nacionales e internacionales, como SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica), NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), ESMO (*European Society of Medical for Medical Oncology*) o NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) abordan el uso de la TPA (32-34).

La más reciente es la GPC del NCCN del 2023 (33), cuyas recomendaciones están basadas en la categoría 2A (bajo nivel de evidencia científica, con consenso uniforme de que la intervención es apropiada). En relación con la TPA con intensificación del tratamiento lo recomienda para:

- Pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración.
- Pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRC), la TPA se continúa con o sin la adición de terapias hormonales secundarias en función del tiempo de duplicación del antígeno prostático específico.
- En el CPRC metastásico (CPRCm), la TPA se continúa con la adición secuencial de terapias hormonales secundarias, quimioterapias, inmunoterapias, radiofármacos y/o terapias dirigidas.

En España, la GPC de la SEOM 2020 señala que la TPA es obligatoria en el tratamiento de primera línea para el cáncer de próstata metastásico sin tratamiento hormonal previo (HNPCm) y, en relación con la TPA, realiza las siguientes recomendaciones (31):

- Ofrecer inmediatamente TPA en pacientes metastásicos sintomáticos para paliar los síntomas y prolongar la supervivencia (calidad de la evidencia: I, fuerza de la recomendación: A).
- Considerar la TPA en pacientes asintomáticos seleccionados y bien informados para minimizar los efectos adversos a largo plazo (calidad de la evidencia: II, fuerza de la recomendación: A).

- La combinación de LHRH con antiandrógenos de primera generación durante más de un mes para evitar el brote de andrógenos no ofrece beneficio clínico (calidad de la evidencia: I, fuerza de la recomendación: D).

- **Criterios de calidad de la evidencia:** I) Evidencia de al menos un ECA. II) Evidencia de al menos un ensayo clínico bien diseñado sin aleatorización, de estudios analíticos de cohortes o de casos y controles (preferiblemente de más de un centro) o de múltiples series temporales o resultados importantes de experimentos no controlados.
- **Fuerza de la recomendación:** A) Evidencia sólida de eficacia y beneficio clínico sustancial. Recomendación de uso. Siempre debe ofrecerse. D) Pruebas moderadas de falta de eficacia o de resultados adversos respaldan una recomendación en contra del uso. Por lo general, no debe ofrecerse.

A nivel europeo, la GPC de la ESMO del año 2020, sobre el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer de próstata (34), señala que no existe consenso sobre el manejo óptimo de la enfermedad localizada. Los pacientes deben ser informados de los beneficios y perjuicios de las diferentes opciones. Dada la variedad de opciones de tratamiento y sus efectos secundarios, se debe ofrecer a los pacientes la oportunidad de consultar tanto con un urólogo como con un oncólogo radioterápico. Se debe informar de que el tratamiento del cáncer de próstata puede causar disfunción sexual, infertilidad, problemas intestinales y urinarios. Sus recomendaciones con relación al uso de TPA son:

- La espera vigilante con TPA tardía para la progresión sintomática es una opción para los hombres que no son adecuados para el tratamiento radical o no están dispuestos a someterse a él (calidad de la evidencia: I, fuerza de la recomendación: A).
- La TPA primaria sola no se recomienda como tratamiento inicial estándar para la enfermedad no metastásica (calidad de la evidencia: I, fuerza de la recomendación: D).
- La RT de haz externo más TPA se recomienda para hombres con cáncer de próstata de alto riesgo o localmente avanzado (calidad de la evidencia: I, fuerza de la recomendación: B).
- Los hombres que reciben RT radical para la enfermedad de riesgo intermedio deben recibir una TPA de ciclo corto de 4 a 6 meses (calidad de la evidencia: I, fuerza de la recomendación: A).
- Los hombres que reciben RT radical para la enfermedad de alto riesgo deben tener una TPA de larga evolución (18-36 meses) (calidad de la evidencia: I, fuerza de la recomendación: A).

- **Cáncer de próstata metastásico sin tratamiento hormonal**

- La TPA se recomienda como tratamiento de primera línea de la HNPCm en combinación con abiraterona/prednisona (calidad de la evidencia: I, fuerza de la recomendación: A).

- La TPA sola se recomienda como tratamiento sistémico de primera línea de HNPCm en hombres que no son aptos para abiraterona, apalutamida, enzalutamida y docetaxel (calidad de la evidencia: III, fuerza de la recomendación: A).
- En el caso de los hombres que comienzan con la TPA, se recomienda el tratamiento para prevenir la pérdida de tejido óseo inducido por el tratamiento (sin clasificación de la evidencia).

- **Criterios de calidad de la evidencia:** I) Evidencia de al menos un ECA de buena calidad metodológica (bajo potencial de sesgo) o metaanálisis de ensayos aleatorizados bien realizados sin heterogeneidad. III) Estudios de cohortes prospectivos.
- **Fuerza de la recomendación:** A) Evidencia sólida de eficacia con un beneficio clínico sustancial, muy recomendado.

Tabla 3. Estrategias terapéuticas según estado de la enfermedad y en el que se emplea la TPA según la ESMO

Enfermedad localizada avanzada	-	TPA neoadyuvante + RT radical + TPA adyuvante docetaxel neoadyuvante Prostatectomía radical + linfadenectomía pélvica
Cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración	Elevado riesgo	TPA + apalutamida TPA + darolutamida TPA + enzalutamida
Enfermedad metastásica	Sin hormonas (<i>hormone-naïve</i>)	TPA + abiraterona TPA + docetaxel TPA + enzalutamida TPA + apalutamida Radioterapia para volumen bajo TPA sola para pacientes frágiles que no pueden tolerar los anteriores tratamientos

Fuente: modificado de Parker *et al.* (GPC ESMO) (34).

• Diagnóstico

El documento de posicionamiento de la SEQCML/SEEN/SEEP, de recomendaciones para la medición de esteroides sexuales en la práctica clínica, reporta que, en hombres con cáncer de próstata que se someten a TPA y presentan concentraciones muy bajas de testosterona, las mediciones de hormonas sexuales podrían ser útiles para evaluar esta terapia en objetivos como los huesos, el corazón y el estado metabólico (30). Según este documento, la determinación de la testosterona sérica en pacientes con tumores hormonodependientes debería realizarse mediante métodos basados en espectrometría de masas con una alta especificidad y sensibilidad analítica. De lo contrario, se recomienda considerar el uso de IE con un buen rendimiento analítico en comparación con un método basado en espectrometría de masas de referencia, como el evaluado por el programa HoSt según este documento de posicionamiento (30).

Puesto que la mayor parte de los laboratorios clínicos utilizan métodos de IE para medir las concentraciones séricas de testosterona, algunos estudios proponen el uso de IE como primera medición de las concentraciones de testosterona en pacientes con cáncer de próstata y TPA. Si esas concentraciones son > 0,7M, deberían confirmarse las

concentraciones a través de tándem masas, ya que por encima de ese punto de corte existirían modificaciones significativas en su ciclo de tratamiento en función de su concentración de PSA y del estado metastásico (35).

Ver apartado 1.2.2. de este informe sobre las pruebas de referencia actuales en diferentes patologías endocrinas y tumorales en comparación con la LC-MS/MS, en el que se abordan de forma específica las ventajas y desventajas de los métodos comúnmente utilizados para medir hormonas sexuales.

1.2. Descripción y características de la cromatografía líquida y de la espectrometría de masas

La cromatografía y la MS/MS son dos técnicas que de forma conjunta permiten el análisis de compuestos de naturaleza muy diversa, con gran sensibilidad y especificidad. La cromatografía es un método físico de separación, en el cual los componentes a separar (analitos de una muestra) se distribuyen entre dos fases, una estacionaria (FE) que se mantiene fija y en donde se realiza el proceso fisicoquímico de separación y otra móvil (FM) que se mueve en una dirección determinada a través de la FE y que puede ser:

- Líquido: cromatografía líquida (LC).
- Gas: cromatografía de gases (GC).
- Fluido supercrítico: cromatografía supercrítica (SC).

La muestra que hay que analizar se diluye en la FM y se hace pasar a través de una columna en la que se localiza la FE a elevada presión. Este proceso se denomina elución. Debido a la diferente afinidad de cada uno de los analitos orgánicos o inorgánicos de la muestra por la FE, quedarán más o menos retenidos y saldrán de la columna a distintos tiempos. El tiempo de retención (tR) es el tiempo que tarda un analito en eluir de la columna. Según las diferentes condiciones cromatográficas, cada analito va a presentar un tiempo de retención característico, que permite diferenciarlo del resto de los componentes de la mezcla (36).

La cromatografía líquida de alta resolución o eficacia (HPLC, sigla en inglés de *High-Performance Liquid Chromatography*) permite separar los componentes de una muestra en función de su distribución entre la FM líquida y la FE. Una vez separados los diferentes componentes y en función de sus propiedades físico-químicas, estos pueden ser identificados o cuantificados si se emplea alguno de los sistemas de detección existentes (36). Se caracteriza por la utilización de elevadas presiones generadas por una bomba para impulsar la FM hacia una columna que contiene la FE, lo que mejora la resolución de los picos de los analitos que se pretenden analizar y aumenta la velocidad del proceso. Las muestras pueden ser inyectadas en el flujo de la FM de forma manual o mediante dispositivos que lo realizan de manera automatizada. Al pasar la columna, los componentes van a separarse y llegan al detector que junto a un integrador transforma la señal en un cromatograma en el que se observan y se miden los picos de los diferentes compuestos analizados.

Existen diferentes tipos de cromatografía y su elección depende de las características fisicoquímicas (masa molar y polaridad) de los componentes que se quieren separar de la mezcla:

- **Cromatografía de reparto o partición.** La separación se basa en la solubilidad y afinidad de los componentes de una muestra entre la FM y la FE. Se clasifican en función de la polaridad de estas en fase normal (FE polar y FM apolar) y fase reversa (FE apolar y FM polar).

Algunos de los analitos analizados con este tipo de cromatografía serían, por ejemplo:

- Fármacos: antibióticos, antifúngicos, antiepilépticos, inmunosupresores, sedantes.
 - Hormonas: esteroides, hormonas sexuales, catecolaminas, metanefrinas.
 - Vitaminas: A, D, B1, B6.
- **Cromatografía de intercambio iónico.** La separación se basa en la afinidad por el intercambio de iones de los componentes de una muestra, por ejemplo:
 - Fracciones de hemoglobinas: HbA1c, HbA2, HbF.
 - Aminoácidos.
 - **Cromatografía de exclusión molecular.** La separación se basa en las diferencias de peso molecular de los componentes de la muestra.

Existen diferentes tipos de detectores que van a depender de las características de los analitos objetivo de la medición, entre ellos se encuentra el espectrómetro de masas:

- **Absorbancia UV-VIS.** Empleado en aquellas sustancias que absorben en las longitudes de onda del ultravioleta-visible. Por ejemplo: hemoglobinas, vitamina C, A y E.
- **Fluorescencia.** Para sustancias que emiten fluorescencia como la vitamina B6, B2, B1, etc.
- **Electroquímico.** En sustancias en las que se pueden dar procesos oxidación-reducción, como las catecolaminas, metanefrinas, purinas y pirimidinas.
- **Espectrómetro de masas.** Identifica las sustancias en función de su relación masa/carga. Se puede detectar cualquier sustancia de la que se conozca su estructura química. Es capaz de diferenciar sustancias químicamente muy parecidas que otros detectores no serían capaces de diferenciar como: fármacos, hormonas y vitaminas.

La espectrometría de masas, por tanto, es un método analítico que permite estudiar compuestos de diferente naturaleza (orgánica, inorgánica, biológica) y obtener información cualitativa y cuantitativa. Permite separar, aislar e identificar de manera inequívoca los componentes de una muestra mediante dos propiedades intrínsecas específicas: la masa (m) y la carga (z).

Sus cualidades principales son:

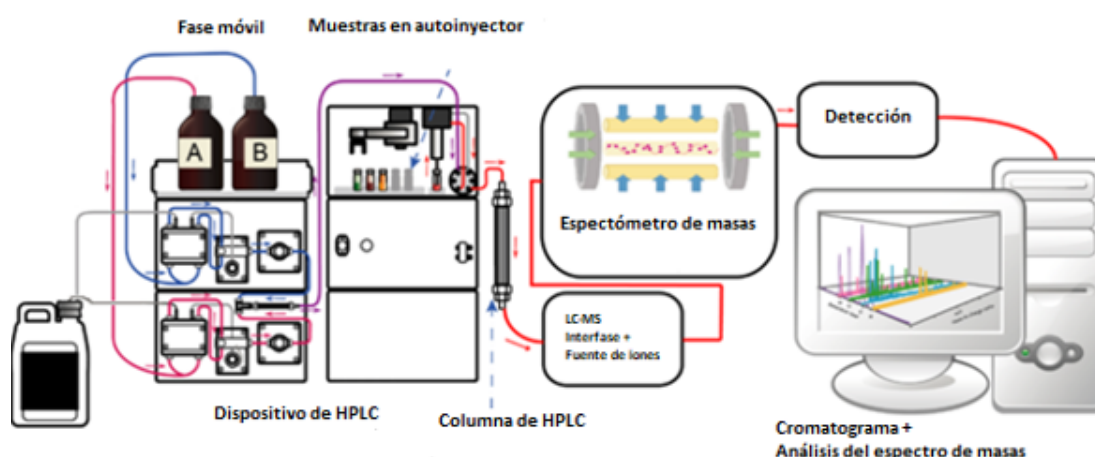
- Elevada sensibilidad y especificidad analítica.
- Amplio intervalo de aplicabilidad: puede medir cualquier sustancia de la que se conozca su estructura química.
- Posibilidad de obtener información cualitativa y cuantitativa.

1.2.1. Cromatografía líquida acoplada a tándem masas LC-MS/MS

Cuando se acopla la HPLC a la espectrometría de masas se obtiene una técnica analítica que combina el poder de separación de la HPLC con la gran selectividad, sensibilidad y precisión en la determinación de la masa molecular de la espectrometría de masas, proporcionando información cualitativa y cuantitativa.

Los componentes de la muestra separados en el sistema de HPLC pasan al espectrómetro de masas a través de una interfaz donde son ionizados. Los equipos de LC-MS pueden tener dos tipos distintos de interfases que se incluyen dentro de la denominada ionización a presión atmosférica (API), denominadas *electrospray* (ESI) e ionización química a presión atmosférica (APCI), ambas son compatibles con la mayoría de los solventes volátiles utilizados como fase móvil en HPLC. Los iones generados en la interfase son acelerados hacia un analizador y separados en función de su relación masa/carga (m/z) mediante la aplicación de campos eléctricos, magnéticos o simplemente determinando el tiempo de llegada a un detector. Los iones que llegan al detector producen una señal eléctrica que es procesada, ampliada y enviada a un ordenador y almacenados mediante un *software*. El registro obtenido se denomina espectro de masas y representa las abundancias iónicas obtenidas en función de la relación m/z de los iones detectados y en el que cada sustancia tiene su espectro característico (figura 3) (37-39).

Figura 3. Esquema del sistema de cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas



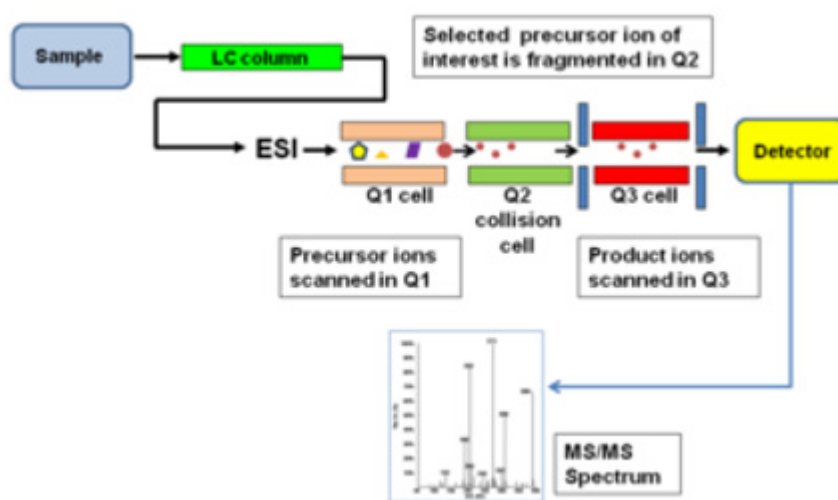
Fuente: traducido de *Liquid Chromatography Mass Spectrometer.png* [actualizado 12 agosto de 2018, consultado 16 julio de 2025]. Disponible en: https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/7/70/Liquid_Chromatography_Mass_Spectrometer.png. Bajo licencia de dominio público CC-zero.

La espectrometría de masas en tándem incorpora dos analizadores de masas (de ahí el término MS/MS) separados por una celda de colisión, en la que los iones seleccionados se fragmentan mediante colisiones con un gas inerte. Esta fragmentación genera espectros de fragmentos que proporcionan información estructural, lo que permite identificar y

cuantificar los analitos de forma específica. El análisis mediante MS/MS sigue las mismas etapas básicas que la espectrometría de masas convencional: introducción de la muestra, ionización y primer analizador de masas, seguido de la celda de colisión y un segundo analizador de masas antes del detector, lo que permite un análisis más selectivo y sensible de los compuestos de interés (40).

Como se muestra en la figura 4 la muestra se inyecta en el MS/MS. En el MS-1 los iones se separan en función de su relación m/z ; los iones seleccionados entran en la celda de colisión (MS-2 con flujo de gas inerte para la colisión) donde se produce la fragmentación de los iones seleccionados; MS-3 separa los iones fragmentados y los presenta al detector. El análisis de datos implica la identificación y cuantificación de los iones (40).

Figura 4. Esquema de un sistema de espectrometría de masas en tándem



Fuente: LC-MS/MS using a linear ion-trap instrument [Actualizado 27 enero de 2009, citado 16 julio de 2025]. Disponible en: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Tandem_ms.png bajo licencia CC-BY SA 3.0.

1.2.2. Pruebas actuales para la determinación de hormonas sexuales y metanefrinas en diferentes patologías endocrinas y tumorales en comparación con la LC-MS/MS

La LC-MS/MS se utiliza cada vez más de forma rutinaria en los laboratorios clínicos para el análisis de diferentes metabolitos. Este documento está centrado en los esteroides sexuales (hormonas sexuales) y en las metanefrinas y/o normetanefrinas que son los principales metabolitos analizados en las patologías objetivo de este informe: 1) pacientes pediátricos con síndromes que cursan hiperandrogenismo, 2) población femenina con cáncer de mama en tratamiento con IA, 3) población masculina con CaP en tratamiento con castración química o TPA, 4) pacientes adultos con tumores neuroendocrinos o carcinoides benignos y 5) pacientes pediátricos y adultos con feocromocitoma.

1. Hormonas sexuales

La correcta aproximación clínica a un amplio grupo de condiciones como el hiperandrogenismo, mujeres con cáncer de mama en tratamiento con IA o en hombres con CaP en tratamiento con castración química o TPA, va a depender en gran medida de que

los análisis de los esteroides sexuales sean exactos y reproducibles, obtenidos de métodos con una elevada especificidad y sensibilidad (30).

Actualmente, los métodos de medida más empleados son los IE quimioluminiscentes. No obstante, son susceptibles a diferentes factores de confusión como la diversidad de metabolitos estructuralmente similares (moléculas derivadas del colesterol), la existencia de una amplia gama de concentraciones de interés clínico y la presencia de formas circulantes libres y/o unidas a proteínas transportadoras. Debido a ello, diferentes sociedades científicas se han posicionado a favor de sustituir los IE por métodos de análisis más precisos basados en MS como indica el documento de posicionamiento de las Sociedades Españolas de Medicina de Laboratorio (SEQC^{ML}), de Endocrinología y Nutrición (SEEN) y de Endocrinología Pediátrica (SEEP) (22, 30). En la actualidad, algunos estudios reportan que, la LC-MS/MS es el método de elección para el cribado de los trastornos metabólicos hereditarios, así como para la medición de ciertas hormonas esteroideas, en particular para aquellas condiciones que se basan en una medición precisa y específica a bajas concentraciones (39, 41, 42).

- **Testosterona (T)**

La Sociedad de Endocrinología de los Estados Unidos, en el año 2007, después de observar que existen dificultades sustanciales en la medición de la T en baja concentración en los fluidos biológicos, publicó un documento de posicionamiento con el objetivo de evaluar el estado actual de los ensayos clínicos para testosterona total (TT) y libre (TL) (43).

Los desafíos en la medición de TT y TL son:

- Las concentraciones plasmáticas de TT varían en más de 3 órdenes de magnitud dependiendo de la edad, el sexo y la presencia de la enfermedad.
- La concentración de TT varía con la hora del día.
- Otros esteroides de estructura y abundancia similares en la circulación conducen a la interferencia del ensayo.
- Solo entre el 1 y el 3 % de la T no se une a las proteínas plasmáticas, lo que plantea dudas sobre si la TT o la T libre (FT) es la medida más útil desde el punto de vista clínico.
- En general, faltan rangos normales corregidos por edad y sexo, utilizando un ensayo estandarizado.
- No existe un estándar de calibración T universalmente reconocido.

En este documento de posicionamiento se realizó un resumen de los métodos comúnmente utilizados para medir el TT y sus fortalezas y deficiencias (tabla 4):

Tabla 4. Fortalezas y desventajas de los diferentes métodos para medir TT

Método	Fortalezas	Desventajas
Ensayo directo por RIA, ELISA o CLIA	<ul style="list-style-type: none"> Técnicamente simple, rápido y relativamente económico. Alto rendimiento y rápido tiempo de respuesta. Puede ser automatizado. 	<ul style="list-style-type: none"> La concentración de T a menudo se sobreestima. Susceptible a efectos de matriz. No estandarizado; los resultados y los intervalos de referencia dependen del método. Precisión limitada a T < 300 ng/dl. Intervalos de referencia en diferentes poblaciones no bien documentados. Para RIA: genera desechos radiactivos.
RIA después de extracción y cromatografía	<ul style="list-style-type: none"> Ampliamente utilizado, con intervalos de referencia bien documentados en diferentes poblaciones. Se pueden usar volúmenes relativamente grandes de suero para el ensayo, lo que aumenta la sensibilidad. Potencial para analizar múltiples esteroides separados por la cromatografía en la misma alícuota. T liberada de las proteínas transportadoras de esteroides durante la extracción. 	<ul style="list-style-type: none"> Laborioso, consume tiempo y con alto coste. Requiere un alto grado de experiencia técnica. Susceptible a efectos de matriz. Impreciso: las mediciones deben corregirse para la recuperación. Genera desechos radiactivos. Uso de disolventes orgánicos, lo que requiere instalaciones especiales y eliminación de desechos.
MS, después de extracción y cromatografía líquida (LC) o cromatografía de gases (GC)	<ul style="list-style-type: none"> Se pueden medir múltiples esteroides en la misma alícuota. Altamente preciso cuando está correctamente validado. Rendimiento comparable con RIA después de extracción y cromatografía. 	<ul style="list-style-type: none"> Relativamente costoso. Tiempo de respuesta relativamente largo y limitado. Los pasos de derivatización pueden introducir errores adicionales. Uso de disolventes orgánicos, lo que requiere instalaciones especiales y eliminación de desechos.

Abreviaturas: RIA: radioinmunoensayo; ELISA: *Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay*: (ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas); CLIA: inmunoensayo quimioluminiscente; SM: espectrómetro de masas; LC: cromatografía líquida; GC: cromatografía gaseosa.

Fuente: Rosner, 2007 (43).

• Estradiol (E2)

La medición de E2 en el entorno clínico plantea una serie de dificultades. La Sociedad de Endocrinología de los Estados Unidos publicó un documento de posicionamiento en el año 2013 (17) y señaló que la exactitud, la especificidad, la reproducibilidad (precisión) y la estandarización de la medición de E2 son fundamentales y que, para la toma de decisiones médicas, son necesarios rangos de referencia uniformes para todas las edades y sexos, así como para la gran variedad de condiciones normales y patológicas que influyen en la concentración de E2 en plasma. Para la prueba se plantean una serie de requerimientos:

- Capacidad de medir el E2 a concentraciones muy bajas, como en las pacientes con cáncer de mama tratadas con IA. Los métodos deben ser capaces de distinguir entre las concentraciones suprimidas de menos de 1 pg/mL. Las concentraciones previas al tratamiento suelen ser de 10-15 pg/mL, pero las mujeres con este tratamiento pueden necesitar métodos lo suficientemente precisos como para distinguir entre concentraciones de menos de 1 y 5 pg/mL.
- Elevada especificidad para E2, puesto que se convierte en más de 100 metabolitos conjugados y no conjugados y, además, los pacientes pueden tener estrógenos circulantes derivados de fuentes exógenas. Algunos de estos compuestos pueden reaccionar de forma cruzada con el anticuerpo en el IE o interferir con las mediciones de HPLC/MS/MS.

- Proporcionar resultados precisos que sean comparables entre diferentes laboratorios, para formular directrices clínicas y permitir que los resultados de los pacientes individuales se comparen con estas directrices. Son necesarios datos precisos y reproducibles para el tratamiento del paciente, ya que las pruebas pueden ser realizadas por varios laboratorios diferentes utilizando diferentes métodos.

En la evolución de los métodos para medir el E2 se han empleado diferentes métodos mediante bioensayo, MS, absorbancia UV e IE. Solo los métodos de IE y MS han tenido las propiedades necesarias para las aplicaciones clínicas (tabla 5).

Tabla 5. Evolución de los métodos de medición del estradiol

Periodo	Métodos
1930 – 1950	Extracción → cromatografía líquida → bioensayo
1950 – presente	Extracción → derivatización → cromatografía de gases → MS
1960 – 1980	Extracción → cromatografía → RIA
1980 – 1990	Extracción → HPLC → Absorción UV (240 a 280 nm)
1980 – presente	RIA directo
1990 – presente	Inmunoanálisis quimioluminiscentes automatizados
1994 – presente	Bioensayo <i>in vitro</i> (solo investigación)
2000 – presente	Extracción → HPLC → tándem masas

Abreviaturas: RIA: radioinmunoensayo.

Fuente: Rosner, 2013 (17).

Según este documento de posicionamiento, los métodos basados en MS son técnicamente más sólidos y muestran mejores características de rendimiento que los IE directos disponibles actualmente, aunque el grado de concordancia entre los métodos basados en MS a menudo no es perfecto. En cualquier caso, señalan que los criterios de aceptabilidad de los ensayos no deben basarse en el método utilizado, sino en una estandarización consensuada, de modo que las concentraciones clínicamente significativas puedan medirse de forma precisa y reproducible en todos los laboratorios y plataformas (17). Las ventajas y desventajas de los métodos para medir el E2 se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Fortalezas y desventajas de los diferentes métodos para medir E2

Método	Fortalezas	Desventajas
Ensayo RIA convencional o RIA indirecto	<ul style="list-style-type: none"> • Miden el E2 en suero sin su aislamiento previo, por ejemplo, sin extracción ni cromatografía. • En su momento, aumentaron profundamente el rendimiento. 	<ul style="list-style-type: none"> • La precisión de los IE directos depende de un tampón que garantice la liberación de albúmina y E2 unido a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG-E2). • Genera desechos radiactivos.
Inmunoanálisis de quimioluminiscencia	<ul style="list-style-type: none"> • Miden el E2 directamente, sin aislamiento previo del suero. • Mayor rendimiento que RIA indirecto. • Puede ser automatizado. 	<ul style="list-style-type: none"> • Puede sobreestimar la concentración. • Susceptible a efectos de matriz. • Intervalos de referencia en diferentes poblaciones no bien documentados. • Genera desechos radiactivos.
Dilución de isótopos/ cromatografía de gases (GC) junto con la MS	<ul style="list-style-type: none"> • Fue técnica de referencia para determinar la concentración de estradiol-17 beta en suero. 	<ul style="list-style-type: none"> • Demasiado complejo y su rendimiento demasiado bajo para el uso clínico rutinario.

Método	Fortalezas	Desventajas
LC-MS/MS	<ul style="list-style-type: none"> Tiene el potencial de proporcionar una mayor especificidad y sensibilidad que los métodos inmunológicos. Importante en bajas concentraciones de E2 en niños, hombres, mujeres posmenopáusicas y mujeres que reciben inhibidores de la aromatasa para el tratamiento del cáncer de mama. 	<ul style="list-style-type: none"> Utilizan la extracción más un paso cromatográfico para separar el E2 de compuestos similares en la muestra de suero antes de la cuantificación por espectrometría de masas. Información limitada sobre las discrepancias entre los ensayos individuales basados en espectrometría de masas. Dependen de la precisión de la calibración, la ausencia de interferencias y la idoneidad de las correcciones analíticas. Relativamente costoso. El uso de disolventes orgánicos requiere de instalaciones especiales y de eliminación de desechos.

Abreviaturas: RIA: radioinmunoensayo; LC-MS/MS: cromatografía líquida acoplada a tándem masas.

Fuente: adaptado de Rosner, 2013 (17).

2. Metanefrinas (MN)

El análisis de las MN y/o NMN (metabolitos de las catecolaminas) es crucial en el diagnóstico de tumores neuroendocrinos, feocromocitomas/paragangliomas y/o carcinoides benignos y malignos. Estos tumores se caracterizan por una producción excesiva de catecolaminas (10-12). En general, se acepta que las mediciones de MN libres plasmáticas (pMN) (44, 45) o MN fraccionadas urinarias (uMN) (11, 46) proporcionan las mejores pruebas bioquímicas disponibles para el diagnóstico de estos tumores.

Una revisión sistemática del año 2017 evaluó la exactitud de las pruebas bioquímicas para el diagnóstico de PPGL (13) e indicó que no existe una prueba perfectamente precisa para el diagnóstico bioquímico, por lo que la decisión sobre qué prueba utilizar debería guiarse principalmente por las intenciones y expectativas del usuario. Los resultados indican que, si el objetivo es excluir el PPGL, la medición a través de los IE podría seguir siendo una opción razonable y, concluyen, que las pruebas actuales para el diagnóstico bioquímico de los PPGL muestran una excelente precisión diagnóstica y que las condiciones de muestreo en decúbito supino y la medición de pMN mediante HPLC con detección de AC/EC o MS/MS proporcionan la máxima precisión en todas las tasas de prevalencia analizadas (13). En esta línea, otros estudios apuntan a la HPLC-MS/MS como el *gold estándar* en el análisis de las metanefrinas (10).

En la tabla 7 se muestra la precisión diagnóstica de las pruebas bioquímicas en el diagnóstico de P / PGL evaluadas en la RS (13).

Tabla 7. Precisión diagnóstica de las pruebas bioquímicas en el diagnóstico de P / PGL

	Estudios de la RS	S	E	AUC	Rango de precisión del test	VPN	VPP		
	(n)	(%)	(%)	(parcial)	(%)	(0,5 %) ^a	(5 %) ^b	(0,5 %) ^a	(5 %) ^b
HPLC	15	94	93	0,947	93–94	NA	-	NA	-
IE	11	91	93	0,911	91–93	NA	-	NA	-
Supino	10	95*	95**	0,942	95–95	0,9997	0,9972	0,0872	0,5000
Sentado	10	89*	94	0,913	89–94	0,9994	0,9939	0,0694	0,4384
Orina	11	93	90**	0,932	90–93	0,9996	0,9959	0,0446	0,3286

Abreviaturas: IE: inmunoensayo; S: sensibilidad; E: especificidad; AUC: área bajo la curva; Rango de precisión de la prueba (para rangos de prevalencia entre 0,0 y 1,0); VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo; NA: no analizado

*p < 0,02 en decúbito supino frente a sentado; **decúbito supino versus orina de 24 horas p < 0,03; ^aprevalencia de P/PGL en hipertensos (0,2-0,6 %); ^bprevalencia de P/PGL en sujetos con incidentaloma. **Fuente:** Därr *et al.*, 2017 (13).

En el año 2020 se publicó una *Declaración de posicionamiento y consenso del Grupo de Trabajo sobre Hipertensión Endocrina de la Sociedad Europea de Hipertensión* (12), que actualiza la GCP publicada en el 2014 (11). En este documento se indicó que la LC-MS/MS es actualmente el método de ensayo de elección debido a su óptima precisión analítica, rentabilidad y mínima interferencia analítica con los fármacos. Este trabajo señala que los IE a menudo subestiman las pMN, lo que afecta negativamente el rendimiento diagnóstico. Con respecto a cómo realizar las tomas de muestra de sangre y orina, reportan que los alimentos ricos en aminos no tienen un efecto relevante sobre las pMN o uMN libres, pero sí aumentan la 3-metoxitiramina libre en plasma y orina. Por lo tanto, se prefiere realizar la toma de muestras de sangre para pMN en ayunas. También se indica que la interferencia analítica para la LC-MS/MS es mínima, aunque varios fármacos podrían causar interferencia farmacodinámica y ofrecer resultados falsamente elevados. Por lo general, no es necesario interrumpir el tratamiento, pero se puede considerar después de que las pruebas iniciales arrojen resultados positivos.

De forma resumida, la elección de la técnica dependerá de los recursos disponibles, la necesidad de precisión y especificidad y el contexto clínico o de investigación en el que se realice el análisis. Según la literatura, y de forma resumida, la LC-MS/MS es la técnica de elección cuando se requiere máxima sensibilidad, especificidad y capacidad de multiplexado, especialmente en laboratorios de referencia y centros de investigación. La HPLC-EC es adecuada para laboratorios que necesitan un equilibrio entre el coste y la precisión y puede ser suficiente para muchas aplicaciones clínicas rutinarias. Los IE son útiles en situaciones en las que se necesita una metodología rápida y simple y en las que los costes sean una preocupación importante, si bien presentan un compromiso en términos de especificidad y sensibilidad (11, 12, 47, 48) (ver tabla 8).

Tabla 8. Fortalezas y desventajas de las diferentes técnicas para medir metanefrinas

Método	Fortalezas	Desventajas
IE inmunoensayos	Simplicidad y rapidez. Relativamente fáciles de realizar y rápidos en términos de obtención de resultados. Coste inferior: menor coste operativo en comparación con LC-MS/MS. Requiere menor capacitación. Puede ser realizado por personal con menor nivel de capacitación especializada.	Especificidad y sensibilidad inferior. Menor especificidad y sensibilidad en comparación con LC-MS/MS, con un mayor riesgo de falsos positivos o negativos. Interferencias. Mayor susceptibilidad a interferencias de otros compuestos. Capacidad de multiplexado limitada. No tan eficiente en el análisis simultáneo de múltiples analitos.
HPLC-EC HPLC con detección electroquímica	Suficiente sensibilidad. Adecuado para la detección de MN en concentraciones relativamente bajas. Menor coste. Más asequible en comparación con LC-MS/MS. Disponibilidad. Más ampliamente disponible en laboratorios clínicos.	Especificidad limitada. Menor especificidad que LC-MS/MS, con mayor riesgo de interferencias de otros compuestos. Capacidad limitada de análisis multiplexado. Generalmente no puede analizar múltiples analitos simultáneamente con la misma eficiencia que LC-MS/MS. Tiempo de análisis. Puede ser más lento en comparación con LC-MS/MS.

Método	Fortalezas	Desventajas
LC-MS/MS Cromatografía líquida acoplada a tándem masas	Alta sensibilidad y especificidad. LC-MS/MS ofrece una gran sensibilidad y especificidad, lo que permite la detección de concentraciones muy bajas de MN. Precisión y exactitud. Proporciona resultados muy precisos y exactos, con menor variabilidad interensayo. Capacidad de multiplexado. Puede analizar múltiples analitos simultáneamente en una sola corrida, lo cual es eficiente y ahorra tiempo. Reducción de interferencias. La MS/MS permite la identificación y cuantificación de compuestos específicos y reduce las interferencias de otras sustancias.	Coste. El equipo y los reactivos para LC-MS/MS son costosos, lo que puede limitar su disponibilidad en algunos laboratorios. Complejidad operacional. Requiere personal altamente capacitado para operar y mantener el equipo, así como para interpretar los resultados. Tiempo de preparación. Aunque la corrida puede ser rápida, la preparación de las muestras puede ser laboriosa.

Fuente: elaboración propia a partir de diferentes estudios (11, 12, 47, 48).

- **Fase de desarrollo de la tecnología**

La LC-MS/MS, que en su día fue una técnica analítica altamente especializada, es cada vez más aceptada como una herramienta diagnóstica rutinaria en los laboratorios clínicos. La espectrometría de masas tiene una historia relativamente larga. Hace más de 50 años, la cromatografía de gases acoplada a MS (GC-MS) se introdujo en el campo del diagnóstico clínico. Esto requirió compuestos volátiles y, a pesar de que requería un conocimiento experto de la espectrometría de masas y una laboriosa preparación de las muestras, los laboratorios de diagnóstico especializados adoptaron esta técnica debido a su mayor sensibilidad y especificidad (39).

Actualmente, la técnica está en una fase de desarrollo avanzada y consolidada. Ha sido desarrollada y refinada a lo largo de las últimas décadas y se ha establecido como una herramienta fundamental en varios campos científicos y médicos. Desde su introducción en las décadas de 1980 y 1990, la tecnología ha mejorado significativamente en términos de sensibilidad, precisión y capacidad de análisis (39).

Con la introducción de técnicas innovadoras de ionización blanda, como la ionización por *electrospray* (ESI) a presión atmosférica (API), el acoplamiento de HPLC a la espectrometría de masas se hizo accesible, lo que permitió ionizar las moléculas de bajo peso molecular (LMW *Low Molecular Weight*) en fase líquida. La mayoría de los laboratorios clínicos utilizan la espectrometría de masas de triple cuadrupolo en el modo de monitorización de reacción seleccionado (SRM) para el análisis de objetivos.

En las últimas décadas, la LC-MS/MS se ha transformado en una técnica analítica accesible con una amplia aceptación también en el campo de la química clínica. La MS se introdujo por primera vez como una técnica rutinaria de los laboratorios clínicos en las áreas de cribado neonatal, cribado de fármacos y diagnóstico de trastornos metabólicos orgánicos. Los primeros instrumentos eran lo suficientemente sensibles para detectar metabolitos como aminoácidos y acilcarnitinas, que aparecen en el rango de micro a milimolar (39).

Para ser aplicable en el campo de la endocrinología, en el que las moléculas de bajo peso molecular suelen estar presentes en concentraciones mucho más bajas, se requirió un equipo más sensible, una preparación de muestras más sofisticada y procedimientos cromatográficos avanzados. En la actualidad se sugiere que la LC-MS/MS es el método de elección para el cribado de los trastornos metabólicos hereditarios, así como para la

medición de ciertas hormonas esteroides, en particular para aquellas que se basan en una medición precisa y específica a bajas concentraciones (39).

En relación con los pros y contras de esta tecnología, un trabajo realizó un análisis DAFO (debilidades, amenazas, fortalezas y oportunidades) para la LC-MS/MS en el diagnóstico clínico (39) (tabla 9).

Tabla 9. Análisis DAFO para la LC-MS/MS en el diagnóstico clínico

Debilidades	Amenazas
<ul style="list-style-type: none"> • Costes elevados de los instrumentos. • Funcionamiento en serie (por lotes), sin acceso aleatorio. • Necesidad de personal altamente cualificado para el desarrollo del método, la validación, funcionamiento y resolución de problemas. • Falta de normas de calidad claramente definidas. • Rendimiento limitado de las muestras en la configuración convencional. • Ausencia o disponibilidad limitada de <i>kits</i> de reactivos aprobados por la CE/DIV. • Experiencia limitada de los proveedores de EM en cuanto a los requisitos del DIV. 	<ul style="list-style-type: none"> • Velocidad de desarrollo de nuevos instrumentos > difícil de seguir (por ejemplo, desarrollo de <i>kits</i> disponibles en el mercado) y requiere una adaptación periódica de la práctica habitual. • Dificultad creciente para encontrar técnicos (cualificados) (y experiencia a nivel académico). • Falta de compromiso de las principales empresas de DIV. • Los organismos reguladores aplican restricciones al uso de ensayos caseros con fines diagnósticos. • Competencia de las innovaciones en inmunoensayos o de la introducción de nuevas tecnologías.
Fortalezas	Oportunidades
<ul style="list-style-type: none"> • Alta sensibilidad. • Alta especificidad. • Alta velocidad de desarrollo a bajo coste de nuevos ensayos en comparación con los inmunoensayos de las empresas de DIV. • Posibilidad de medir múltiples analitos en la misma muestra simultáneamente. • Versatilidad. • Metodología cercana a la referencia en entornos rutinarios. • Independencia de la matriz (saliva, LCR, orina, etc.). • Compatible con configuraciones automatizadas de manipulación de muestras. 	<ul style="list-style-type: none"> • Avances hacia instrumentos más fáciles de usar (con integración de todos los componentes en un único sistema). • Adopción de la tecnología MS por las principales empresas de DIV. • Mayor disponibilidad de kits homologados CE/IVD para el análisis LC-MS/MS. • Medición cuantitativa de péptidos y proteínas. • Perfiles de metabolitos relacionados metabólicamente (contexto).

Abreviaturas: CE: marcado CE; DIV: diagnóstico *in vitro*; LC-MS/MS: cromatografía líquida acoplada a tándem masas.
Fuente: tomado de van den Ouweland, 2012 (39).

1.2.3. Regulación: licencias y autorizaciones

Según el Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud (SNS) y el procedimiento para su actualización, podría considerarse encuadrada en la cartera común de servicios de atención especializada, Anexo III, apartados comprendidos en el punto 5.1.: Técnicas y procedimientos precisos para el diagnóstico y tratamiento médico y quirúrgico de diferentes patologías, entre ellas las enfermedades endocrinas y neoplasias.

La LC-MS/MS encuadraría dentro de los productos sanitarios de diagnóstico *in vitro*. Tal y como indica la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en su actualización del 14 de agosto de 2024 (https://www.aemps.gob.es/productos-sanitarios/productossanitarios_invitro/#): se considera producto sanitario de diagnóstico *in vitro* cualquier producto sanitario que consista en un reactivo, producto reactivo, calibrador, material de control, estuche de instrumental y materiales, instrumento, aparato, equipo o sistema, utilizado solo o en asociación con otros, destinado por el fabricante a ser utilizado *in vitro* para el estudio de muestras procedentes del cuerpo humano, incluidas las donaciones de sangre y tejidos, solo o principalmente con el fin de proporcionar información relativa a:

- un estado fisiológico o patológico,
- o a una anomalía congénita,
- o para determinar la seguridad y compatibilidad con receptores potenciales,
- o para supervisar medidas terapéuticas.

Con fecha 23 de octubre de 2025, se ha publicado el Real Decreto 942/2025, de 21 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* (49). Este decreto actualiza la regulación española de los productos sanitarios para diagnóstico *in vitro* (IVD), adaptando la normativa nacional al Reglamento (UE) 2017/746 (IVDR). Su objetivo es garantizar un elevado nivel de seguridad, calidad, eficacia y trazabilidad de estos productos, reforzando la protección de pacientes y usuarios, así como la coherencia con el marco regulatorio europeo.

La norma designa a la AEMPS como autoridad competente, regula las condiciones de fabricación, importación y esterilización de IVD e introduce un registro obligatorio de comercialización para todos los agentes económicos. Se establecen requisitos estrictos para el etiquetado, el sistema de identificación única (UDI), la trazabilidad y la documentación técnica. Además, se regulan las obligaciones de fabricantes, distribuidores, importadores y centros sanitarios, incluidos aquellos que fabriquen productos para uso interno bajo condiciones específicas y con acreditación ISO 15189. También establece el régimen nacional de organismos notificados, las normas para la importación y exportación de productos y los requisitos para los estudios del funcionamiento, que deberán contar con dictamen favorable de un comité de ética de la investigación con medicamentos.

Finalmente, el RD 942/2025 consolida los sistemas de vigilancia poscomercialización y de control e inspección del mercado, garantizando la detección y gestión de incidentes, la aplicación de medidas correctoras y la protección de la salud pública. Con esta norma, España culmina la adaptación integral al IVDR y refuerza la seguridad jurídica del sector.

1.2.4. Nivel de utilización de la tecnología

La LC-MS/MS es una técnica altamente especializada que se utiliza en los laboratorios especializados de análisis clínicos de centros terciarios y en laboratorios de salud pública y de investigación.

Debido, principalmente, a la falta de total automatización de los mismos, a la necesidad de personal específicamente habilitado para su manejo, a la falta de materiales de calibración con valores asignados trazables y de equipos de reactivos con la marca de Conformidad Europea (CE) y a su elevado coste, son pocos los laboratorios de análisis clínicos que emplean este tipo de procedimiento (50).

1.2.5. Requerimientos de la técnica de LC-MS/MS

- **Tipo de instalaciones especiales y suministros necesarios para el uso de la tecnología de LC-MS/MS**

La tecnología de HPLC-MS/MS, al tratarse de una técnica avanzada ampliamente utilizada en laboratorios para la identificación y cuantificación de compuestos químicos, especialmente en muestras complejas, requiere ciertas condiciones específicas para su instalación y operación. A continuación, se presentan de forma general los principales requerimientos en cuanto a equipamiento, infraestructura y suministros. (50, 51):

- Equipos principales
 - HPLC (cromatógrafo líquido de alta resolución): unidad que separa los componentes de la muestra. Son necesarias columnas cromatográficas, bombas de alta presión y un sistema de inyección de muestras.
 - Espectrómetro de masas (MS/MS): consta de un analizador de masas que detecta y cuantifica los iones generados en la ionización. Puede incluir diferentes tipos de analizadores (como cuadrúpolos, TOF, etc.).
- Instalaciones especiales
 - Espacio de laboratorio: el equipo debe estar ubicado en un laboratorio limpio, con control de temperatura y humedad y libre de contaminantes que puedan interferir con la sensibilidad del análisis.
 - Exigencias en cuanto a la gestión de residuos que genera la tecnología, ya que parece que es mayor que en otras tecnologías alternativas.
 - Acondicionamiento del aire: se necesita un sistema HVAC (*Heating, Ventilation, and Air Conditioning*) para mantener una temperatura constante (generalmente entre 20-25°C) y una humedad relativa controlada.
 - Protección contra vibraciones: los equipos deben estar sobre mesas antivibratorias o en habitaciones con baja vibración para evitar interferencias en las mediciones.
 - Suministro eléctrico estable: se requiere un suministro de energía eléctrica constante y estable, preferiblemente con un sistema de alimentación ininterrumpida (UPS) para proteger el equipo de fluctuaciones de voltaje.
 - Gas de alta pureza: el espectrómetro de masas generalmente requiere gases como nitrógeno (N₂) o argón (Ar) de alta pureza para la nebulización y como gas de colisión.
 - Extracción de gases: es importante tener un sistema de extracción para manejar los vapores o gases que puedan generarse durante el análisis.

- Suministros necesarios
 - Reactivos de alta pureza: disolventes como metanol, acetonitrilo y agua grado HPLC son esenciales, además de sales y tampones para la preparación de fases móviles.
 - Gases de alta pureza: el nitrógeno o argón son necesarios para el funcionamiento del espectrómetro de masas.
 - Columnas cromatográficas: dependiendo de la aplicación, son necesarias columnas específicas que puedan variar en tamaño y tipo de fase estacionaria.
 - Filtros y consumibles: filtros para las fases móviles, viales, septos y jeringas para la inyección de muestras.
- Requisitos de *software* y capacitación
 - *Software* de control y análisis de datos: es necesario el uso de *software* especializados para operar el HPLC-MS/MS, procesar los datos y generar la información.
 - Necesidad de disponer de espacio de almacenamiento suficiente para conservar de manera segura los cromatogramas.
 - Capacitación del personal: el manejo de HPLC-MS/MS requiere personal capacitado, ya que es una técnica compleja que necesita un entendimiento profundo de la cromatografía y la espectrometría de masas.
- Mantenimiento y soporte técnico
 - Mantenimiento regular: el equipo necesita un mantenimiento regular que puede incluir limpieza de la fuente de ionización, revisión de bombas y calibración del espectrómetro.
 - Soporte técnico especializado: es crucial tener acceso a soporte técnico especializado, ya sea de la empresa proveedora del equipo, ya de personal capacitado dentro del laboratorio.

1.2.6. Financiación de la tecnología

La tecnología de LC-MS/MS se encuentra incluida dentro de la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud. Aunque no se detallan pruebas de laboratorio específicas, esta técnica podría estar contemplada en la cartera común de servicios de atención especializada, Anexo III, apartados comprendidos en el punto 5.1.: Técnicas y procedimientos precisos para el diagnóstico y tratamiento médico y quirúrgico de diferentes patologías, entre ellas las enfermedades endocrinas y neoplasias.

2. Alcance y objetivo

2.1. Alcance

Este informe tiene como objetivo determinar la validez clínica de la LC-MS/MS para el diagnóstico de trastornos endocrinometabólicos y tumorales. Los biomarcadores evaluados en este informe incluyen la determinación de hormonas esteroideas, sexuales y/o suprarrenales, así como la determinación de metanefrinas y/o normetanefrinas en plasma y/o en orina. También se analizará el posible impacto económico y organizativo derivado de su incorporación a la práctica clínica habitual. No se realizarán recomendaciones de práctica clínica ni se contemplará abordar los aspectos legales y/o medioambientales.

2.2. Objetivos

El objetivo principal es evaluar el uso de la determinación de hormonas esteroideas y metanefrinas en el manejo de pacientes con trastornos endocrinos y tumorales de difícil diagnóstico frente a la práctica clínica habitual. Los objetivos específicos incluyen:

- Evaluar la validez clínica, en términos de efectividad y seguridad, de la determinación de hormonas sexuales, suprarrenales y metanefrinas plasmáticas y/o en orina, mediante LC-MS/MS para el diagnóstico y manejo de trastornos endocrinometabólicos y tumorales, en comparación con las pruebas de referencia actuales en las siguientes condiciones:
 - Pacientes pediátricos con síndromes que cursan hiperandrogenismo.
 - Población femenina con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromataasa.
 - Población masculina con cáncer de próstata en tratamiento con castración química o de privación de andrógenos.
 - Pacientes adultos con tumores neuroendocrinos o carcinoides benignos o malignos.
 - Pacientes pediátricos y adultos con feocromocitoma.
- Analizar el coste-efectividad y el impacto organizativo de la incorporación del uso de la LC-MS/MS para la determinación de hormonas esteroideas y metanefrinas en el manejo de pacientes con alteraciones endocrinometabólicas y tumorales.
- Conocer el grado de implementación de la LC-MS/MS en los diferentes servicios de salud autonómicos para las diferentes patologías endocrinas y tumorales a través del envío de una encuesta a nivel nacional.

2.3. Usuarios

El informe va dirigido a profesionales de los laboratorios de análisis clínicos, así como a los profesionales que atienden las patologías susceptibles de ser identificadas por la LC-MS/MS, a la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF) y a la Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia.

3. Método

3.1. Preguntas de investigación

Para dar respuesta a los objetivos planteados en este informe, se definieron las siguientes preguntas de investigación en formato PICOD (Población, Intervención (prueba a evaluar), Comparación (prueba comúnmente utilizada actualmente), Resultados, Diseño de los estudios).

Pregunta 1. ¿Cuál es la validez diagnóstica de la LC-MS/MS en pacientes pediátricos que cursan con hiperandrogenismo?

PICO 1. Validez diagnóstica LC-MS/MS en hiperandrogenismo

Población objetivo	Pacientes pediátricos con síndromes que cursan hiperandrogenismo.
Intervención	Determinación de hormonas sexuales libres o totales con LC-MS/MS.
Comparador	Inmunoensayo (IE).
Variables de resultado	Validez clínica (rendimiento de la prueba): sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN). Seguridad: falsos positivos (FP) y negativos (FN). Variación en el manejo de paciente (pruebas de imagen o cambios en tratamiento). Valor pronóstico: supervivencia libre de enfermedad (SLE).
Diseño	Revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías de práctica clínica. Estudios comparativos: ensayos clínicos aleatorizados y controlados, estudios cuasiexperimentales, estudios de cohortes y estudios de casos y controles.

Fuente: elaboración propia.

Pregunta 2. ¿Cuál es la validez diagnóstica de la LC-MS/MS en mujeres con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromatasa?

PICO 2. Validez diagnóstica LC-MS/MS en cáncer de mama

Población objetivo	Población femenina con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromatasa.
Intervención	Determinación de hormonas sexuales libres o totales con LC-MS/MS.
Comparador	Inmunoensayo de quimioluminiscencia o radioinmunoensayo.
Variables de resultado	Validez clínica (rendimiento de la prueba): S, E, VPP, VPN. Seguridad: FP y FN. Variación en el manejo de paciente (pruebas de imagen o cambios en tratamiento). Valor pronóstico: SLE.
Diseño	Revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías de práctica clínica. Estudios comparativos: ensayos clínicos aleatorizados y controlados, estudios cuasiexperimentales, estudios de cohortes y estudios de casos y controles.

Fuente: elaboración propia.

Pregunta 3. ¿Cuál es la validez diagnóstica de la LC-MS/MS en hombres con cáncer de próstata en tratamiento con castración química o de privación de andrógenos?

PICO 3. Validez diagnóstica LC-MS/MS en cáncer de próstata

Población objetivo	Población masculina con cáncer de próstata en tratamiento con castración química o de privación de andrógenos.
Intervención	Determinación de hormonas sexuales libres o totales con LC-MS/MS.
Comparador	Inmunoensayo de quimioluminiscencia o radioinmunoensayo.
Variables de resultado	Validez clínica (rendimiento de la prueba): S, E, VPP, VPN. Seguridad: FP y FN. Variación en el manejo de paciente (pruebas de imagen o cambios en tratamiento). Valor pronóstico: SLE.
Diseño	Revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías de práctica clínica. Estudios comparativos: ensayos clínicos aleatorizados y controlados, estudios cuasiexperimentales, estudios de cohortes y estudios de casos y controles.

Fuente: elaboración propia.

Pregunta 4. ¿Cuál es la validez diagnóstica de la LC-MS/MS en pacientes pediátricos y adultos con feocromocitoma?

PICO 4. Validez diagnóstica LC-MS/MS en feocromocitoma

Población objetivo	Pacientes, adultos y pediátricos, con feocromocitoma.
Intervención	Determinación de metanefrinas y/o normetanefrinas con LC-MS/MS, en orina de 24 h y/o en plasma y/o en orina.
Comparador	Método colorimétrico, HPLC, etc.
Variables de resultado	Validez clínica (rendimiento de la prueba): S, E, VPP, VPN. Seguridad: FP y FN Variación en el manejo de paciente (pruebas de imagen o cambios en tratamiento). Valor pronóstico: SLE.
Diseño	Revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías de práctica clínica. Estudios comparativos: ensayos clínicos aleatorizados y controlados, estudios cuasiexperimentales, estudios de cohortes y estudios de casos y controles.

Fuente: elaboración propia.

Pregunta 5. ¿Cuál es la validez diagnóstica de la LC-MS/MS en adultos con tumores neuroendocrinos o carcinoides benignos o malignos?

PICO 5. Validez diagnóstica LC-MS/MS en tumores endocrinos

Población objetivo	Pacientes adultos con tumores neuroendocrinos o carcinoides benignos o malignos.
Intervención	Determinación de metanefrina con LC-MS/MS en muestras de orina de 24 h y en plasma.
Comparador	Determinación por HPLC-ECD: Cromatografía líquida de alta resolución con detector electroquímico. Determinación por ELISA EN ORINA-24 H, o de metanefrinas totales o serotonina en plasma
Variables de resultado	Validez clínica (rendimiento de la prueba): S, E, VPP, VPN. Seguridad: FP y FN Variación en el manejo de paciente (pruebas de imagen o cambios en tratamiento). Valor pronóstico: SLE.
Diseño	Revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías de práctica clínica. Estudios comparativos: ensayos clínicos aleatorizados y controlados, estudios cuasiexperimentales, estudios de cohortes y estudios de casos y controles.

Fuente: elaboración propia.

Pregunta 6. ¿Cuál es la eficiencia de la LC-MS/MS en las condiciones a estudio?

PICO 6. Eficiencia de la LC-MS/MS

Población objetivo	Población en función de la pregunta PICOD.
Intervención	LC-MS/MS.
Comparador	Igual que para validez clínica según PICOD.
Variabes de resultado	Ratio coste-efectividad incremental (RCEI), costes directos sanitarios y no sanitarios expresados en unidades monetarias; beneficios en salud, expresados en años de vida ajustados por calidad (AVAC) o años de vida ganados (AVG), uso de recursos, etc.
Diseño	Estudios de evaluación económica completos (análisis coste-beneficio, coste-utilidad, coste-efectividad, coste-consecuencia y minimización de costes) y/o parciales, estudios de uso de recursos y costes.

Fuente: elaboración propia.

3.2. Estrategia de búsqueda bibliográfica

Para dar respuesta a las preguntas de investigación desarrolladas anteriormente, se diseñó una estrategia de búsqueda bibliográfica específica en las principales bases de datos de literatura científica, que pueden consultarse en la tabla 10.

Tabla 10. Bases de datos bibliográficas de literatura biomédica y de estudios económicos

Tipos	Bases
Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas e informes de evaluación	<ul style="list-style-type: none"> • Cochrane library (Wiley) • RedETS
Bases de datos especializadas en estudios económicos	<ul style="list-style-type: none"> • Ebsco Elite • TUFTS Registry
Bases de datos generales	<ul style="list-style-type: none"> • Medline (Ovid) • Embase (Ovid)
Bases de datos de proyectos de investigación en curso	<ul style="list-style-type: none"> • Clinicaltrials.gov • International Clinical Trials Registry Portal (OMS)

Abreviaturas: G-I-N: *Guidelines International Network*; ICTRP: *International Clinical Trials Registry Platform*; OMS: Organización Mundial de la Salud; RedETS: Red de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; REec: Registro Español de Ensayos Clínicos.

Fuente: elaboración propia.

Teniendo en cuenta los objetivos fijados en este informe, en mayo de 2024 se diseñaron estrategias específicas para localizar evidencia que respondiera a los dominios de efectividad clínica, económico y organizativo. En la estrategia de búsqueda se emplearon diferentes descriptores y términos libres como: *liquid chromatography, mass spectrometry, testosterone, estrogen, prostate neoplasms, breast neoplasms, methanephrine, catecholamine, pheochromocytoma, paraganglioma, androgen*, entre otros. Las estrategias de búsqueda detalladas para cada base de datos pueden consultarse en el anexo A.

La búsqueda de evidencia se realizó de manera escalonada. En primer lugar, se realizó una búsqueda de revisiones sistemáticas e informes de evaluación (ETS) con el objetivo de identificar documentos que cubriesen los objetivos fijados en este estudio. Esta búsqueda no fue limitada por año de publicación.

En la búsqueda de estudios primarios se estableció un límite temporal, considerando desde 2013 y con actualizaciones mensuales (última actualización septiembre de 2025), y por idiomas

para inglés y español. Para complementar el proceso, se revisaron las citas bibliográficas referenciadas en los estudios seleccionados mediante la herramienta *Citation chaser* (52). Para la revisión de estudios en marcha y no publicados, se realizó una búsqueda en bases de datos de registros de ensayos clínicos como como Clinicaltrials.gov, ICTRP y REec.

Para el tratamiento de los resultados, se utilizó un gestor de referencias bibliográficas, EndNote desktop 20.6, con el fin de eliminar los duplicados y facilitar la gestión documental.

3.3. Proceso de cribado y selección de estudios

La selección de los estudios se realizó por pares en base a los criterios de inclusión/exclusión establecidos según las preguntas PICOD.

- Diseño del estudio: revisiones sistemáticas/metaanálisis, estudios comparativos aleatorizados o no. Se excluyeron revisiones narrativas, estudios observacionales como serie de casos retrospectivos y/o no consecutivos y casos clínicos.
- Tipo de publicación: artículos originales de investigación, informes de evaluación de tecnologías sanitarias, guías de práctica clínica. Se excluirán cartas al director, artículos de opinión, editoriales y comunicaciones a congresos.
- Población a estudio: según la pregunta PICOD.
- Intervención: LC-MS/MS (Cromatografía líquida acoplada a detector de espectrómetro de masas).
- Comparación: prueba comúnmente usada actual según la PICOD.
- Medidas de resultado: variables de exactitud diagnóstica, seguridad y efectividad.
- Tamaño muestral: $n \geq 10$ pacientes
- Idioma: inglés y español.

El proceso de cribado y selección de estudios fue realizado de manera independiente y ciega por dos investigadores que utilizaron la herramienta Covidence (53). En caso de discrepancia, una tercera investigadora revisó las referencias y resolvió el conflicto. El primer cribado se realizó a partir de la lectura de los títulos y resúmenes de los artículos resultantes de la búsqueda. Las referencias seleccionadas se leyeron a texto completo para proceder a la selección definitiva.

3.4. Valoración del riesgo de sesgo de los estudios

En concreto, para valorar el riesgo de sesgo de la precisión diagnóstica de la LC-MS/MS frente a las otras pruebas empleadas en la práctica habitual (IE, inmunoensayo enzimático [IEA], ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas [ELISA], etc.) se empleó la herramienta QUADAS-C (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies-Comparative*) (54) que evalúa el riesgo de sesgo de los estudios que comparan la precisión entre pruebas diagnósticas y que se desarrolló como una extensión de QUADAS-2 (*Quality Assessment*

of *Diagnostic Accuracy Studies-2*), diseñada para valorar el riesgo de sesgo para los estudios de precisión de las pruebas diagnósticas de forma individual (55). El QUADAS-C es un conjunto de preguntas adicionales a cada dominio de QUADAS-2, por lo que deben usarse de forma conjunta. Cada dominio QUADAS-C pregunta sobre los juicios de QUADAS-2 para cada prueba y presenta preguntas de señalización adicionales que son específicas para la comparación de las pruebas.

Para el análisis del riesgo de sesgo de los estudios de precisión de pronóstico, se empleó la herramienta QUAPAS (*Quality Assessment of Prognostic Accuracy Studies*) (56) que evalúa de forma específica la calidad metodológica de estos estudios y, al igual que QUADAS-C, se trata de una extensión y adaptación de QUADAS-2, con cuatro dominios principales y preguntas diseñadas para valorar el riesgo de sesgo y la aplicabilidad del estudio. En este sentido, se propone una síntesis narrativa y crítica que se puede expresar de la siguiente manera: 1) alta validez interna (riesgo de sesgo bajo en todos o casi todos los dominios), 2) validez moderada (uno o más dominios con riesgo incierto o moderado) y 3) baja validez (uno o más dominios con alto riesgo de sesgo que compromete los resultados).

El proceso de evaluación de la calidad de la evidencia se realizó por pares de forma independiente y las discrepancias se resolvieron por consenso. En el anexo C se muestran los resultados del análisis del riesgo de sesgo para los estudios incluidos (anexo C).

3.5. Síntesis de la evidencia

La extracción y síntesis de la información relevante de los estudios incluidos se realizó por pares y para el proceso de extracción de datos se utilizaron tablas diseñadas *ad hoc* para este proyecto. Se registraron las características principales de los estudios (autores, año de publicación y de realización del estudio, país del estudio, ámbito, tamaño muestral, diseño y objetivo del estudio), así como las características de los sujetos incluidos (sexo, edad, patología y su definición, criterios de inclusión específicos del estudio). Se registraron características y parámetros de las tecnologías evaluadas y los resultados relacionados con el rendimiento clínico de la prueba (verdaderos positivos y negativos, falsos positivos y negativos, sensibilidad, especificidad, valores predictivos, curvas ROC y áreas bajo la curva (AUC). También se recogieron las conclusiones de las/los autores, los conflictos de intereses, la financiación y la calidad del estudio. Los datos fueron volcados en tablas de evidencia que se muestran en el anexo B.

Se realizó una síntesis narrativa con tabulación de resultados y, en aquellas variables en las que metodológicamente fuese posible, se realizó un análisis cuantitativo, como en el caso de la pregunta PICOD 5: Pacientes, adultos y pediátricos, con PPGL, con la que se empleó la herramienta Meta-DiSc 2.0 que es un *software* gratuito para realizar metaanálisis de estudios de exactitud de pruebas diagnósticas realizado por la colaboración del Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), la Universidad Politécnica de Madrid (UPM) y el Consorcio Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBERESP). Este programa permite proporcionar los índices de exactitud diagnóstica utilizando las recomendaciones actuales de basar estos cálculos en modelos jerárquicos bivariante de efectos aleatorios y explora las fuentes de heterogeneidad mediante análisis de subgrupos y metarregresión; ya que están todos los algoritmos computacionales validados mediante la comparación con diferentes herramientas estadísticas y metaanálisis publicados <https://ciberisciii.shinyapps.io/MetaDiSc2/>.

3.6. Encuesta a centros terciarios y laboratorios del SNS que dispongan de la tecnología LC-MS/MS

Con el objetivo de identificar el grado de implantación de la LC-MS/MS en el manejo de pacientes con diferentes patologías endocrinometabólicas y tumorales; así como de los costes y del posible impacto organizativo asociado, se realizó una encuesta dirigida a los servicios regionales de salud y laboratorios de salud pública del SNS.

Se diseñó *ad hoc* un cuestionario semiestructurado (combinación de preguntas cerradas de tipo dicotómico o múltiple y preguntas abiertas) en el que se plantearon cuestiones concretas y objetivas que no tuvieron en cuenta la opinión de los investigadores. Se definieron 15 preguntas dirigidas a obtener información sobre la tecnología, los recursos materiales (pruebas, reactivos, etc.) y las necesidades de recursos humanos (personal especializado), así como el coste y mantenimiento del equipo. Estas variables fueron seleccionadas por considerarse esenciales para estimar el impacto económico y la rentabilidad de la tecnología en comparación con las pruebas actualmente utilizadas en el diagnóstico de patologías endocrinas y tumorales. El cuestionario completo se muestra en el anexo D.

Para facilitar la difusión y el análisis de los datos, el cuestionario se transformó en una encuesta electrónica a través del Servicio de Informática del Servicio Gallego de Salud. Todo el proceso fue llevado a cabo teniendo en cuenta el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos) (57) y Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales (58).

Posteriormente, y a través de la Secretaría de la RedETS del Ministerio de Sanidad, esta encuesta fue distribuida en diciembre de 2024 a los miembros de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF) del SNS para su difusión y posterior cumplimentación.

3.7. Participación de pacientes

Se contactó con diferentes asociaciones de pacientes como la Plataforma de Organización de Pacientes y el Foro Español de Pacientes para la propuesta de revisores externos al informe.

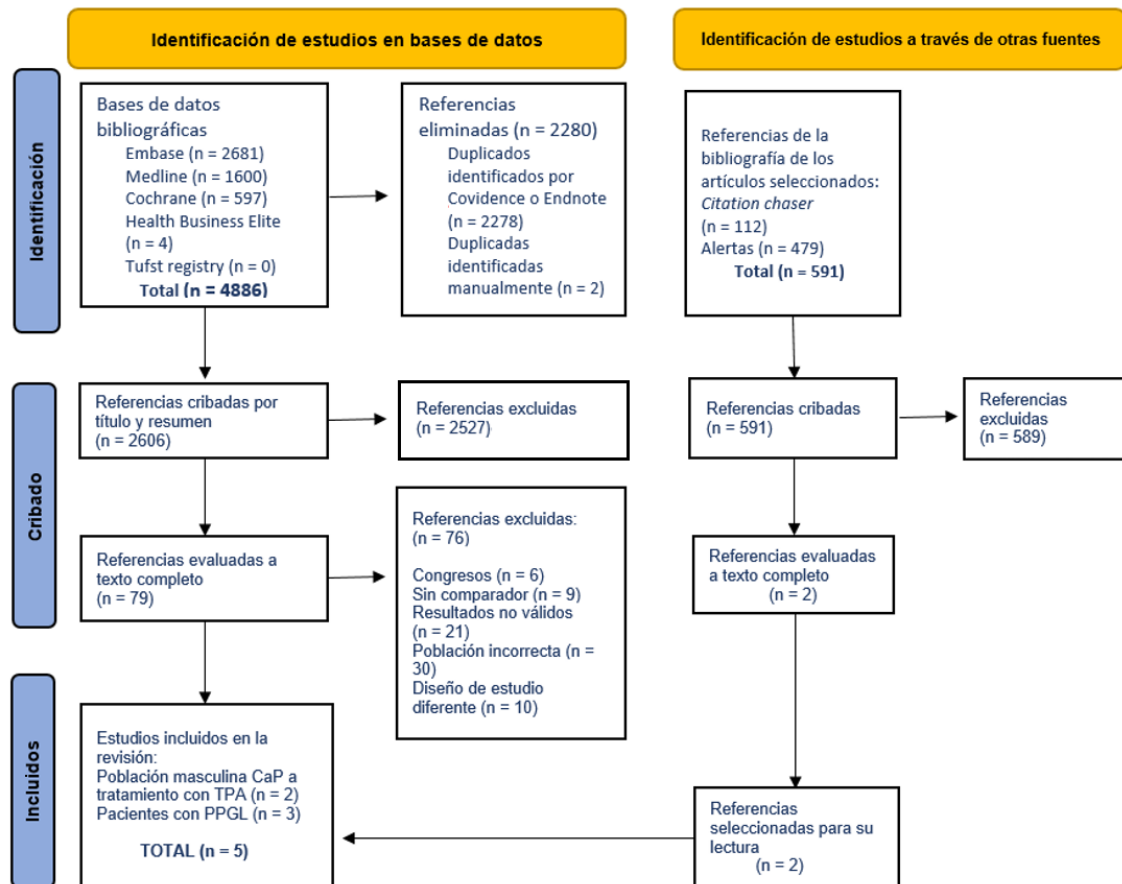
4. Resultados

4.1. Resultados de la búsqueda

La búsqueda de la literatura recuperó un total de 4.886 referencias bibliográficas; tras la eliminación de 2.280 duplicados se cribaron un total 2.606 estudios a través de su título y resumen, seleccionando 79 para su lectura a texto completo. De estos, solo 3 estudios cumplieron con los criterios de inclusión/exclusión previamente establecidos (véase el apartado 3.1.1. de métodos): 2 estudios (59, 60) se centraron en población masculina con CaP en tratamiento con castración química o TPA (PICOD 3) y un estudio (61) evaluó pacientes pediátricos y adultos con feocromocitomas y/o paragangliomas (PICOD 4). Posteriormente, a través de la revisión de la bibliografía citada en estos estudios (*citation chaser*) se cribaron 112 estudios y se localizaron 2 estudios relevantes (48, 62) que se sumaron a la evaluación de las MN para el diagnóstico del PPGL tanto en adultos como en población pediátrica.

No se localizaron estudios que cumplieran con los criterios de inclusión para responder a las preguntas PICOD 1, 2 y 5 referentes a pacientes pediátricos con síndromes que cursan hiperandrogenismo, a población femenina con cáncer de mama en tratamiento con IA y a pacientes adultos con tumores neuroendocrinos o carcinoides benignos o malignos. En la figura 5 se muestra el diagrama de flujo de los estudios incluidos y excluidos según las recomendaciones PRISMA (63). En el anexo E se muestran los 76 estudios excluidos tras su lectura a texto completo y su motivo de exclusión.

Figura 5. Diagrama de flujo de la búsqueda y selección de estudios



Fuente: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. PubMed PMID: 33782057.

4.2. Población masculina con cáncer de próstata (CaP) en tratamiento con castración química o de privación de andrógenos (TPA)

4.2.1. Características de los estudios incluidos

Se incluyeron dos estudios con pacientes con CaP en tratamiento con castración química o TPA. Ambos estudios fueron monocéntricos, de carácter observacional y retrospectivos; realizados en Países Bajos y Canadá.

El estudio de Beck *et al.* (59) publicado en el año 2023 comparó la concentración sérica de testosterona medido a través de LC-MS/MS e IE (*Roche Diagnostics*) proporcionando resultados sobre la validez clínica de la determinación de la concentración de testosterona para definir la resistencia a la castración química y el riesgo de progresión de la enfermedad a CaP resistente a castración (CPRC) en 138 pacientes con CaP en TPA continua no curativa. De estos pacientes, 108 presentaban muestras pareadas mediadas por IE. También publicado en el año 2023, el trabajo de van Winden *et al.* (60) llevado a cabo en pacientes con CaP metastásico hormonodependiente tratados con agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LH-RH); investigó las concentraciones de testosterona medidos

por LC-MS/MS y con IE y su asociación en la supervivencia libre de progresión en un subgrupo de 67 pacientes. En la tabla 11 se describen de forma resumida las principales características de estos estudios.

Tabla 11. Estudios incluidos en población masculina con cáncer de próstata y TPA

Autor, año, país	Diseño/ periodo	Población incluida	Objetivo	Variables de resultado
Beck, 2022 (59) Canadá	Cohortes retrospectivo 2015-2019	N = 108 pacientes con CaP en tratamiento continuo con TPA. No curativo. No indica edad.	Comparar el valor pronóstico de la testosterona sérica medida con LC-MS/MS e IE en la progresión de la enfermedad a CPRC.	S, E, VPP, VPN como indicador de progresión a CPRC en 24 meses. Supervivencia libre de progresión de la enfermedad (SLP). Análisis: testosterona
van Winden, 2023 (60) Países Bajos	Cohortes retrospectivo 2018-2021	N = 67 pacientes con cáncer de CaP metastásico hormonodependiente con TPA. Mediana de edad: 70 años.	Comparar las concentraciones de testosterona mediante LC-MS/MS e IE.	Supervivencia libre de progresión de la enfermedad (SLP). Análisis: testosterona

Abreviaturas: CaP: cáncer de próstata, CPRC: cáncer de próstata resistente a castración, E: especificidad, IE: inmunoensayo, LH: hormona luteinizante, S: sensibilidad, TPA: tratamiento de privación de andrógenos, VVP: valor predictivo positivo, VPN: valor predictivo negativo.

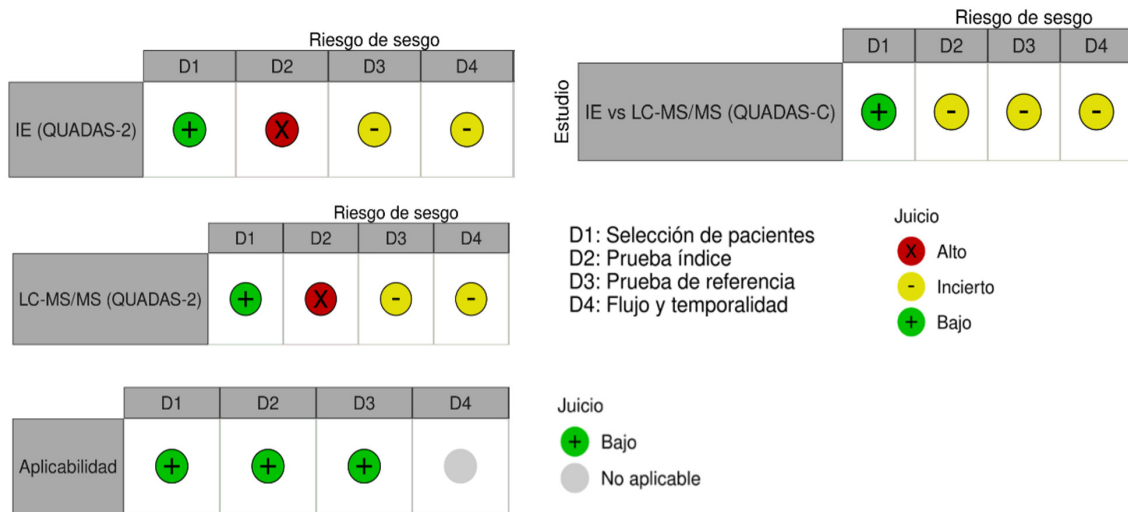
Fuente: elaboración propia a partir de los datos de los estudios.

4.2.2. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Se analizó a través de la herramienta QUADAS-C (54) específica para estudios que comparan pruebas de exactitud diagnóstica y que se realiza de forma conjunta con QUADAS-2 (55). Al igual que esta, presenta cuatro dominios principales con preguntas de señalización diseñadas para valorar el riesgo de sesgo y la aplicabilidad del estudio. A mayores incorpora el análisis del riesgo de sesgo entre las dos pruebas diagnósticas que se están comparando.

La evaluación crítica del estudio de Beck *et al.* (59) para la predicción a CRPC obtuvo un riesgo de sesgo bajo en los dominios de la selección de pacientes, alto para ambas pruebas índice, debido al no cegamiento de los resultados de las pruebas índice en relación con el *gold estándar* (prueba de referencia), así como no tener unos umbrales preespecificados. Para los dominios sobre la prueba de referencia y el de flujo y tiempo, el riesgo fue incierto por no responder de forma clara a algunas de las preguntas de señalización. La comparación específica entre estas pruebas diagnósticas reveló un riesgo de sesgo no claro para los dominios de la prueba índice, de la prueba de referencia y del flujo y tiempo; mientras que el riesgo en la selección de pacientes permanece bajo. En cuanto a la aplicabilidad, el riesgo fue bajo para todos los dominios (figura 6).

Figura 6. Análisis del riesgo de sesgo mediante la herramienta QUADAS-C del estudio de Beck *et al.* (59)



Fuente: elaboración propia mediante el uso de la herramienta gráfica robvis (64). <https://www.riskofbias.info/welcome/robvis-visualization-tool>

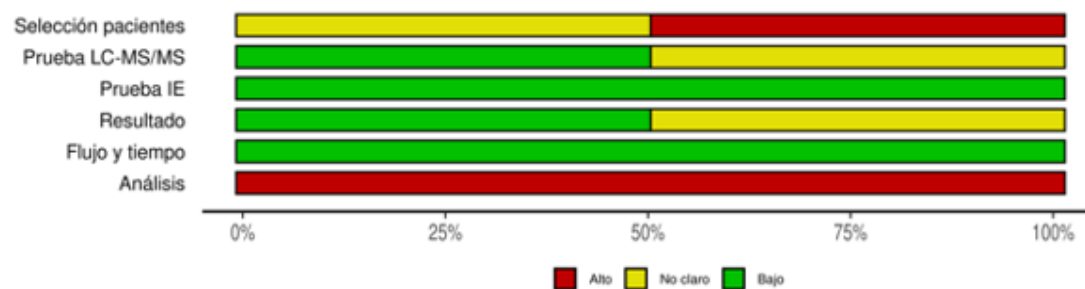
Para el análisis de la precisión de pronóstico, se empleó la herramienta QUAPAS que, al igual que el QUADAS-C, es una extensión del QUADAS-2 (56). Los dos estudios incluidos (59, 60) presentaron un riesgo de sesgo alto en el dominio del análisis que describe los métodos estadísticos. A mayores, en el estudio de van Winden *et al.* (60), también se observó un riesgo alto en la selección de los pacientes por la incertidumbre sobre la aleatorización de la muestra o si los pacientes habían sido incluidos de forma consecutiva. En cuanto a las pruebas empleadas, el IE presentó un sesgo bajo en ambos estudios y en la LC-MS/MS el riesgo fue incierto en el estudio de van Winden *et al.* (60) puesto que no se establecieron previamente los umbrales (figura 7). El riesgo de sesgo acumulado de ambos estudios se muestra en la figura 8.

Figura 7. Análisis del riesgo de sesgo de precisión de pronóstico mediante la herramienta QUAPAS



Fuente: elaboración propia mediante el uso de la herramienta gráfica robvis (64). <https://www.riskofbias.info/welcome/robvis-visualization-tool>

Figura 8. Riesgo de sesgo acumulado de los estudios de precisión de pronóstico a CRPC



Fuente: elaboración propia mediante el uso de la herramienta gráfica robvis (64). <https://www.riskofbias.info/welcome/robvis-visualization-tool>

El análisis del riesgo de sesgo para cada estudio se muestra de forma detallada en la sección de anexos (anexo C).

4.2.3. Características de los pacientes

Todos los pacientes incluidos padecían CaP y estaban tratados con TPA. No obstante, se observó disparidad entre la población diana de los estudios. En el estudio de Beck *et al.* (59) solo se indica que se trataba de pacientes con CaP en tratamiento continuo no curativo con TPA y sin indicar más datos, como edad del paciente, el estadio de la enfermedad o el tipo de TPA. Por su parte, van Winden *et al.* (60) detalla que la población de estudio eran pacientes diagnosticados con CaP metastásico hormonosensitivo y con una edad media de 70 años.

4.2.4. Resultados utilidad clínica

Para la evaluación de la validez diagnóstica y clínica, se recogieron los datos de sensibilidad y especificidad VPP y VPN reportados por los estudios, así como los parámetros de las curvas ROC en las que el área bajo la curva es una medida resumida de la utilidad clínica de cada prueba y que, además, es independiente de los límites de referencia o puntos de corte. También se recogieron aquellas variables de resultado relacionadas con la utilidad clínica o mejora en el manejo de la enfermedad, como el valor pronóstico de las curvas de supervivencia libre de progresión.

- **Validez clínica: sensibilidad y especificidad**

El estudio de Beck *et al.* (59) indicó un límite inferior de cuantificación (*lower limit of quantitation*, LLOQ) para la LC-MS/MS de 0,1 nM y de 0,416 nM para el IE. En su población, los valores medios de testosterona obtenidos mediante LC-MS/MS e IE fueron: $0,275 \pm 0,204$ nM y $0,370 \pm 0,281$ nM respectivamente; ambos valores por debajo de 0,7 nM, que es el punto de corte que, de forma general, se asocia con un tiempo más prolongado para la resistencia de la castración. Este trabajo indicó que el umbral de la LC-M/MS era más sensible y preciso para predecir la progresión a CRPC en comparación con el IE y que, utilizando criterios bioquímicos, clínicos y radiológicos para evaluar la progresión a CPRC, evaluaron el rendimiento predictivo de ambos métodos a los 24 meses. En base a 64 pacientes calcularon los puntos de corte óptimos para las concentraciones de testosterona en función de la técnica analítica: 0,705 nM para la IE y 0,270 nM para la LC-MS/MS.

En la cohorte pareada de comparación y al final del seguimiento (mediana de 24,7 meses IC del 95 %: 20,1-29,2) no se observaron diferencias en las concentraciones de testosterona medidos por IE entre los pacientes que progresaron a CRPC y los que no progresaron ($p = 0,277$). Sin embargo, la medición a través de la LC-MS/MS mostró que los pacientes que habían progresado a CRPC presentaron unas concentraciones significativamente más elevadas en comparación con aquellos que no progresaron ($p = 0,011$) (tabla 12).

Tabla 12. Medidas de testosterona por IE y LC-MS/MS en los pacientes que progresan y no progresan a CRPC

Técnica	Concentraciones de testosterona (nM)		
	Pacientes progresión a CRPC	Pacientes sin progresión a CRPC	p
IE	0,387 ± 0,297	0,305 ± 0,204	0,277
LC-MS/MS	0,308 ± 0,221	0,214 ± 0,179	0,011

Abreviaturas: CRPC: cáncer de próstata resistente a castración; IE: inmunoensayo; LC-S/MS: cromatografía líquida acoplada a tándem masas.
Fuente: Beck *et al.* (59).

En la figura 9 y en tabla 13 se muestran la curva ROC y el AUC de la predicción para la progresión a CPRC mediante IE y LC-MS/MS.

Figura 9. Curva ROC para la predicción de la progresión a CPRC

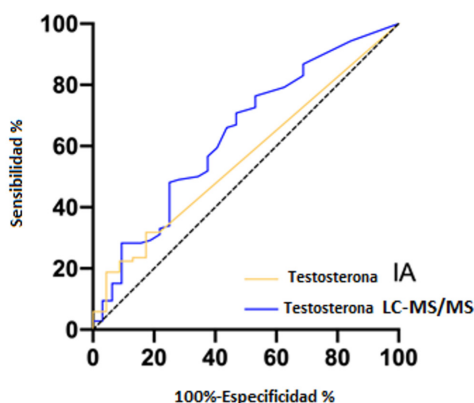


Tabla 13. Área bajo la curva para la predicción de la progresión a CPRC

	AUC (IC95 %)	P
IE	0,560 (0,435-0,686)	0,378
LC-MS/MS	0,638 (0,526-0,749)	0,019

Abreviaturas: AUC: área bajo la curva; IE: inmunoensayo; LC-S/MS: cromatografía líquida acoplada a tándem masas.
Fuente: Beck *et al.* (material suplementario) (59).

Con la estimación de los puntos de corte óptimos (0,705 nM para la IE y 0,270 nM para la LC-MS/MS), el análisis de la testosterona mediante IE condujo a una especificidad y un VPP del 100 % y la LC-MS/MS obtuvo porcentajes del 72,22 % y 86,84 % respectivamente. Sin embargo, esta técnica mostró una mayor sensibilidad para predecir el CRPC en comparación con el IE (50 % frente a 17,65 %) y fue más precisa para identificar a aquellos pacientes con mayor probabilidad de evolucionar a CPRC: 54,76 % frente al 34,38 % del IE; es decir, presentaría una mayor capacidad para producir resultados consistentes o reproducibles cuando se repite bajo las mismas condiciones (tabla 14).

Tabla 14. Rendimiento de la predicción del CPRC a los 24 meses en función de la concentración óptima del punto de corte de testosterona detectado por IE y LC-MS/MS

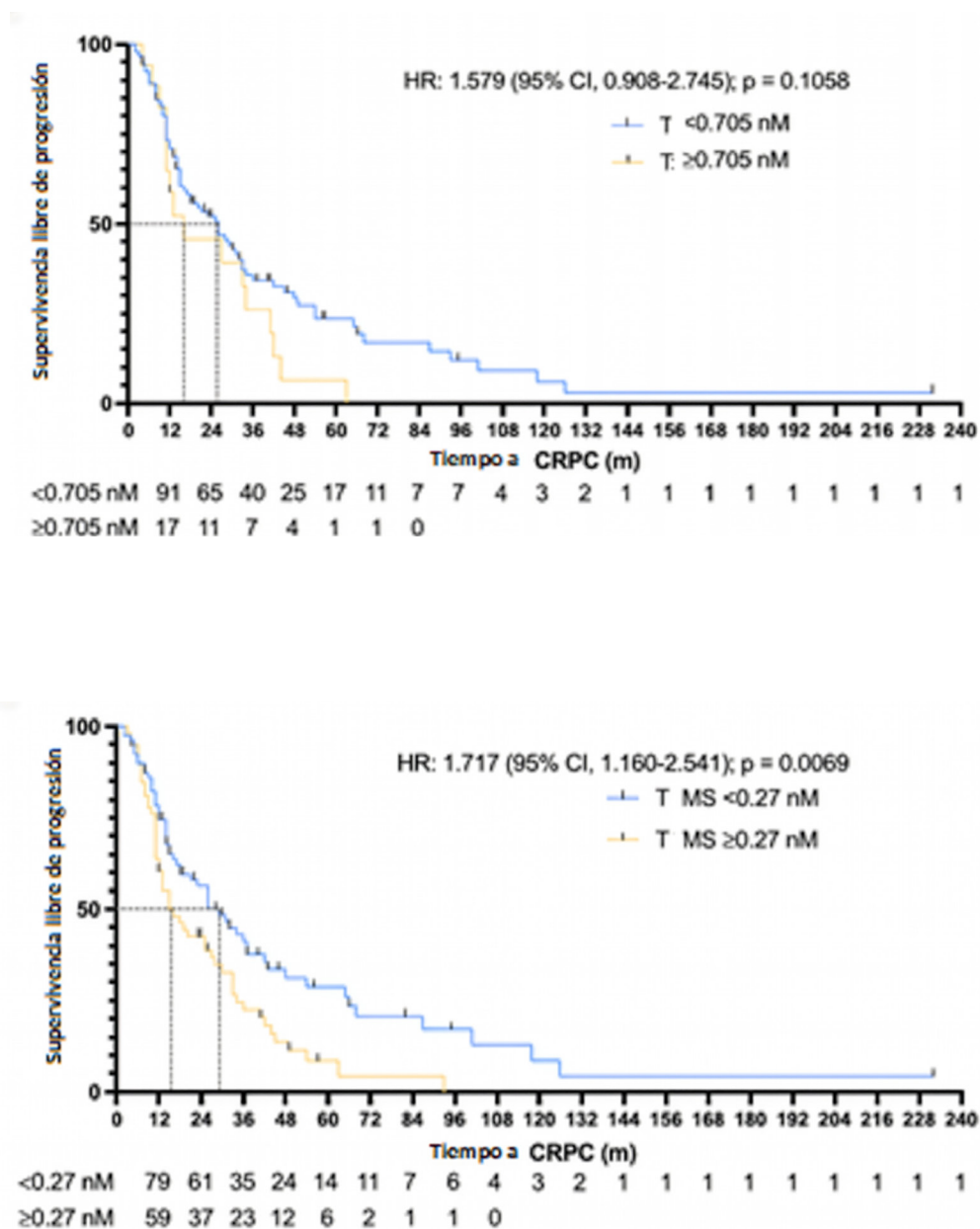
	Testosterona IE ≥ 0,705 nM (%)	Testosterona LC-MS/MS ≥ 0,27 nM (%)
Sensibilidad	17,65	50,00
Especificidad	100,00	72,22
VPP	100,00	86,84
VPN	23,64	28,26
Precisión	34,38	54,76

Abreviaturas: IE: inmunoensayo; LC-MS/MS: cromatografía líquida acoplada a tándem masas; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.
Fuente: elaboración propia a partir de Beck *et al.* (59).

- **Supervivencia libre de progresión**

El estudio de Beck *et al.* (59), no encontró diferencias en el tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad entre los pacientes medidos con IE con puntos de corte para las concentraciones de testosterona $\geq 0,705$ nM frente a $< 0,705$ nM (HR: 1,579; IC del 95 %: 0,908-2,745). Sin embargo, con los umbrales de testosterona para la LC-MS/MS ($\geq 0,270$ nM), observan un mayor riesgo de progresión a CRPC en los pacientes con concentraciones superiores en comparación con la testosterona baja ($< 0,270$ nM), tanto en el análisis univariante (HR: 1,717; IC 95 %: 1,160-2,541), como en el multivariante (HR: 1,662; IC 95 %: 1,043-2,648) (tabla 15).

Figura 10. Supervivencia libre de progresión para las concentraciones de testosterona medidos por IE y LC-MS/MS



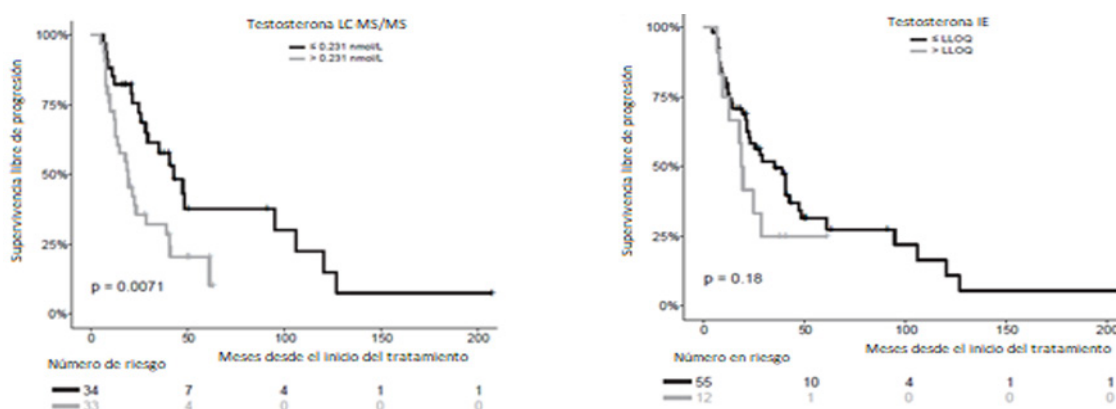
Curvas de supervivencia libre de la enfermedad entre los pacientes con mediciones mediante LC-MS/MS o IE en función de los umbrales establecidos: figura superior para IE ($0,705\text{ nM}$) e inferior para LC-MS/MS ($0,27\text{ nM}$) (59).

Resultados similares fueron encontrados en el trabajo de van Winden *et al.* (60) en pacientes con CaP metastásico hormonodependiente tratados con TPA. Tomando como referencia la concentración media de testosterona obtenida en su población de estudio (0,231 nM; n=106 pacientes), dividieron a los pacientes en dos grupos “altos” o “bajos”. A mayores, en un subgrupo de pacientes (N = 67), analizaron la concentración de testosterona sérica a través del IE (*Roche Cobas Pro*) y la compararon con la LC-MS/MS. El umbral de detección de la LC-MS/MS fue del 0,025nM y el LLOQ para el IE fue del 0,416 nM. El análisis de supervivencia se realizó mediante curvas de Kaplan-Meier y modelos de riesgo proporcional de Cox.

El análisis a través del IE solo pudo detectar 12 pacientes, de las 67 muestras de testosterona, por encima del LLOQ y no se observaron diferencias en la mediana de la supervivencia libre de progresión de la enfermedad entre los grupos por encima o por debajo de este punto de corte ($p = 0,18$). Sin embargo, aquellos pacientes con una concentración de testosterona sérica alta medida por LC-MS/MS ($> 0,231$ nM) presentaron un tiempo más corto para el desarrollo de CRPC ($p < 0,01$). La supervivencia libre de progresión fue mayor en los pacientes con concentraciones de testosterona $\leq 0,231$ nM (línea negra) con una diferencia de medianas entre los grupos estadísticamente significativa ($p = 0,0071$) (figura 11).

En la tabla 15 se resume la supervivencia libre de progresión de los estudios incluidos (59, 60).

Figura 11. Supervivencia libre de progresión para las concentraciones de testosterona medidos por LC-MS/MS e IE



Curvas de supervivencia libre de la enfermedad entre los pacientes con mediciones mediante LC-MS/MS o IE en función de los umbrales establecidos (LC-MS/MS: 0,231 nM; LLOQ del IE 0,416 nM).

Fuente: van Windem, 2023 (60).

Tabla 15. Resultados de supervivencia libre de progresión en función de la técnica empleada y los puntos óptimos de testosterona aplicados

Estudio	Técnica	LLOQ	Puntos de corte de T óptimos	Supervivencia libre de progresión	p
Beck <i>et al.</i> 2023 (59)	LC-MS/MS	0,1 nM	0,270 nM	HR: 1,717 (IC 95 %: 1,160-2,541)	0,0069
	IE	0,416 nM	0,705 nM	HR: 1,579 (IC95 %: 0,908-2,745)	0,1058
van Windem <i>et al.</i> 2023 (60)	LC-MS/MS	0,025 nM	0,231 nM	HR: 1,7 (IC95 %: 1,1-2,8)	< 0,01
	IE	0,416 nM	0,416 nM	HR: No indicado ^a	0,18

^aDiferencia de la mediana entre grupos no significativa.

Abreviaturas: HR: *hazard ratio*; IE: inmunoensayo; LC-MS/MS: cromatografía líquida acoplada a tándem masas; LLOQ: límite inferior de cuantificación.

Fuente: elaboración propia a partir de los datos de los estudios.

4.2.5. Seguridad de la tecnología

Se recogieron los datos de los FP y FN de las pruebas analíticas empleadas. Solo el estudio de Beck *et al.* (59) aportó datos de FP y FN tras establecer los umbrales de testosterona óptimos (IE: 0,705 nM; LC-MS/MS: 0,27 nM). Reportan una tasa de FP de la predicción del CPRC a los 24 meses del 0 % para el IE y a casi del 30 % para la LC-MS/MS. Por otra parte, la tasa de FN fue mayor para los IE con un 82,35 % en comparación con el 50 % de la LC-MS/MS (tabla 16).

Tabla 16. Falsos positivos y falsos negativos del rendimiento de la predicción del CPRC a los 24 meses en función de la concentración óptima del punto de corte de testosterona detectado por IE y LC-MS/MS

	Falsos positivos	Falsos negativos
Testosterona LC-MS/MS \geq 0,27 nM	27,8 %	50 %
Testosterona IE \geq 0,705 nM	0 %	82,4 %

Fuente: Beck *et al.* (59).

4.3. Pacientes pediátricos y adultos con feocromocitomas y/o paragangliomas

4.3.1. Características de los estudios incluidos

Tres estudios cumplieron con los criterios de inclusión y aportaron información sobre la validez clínica de la medición de las metanefrinas (MN) y/o normetanefrinas (NMN) mediante la LC-MS/MS en comparación con diferentes IE en el diagnóstico de los feocromocitomas y paragangliomas (PPGL). Todos fueron de carácter observacional y realizados en Europa (48, 61, 62). Sus características resumidas se describen en la tabla 17.

Weismann *et al.* (61) realizaron un subestudio de un ensayo prospectivo multicéntrico para estudiar los perfiles bioquímicos de los tumores productores de monoaminas. Sus objetivos fueron comparar el rendimiento de un *kit* de inmunoensayo enzimático (EIA) disponible comercialmente con las mediciones de LC-MS/MS para las MN plasmáticas en el diagnóstico de los PPGL. Peaston *et al.* (48) evaluaron la exactitud diagnóstica de la LC-MS/MS para las MN plasmáticas con un procedimiento de ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA) para detectar la presencia de PPGL en un centro de referencia terciario. Mullins *et al.* (62) analizaron la exactitud analítica y diagnóstica del ensayo de *Labor Diagnostica Nord* (LDN) ELISA 2-Met y de la técnica de LC-MS/MS en plasma para MN plasmáticas fraccionadas en el diagnóstico bioquímico del feocromocitoma.

Tabla 17. Estudios incluidos en población pediátrica y adulta con feocromocitomas y/o paragangliomas

Autor, año, país	Diseño/ periodo	Población objetivo	Objetivo	Variabes de resultado
Weismann, 2015 Alemania (4 centros europeos)	Subestudio de un ECA (<i>Prospective Monoamine-Producing Tumor Study</i>). No indicado.	N = 341 pacientes con sospecha de PPGL. Edad: mediana 54 (13-86). N = 174 hombres. N = 167 mujeres. N = 54 pacientes con PPGLs confirmados (examen histológico o resección quirúrgica del tumor). Edad: mediana 51,5 (20-82). N = 28 hombres. N = 26 mujeres.	Comparar el rendimiento de EIA vs. LC-MS/MS.	Sensibilidad, especificidad y curvas ROC, área bajo la curva. Análisis: metanefrinas y normetanefrinas.

Autor, año, país	Diseño/ periodo	Población objetivo	Objetivo	Variables de resultado
Mullins, 2012 Irlanda	Cohortes retrospectivo. No indicado.	N = 73 con sospecha de feocromocitoma (60 pacientes excluidos de tener feocromocitoma mediante 3 pruebas bioquímicas negativas en 24 h para catecolaminas y metanefrinas, falta de pruebas histológicas y radiológicas de tumor). N = 13 pacientes con tumor confirmado (examen histológico). Edad: adultos (no especificada). Sin información del sexo/género. 13 pacientes con feocromocitoma confirmados histológicamente.	Comparar el rendimiento de ELISA 2-Met vs. LC-MS/MS.	Sensibilidad, especificidad y curvas ROC, área bajo la curva. Análisis: metanefrinas y normetanefrinas.
Peaston, 2010 Reino Unido (1 centro)	Cohortes retrospectivo. No indicado.	N = 151 pacientes con sospecha (síntomas y signos compatibles) de PPGLS. Edad: 13-73 años. N = 62 hombres. N = 89 mujeres. N = 38 pacientes confirmados (examen histológico).	Comparar el rendimiento de ELISA vs. LC-MS/MS.	Sensibilidad, especificidad y curvas ROC, área bajo la curva. Análisis: metanefrinas y normetanefrinas.

Abreviaturas: ECA: ensayo controlado aleatorizado; EIA: inmunoensayo enzimático; E: especificidad; PPGL: paragangliomas; S: sensibilidad; WP: valor predictivo positivo, VP: valor predictivo negativo.

Fuente: elaboración propia.

4.3.2. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

El análisis se llevó a cabo a través de la herramienta QUADAS-C (54), que evalúa el riesgo de sesgo de estudios que comparan pruebas de exactitud diagnóstica (55). En todos los estudios, el dominio de selección de pacientes el riesgo de sesgo fue incierto, por no quedar claro si la muestra era consecutiva o aleatoria y con bajo riesgo para el dominio de la prueba de referencia. En el estudio de Weismann *et al.* (61) se encontró un riesgo alto en el dominio de la prueba índice por emplear diferentes puntos de corte para el EIA para ajustar sesgos y en el dominio flujo y tiempo resultó riesgo de sesgo alto procedente del QUADAS-2. El estudio de Peaston *et al.* (48) también reveló un riesgo alto en la prueba índice, pero bajo para la de flujo y tiempo. En cuanto a la aplicabilidad, todos los estudios presentaron una preocupación baja (figura 12). El riesgo de sesgo acumulado para los estudios incluidos se muestra en la figura 13. Los resultados de la valoración de la calidad se reportan de forma completa en el Anexo C.

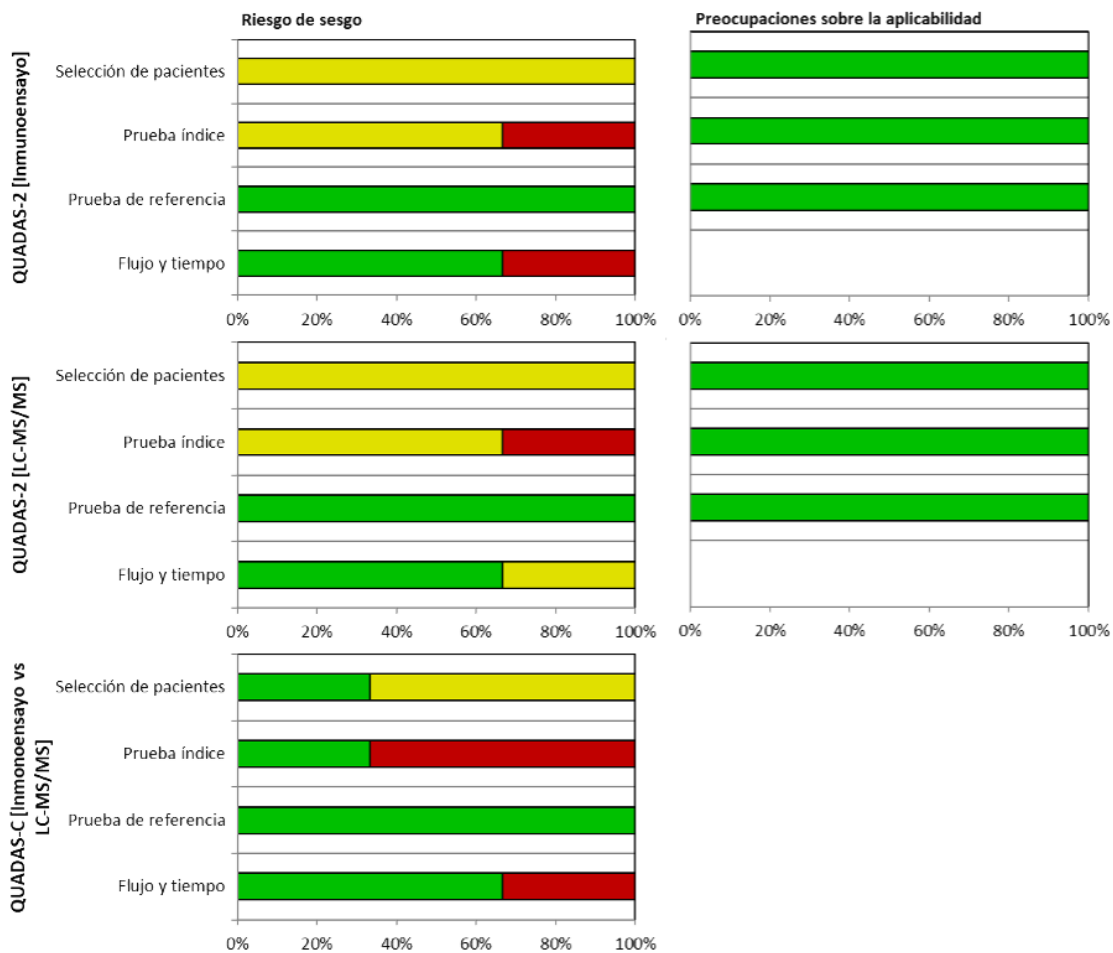
Figura 12. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos y aplicabilidad. Herramienta QUADAS-C

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
Mullins 2012, QUADAS 2. IE	-	-	+	+	+	+	+
Mullins 2012, QUADAS 2. LC-MS/MS	-	-	+	+	+	+	+
Peaston 2010, QUADAS 2. IE	-	-	+	+	+	+	+
Peaston 2010, QUADAS 2. LC-MS/MS	-	X	+	+	+	+	+
Weismann 2015, QUADAS 2. IE	-	X	+	X	+	+	+
Weismann 2015, QUADAS 2. LC-MS/MS	-	-	+	X	+	+	+

<p>Juicio</p> <p>X Alto</p> <p>- Incierto</p> <p>+ Bajo</p>	<p>QUADAS-2</p> <p>D1: Selección de pacientes</p> <p>D2: Prueba índice</p> <p>D3: Prueba de referencia</p> <p>D4: Flujo y tiempo</p>	<p>Preocupaciones sobre la aplicabilidad</p> <p>D5: Selección de pacientes</p> <p>D6: Prueba índice</p> <p>D7: Prueba de referencia</p>
--	---	--

Fuente: elaboración propia mediante la herramienta gráfica "robvis" (64). <https://www.riskofbias.info/welcome/robvis-visualization-tool>

Figura 13. Riesgo de sesgo acumulado de los estudios incluidos que evalúan la precisión diagnóstica y la aplicabilidad. Herramienta QUADAS-C



Fuente: plantilla gráfica para la evaluación del QUADAS-C tomado de la Universidad de Bristol QUADAS-C | Bristol Medical School: Population Health Sciences | University of Bristol (55).

4.3.3. Características de los pacientes

En el estudio realizado por Weismann *et al.* (61), de 341 pacientes (174 hombres y 167 mujeres, mediana de edad 54 años) con sospecha de PPGL, 54 (15,8%) presentaron PPGL confirmado por examen patológico o resección tumoral o, en caso de condición no operable, por imágenes que evidenciaron metástasis.

Peaston *et al.* (48) incluyeron 151 pacientes con edades comprendidas entre los 13 y 73 años con signos y síntomas compatibles con PPGL, de los cuales 38 (25,1%) fueron casos confirmados a través de análisis histopatológico de los tumores resecados quirúrgicamente (en 2 con tumor no operable, el diagnóstico se basó en la evidencia de enfermedad metastásica mediante estudios de imagen). El diagnóstico fue excluido en 113 pacientes (74,8 %) (18-73 años) basado en los test bioquímicos negativos (MN plasmáticas y en orina), pruebas de imagen negativas, biopsias histopatológicas que confirmaron un diagnóstico alternativo o diagnóstico clínico alternativo a lo largo de dos años tras la evaluación inicial.

El estudio de Mullins *et al.* (62) incluyó 73 muestras, de las cuales se confirmó histológicamente feocromocitoma en 13 (21,6 %) (N = 60 feocromocitomas excluidos basado en pruebas bioquímicas negativas tomadas durante 24 horas y repetidas 3 veces, falta de pruebas histológicas y radiológicas confirmadas). Como controles, recogieron muestras (n = 20) de individuos aparentemente sanos normotensos (PA < 120/80) y que no tomaban medicamentos.

4.3.4. Resultados utilidad clínica

Para el análisis de la precisión diagnóstica se recogieron los datos de sensibilidad y especificidad de las dos técnicas analizadas para las MN y NMN en función de los puntos de corte indicados y la utilidad clínica procedente de las curvas ROC.

- **Validez clínica: sensibilidad y especificidad**

Los tres estudios incluidos analizaron de forma conjunta la determinación de MN y NMN. En los trabajos de Mullins *et al.* (62) y Peaston *et al.* (48) también se aportan los datos de estos metabolitos de forma independiente y emplearon el ELISA como técnica de comparación con la LC-MS/MS utilizando puntos de corte similares. Por su parte, en el estudio de Weismann *et al.* (61) estos umbrales difirieron ligeramente y en lugar del ELISA emplean el EIA, lo que puede generar diferencias en la sensibilidad y especificidad, así como los VPP, VPN, FN y FP que hay que tener en cuenta en el momento de comparar los resultados.

Weismann *et al.* (61) compararon la LC-MS/MS y el EIA en las mismas muestras de plasma que fueron analizadas de forma ciega por dos laboratorios independientes. El LLOQ para el EIA fue de 23 pg/ml (0,126 nmol/L) para las NMN y de 17 pg/ml (0,086 nmol/L) para las MN. En la LC-MS/MS, los LLOQ fueron 4,4 pg/ml (0,024 nmol/l) para las NMN y de 3,9 pg/ml (0,020 nmo/L) para las MN. En el EIA emplearon los puntos de corte superiores publicados por el fabricante: 180 pg/ml (o 98 nmol/L) para NMN y 90 pg/ml (o 0,46 nmol/L para MN). Los autores indicaron que había indicios de que los EIA presentan un sesgo negativo, lo que podría llevar a posibles pérdidas en el diagnóstico. Para solventar esto, cuantificaron este sesgo mediante el análisis *Bland-Altman* y a continuación recalcularon los puntos de corte superiores para el EIA a partir de los de la LC-MS/MS para ajustar el sesgo.

La concentración de MN plasmática se midió un 102 % y 125 % más por LC-MS/MS que por EIA en pacientes con y sin PPGL respectivamente. Las medidas de MN fueron entre un 60 y un 39 % menos (sesgo negativo cuantificado por las *Bland-Altman Plots*) para la EIA en relación con la LC-MS/MS (tabla 18).

Tabla 18. Concentraciones de MN y NMN plasmáticas

	PPGL confirmado	PPGL excluidos	p
EIA MN (pg/mL)	39 (16-976)	16 (15-157)	< 0,001
LC-MS/MS MN (pg/ml)	79 (13-2833)	36 (3-85)	< 0,001
EIA (NMN pg/ml)	224 (30-2907)	32 (22-100)	< 0,001
LC-MS/MS NMN (pg/ml)	499 (48-9067)	58 (15-167)	< 0,001

Abreviaturas: MN: metanefrinas; NMN: normetanefrinas; PPGL: feocromocitoma y paraganglioma.

Fuente: Weismann *et al.* (61).

La aplicación de los puntos de corte superiores para el EIA estipulados por los fabricantes (NMN: 180 pg/ml y MN: 90 pg/ml) dio lugar a una sensibilidad diagnóstica del 74,1 % (IC: 61-83,9), sustancialmente inferior ($p < 0,001$) a la del 98,1 % (IC: 90,2-99,7) para las mediciones por LC-MS/MS. Por el contrario, la especificidad diagnóstica no difirió entre las mediciones basadas en EIA y LC-MS/MS (98,9 % frente a 99,7 %).

Tras el empleo de los umbrales ajustados para la corrección del sesgo negativo, la sensibilidad diagnóstica para el EIA aumentó al 96,2 % con una pérdida mínima de especificidad (95,1 %). A pesar de que la sensibilidad fue menor con los EIA en relación con la LC-MS/MS, los análisis de la curva ROC indicaron que las AUC no diferían entre las mediciones por EIA y por LC-MS/MS (EIA: 0,993 y LC-MS/MS: 0,985). Según los autores por el uso inadecuado de umbrales demasiado altos en la EIA.

El trabajo de Mullins *et al.* (62) empleó muestras de 73 pacientes con sospecha de feocromocitoma (60 excluidos y 13 confirmados) y para cada muestra se analizó el rendimiento de la prueba ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA), un tipo de EIA, concretamente el ELISA 2-Met y el rendimiento de la LC-MS/MS para su comparación. Emplearon los límites para las MN libres en plasma establecidos por la industria, que se muestran en la siguiente tabla (tabla 19).

Tabla 19. Límites para las metanefrinas libres en plasma

Límite de referencia	LC-MS/MS (pmol/L)	LDN 2 Met ELISA (pmol/L)
NMN	< 1180	< 983
MN	< 510	< 456

Abreviaturas: MN: metanefrinas; NMN: normetanefrinas

Fuente: (62).

El sesgo del ensayo fue evaluado por los autores empleando un programa para asegurar la calidad con 12 pruebas de aptitud. En base a esto, el ELISA subestimó los valores de MN y NMN en un 18,3 % y 15,6 % respectivamente (sesgo negativo del 17 % en relación con LC-MS/MS). El estudio encontró una buena correlación entre estas dos técnicas y reportó una sensibilidad diagnóstica para la NM plasmática del 100 %, con una especificidad del 90 %, tanto para LC-MS/MS como para ELISA. La sensibilidad para la MN plasmática fue del 46 % para LC-MS/MS y del 61,5 % para ELISA, mientras que la especificidad fue del 100 % (sin falsos positivos) para LC-MS/MS y del 96,7 % para ELISA (tabla 20). La combinación de los resultados de MN y NMN (resultado anormal definido como un valor igual o superior al límite de referencia apropiado de cualquiera de los analitos) demostró una sensibilidad del 100 % para ambos ensayos. Por otra parte, la especificidad del ensayo ELISA fue del 88,3 %, frente al 95 % del método LC-MS/MS. El AUC de las MN en plasma fue de 0,973 (IC del 95 % = 0,905-0,996) para LC-MS/MS y de 0,969 (IC del 95 % = 0,899-0,995) para ELISA, con un nivel de significación ($p = 0,5$) igual a 0,0001 para ambos, lo que indica que el análisis de las MN libres en plasma por ambas tecnologías puede clasificar de forma correcta a aquellos pacientes con y sin feocromocitoma.

El estudio de Peaston *et al.* (48) también comparó ELISA con LC-MS/MS en la precisión diagnóstica de MN y NMN en 151 pacientes (113 excluidos de tener PPGL y 38 confirmados.) La combinación de los resultados de NMN y MN en plasma por cualquiera de los procedimientos analíticos (resultado anormal si \geq los intervalos de referencia pertinentes para cualquiera de las pruebas) demostró una mayor sensibilidad diagnóstica para LC-MS/MS (100 %) en comparación con ELISA (95 %) con una especificidad

diagnóstica comparable (96 % frente a 95 % respectivamente). Destacan que no se perdió ningún diagnóstico de feocromocitoma utilizando la medición de MN en plasma por LC-MS/MS en los 38 pacientes con feocromocitoma o paraganglioma confirmado. Esto contrasta con el método ELISA, que perdió 2 de los 38 casos.

Los resultados de sensibilidad y especificidad, área bajo la curva ROC en el análisis de las MN, NMN y la combinación de ambas de los estudios incluidos se muestran en la tabla 20 (48, 61, 62). Las concentraciones de los metabolitos se han unificado en nmoles/L para su comparación. Para la técnica de LC-MS/MS se reportó una sensibilidad para las MN del 46-55 %, para las NMN del 97-100 % y cuando se combinan ambos metabolitos alcanzan porcentajes similares con un 98-100 %. Para ELISA, la sensibilidad para determinar MN fue al menos igual a LC-M/MS, aunque llegó hasta el 45-61,5 % (rango entre 45-61,5 %). En cuanto a NM y la combinación de ambas, los resultados fueron similares a LC-MS/MS con porcentajes del 89-100 % y 95-100 % respectivamente. El estudio de Weismann *et al.* (61) señaló que, empleando los puntos de corte establecidos por el fabricante, el EIA obtuvo una sensibilidad para los metabolitos combinados del 74 % que se incrementó al 96,2 % al ajustar el punto de corte tras la corrección de los sesgos. En cuanto a la especificidad de la LC-MS/MS se obtuvieron porcentajes del 96-100 % para MN, del 90-92 % para NMN y del 95-99,7 % para ambos metabolitos combinados. Mediante ELISA, la especificidad se situó en el 97 % para MN, en el 90-92 % para MNM y la combinación de ambos osciló entre 88,3-95 %. En el estudio de Weismann *et al.* (61) la especificidad fue ligeramente mejor con los umbrales referenciados por el fabricante (98,9 %) que cuando realizaron la corrección de sesgo (95,1 %).

Las curvas ROC mostraron una buena utilidad clínica para ambas técnicas y resultaron mejor cuando se combinaron ambos metabolitos; la menor fue cuando se empleó MN sola, en concreto cuando se emplearon los puntos de corte sin la corrección de sesgo.

Tabla 20. Sensibilidad, especificidad y área bajo la curva ROC en el análisis de las metanefrinas, normetanefrinas y la combinación de ambas en los PPGL

Estudio	Técnica	Límite superior de referencia, nmol/L	Sensibilidad (n/N)	Especificidad (n/N)	Curva ROC, (AUC) (IC 95 %)
Mullins <i>et al.</i> , 2011	Normetanefrina				
	LC-MS/MS	1,180	100 % (13/13)	90 % (54/60)	0,969 (0,899-0,995)
	ELISA	0,983	100 % (13/13)	90 % (54/60)	0,959 (0,885-0,991)
	Metanefrina				
	LC-MS/MS	0,510	46 % (6/13)	100 % (60/60)	0,819 (0,711-0,899)
	ELISA	0,456	61,5 % (8/13)	96,7 % (58/60)	0,840 (0,736-0,916)
	Metanefrinas combinadas				
	LC-MS/MS	1,180 y/o 0,510	100 % (13/13)	95 % (57/60)	0,973 (0,905-0,996)
ELISA	0,983 y/o 0,456	100 % (13/13)	88,3 % (53/60)	0,969 (0,899-0,995)	

Estudio	Técnica	Límite superior de referencia, nmol/L	Sensibilidad (n/N)	Especificidad (n/N)	Curva ROC, (AUC) (IC 95 %)
Peaston <i>et al.</i> , 2010	Normetanefrina				
	LC-MS/MS	1,180	97 % (37/38)	92 % (104/113)	0,995 (0,98-1,003)
	ELISA	1,092	89 % (34/38)	91 % (103/113)	0,978 (0,96-1,110)
	Metanefrinas				
	LC-MS/MS	0,51	55 % (21/38)	96 % (109/113)	0,723 (0,61-0,82)
	ELISA	0,457	55 % (21/38)	97 % (110/113)	0,742 (0,64-0,84)
	Metanefrinas combinadas				
	LC-MS/MS	1,180 y/o 0,51	100 % (38/38)	96 % (108/113)	1,00 (1,00-1,00)
ELISA	1,092 y/o 0,457	95 % (36/38)	95 % (107/113)	0,987 (0,97-1,00)	
Weismann <i>et al.</i> , 2015	Metanefrinas combinadas ^a				
	LC-MS/MS	MN: 0,45 MN: 0,54-1,1	98,1 % (53/54)	99,7 % (286/287)	0,985
	EIA (puntos de corte del fabricante)	MN: 0,46 NMN: 0,98	74,1 % (40/54)	98,9 % (284/287)	0,993
	EIA (puntos de corte con los sesgos corregidos)	MN: 0,16 NMN: 0,40	96,2 % (52/54)	95,1 % (273/287)	-
	EIA (puntos de corte derivados de la curva ROC)	MN: 0,16 NMN: 0,40	98,1 % (90-99,7; 53/54)	87,5 % (83,1-90,8; 251/287)	-

La sensibilidad y especificidad están basadas en los límites superiores de los métodos empleados.

Abreviaturas: EIA: inmunoensayo enzimático; ELISA: ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas; MN: metanefrinas; NMN: normetanefrinas.

^aMetanefrina (combinada) fue definida como positiva si el valor, tanto de la metanefrina como de la normetanefrina, se situó por encima de los límites de referencia.

Fuente: elaboración propia a partir de los datos de los estudios incluidos.

Los resultados de los estudios se metaanalizaron con el programa Meta-DiSc 2.0. Al incluir menos de cuatro estudios, los datos se metaanalizaron mediante un análisis univariante que se enfoca en el examen de una sola variable a la vez y busca describir su distribución, tendencia central (como la media, mediana y moda) y variabilidad para lo que emplea un modelo de efectos aleatorios. Para las MN, en una población total de 224 pacientes (173 sin la enfermedad y 51 con la enfermedad; prevalencia del 23 %), tanto la técnica de ELISA como la LC-MS/MS, reportaron datos de sensibilidad y especificidad similares con valores en torno al 53-57 % y al 97-98 % respectivamente, con una heterogeneidad $I^2 = 0$ % para ambas técnicas. El análisis de las NMN, con las mismas características poblacionales, reportó una mayor sensibilidad tanto con la técnica de ELISA como con la de LC-MS/MS, con valores del 92 % y 98 % y una especificidad del 91 % para ambas (IC95 %: 0,85-0,95), con una heterogeneidad (I^2) del 0 %. El análisis combinado de estos metabolitos con una población de 565 pacientes (105 con la enfermedad y 460 libres de enfermedad; $n = 3$ estudios), mostró valores similares de sensibilidad a los obtenidos en las NMN y en ambas técnicas (92-99 %) y una especificidad del 96-98 %. El análisis combinado mostró una heterogeneidad elevada para el ELISA con una $I^2 = 63$ % para la sensibilidad y del $I^2 = 84$ % para la especificidad. En la LC-MS/MS, fue del 0 % para la sensibilidad y elevada ($I^2 = 67$ %) para la especificidad. En la tabla 21 se recogen estos datos clasificados

por metabolito analizado en plasma y técnica analítica empleada; en las figuras 14-16 se muestran las gráficas *Forest plot* del metaanálisis realizado.

Tabla 21. Metaanálisis de la sensibilidad y especificidad clasificados por metabolito y técnica

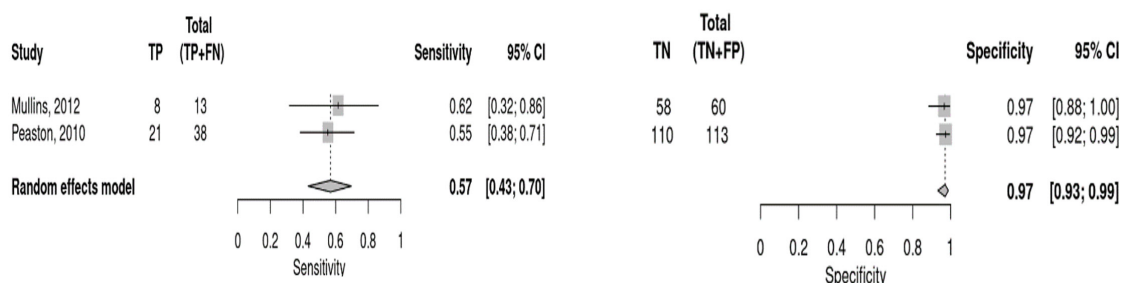
Metabolitos	Técnica	Sensibilidad	IC 95 %	Especificidad	IC 95 %	I2
Metanefrinas	ELISA	0,57	0,43-0,69	0,97	0,93-0,99	0 %
	LC-MS/MS	0,53	0,39-0,66	0,98	0,94-0,99	0 %
Normetanefrinas	ELISA	0,92	0,81-0,97	0,91	0,85-0,94	0 %
	LC-MS/MS	0,98	0,87-1	0,91	0,86-0,95	0 %
Combinadas ^a	EIA	0,92	0,67-0,98	0,96	0,88-0,99	63 % para la sensibilidad 84 % para la especificidad
	LC-MS/MS	0,99	0,94-1	0,98	0,93-0,99	0 % para la sensibilidad 84 % para la especificidad

^aDatos con los puntos de corte indicados por el fabricante para los EIA. I²: heterogeneidad.

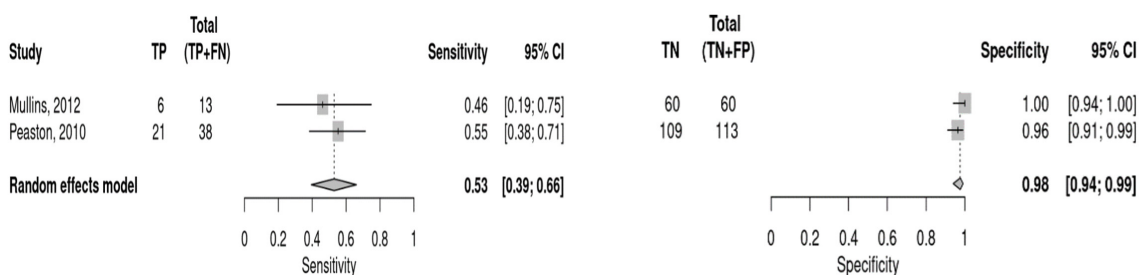
Fuente: elaboración propia. Datos metaanalizados con el software Meta-Disc 2.0. <https://ciberisciii.shinyapps.io/MetaDiSc2/>

Figura 14. Gráficas *forest plot* del metaanálisis de la sensibilidad y especificidad para las metanefrinas y la técnica empleada

ELISA



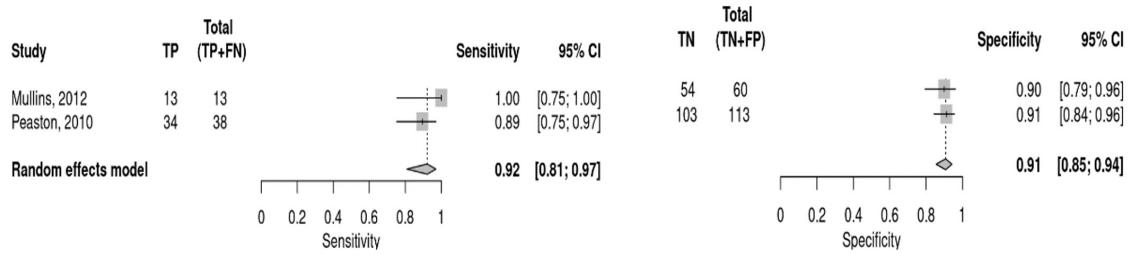
LC-MS/MS



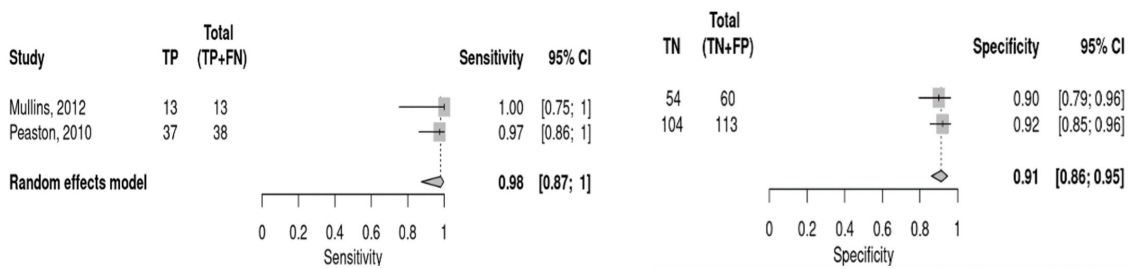
Fuente: elaboración propia. Datos metaanalizados con el software Meta-Disc 2.0. <https://ciberisciii.shinyapps.io/MetaDiSc2/>

Figura 15. Gráficas *forest plot* del metaanálisis de la sensibilidad y especificidad para las normetanefrinas y la técnica empleada

ELISA



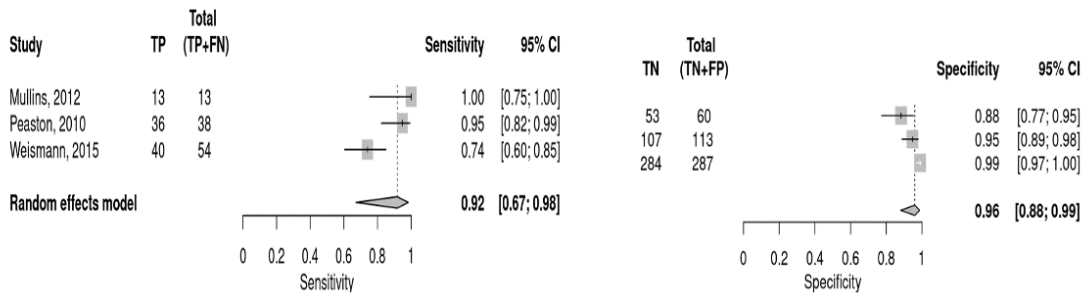
LC-MS/MS



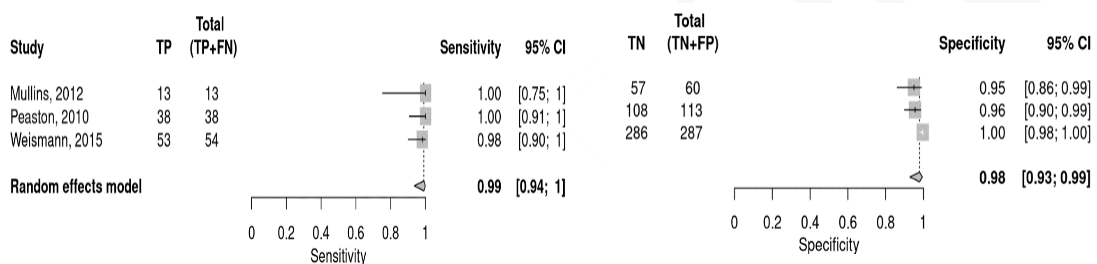
Fuente: elaboración propia. Datos metaanalizados con el software Meta-Disc 2.0. <https://ciberisciii.shinyapps.io/MetaDiSc2/>

Figura 16. Gráficas *forest plot* del metaanálisis de la sensibilidad y especificidad para las metanefrinas y normetanefrinas combinadas y la técnica empleada

ELISA



LC-MS/MS



Fuente: elaboración propia. Datos metaanalizados con el software Meta-Disc 2.0. <https://ciberisciii.shinyapps.io/MetaDiSc2/>

4.3.5. Seguridad de la tecnología

Los estudios incluidos en este apartado de pacientes pediátricos y adultos con PPGL (48, 61, 62), no analizaron las tasas de FP y FN. Estos valores fueron calculados a partir de los datos reportados de sensibilidad y especificidad y los casos confirmados de pacientes con y sin la enfermedad siguiendo las siguientes fórmulas:

— **Tasa de falsos positivo:** $TFP = FP/(FP + VN)$

— **Tasa de falsos negativos:** $TFN = FN/(FN + VP)$

Todos los trabajos analizaron de forma conjunta la determinación de MN y NMN. A mayores, Mullins *et al.* (62) y Peaston *et al.* (48) reportaron los datos de estos metabolitos de forma independiente y emplearon el ELISA como técnica de comparación. Además, ambos estudios emplearon puntos de corte similares, mientras que en el estudio de Weismann *et al.* (61) estos umbrales difirieron ligeramente y, en lugar de ELISA, emplearon EIA; esto puede dar lugar a diferencias en los resultados FP y FN.

En la tabla 22 se muestran los resultados FP y FN para las MN y NMN plasmáticas, así como la combinación de ambas. El trabajo de Weismann *et al.* (61) reporta los datos combinados de estos metabolitos donde los FN alcanzaron un 26 % tras la medición de los metabolitos mediante el IEA empleando los puntos de corte indicados por el fabricante. Esto se traduciría en un elevado porcentaje de pacientes que se escapan del diagnóstico, en comparación con menos del 2 % de pacientes que pierde la LC-MS/MS. Tras el ajuste de los umbrales para IEA (corrección del sesgo negativo) el porcentaje de FN pasó del 26 % al 3,8 %. En relación con los FP, este estudio encontró una tasa del 0,3 % para LC-MS/MS y del 1,1-4,9 % para EIA en función de si se toma el punto de corte del fabricante o si está corregido el sesgo negativo.

El estudio de Mullins *et al.* (62) y el de Peaston *et al.* (48) con umbrales similares, la tasa de FP como resultado del uso de la LC-MS/MS se situó entre el 0 % y el 4 % para las MN y entre el 8 %-10 % para la NMN. Por su parte el ELISA generó un porcentaje de FP del orden del 3 % para las MN y del 9-10 % para las NMN. El análisis combinado de ambos metabolitos generó FP del 4-5 % tras emplear la técnica de LC-MS/MS y del 5-11,7 % con el ELISA.

En cuanto a los FN, se observaron tasas elevadas en el análisis de las MN tanto con LC-MS/MS como con ELISA con valores entre el 45-54 % y 39-45 % respectivamente. Este porcentaje se vio disminuido en el análisis de NM con 0-3 % y un 0-11 % con LC-MS/MS y ELISA respectivamente. Estos porcentajes disminuyeron al analizar conjuntamente ambos metabolitos, del 0 % para la LC-MS/MS y del 5 % para el ELISA (tabla 22).

Tabla 22. Resultados FP y FN para las metanefrinas y normetanefrinas plasmáticas y la combinación de ambas en los PPGL

Estudio	Técnica	Límite superior de referencia, nmol/L	Falsos positivos	Falsos negativos
Mullins <i>et al.</i> , 2011	Normetanefrinas			
	LC-MS/MS	1,180	10 %	0 %
	ELISA	0,983	10 %	0 %
	Metanefrinas			
	LC-MS/MS	0,510	0 %	53,8 %
	ELISA	0,456	3,3 %	38,5 %
	Metanefrinas combinadas			
	LC-MS/MS	1,180 y/o 0,510	5 %	0 %
ELISA	0,983 y/o 0,456	11,7 %	0 %	
Peaston <i>et al.</i> , 2010	Normetanefrinas			
	LC-MS/MS	1,180	8 %	3 %
	ELISA	1,092	9 %	11 %
	Metanefrinas			
	LC-MS/MS	0,51	4 %	45 %
	ELISA	0,457	3 %	45 %
	Metanefrinas combinadas			
	LC-MS/MS	1,180 y/o 0,51	4 %	0 %
ELISA	1,092 y/o 0,457	5 %	5 %	
Weismann <i>et al.</i> , 2025	Metanefrinas combinadas			
	LC-MS/MS	MN: 0,45 NMN: 0,54-1,1	0,3 %	1,9 %
	EIA (puntos de corte del fabricante)	MN: 0,46 NMN: 0,98	1,1 %	25,9 %
	EIA (puntos de corte con los sesgos corregidos)	MN: 0,16 NMN: 0,40	4,9 %	3,8 %
	EIA (puntos de corte derivados de la curva ROC)	MN: 0,16 NMN: 0,40	12,5 %	1,9 %

La sensibilidad y especificidad están basadas en los límites superiores de los métodos empleados.

*Metanefrina (combinada) fue definida como positiva si el valor, tanto de la metanefrina como de la normetanefrina, se situó por encima de los límites de referencia.

Abreviaturas: MN: metanefrinas; NMN: normetanefrinas.

Fuente: elaboración propia a partir de los datos de los estudios incluidos.

4.4. Experiencia y perspectiva del paciente y/o cuidadores

De las diferentes asociaciones consultadas, solo se obtuvo respuesta del Foro Español de Pacientes que contactó con la Asociación de Cáncer de Próstata (ANCAP) quien propuso a un paciente con CaP y en TPA para realizar la revisión externa del informe. Por tanto, la información incluida en este apartado solo hace referencia a los pacientes con esta condición y tratamiento.

Para facilitar la comprensión y revisión del informe por parte del paciente, se realizó un resumen del informe en lenguaje no técnico y se elaboró un formulario específico para su condición y así, recoger su experiencia y perspectiva. Este material fue enviado al paciente junto con el informe completo. La finalidad de esta encuesta fue recoger información sobre su experiencia con el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de la enfermedad, así como su conocimiento y percepción sobre las técnicas utilizadas para medir la testosterona,

incluyendo la tecnología LC-MS/MS. En este sentido, el cuestionario abordó aspectos como la claridad del proceso diagnóstico, la comunicación de resultados, los efectos del tratamiento, la importancia atribuida a la precisión de las pruebas hormonales y la disposición a adoptar nuevas tecnologías. Asimismo, explora sus expectativas y recoge opiniones sobre posibles mejoras en el abordaje clínico de la enfermedad. El formulario completo se muestra en el anexo E.

En general, la experiencia diagnóstica fue descrita como aceptable y, aunque los resultados de laboratorio se entregaron de manera rápida y comprensible, se señala una falta de información clara sobre las pruebas hormonales realizadas o sobre el tipo de técnica empleada para medir la testosterona. En relación con la técnica LC-MS/MS, se reporta desconocimiento previo. Tras la descripción incluida en el cuestionario, se considera como factor importante el disponer de métodos analíticos más precisos para el control de la enfermedad. Se expresa disposición a utilizar la tecnología LC-MS/MS o cualquier técnica que contribuya a una medición más exacta de la testosterona que pueda contribuir a ajustar mejor el tratamiento y mejorar el pronóstico. Entre los aspectos más valorados de una nueva herramienta diagnóstica se destaca, como factor determinante, la mayor precisión en los resultados.

Con respecto al estado clínico actual, no se refieren cambios significativos tras el tratamiento y se encuentra, actualmente, en fase de resistencia a la castración, con incremento de los niveles de PSA y en espera de nueva valoración médica.

En cuanto a las expectativas, se señala el interés en que se disponga de nuevas opciones terapéuticas y señala como principal área de mejora del sistema sanitario la reducción de los tiempos de espera. Además, se muestra interés en recibir información médica sobre tratamientos y sobre nuevos avances en investigación.

En consideración al contenido del informe técnico sobre LC-MS/MS, se indica que la información presentada es relevante para los pacientes, aunque se expresa la falta de contenidos específicos sobre el seguimiento con esta tecnología.

Finalmente, se subraya el desconocimiento total previo de esta técnica, lo que pone de manifiesto la necesidad de mejorar la difusión de información sobre nuevas tecnologías diagnósticas entre pacientes y usuarios del sistema sanitario.

4.5. Estudios en marcha

La estrategia de búsqueda diseñada de forma específica para recuperar estudios en marcha no localizó ningún estudio que abordara las preguntas de investigación planteadas en este informe (estrategia de búsqueda en anexo A).

5. Consideraciones de implementación

5.1. Grado de implementación de la LC-MS/MS en España

La encuesta enviada en diciembre de 2024 para conocer el grado de implementación de la tecnología fue contestada por 17 centros (hospitales de titularidad pública) de siete comunidades autónomas, de los cuales, seis centros indicaron que disponía de la tecnología de LC-MS/MS. Sin embargo, no todos los centros que notificaron disponer de esta tecnología contestaron a todas las preguntas planteadas en la encuesta y dejaron en blanco muchos de los campos. Por ello, y tras finalizar el plazo previsto para la cumplimentación, en marzo de 2025, se volvió a realizar un recordatorio a todas las CC. AA. y se les preguntó concretamente cuántas disponían de la tecnología y para qué determinaciones la usaban. A la consulta contestaron 12 comunidades y 2 ciudades autónomas, de entre las cuales 9 comunidades disponían de dispositivos de LC-MS/MS localizados en 21 centros (hospitales y laboratorios). Los resultados de las determinaciones realizadas están recogidos en la tabla 23. Según estos resultados y en cuanto al uso de la tecnología, la encuesta revela que los centros la utilizan sobre todo para el cribado de metabolopatías, la determinación de MN y el seguimiento de fármacos (tabla 23). Únicamente dos comunidades (Valencia y Murcia) indican utilizar la LC-MS/MS para la determinación de hormonas sexuales. En una de las comunidades encuestadas se señaló que el volumen de análisis relacionados con hormonas sexuales es particularmente elevado en los laboratorios, lo cual exige una mayor automatización desde el punto de vista organizativo. Ante esta circunstancia, no consideran viable la aplicación de la LC-MS/MS para este tipo de determinaciones, debido a su complejidad operativa y a su mayor coste económico. En consecuencia, optan por métodos basados en inmunoquimioluminiscencia. Los encuestados indican que utilizan equipos fabricados por varias casas comerciales, por tanto, las características de los distintos equipos pueden variar, al igual que la velocidad de ejecución de las pruebas y el total de test realizables. Adicionalmente los equipos varían según su función y están destinados para realizar determinaciones específicas.

Tabla 23. Determinaciones realizadas con LC MS/MS en comunidades y ciudades autónomas que contestaron la consulta

Comunidad autónoma	Dispone LC-MS/MS	Número de centros	Determinaciones realizadas			
			Cribado metabolopatías	Catecolaminas y metanefrinas	Hormonas sexuales	Fármacos y otros metabolitos
Andalucía	Sí	5	NR	NR	NR	NR
Cantabria	No disponen					
Castilla León	Sí	2	Sí	Sí	No	Sí
Castilla-La Mancha	No disponen					
Cataluña	Sí	4	NR	NR	NR	NR
C. Valenciana	Sí	2	No	Sí	Sí	No
Extremadura	Sí	1	Sí	No	No	Sí
Galicia	Sí	3	Sí	Sí	No	Sí
Madrid	Sí	3	Sí	Sí	No	Sí
Región de Murcia	Sí	1	No	Sí	Sí	Sí
País Vasco	Sí	1	Sí	No	No	No
La Rioja	No disponen					
Ceuta y Melilla	No disponen					

Abreviaturas: NR: no respondedores.

Fuente: elaboración propia a partir de los datos de la encuesta.

5.2. Consideraciones de uso de recursos y costes

5.2.1. Costes equipos, mantenimiento y otros

La implementación de la tecnología supone una alta inversión inicial en los equipos LC-MS/MS (39, 65, 66), que tienen una vida útil prevista de 7-10 años (39). Existe gran variedad de dispositivos en el mercado y según las características del equipo y automatización del proceso. Tras consulta con la industria, solo dos casas comerciales respondieron. Los costes transmitidos oscilaron entre los 500.000 (*Thermo Scientific™ Stellar™ de Thermofisher*) y los 925.000 (*Cobas® Mass Spec de Roche*). También hay que considerar los gastos adicionales de infraestructura necesarios para la instalación, la adecuación del espacio de trabajo y el suministro de nitrógeno líquido (39).

En cuanto al mantenimiento, van den Oувland *et al.* (39) lo cuantifican en un 10 % del valor inicial del equipo, aunque indican que puede fluctuar según el tipo de contrato. Los contratos de servicio clínico que ofrecen atención continua y cobertura total de los componentes suelen ser más costosos frente a opciones más básicas, con mantenimiento anual fijo. En el caso de *Thermofisher*, el fabricante indica que el precio del mantenimiento correctivo y preventivo anual es de aproximadamente 50.000 EUR + IVA. De igual manera, el precio de mantenimiento anual declarado por Roche supone un 10 % del coste del instrumento y equivale a 92.500 EUR.

El coste de los reactivos utilizados para el análisis puede ser competitivo en comparación con los IE, sobre todo para grandes series de análisis (65, 66). El equipo de Roche utiliza los *kits* de ensayo cuyas especificaciones y coste vienen recogidos en la tabla 24. El equipo de *Thermofisher* dispone de métodos propios para las determinaciones de hormonas sexuales, por lo que no requiere la utilización de *kits*.

Tabla 24. *Kits* de ensayo Ionify®, especificaciones y precios

Nombre producto	Presentación	Número de tests	Metabolitos incluidos	Coste kit
Ionify Steroids 1	1 cobas y pack	450 tests	Aldosterone, Androstenedione, Estradiol, Testosterone	8.954 €
Ionify Steroids 2	1 cobas y pack	450 tests	17-Hydroxyprogesterone, Cortisol, Cortisone, DHEA, DHEA-S, Dihydrotestosterone, Progesterone	7.532 €
Ionify CalSet Steroids y Vitamin D	10 × 5 ml for each level 1 and 2 (<i>lyophilized</i>)	≈ 20-60 calibrations	Aldosterone, Androstenedione, Estradiol, Testosterone, 17-Hydroxyprogesterone, Cortisol, Cortisone, DHEA, DHEA-S, Dihydrotestosterone, Progesterone 24,25-dihydroxyvitamin D total (D2+D3), 25-hydroxyvitamin D total (D2+D3)	2.925 €
Ionify ControlSet Steroids y Vitamin D	10 × 5 ml for each level 1 and 2 (<i>lyophilized</i>)	≈ 20-60 events	Aldosterone, Androstenedione, Estradiol, Testosterone, 17-Hydroxyprogesterone, Cortisol, Cortisone, DHEA, DHEA-S, Dihydrotestosterone, Progesterone 24,25-dihydroxyvitamin D total (D2+D3), 25-hydroxyvitamin D total (D2+D3)	1.362 €

Fuente: información aportada por la casa comercial (Roche).

El uso del LC-MS/MS conlleva además, varias consideraciones financieras y logísticas adicionales no asociadas con los IE, como mayores volúmenes de desechos, incluidos solventes orgánicos; mayores costes de energía; mayores requisitos de seguridad en relación con los tanques de nitrógeno y los compresores; mayor tiempo de inactividad del instrumento y un entorno de trabajo más ruidoso (65).

5.2.2. Rendimiento

Un sistema de LC-MS/MS, según el tipo y la cantidad de pruebas realizadas, puede procesar entre 70 y 250 análisis diarios en una jornada laboral estándar, con un horario de doble turno de 14 a 16 horas (39) siendo 20.000 pruebas por instrumento la concentración más baja para justificar los costes (66).

Según el estudio de Grebe *et al.* (66), la mayoría de los laboratorios hospitalarios, al menos en Europa, utilizan un único LC-MS/MS para diversas pruebas, lo que hace que un rendimiento anual de 50.000 pruebas por instrumento sea un escenario realista. Esta capacidad analítica se puede mejorar al usar métodos de “diluir y disparar” o multiplexando los sistemas de LC, que operan varias cromatografías en paralelo y permite que múltiples muestras ingresen al espectrómetro de masas de manera escalonada, con lo que se logran rendimientos superiores a 220.000 muestras por instrumento al año para algunos analitos con sistemas de 4 plexos. Otro enfoque es la multiplexación de muestras en cada inyección, método por el que varias muestras modificadas químicamente se procesan simultáneamente. En conjunto, estas innovaciones permiten un aumento considerable en la cantidad de pruebas realizadas por día, lo que optimiza el tiempo y los recursos de los laboratorios con gran carga de trabajo. Sin embargo, estas soluciones solo serán rentables para unos pocos laboratorios grandes que realizan cientos o miles de la misma prueba diariamente.

En relación con los inmunoensayos —que constituyen el método comparador más empleado en numerosas determinaciones—, según el formato utilizado, pueden ofrecer un rendimiento claramente superior al de la LC-MS/MS. Los formatos manuales de ELISA, basados en placas de 96 pocillos y tiempos de incubación de varias horas, permiten procesar entre decenas y algunos centenares de muestras por día (67), lo que equivale a unas 20.000-90.000 pruebas anuales. La incorporación de sistemas semiautomatizados, con lavadores y lectores de placas, incrementa el rendimiento diario y mejora la reproducibilidad (68). En cambio, los inmunoensayos totalmente automatizados ofrecen un desempeño mucho más elevado: según las especificaciones técnicas declaradas por los fabricantes, se describen capacidades de hasta 200-240 pruebas por hora (69, 70), lo que corresponde aproximadamente a 3.200-3.840 determinaciones diarias y entre 800.000 y 960.000 anuales en laboratorios de alta carga.

5.2.3. Personal cualificado y curva de aprendizaje

Para el desarrollo de métodos, la validación de ensayos y la resolución de problemas en LC-MS/MS es fundamental contar con técnicos altamente cualificados y personal con formación académica específica (39), lo que requiere una inversión significativa de tiempo y recursos (39, 66). Grebe *et al.* indican que para adquirir habilidades básicas y operar con confianza, el personal de laboratorio suele necesitar entre tres y seis meses de capacitación, incluyendo aprendizaje fuera del entorno habitual. Por eso es recomendable contar con personas con experiencia previa en espectrometría de masas o planificar un período extenso de formación para garantizar la eficiencia. Por lo general, al menos dos trabajadores deben dedicarse en gran medida a LC-MS/MS en un entorno de este tipo (66).

Por otro lado, los sistemas automatizados pueden reducir sustancialmente los costes operativos, no solo disminuyendo el número de personal necesario, sino también reduciendo la concentración de capacitación requerida sin comprometer la confiabilidad de los resultados (65).

5.3. Empleo de la tecnología LC-MS/MS en la práctica clínica

Se utiliza en contextos clínicos avanzados como el diagnóstico de enfermedades metabólicas, toxicología clínica, monitorización terapéutica de fármacos y medicina personalizada. Su aplicación es crucial en concentraciones de práctica clínica que requieren una precisión y sensibilidad elevadas en la detección y cuantificación de compuestos químicos en muestras biológicas (37-39, 50, 51, 71):

- **Administración y manejo**

- Laboratorios clínicos especializados: la HPLC-MS/MS se realiza principalmente en laboratorios clínicos especializados, en donde el personal altamente capacitado, como bioquímicos, farmacéuticos, biólogos o tecnólogos médicos, utilizan el equipo. Estos laboratorios pueden estar ubicados en hospitales terciarios, centros de investigación o laboratorios de referencia que realizan análisis avanzados.
- Investigación biomédica: además de los laboratorios clínicos, los laboratorios de investigación en universidades o instituciones biomédicas utilizan HPLC-MS/MS para estudios de metabolómica, proteómica, farmacocinética, y toxicología.

- **Contexto y nivel de práctica clínica**

Diagnóstico clínico avanzado:

- Detección de enfermedades metabólicas: la HPLC-MS/MS se utiliza para diagnosticar enfermedades metabólicas, como los errores congénitos del metabolismo, que incluye la detección de metabolitos anormales (subproductos de rutas metabólicas alteradas) o alteraciones de la concentración de metabolitos normales en la sangre o la orina.
- Análisis de fármacos y seguimiento terapéutico: en la práctica clínica, se emplea para cuantificar concentraciones de fármacos en pacientes, especialmente aquellos con un estrecho rango terapéutico, como los inmunosupresores y los antiepilépticos.
- Detección de biomarcadores: es utilizada para identificar biomarcadores específicos en enfermedades como el cáncer, lo que ayuda en el diagnóstico precoz y el seguimiento de la progresión de la enfermedad.

- **Toxicología clínica**

- Vigilancia de drogas y tóxicos: se emplea para el análisis preciso de drogas de abuso, tóxicos y venenos en muestras biológicas, resulta fundamental en situaciones de sobredosis o en la monitorización de tratamientos de desintoxicación.
- Pruebas de exposición a sustancias tóxicas: se aplica en la evaluación de exposición a sustancias tóxicas como pesticidas, metales pesados y compuestos orgánicos volátiles.

- **Medicina personalizada**
 - Farmacogenómica y dosificación personalizada: la HPLC-MS/MS permite la medición precisa de metabolitos y fármacos en el cuerpo, lo que es esencial para ajustar dosis de medicamentos según las características metabólicas individuales del paciente.

- **Investigación traslacional y estudios clínicos**
 - Ensayos clínicos: se usa en la fase de desarrollo de fármacos para estudiar la farmacocinética y la farmacodinámica, con lo que ayudan a entender cómo los medicamentos son absorbidos, distribuidos, metabolizados y excretados en el cuerpo humano.
 - Investigación de biomarcadores: la identificación y la validación de nuevos biomarcadores en enfermedades crónicas y complejas, como el cáncer o enfermedades neurodegenerativas, se realiza con frecuencia mediante HPLC-MS/MS.

6. Discusión

6.1. Discusión de la metodología del informe

- **Búsqueda de la literatura**

Con el fin de asegurar la pertinencia de los resultados y de evitar pérdidas de información en el proceso de búsqueda, se diseñó una estrategia específica que combinase términos libres y descriptores, agrupando todos los sinónimos relevantes que respondiesen a las preguntas PICOD. Estas se adaptaron para interrogar las distintas bases de datos tal y como se recomienda en los principales manuales (72). La rápida obsolescencia de la literatura científica justifica el uso del límite temporal utilizado en la búsqueda de estudios primarios (10 años). La literatura referenciada en los estudios seleccionados fue sometida a la revisión por pares mediante la herramienta Citation Chaser para evitar la pérdida de información publicada con anterioridad y que esto no supusiera una limitación al estudio.

Dadas la exhaustividad y sensibilidad de la búsqueda sistemática de la literatura, es poco probable que se haya perdido información relevante para contestar a las preguntas de investigación planteadas en este informe.

- **Resultados analizados**

Solo se recogieron aquellos datos procedentes del análisis pareado de las pruebas diana de este informe (LC-MS/MS vs. IE, EIA o ELISA) que estuvieran relacionados con la evaluación de la precisión diagnóstica, como los datos de sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de las dos técnicas, así como la utilidad clínica procedente de las curvas ROC que son una herramienta estadística que muestra gráficamente el rendimiento de una prueba diagnóstica, en las que el AUC es una medida resumida de la utilidad clínica de cada prueba (punto de corte en el que se alcanza la sensibilidad y especificidad más altas y evalúa la capacidad discriminativa del test diagnóstico). Si se comparan las curvas ROC de dos o más test, aquella con mayor AUC tendrá mayor capacidad discriminativa que no depende de los puntos de corte. También se recogieron los resultados de precisión de pronóstico, reportada como la supervivencia libre de la progresión, que es una variable que mide la cantidad de tiempo que ha transcurrido desde que un paciente comienza un tratamiento hasta que el cáncer vuelve a manifestarse. Concretamente en el caso de los pacientes con CaP y TPA, hasta que aparece el CRPC.

Para la evaluación de la seguridad de las técnicas se recogieron los datos de los FP y FN notificados por los estudios. En algunos de estos estudios no se facilitaron estos datos, por lo que fue necesario realizar los cálculos oportunos en base a los datos aportados como sensibilidad, especificidad, número total de pacientes con o sin la enfermedad y los resultados positivos o negativos de las pruebas realizadas.

- **Valoración de riesgo de sesgo**

No se estima que existan limitaciones en la síntesis ni en la valoración de la calidad de la evidencia empleada ni en el análisis crítico de los estudios incluidos en este documento ya que se han empleado herramientas validadas para analizar tanto la validez interna como la externa de los estudios incluidos.

Para las variables de exactitud diagnóstica el riesgo de sesgo se analizó a través de la herramienta QUADAS-C (54) que evalúa el riesgo de sesgo de una comparación de pruebas en estudios de precisión comparativa (estudios primarios que comparan la precisión de dos o más pruebas índice). QUADAS-C no evalúa el riesgo de sesgo en las comparaciones de pruebas realizadas entre los estudios, cada uno de los cuales evalúa una sola prueba índice (también llamada comparaciones entre estudios o indirectas), tampoco evalúa las “preocupaciones” con respecto a la aplicabilidad.

Al tratarse de una extensión de la herramienta QUADAS-2 (55), QUADAS-C no se puede utilizar sola y debe utilizarse junto con QUADAS-2. Esto se debe a que algunas preguntas del QUADAS-C requieren juicios realizados con QUADAS-2. El uso de estas herramientas dará lugar a juicios de riesgo de sesgo separados para la precisión de una sola prueba (QUADAS-2) y la precisión comparativa (QUADAS-C). El QUADAS-C, evalúa el sesgo comparativo, es decir, si las pruebas se han comparado de forma justa. A mayores del QUADAS-2, indica si las pruebas se realizaron en el mismo grupo de pacientes o si se aplicaron en el mismo momento o con el mismo estándar de referencia o, por otra parte, si se evaluaron de forma ciega e independiente. Además, identifica diferencias metodológicas entre las pruebas que podrían afectar a la comparación, como diferencias en el tiempo de realización, en la interpretación o en la aplicabilidad o en la selección de pacientes (54).

Para la evaluación de la calidad de los estudios de precisión de pronóstico se empleó la herramienta QUAPAS, que al igual que el QUADAS-C, es una extensión de la herramienta QUADAS-2 para revisiones sistemáticas de estudios de precisión de pruebas de pronósticos (56).

Ambas herramientas incorporan, además, un dominio de aplicabilidad por lo que también se ha valorado la validez. A diferencia de otras herramientas que evalúan el riesgo de sesgo dando una valoración global, QUAPAS y QUADAS-C no se basan en una puntuación total, sino en una valoración estructurada, narrativa y razonada, que identifica fortalezas y debilidades metodológicas en función del sesgo y la aplicabilidad por cada dominio y permite emitir un juicio informado sobre la validez y utilidad externa de los resultados de estos trabajos.

- **Posibles sesgos de la síntesis cuantitativa**

Al metaanalizar los resultados de pocos estudios, la potencia estadística del metaanálisis está limitada. Y aunque se realizó un análisis univariante, que es el adecuado en estos casos con un número inferior a 4 estudios, este análisis tiene una baja potencia para detectar asociaciones reales entre la variable y el efecto del tratamiento. Esto podría llevar a resultados no significativos incluso si existe una relación verdadera. También podría existir menor fiabilidad del análisis de heterogeneidad (I^2) y ser difícil explicar dicha heterogeneidad. Finalmente, no se ha podido explorar el sesgo de publicación, puesto que con pocos estudios no es posible hacer pruebas formales (como Egger o Funnel plot) de forma válida.

6.2. Discusión de los estudios incluidos

- **Evidencia localizada**

Basándose en la evidencia localizada, la revisión sistemática permitió responder solo a dos de las cuatro preguntas de investigación planteadas en este informe: 1) ¿cuál es la validez

diagnóstica de la LC-MS/MS en hombres con CaP en tratamiento con castración química o TPA? y 2) ¿cuál es la validez diagnóstica de la LC-MS/MS en pacientes pediátricos y adultos con feocromocitoma?

Pese a la exhaustividad de la búsqueda de la literatura no fue posible localizar estudios que evaluaran la exactitud diagnóstica o la utilidad clínica para responder al resto de preguntas de investigación que se focalizaban en: 1) pacientes pediátricos con síndromes que cursan un hiperandrogenismo, 2) población femenina con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromatasa y 3) adultos con tumores neuroendocrinos o carcinoides benignos o malignos. A pesar de que se recuperaron estudios que evaluaban la correlación o la concordancia entre la técnica objetivo de este informe (LC-MS/MS) y las técnicas empleadas de forma rutinaria para alguna de estas condiciones, esta información no es adecuada para responder a la utilidad clínica que es el objetivo de este documento. Tampoco se localizaron estudios de coste-efectividad o ECA actualmente en marcha.

- **Análisis crítico**

- Población masculina con CaP y tratamiento con TPA

El riesgo de sesgo de los dos estudios (59, 60) que evaluaron el valor pronóstico de la testosterona sérica medida con LC-MS/MS e IE medido mediante la herramienta QUAPAS (56) fue elevado en el dominio relativo al análisis, puesto que no todos los participantes fueron incluidos en el análisis, solo para aquellos en los que había muestras analizadas con IE y con LC-MS/MS. Además, en el estudio de van Winden *et al.* (60) también se encontró un riesgo elevado en la selección de los pacientes al desconocer si se trataba de una muestra consecutiva o aleatoria. Por tanto, debido a la presencia de un dominio con un riesgo alto, la valoración de riesgo de sesgo considera una validez baja de los estudios. En cuanto a la validez diagnóstica de las pruebas IE vs. LC-MS/MS a través del QUADAS-C (54), el estudio de Beck *et al.* (59) presentó un riesgo de sesgo incierto para los dominios de la prueba índice, la prueba de referencia y el flujo y el tiempo y bajo para el dominio de selección de pacientes, por tanto, su validez se considera incierta o moderada.

- Pacientes pediátricos y adultos con PPGL

Tras el análisis crítico con la herramienta QUADAS-C (54) en los tres estudios (48, 61, 62) que evaluaron la exactitud diagnóstica de la MN y otros metabolitos afines, como la NMN, en el diagnóstico del PPGL se observó que dos de ellos presentaron una validez baja por alto riesgo de sesgo y uno una validez moderada por el riesgo de sesgo incierto en la mayoría de los dominios analizados: 1) Weismann *et al.* (61) presentó dos dominios con riesgo elevado de sesgo, flujo y tiempo y la prueba índice, por no determinar los puntos de corte con anterioridad, por ello el riesgo de sesgo de este estudio se considera elevado; 2) en el estudio de Peaston *et al.* (48) la validez también se considera baja por tener un dominio con riesgo alto; 3) el estudio de Mullins *et al.* (62) obtuvo un riesgo bajo de sesgo en la mayoría de los dominios salvo en la selección de pacientes, al no indicar si la muestra de pacientes es aleatoria o consecutiva, por tanto al tener un dominio con riesgo de sesgo incierto, su validez se considera incierta.

En relación con la aplicabilidad, las herramientas para los diferentes dominios evaluados (pacientes, prueba índice, prueba de referencia) indicaron que los resultados no presentan preocupaciones importantes, lo que junto con el contexto en el que se realizaron estos estudios (Europa y Canadá), puede extrapolarse en una buena validez externa.

Hay que destacar que dos estudios que evaluaron la determinación de MN y NMN en pacientes con PPGL presentaron potenciales conflictos de intereses. En el trabajo de Weismann *et al.* (61) dos de los autores trabajaban para LDN (*Nordhorn*, Alemania), que es el laboratorio de los EIA empleados en el estudio, cuyos resultados aportan datos similares de exactitud diagnóstica entre el LC-MS/MS y el EIA, tras ajustar los puntos de corte correctos para este último. Igualmente, en el estudio de Peaston *et al.* (48) dos autores son técnicos de *Waters Corporation* y participaron en el diseño e interpretación de los datos del LC-MS/MS. El resto de los estudios no presentaron conflictos de interés.

6.3. Discusión de los resultados de validez diagnóstica y/o utilidad clínica

- **Población masculina con cáncer de próstata en tratamiento con castración química o TPA**

Las concentraciones circulantes de testosterona se encuentran altamente disminuidas en aquellos pacientes con CaP en tratamiento con castración química o TPA. Debido a ello, el punto de corte óptimo empleado por las técnicas diagnósticas para detectar las concentraciones de testosterona debe ser altamente sensible para poder adecuar el manejo de estos pacientes a la práctica clínica. Numerosos estudios señalan que la LC-MS/MS debería ser la técnica empleada en estos pacientes por presentar límites de detección inferiores a otras técnicas empleadas de forma rutinaria como los IE. No obstante, pocos fueron los estudios que han comparado ambas técnicas para comprobar su rendimiento diagnóstico o utilidad clínica de cara a mejorar el manejo de la enfermedad en estos pacientes:

- Rendimiento o exactitud diagnóstica de la LC-MS/MS

Solo uno de los dos estudios localizados evaluó los parámetros de exactitud diagnóstica de S, E, VPP y VPN de la LC-MS/MS en comparación con los IE, concretamente, en el rendimiento de la predicción de CRPC a los 24 meses en 108 pacientes con CaP y TPA continuo. Según este estudio, la LC-MS/MS presentó un punto de corte óptimo capaz de detectar concentraciones más bajas de testosterona, del orden de 0,27 nM en comparación con la concentración de 0,705 nM alcanzada por la prueba de IE. Empleando estos umbrales, la sensibilidad para predecir el CRPC con la LC-MS/MS en comparación con IEA fue de 50 % vs. 17,65 %; siendo el punto de corte empleado por la LC-MS/MS más preciso para identificar a los pacientes que evolucionarían a CRPC (54,7 % vs 34,4 % del IE). Sin embargo, el IE presentó una mejor especificidad y un mejor VPP (100 % para ambos) en comparación con la LC-MS/MS con valores del 72,22 % y del 86,84 % respectivamente, para la progresión a CRPC a los 24 meses (59).

Estos datos sugieren que el punto de corte establecido por la LC-MS/MS, mucho más bajo que con IE, es más sensible y exacto para predecir la progresión a CRPC y que el umbral en $\geq 0,27$ nM está asociado con un menor tiempo de progresión a CRPC. Este nuevo umbral para la concentración de testosterona conseguido con el LC-MS/MS podría detectar pacientes de forma más temprana en aquellos pacientes que presentan un mayor riesgo de resistencia a la castración.

— Supervivencia libre de progresión

Esta variable, que mide la cantidad de tiempo que ha transcurrido desde que un paciente comienza un tratamiento hasta que el cáncer vuelve a manifestarse, fue reportada por los dos estudios localizados Beck *et al.* (59) y van Winden *et al.* (60) que incluyeron un total de 175 pacientes.

En ambos estudios la supervivencia libre de progresión fue mayor en los pacientes con ade testosterona medidos mediante LC-MS/MS, debido a que el límite de detección de esta técnica es superior al de IE. El estudio de Beck *et al.* (59) mostró un mayor riesgo de progresión a CPRC en aquellos pacientes con una concentración de testosterona por encima del umbral óptimo (LC-MS/MS >0,270 nM) (HR univariante: 1,717; IC 95 %: 1,160-2,541 y HR multivariante: 1,662; IC 95 %: 1,043-2,648); pero sin diferencias significativas en el tiempo transcurrido hasta la progresión de la enfermedad entre los pacientes que mostraron una concentración de testosterona medida mediante el punto óptimo del IE (0,705 nM). Este estudio enfatiza la importancia de utilizar métodos de medición de la testosterona altamente sensibles y específicos para la evaluación de la eficacia de la TPA y que concentraciones de testosterona $\geq 0,27$ nM analizadas utilizando métodos menos sensibles deberían confirmarse adicionalmente mediante otros métodos como la LC-MS/MS o, en su caso, IE validados para concentraciones bajas de testosterona. Las concentraciones persistentes de testosterona por encima del umbral identificado podrían indicar que estos pacientes podrían beneficiarse de un cambio de agente TPA o de la adición de ARAT para retrasar la progresión a CPRC.

En esta misma línea, van Winden *et al.* (60), con similares puntos de corte para la LC-MS/MS (0,231 nM) también reportan un tiempo más prologado para el desarrollo de CRPC ($p < 0,01$), con una supervivencia libre de progresión mayor en los pacientes con concentraciones de testosterona $\leq 0,231$ nM y con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,0071$) de medianas entre este grupo y aquellos con una concentración >0,231 nM. Al igual que en el estudio de Beck *et al.* (59), van Winden *et al.* (60) no observaron diferencias en la mediana de la supervivencia libre de progresión de la enfermedad entre los grupos por encima o por debajo del punto de corte empleado por IE (LLOQ: 0,416 nM; $p = 0,18$). Sus resultados sugieren que, además de los factores de riesgo establecidos, como la respuesta de PSA (= 4 ng/mL) y el volumen tumoral, las concentraciones de testosterona determinadas por un método preciso que mide concentraciones por encima de la mediana (> 0,231 nmol/L) conseguido por LC-MS/MS, pero no por los IE, podrían utilizarse como un factor de riesgo independiente para el tratamiento de mHSPC.

Debido al reducido número de estudios que contestan a esta pregunta de investigación, no se han podido contrastar estos resultados con los datos de otras publicaciones. Por tanto, estos resultados deben ser tomados con cautela.

• **Pacientes pediátricos y adultos con PPGL**

En este informe se recogieron de forma conjunta los feocromocitomas y paragangliomas (PPGL) puesto que, al tratarse ambos de tumores neuroendocrinos excretores de catecolaminas, una gran parte de los estudios localizados en la literatura los analizan de forma conjunta. En esta misma línea, y en relación con los metabolitos analizados, los estudios incluidos recogieron tanto las MN como las NMN, —la primera refleja la actividad de la epinefrina y la segunda se ve más asociada a la actividad de la norepinefrina—. Estos trabajos se fundamentan en que el análisis combinado de ambos metabolitos (tanto en

plasma como en orina) parece aumentar la exactitud diagnóstica de los PPGL, ya que estos tumores suelen secretar una combinación de ambas catecolaminas y sus metabolitos. Finalmente, hay que indicar que no se ha podido realizar un análisis por subgrupos de pacientes en función de la edad (adultos y pediátricos), puesto que dos de los estudios incluidos (48, 61) recogieron los datos de forma conjunta y no señalan en ningún momento que el diagnóstico pueda verse afectado por la edad. No obstante, cabe reseñar que algunos hallazgos indicaron que, en concreto, las MN libres en plasma parecen proporcionar una herramienta sensible para la detección del feocromocitoma en los niños, pero deberían utilizarse rangos de referencia apropiados para la edad e incluso deberían considerarse diferencias de género (73).

— Exactitud diagnóstica de la LC-MS/MS

Basándose en los resultados de los dos estudios incluidos (48, 62), la exactitud diagnóstica de las MN medidas tanto por LC-MS/MS como con ELISA, fueron similares, con una sensibilidad limitada en ambas técnicas: 0,57 (ELISA) y 0,53 (LC-MS/MS), aunque con especificidades elevadas (0,97 y 0,98, respectivamente). Estos datos reflejan un bajo rendimiento diagnóstico de las MN, medidas de forma individual, probablemente debido a su menor estabilidad biológica y a la mayor variabilidad en la producción tumoral de este metabolito en comparación con la normetanefrina.

Con respecto a las NMN, se observó un marcado incremento de la sensibilidad de ambas técnicas: 0,92 (ELISA) y 0,98 (LC-MS/MS), en relación con la medición de las MN de forma individual, con una especificidad compartida del 0,91. Estos resultados sugieren que la NMN podría representar un marcador más sensible para PPGL independientemente del método empleado.

Por otra parte, la combinación de MN y NMN medida por tres estudios (48, 61, 62), logró mejorar el rendimiento global de ambas técnicas, tanto para la sensibilidad como para la especificidad; con valores del ELISA de: sensibilidad 0,92 / especificidad 0,96 y de la LC-MS/MS de: sensibilidad 0,99 / especificidad 0,98. Por tanto, el empleo de ambos metabolitos parece maximizar la probabilidad del diagnóstico de los PPGL.

En este sentido, Weismann *et al.* (61), en su análisis combinado de MN y NMN, señalaron que, a pesar de la baja sensibilidad del ELISA en relación con la LC-MS/MS, las curvas ROC indicaron que las AUC no difieren entre las medidas de una u otra técnica; por tanto, ambos métodos mostraron una exactitud elevada, lo que podría indicar que los bajos porcentajes de sensibilidad detectados por el IE podría ser el reflejo del uso de unos puntos de corte superiores inapropiados.

La heterogeneidad (I^2) resultó ser del 0 % para todos los análisis (MN y NMN por separado), pero elevada en el análisis combinado, siendo para el ELISA: $I^2 = 63$ % (sensibilidad) y 84 % (especificidad), y para la LC-MS/MS: $I^2 = 0$ % (sensibilidad), pero 67 % (especificidad). Este patrón parece indicar que, aunque ambas técnicas presentan un comportamiento uniforme al analizar cada analito por separado, los estudios que combinaron ambos metabolitos con ELISA fueron más heterogéneos, lo que podría sugerir variabilidad en los puntos de corte, lotes de *kits* o condiciones preanalíticas. En cambio, la homogeneidad observada se mantuvo con la LC-MS/MS, sobre todo en la sensibilidad.

Cabe reseñar que pueden existir limitaciones en relación con estos datos, por una parte, por el bajo número de estudios incluidos; por otra parte, las diferencias en la definición de

puntos de corte, condiciones de procesamiento y características de las poblaciones pueden haber influido en los resultados. A pesar de ello, el modelo estadístico aplicado (análisis univariante y modelo aleatorizado) junto con la baja heterogeneidad en los análisis individuales, aportan consistencia interna al análisis.

De forma resumida, el metaanálisis sugiere que la determinación combinada de MN y NMN plasmáticas mediante LC-MS/MS ofrece una mayor exactitud diagnóstica en el diagnóstico bioquímico de PPGL, con valores cercanos al 100 % tanto en sensibilidad como especificidad y una notable homogeneidad entre estudios. La técnica de ELISA, aunque más accesible, presenta un rendimiento ligeramente inferior y mayor heterogeneidad, aunque sus valores parecen mejorar si se realiza una correcta validación y ajuste de los puntos de corte.

6.4. Discusión de los resultados de seguridad

La LC-MS/MS, no difiere de su comparador habitual (IE, ELISA, HPLC-ED, etc.) en cuanto a los parámetros de seguridad del dispositivo, puesto que ambas se basan en la extracción y medición de diferentes metabolitos en muestras biológicas (sangre, suero, orina).

Con relación a las posibles repercusiones asociadas a la utilidad diagnóstica de la tecnología, serían aquellas relacionadas con su capacidad para poder diferenciar o clasificar de forma correcta aquellas personas que presentan una determinada condición de aquellas que no la padecen, con el fin de apoyar el diagnóstico clínico, guiar decisiones terapéuticas y/o evaluar el pronóstico.

Los resultados FP o FN de la prueba pueden generar ansiedad innecesaria o una falsa sensación de seguridad que podrían afectar a decisiones clínicas y personales. Entre las consecuencias clínicas podría citarse el sobrediagnóstico en el caso de identificar hallazgos clínicamente irrelevantes, lo que puede llevar a cascadas diagnósticas innecesarias, tratamientos no indicados y efectos adversos asociados. O dar lugar a retrasos diagnósticos, en el caso de los falsos negativos que pueden demorar el diagnóstico correcto y afectar al pronóstico del paciente.

- **Población masculina con cáncer de próstata en tratamiento con castración química o TPA**

En el contexto CRPC, la adecuada determinación de las concentraciones de testosterona es crítica para la clasificación del estado de la enfermedad y la planificación terapéutica. Desde la perspectiva de la seguridad clínica, una alta tasa de FN implica un riesgo relevante: pacientes con concentraciones reales de testosterona por encima del umbral podrían ser erróneamente clasificados como adecuadamente castrados, lo que podría retrasar intervenciones terapéuticas necesarias. Esta situación compromete la vigilancia del tratamiento y puede derivar en progresión no detectada hacia CRPC, con consecuencias potencialmente graves.

En este sentido, solo uno de los estudios incluidos, Beck *et al.* (59) reportó datos de los FP y FN. Tras establecer los umbrales de testosterona óptimos para el IE y la LC-MS/MS en 0,705 nM vs. 0,27 nM respectivamente, la tasa de FP de la predicción del CPRC a los 24 meses fue del 0 % para la técnica de IE frente a casi el 30 % de la LC-MS/MS. Esto podría

conducir al sobretratamiento de estos pacientes, con los efectos secundarios asociados no deseados si se añaden terapias dirigidas al eje receptor de andrógenos (ARAT). Por otra parte, la tasa de FN fue mayor para los IE con un 82,35 % en comparación con 50 % de la LC-MS/MS, lo que indica que el empleo de IE estaría perdiendo más del 30 % de los pacientes en comparación con la LC-M/MS, pacientes en los que no se podrían determinar correctamente las concentraciones de testosterona para ajustar el tratamiento y, por tanto, mejorar su pronóstico.

Si se tienen en cuenta los resultados de la supervivencia libre de progresión, tanto Beck *et al.* (59) como van Winden *et al.* (60) podrían estar perdiendo pacientes que podrían beneficiarse de un mejor pronóstico en cuanto a la recurrencia de la enfermedad, puesto que la supervivencia fue mayor en aquellos pacientes en los que se podían detectar concentraciones más bajas de testosterona (0,231 nM -0,270 nM) a través de LC-MS/MS en comparación con los pacientes medidos a través de IE (> 0,416 nM).

- **Pacientes pediátricos y adultos con PPGL**

La detección bioquímica de PPGL mediante la cuantificación de MN y NMN plasmáticas es una herramienta fundamental para el diagnóstico precoz y seguro de estas neoplasias raras. En este contexto, la selección de la técnica analítica adquiere una importancia crítica para la seguridad diagnóstica, es decir, la capacidad de minimizar errores que puedan inducir a omisiones (FN) o sobrediagnósticos (FP), con consecuencias clínicas relevantes.

Los resultados comparativos entre LC-MS/MS e inmunoensayos (ELISA/EIA) demuestran diferencias en sus perfiles de rendimiento. En particular, la LC-MS/MS muestra tasas inferiores de FN en el análisis combinado de MN y NMN, alcanzando el 0 % en los estudios de Mullins *et al.* (62) y Peaston *et al.* (48) y solo un 1,9 % en el estudio de Weismann *et al.* (61). Por el contrario, los inmunoensayos muestran valores altos de FN, del orden del 5 % al 26 % dependiendo del estudio y de si se utilizaron los puntos de corte establecidos por el fabricante o ajustados tras el análisis de corrección de errores las curvas ROC.

La tasa más elevada de FN fue observada para las MN y para ambas técnicas con valores que oscilaron entre el 45-54 % para LC-MS/MS y de 39-45 % para ELISA.

Este hallazgo tiene importantes implicaciones clínicas para la seguridad del paciente. Una tasa elevada de FN puede llevar a la no identificación de un PPGL activo, lo que implica retraso diagnóstico, progresión tumoral y mayor riesgo de crisis catecolaminérgicas no anticipadas. Desde este punto de vista, la mayor sensibilidad de la LC-MS/MS aportaría ventajas diagnósticas.

En cuanto a los FP, la LC-MS/MS también parece mostrar ventajas en cuanto a que sus tasas oscilaron entre 0 % y 5 % frente a valores de hasta 12,5 % para los inmunoensayos, en función de los metabolitos evaluados y los umbrales aplicados. Aunque la sobreestimación diagnóstica puede implicar exploraciones adicionales innecesarias (p. ej., pruebas de imagen, hospitalizaciones), los efectos adversos de un FP son, en este caso, menos severos que los de un FN, reforzando la conveniencia de priorizar la sensibilidad en esta patología.

Un aspecto destacable es la mejora en el rendimiento de los EIA al ajustar los puntos de corte, como observó Weismann *et al.* (61), reduciendo los FN del 26 % al 3,8 %. Sin embargo, esta estrategia requiere validación robusta y condiciones estandarizadas.

6.5. Discusión de los resultados de la encuesta

La información recuperada en la encuesta con relación al grado de uso de la LC-MS/MS en España es escasa, heterogénea e inexacta, por tanto, no es suficiente para hacer un estado de situación a nivel nacional, ya que no se dispone de datos de volumen de pruebas, recursos, costes, ni del personal contratado para la realización de las pruebas.

La consulta realizada con posterioridad a la encuesta permite concluir que más de la mitad de las comunidades autónomas disponen de la tecnología LC-MS/MS y la utilizan tanto para el cribado de metabolopatías en neonatos, como medición de MN o seguimiento de fármacos. Su uso para la determinación de hormonas sexuales no está muy extendido y se comentan algunas limitaciones que presenta la tecnología para realización de este tipo de análisis. Entre estas se destaca que las hormonas sexuales representan un volumen analítico considerable en los laboratorios, lo cual demanda un elevado grado de automatización desde el punto de vista organizativo. No obstante, es necesario evaluar el volumen específico de pruebas correspondientes a las indicaciones contempladas en el presente informe, particularmente en aquellas poblaciones que presentan concentraciones muy bajas de hormonas sexuales, en las que otras metodologías analíticas no ofrecen una sensibilidad suficiente.

6.6. Discusión de los aspectos económicos y organizativos

No se han recuperado estudios de ningún tipo sobre costes o de coste-efectividad de la aplicación de la LC-MS/MS en las determinaciones indicadas. Las respuestas a la encuesta tampoco permiten obtener información amplia y concluyente sobre estos aspectos.

En cuanto a las posibles limitaciones para la implementación de la tecnología, están las relacionadas con el requerimiento de una alta inversión en equipos (los precios de un aparato LC-MS/MS proporcionados por la industria oscilan entre 500.000 y 925.000 en caso de *ThermoFisher* y *Roche* respectivamente) y altos costes de mantenimiento (sobre 10 % del valor inicial). Las características de los equipos difieren y algunos permiten mayor nivel de automatización que otros, que puede ser particularmente útil en el procesamiento de determinaciones que implican un alto volumen analítico y demanda operativa, como, por ejemplo, hormonas sexuales. Hay que tener en cuenta, también, que la capacitación y formación en LC-MS/MS requiere una inversión significativa de tiempo y recursos: de tres a seis meses (66). Por ello, es recomendable contar con personas con experiencia previa en espectrometría de masas o planificar un período extenso de formación para garantizar la eficiencia de la tecnología. Aunque es posible que, en el futuro, la progresiva incorporación de instrumentos automatizados minimice esta necesidad.

Comparado con pruebas como los inmunoensayos, el uso de LC-MS/MS conlleva además, otras consideraciones financieras y logísticas adicionales, como mayores volúmenes de desechos; mayores costes de energía; mayores requisitos de seguridad en relación con los tanques de nitrógeno y los compresores; mayor tiempo de inactividad del instrumento; y un entorno de trabajo más ruidoso (65).

6.7. Lagunas del conocimiento y necesidades de investigación futuras

Pese a que en la literatura diversas publicaciones señalan a la LC-MS/MS como el *gold estándar* para el análisis de diferentes metabolitos por su elevado poder de detección (17,

39, 74), no se localizaron estudios que analizaran la precisión diagnóstica ni la utilidad clínica de la LC-MS/MS en comparación con las técnicas empleadas habitualmente en 3 de las 5 preguntas de investigación que se planteaban responder en el presente informe: 1) pacientes pediátricos con síndromes que cursan un hiperandrogenismo, 2) población femenina con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromatasas y 3) adultos con tumores neuroendocrinos o carcinoides benignos o maligno. Por otra parte, sí se recuperaron estudios que evaluaban la correlación o la concordancia entre la LC-MS/MS y las técnicas empleadas de forma rutinaria para alguna de estas condiciones, como los IE, pero estos datos no son idóneos para responder a los objetivos de este informe.

Por tanto, aunque parece existir un consenso amplio entre expertos sobre la conveniencia de utilizar la tecnología LC-MS/MS en las condiciones clínicas evaluadas en el informe (reflejado en documentos de posicionamiento, guías de práctica clínica, así como en otro tipo de publicaciones, tanto en el ámbito del laboratorio clínico como en el de las patologías objeto de análisis), la evidencia actual no puede corroborar este posicionamiento. Entre las posibles causas de la limitada evidencia localizada, se encuentra la dificultad metodológica para generar dicha evidencia en este contexto. Por otra parte, la mayor sensibilidad y especificidad analítica que parece presentar la LC-MS/MS frente a los inmunoanálisis se puede interpretar como una garantía adicional de seguridad para el paciente, lo que puede justificar su recomendación por parte de sociedades científicas.

En base a estas lagunas del conocimiento, se considera necesaria la realización de estudios bien diseñados, preferiblemente prospectivos y comparativos, en los que se analice la precisión diagnóstica o, en su caso, la utilidad clínica o la utilidad en el manejo de la enfermedad de estas poblaciones de pacientes.

7. Conclusiones

No se localizó evidencia sobre la exactitud diagnóstica y/o utilidad clínica del análisis clínico de hormonas sexuales o metanefrinas mediante cromatografía líquida acoplada a tándem masas (LC-MS/MS) en comparación con las técnicas empleadas habitualmente, como las pruebas de inmunoensayo (IE, EIA, ELISA), en las siguientes condiciones:

- Pacientes pediátricos con síndromes que cursan un hiperandrogenismo.
- Población femenina con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromataasa.
- Adultos con tumores neuroendocrinos o carcinoides benignos o malignos.

- **Utilidad clínica**

- Determinación de testosterona en población masculina CaP y TPA. La evidencia está limitada a dos estudios (N = 175) con un riesgo de sesgo elevado. La sensibilidad de la testosterona para la exactitud diagnóstica a CRPC a los 24 meses fue mayor empleando la técnica de LC-MS/MS vs. IE, aunque con una menor especificidad. La supervivencia libre de progresión para el desarrollo de CRPC fue significativamente mayor en los pacientes cuyas concentraciones de testosterona habían sido medidos mediante LC-MS/MS ya que el límite inferior de cuantificación de esta técnica es superior que el de los IE, aunque los resultados van a depender de los puntos óptimos de corte empleados.

En base a estos estudios, la evidencia es muy incierta para determinar si el análisis de testosterona medido mediante LC-MS/MS presenta una utilidad clínica superior al análisis a través de IE en la supervivencia libre de progresión a CRPC en pacientes con CaP en TPA.

- Determinación de MN y NMN en pacientes pediátricos y adultos PPGL. Evidencia limitada a tres estudios (N = 565) con un riesgo de sesgo incierto elevado. Para ambas técnicas, las MN presentaron un menor rendimiento diagnóstico en comparación con las NMN. El rendimiento global de ambas técnicas, tanto para la sensibilidad y especificidad, fue superior al analizar de forma conjunta las MN y NMN, por lo que el empleo de ambos metabolitos parece maximizar la probabilidad del diagnóstico de los PPGL.

La evidencia sugiere que la técnica de LC-MS/MS produce poca o ninguna diferencia en el rendimiento diagnóstico de las MN y/o NMN en el PPGL en comparación con las pruebas de EIA/ELISA y es dependiente de los puntos de corte óptimos establecidos.

- **Seguridad**

- Determinación de testosterona en población masculina con CaP y TPA. Un único estudio (N = 108), con riesgo de sesgo alto, reportó una mayor tasa de FP para la técnica de LC-MS/MS y menores tasas de FN en el análisis

de testosterona en la predicción a CPRC a los 24 meses. El empleo de IE podría estar perdiendo sobre el 30 % de pacientes en relación con la LC-M/MS por no poder determinar correctamente las concentraciones de testosterona para ajustar el tratamiento y mejorar su pronóstico.

- Determinación de MN y NMN en pacientes pediátricos y adultos con PPGL. Tres estudios (N = 565), con un riesgo de sesgo incierto elevado, informaron de una mayor tasa de FP al analizar las NMN para ambas técnicas, mientras que la mayor tasa de FN fue observada para las metanefrinas (con ambas técnicas). En el análisis combinado de ambos metabolitos, los valores más bajos de FN se observaron con la técnica de LC-MS/MS en comparación con los EIA/ELISA.

La evidencia sobre estos resultados es incierta dado el riesgo de sesgo (incierto-alto) de estos estudios.

- **Grado de implementación de la tecnología en España**

Los datos recopilados en la encuesta sobre la implementación de la LC-MS/MS en España son insuficientes para elaborar un panorama fiable a nivel nacional. Al menos nueve comunidades autónomas disponen de la tecnología y la aplican fundamentalmente en el cribado neonatal de errores congénitos del metabolismo, en la cuantificación de metanefrinas plasmáticas y en el control terapéutico de determinados fármacos y su uso en la determinación de hormonas esteroides sexuales es limitado.

- **Coste-efectividad e impacto organizativo de la incorporación del uso de la LC-MS/MS**

No se localizó información sobre el coste-efectividad de la tecnología en relación con la práctica habitual y los datos recogidos en la encuesta no permitieron realizar ningún análisis de costes ni de impacto organizativo, ya que no proporcionan datos sobre el número de determinaciones realizadas, la infraestructura técnica disponible, el coste asociado ni los recursos humanos implicados.

- **Necesidades de investigación futuras**

La falta de evidencia sobre el rendimiento diagnóstico la LC-MS/MS en relación con las técnicas habituales en tres de las condiciones objetivo de este informe, como la limitada evidencia en pacientes con CaP y TPA y en pacientes con PPGL, hace necesaria la realización de estudios comparativos y de carácter prospectivo que analicen la precisión diagnóstica y/o la utilidad clínica o en el manejo de dichas condiciones.

Contribuciones

Autoría

Paz Valiñas, Lucinda. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Selección de estudios, extracción, lectura crítica de los estudios incluidos, análisis y síntesis de datos y redacción del informe.

López Loureiro, Ignacio José. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Selección de estudios, extracción, lectura crítica de los estudios incluidos, análisis y síntesis de datos y redacción parcial del informe.

Pawlowska Pawlowska, Ewa. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Redacción parcial y revisión del informe.

Casal Acción, Beatriz. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Desarrollo de las estrategias de búsqueda, consulta en bases de datos, redacción parcial y revisión del informe.

Cantero Muñoz, Paula. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud. Revisión interna y resolución de conflictos en cribados y extracción.

Declaración de intereses

Los/as autores/as y revisor de este documento declaran que no ha existido ningún tipo de conflicto de interés en su realización.

Secretaría

Raña Villar, Noemí. Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t; Agencia Gallega para la Gestión del Conocimiento en Salud.

Revisión externa

Casals Mercadal, Gregori. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular, Centro de Diagnóstico Biomédico, Hospital Clínic de Barcelona. Universidad de Barcelona.

Paciente a propuesta de la Asociación de Cáncer de Próstata (ANCAP), a través del Foro español de pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Diccionario de cáncer del NCI [Diccionario *on line*]. Instituto Nacional del Cáncer; [consultado 25/07/2024]. Tumor neuroendocrino. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/tumor-neuroendocrino>.
2. Tumores Carcinoides [Internet]. Mayo Clinic; 2022 [consultado 26/07/2024]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/carcinoid-tumors/symptoms-causes/syc-20351039>.
3. Garcia-Carbonero R, P JI-F, Teule A, Barriuso J, Sevilla I, Spanish Society for Medical O. SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NENs) 2014. *Clinical & Translational Oncology*. 2014 Dec;16(12):1025-34. PubMed PMID: 25183048.
4. Garcia-Carbonero R, Sorbye H, Baudin E, Raymond E, Wiedenmann B, Niederle B, *et al.* ENETS Consensus Guidelines for High-Grade Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors and Neuroendocrine Carcinomas. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):186-94. PubMed PMID: 26731334.
5. Rindi G, Mete O, Uccella S, Basturk O, La Rosa S, Brosens LAA, *et al.* Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocrine Pathology*. 2022 Mar;33(1):115-54. PubMed PMID: 35294740.
6. Hernando J, Capdevila J. Tumores neuroendocrinos [Internet]. SEOM; 2022 [consultado 26/07/2024].
7. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, *et al.* Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids. *Annals of Oncology*. 2015 Aug;26(8):1604-20. PubMed PMID: 25646366.
8. Oberg K, Hellman P, Kwekkeboom D, Jelic S, Group EGW. Neuroendocrine bronchial and thymic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2010 May;21 Suppl 5:v220-2. PubMed PMID: 20555085.
9. Carrillo D, Muñoz-Medel M, Retamal I, Pinto M, Bravo M, Nervi B, *et al.* Tumores Neuroendocrinos: un desafío transversal. *Rev Med Chile*. 2021;149:888-98.
10. Kiriakopoulos A, Giannakis P, Menenakos E. Pheochromocytoma: a changing perspective and current concepts. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2023;14:20420188231207544. PubMed PMID: 37916027.
11. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, *et al.* Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2014 Jun;99(6):1915-42. PubMed PMID: 24893135.

12. Lenders JWM, Kerstens MN, Amar L, Prejbisz A, Robledo M, Taieb D, *et al.* Genetics, diagnosis, management and future directions of research of pheochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension. *Journal of Hypertension*. 2020 Aug;38(8):1443-56. PubMed PMID: 32412940.
13. Darr R, Kuhn M, Bode C, Bornstein SR, Pacak K, Lenders JWM, *et al.* Accuracy of recommended sampling and assay methods for the determination of plasma-free and urinary fractionated metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review. *Endocrine*. 2017 Jun;56(3):495-503. PubMed PMID: 28405881.
14. AlSubhi AR, Boyle V, Elston MS. Systematic Review: Incidence of Pheochromocytoma and Paraganglioma Over 70 Years. *J Endocr Soc*. 2022 Sep 1;6(9):bvac105. PubMed PMID: 35919261.
15. Berends AMA, Buitenwerf E, de Krijger RR, Veeger N, van der Horst-Schrivers ANA, Links TP, *et al.* Incidence of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma in the Netherlands: A nationwide study and systematic review. *European Journal of Internal Medicine*. 2018 May;51:68-73. PubMed PMID: 29361475.
16. Garcia-Carbonero R, Matute Teresa F, Mercader-Cidoncha E, Mitjavila-Casnovas M, Robledo M, Tena I, *et al.* Multidisciplinary practice guidelines for the diagnosis, genetic counseling and treatment of pheochromocytomas and paragangliomas. *Clinical & Translational Oncology*. 2021 Oct;23(10):1995-2019. PubMed PMID: 33959901.
17. Rosner W, Hankinson SE, Sluss PM, Vesper HW, Wierman ME. Challenges to the measurement of estradiol: an endocrine society position statement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2013 Apr;98(4):1376-87. PubMed PMID: 23463657.
18. Rosenfield RL. The Search for the Causes of Common Hyperandrogenism, 1965 to Circa 2015. *Endocrine Reviews*. 2024 Jul 12;45(4):553-92. PubMed PMID: 38457123.
19. Fernández-Rodríguez E, Bernabeu I, Casanueva FF. Protocolo diagnóstico del hiperandrogenismo adrenal. *Medicine* 2016;12(14):816-9.
20. Ibáñez Toda MV, Salas. M. Hiperandrogenismo. *Protoc diagn ter pediatr* 2019 (1):91-105.
21. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Estudio y tratamiento de los hiperandrogenismos. *Prog Obstet Ginecol*. 2017;60(6):618-24.
22. Grassi G, Polledri E, Fustinoni S, Chiodini I, Ceriotti F, D'Agostino S, *et al.* Hyperandrogenism by Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry in PCOS: Focus on Testosterone and Androstenedione. *J Clin Med*. 2020 Dec 31;10(1). PubMed PMID: 33396396.
23. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, *et al.* Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *European Journal of Endocrinology*

of the European Federation of Endocrine Societies. 2023 Aug 2;189(2):G43-G64. PubMed PMID: 37580861.

24. Pugeat M, Plotton I, de la Perriere AB, Raverot G, Dechaud H, Raverot V. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE Hyperandrogenic states in women: pitfalls in laboratory diagnosis. *European Journal of Endocrinology of the European Federation of Endocrine Societies*. 2018 Apr;178(4):R141-R54. PubMed PMID: 29453202.
25. Loibl S, Andre F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, *et al*. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2024 Feb;35(2):159-82. PubMed PMID: 38101773.
26. Gradishar W, Salerno KE. NCCN Guidelines Update: Breast Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2016 May;14(5 Suppl):641-4. PubMed PMID: 27226503.
27. Faltinova M, Vehmanen L, Lyytinen H, Haanpaa M, Hamalainen E, Tiitinen A, *et al*. Effects of letrozole on serum estradiol and estrone in postmenopausal breast cancer patients and tolerability of treatment: a prospective trial using a highly sensitive LC-MS/MS (liquid chromatography-tandem mass spectrometry) method for estrogen measurement. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2023 Oct;201(3):425-35. PubMed PMID: 37491651.
28. Niravath P, Bhat R, Al-Ameri M, AlRawi A, Foreman C, Trivedi MV. Challenges of measuring accurate estradiol levels in aromatase inhibitor-treated postmenopausal breast cancer patients on vaginal estrogen therapy. *Pharmacol Res Perspect*. 2017 Aug;5(4). PubMed PMID: 28805983.
29. American Cancer Society. Tratamiento contra el cáncer de seno [actualizado 28 jul. 2021; consultado 17 jul. 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/9021.00.pdf>.
30. Casals G, Ferrer Costa R, Urgell Rull E, Escobar-Morreale HF, Argente J, Sesmiolo G, *et al*. Executive summary of the position statement of the Spanish Societies SEQC(ML)/SEEN/SEEP. Recommendations for the measurement of sex steroids in clinical practice. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2023 Mar;70 Suppl 1:103-9. PubMed PMID: 36894451.
31. Gonzalez Del Alba A, Mendez-Vidal MJ, Vazquez S, Castro E, Climent MA, Gallardo E, *et al*. SEOM clinical guidelines for the treatment of advanced prostate cancer (2020). *Clinical & Translational Oncology*. 2021 May;23(5):969-79. PubMed PMID: 33625671.
32. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2023. Madrid: SEOM; 2023.
33. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, An Y, Barocas D, Bitting R, *et al*. Prostate Cancer, Version 4.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2023 Oct;21(10):1067-96. PubMed PMID: 37856213.

34. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, *et al.* Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020 Sep;31(9):1119-34. PubMed PMID: 32593798.
35. Rouleau M, Lemire F, Dery M, Theriault B, Dubois G, Fradet Y, *et al.* Discordance between testosterone measurement methods in castrated prostate cancer patients. *Endocr Connect*. 2019 Feb;8(2):132-40. PubMed PMID: 30673630.
36. Rigo Bonnin R. *Cromatografía líquida de alta resolución y espectrometría de masas*. Barcelona: SEQC ML. 2019.
37. Vogeser M. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry-application in the clinical laboratory. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2003 Feb;41(2):117-26. PubMed PMID: 12666995.
38. Adaway JE, Keevil BG, Owen LJ. Liquid chromatography tandem mass spectrometry in the clinical laboratory. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2015 Jan;52(Pt 1):18-38. PubMed PMID: 25313226.
39. van den Ouweland JM, Kema IP. The role of liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the clinical laboratory. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*. 2012 Feb 1;883-884:18-32. PubMed PMID: 22197607.
40. Garg U, Dasouki M. Expanded newborn screening of inherited metabolic disorders by tandem mass spectrometry: clinical and laboratory aspects. *Clinical Biochemistry*. 2006 Apr;39(4):315-32. PubMed PMID: 16563365.
41. Shi J, Bird R, Schmelting MW, Hoofnagle AN. Using mass spectrometry to overcome the longstanding inaccuracy of a commercially-available clinical testosterone immunoassay. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*. 2021 Oct 15;1183:122969. PubMed PMID: 34628183.
42. Luque-Ramirez M, Martinez-Garcia MA, Insenser M, Fernandez-Duran E, Quintero-Tobar A, Fiers T, *et al.* Influence of state-of-the-art laboratory techniques on the phenotyping of women with polycystic ovary syndrome in the clinical setting. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2025 Jan;48(1):131-43. PubMed PMID: 38913250.
43. Rosner W, Auchus RJ, Azziz R, Sluss PM, Raff H. Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: an Endocrine Society position statement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007 Feb;92(2):405-13. PubMed PMID: 17090633.
44. Lenders JW, Eisenhofer G, Armando I, Keiser HR, Goldstein DS, Kopin IJ. Determination of metanephrines in plasma by liquid chromatography with electrochemical detection. *Clinical Chemistry*. 1993 Jan;39(1):97-103. PubMed PMID: 8419068.
45. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, *et al.* Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA*. 2002 Mar 20;287(11):1427-34. PubMed PMID: 11903030.

46. Davidson DF. Pheochromocytoma with normal urinary catecholamines: the potential value of urinary free metadrenalines. *Annals of Clinical Biochemistry*. 2002 Nov;39(Pt 6):557-66. PubMed PMID: 12564837.
47. Eisenhofer G, Peitzsch M, McWhinney BC, Reincke M. Measurement of Plasma Free Metanephrines: Utility for Diagnosis of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Clinical Chemistry*. 2015;61(5):760-9.
48. Peaston RT, Graham KS, Chambers E, van der Molen JC, Ball S. Performance of plasma free metanephrines measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry in the diagnosis of pheochromocytoma. *Clinica Chimica Acta*. 2010 Apr 2;411(7-8):546-52. PubMed PMID: 20083099.
49. Real Decreto 942/2025, de 21 de octubre, por el que se regulan los productos sanitarios para diagnóstico *in vitro*. BOE núm. 255 (23 de octubre de 2025).
50. Comité de Comunicación de la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio. Cromatografía líquida de alta resolución y espectrometría de masas. Fundamentos y aplicaciones en las ciencias de laboratorio clínico. 2019.
51. Glish GL, Vachet RW. The basics of mass spectrometry in the twenty-first century. *Nat Rev Drug Discov*. 2003 Feb;2(2):140-50. PubMed PMID: 12563305.
52. Haddaway NR, Grainger MJ, Gray CT. citationchaser: an R package for forward and backward citations chasing in academic searching. 0.0.3 ed: zenodo; 2021.
53. Covidence systematic review software Melbourne: Veritas Health Innovation; [consultado 07 feb. 2024]. Disponible en: www.covidence.org.
54. Yang B, Mallett S, Takwoingi Y, Davenport CF, Hyde CJ, Whiting PF, et al. QUADAS-C: A Tool for Assessing Risk of Bias in Comparative Diagnostic Accuracy Studies. *Annals of Internal Medicine*. 2021 Nov;174(11):1592-9. PubMed PMID: 34698503.
55. Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of Internal Medicine*. 2011 Oct 18;155(8):529-36. PubMed PMID: 22007046.
56. Lee J, Mulder F, Leeflang M, Wolff R, Whiting P, Bossuyt PM. QUAPAS: An Adaptation of the QUADAS-2 Tool to Assess Prognostic Accuracy Studies. *Annals of Internal Medicine*. 2022 Jul;175(7):1010-8. PubMed PMID: 35696685.
57. Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos). DOUE núm. L119, (4 de mayo de 2016).
58. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. BOE núm. 294 (6 de diciembre de 2018).

59. Beck J, Rouleau M, Lemire F, Neveu B, Dery M, Theriault B, *et al.* Mass spectrometry redefines optimal testosterone thresholds in prostate cancer patients undergoing androgen deprivation therapy. *Prostate*. 2023 May;83(7):670-7. PubMed PMID: 36851864.
60. van Winden LJ, Lanfermeijer M, Dezentje V, Bergman AM, van der Poel HG, van Rossum HH. Serum testosterone measured by liquid chromatography-tandem mass spectrometry is an independent predictor of response to castration in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Clinica Chimica Acta*. 2023 Jan 15;539:34-40. PubMed PMID: 36460134.
61. Weismann D, Peitzsch M, Raida A, Prejbisz A, Gosk M, Riester A, *et al.* Measurements of plasma metanephrines by immunoassay vs liquid chromatography with tandem mass spectrometry for diagnosis of pheochromocytoma. *European Journal of Endocrinology of the European Federation of Endocrine Societies*. 2015 Mar;172(3):251-60. PubMed PMID: 25452465.
62. Mullins F, O'Shea P, FitzGerald R, Tormey W. Enzyme-linked immunoassay for plasma-free metanephrines in the biochemical diagnosis of pheochromocytoma in adults is not ideal. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 2011 Oct 8;50(1):105-10. PubMed PMID: 21981378.
63. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. PubMed PMID: 33782057.
64. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods*. 2021 Jan;12(1):55-61. PubMed PMID: 32336025.
65. Brandhorst G, Oellerich M, Maine G, Taylor P, Veen G, Wallemacq P. Liquid chromatography-tandem mass spectrometry or automated immunoassays: what are the future trends in therapeutic drug monitoring? *Clinical Chemistry*. 2012 May;58(5):821-5. PubMed PMID: 22252324.
66. Grebe SK, Singh RJ. LC-MS/MS in the Clinical Laboratory - Where to From Here? *Clinical Biochemist*. 2011 Feb;32(1):5-31. PubMed PMID: 21451775.
67. Aydin S. A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides*. 2015 Oct;72:4-15. PubMed PMID: 25908411.
68. Cai H, Guo M, Gupta AR, Grimm W, Sease A, Rodriguez R, *et al.* Automation of ELISAs & evaluation of emerging technologies for high-throughput quantitation of protein impurities. *Pharmaceutical Bioprocessing*. 2015;3(7):427-41.
69. Abbott. Architect. Sysmtem specifications [consultado 02 dic. 2025]. Disponible en: https://content.veeabb.com/1d09429b-8373-419f-8f1a-d28f9586863a/a2e5267d-a223-4942-915d-1d191cda3d41/a2e5267d-a223-4942-915d-1d191cda3d41_source_v.pdf

70. Siemens-healthineers. ADVIA Centaur XPT Immunoassay System. Technical specifications [consultado 02 dic. 2025]. Disponible en: <https://marketing.webassets.siemens-healthineers.com/4479c6c36d1019b8/0ec3aba4b928/ADVIA-Centaur-XPT-Technical-Specifications-Sheet.pdf>.
71. Peters FT, Maurer HH. Bioanalytical method validation and its implications for forensic and clinical toxicology - A review. Accreditation and Quality Assurance. 2002 Nov;7(11):441-9.
72. Hausner E, Waffenschmidt S, Hafstad E, Harboe I, Isabel-Gómez R. Process of information retrieval for systematic reviews and health technology assessments on clinical effectiveness. Diemen (The Netherlands): EUnetHTA; 2019.
73. Weise M, Merke DP, Pacak K, Walther MM, Eisenhofer G. Utility of plasma free metanephrines for detecting childhood pheochromocytoma. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2002 May;87(5):1955-60. PubMed PMID: 11994324.
74. Casals G, Costa RF, Rull EU, Escobar-Morreale HF, Argente J, Sesmilo G, et al. Resumen ejecutivo del documento de posicionamiento SEQCML/SEEN/SEEP. Recomendaciones para la medición de esteroides sexuales en la práctica clínica. Endocrinología, Diabetes y Nutrición. 2022;70:S103-S9.

Anexos

Anexo A. Estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica se ha realizado en mayo de 2024 (y con actualizaciones mensuales hasta septiembre de 2025) con una estrategia de búsqueda específica, en las siguientes bases de datos:

Bases de datos especializadas en revisiones sistemáticas

Cochrane Library (Wiley). Mayo de 2024.

ID	Búsqueda	N.º de resultados
#1	((Liquid AND Chromatograph*) OR (Mass AND Spectrometr*)):ti,ab,kw OR (LC-MS* or HPLC-MS* or UPLC-MS*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16896
#2	(estrogen or testosterone or estradiol or Dihydrotestosterone or androstanolone or "Serum Androgen Metabolites"):ti,ab,kw (Se han buscado variaciones de la palabra)	31257
#3	#1 AND #2	568
#4	(Prostat* AND (Neoplas* or Cancer or malignan* or tumor*1 or tumour*1 or carcinog*)):ti,ab,kw (Se han buscado variaciones de la palabra)	18772
#5	((breast or mam*) AND (cancer or carcinoma* or malignan* or tumor*1 or tumour* or neoplas*)):ti,ab,kw (Se han buscado variaciones de la palabra)	48611
#6	#3 AND #4 con año de publicación de 2013 hasta 2024, en Ensayos	35
#7	#3 AND #5 con año de publicación de 2013 hasta 2024, en Ensayos	53
#8	(metanephrin* or Catecholamine* or Pheochromocytom* or paragangliom* or normethanephrine or "catechol amine"):ti,ab,kw (Se han buscado variaciones de la palabra)	4626
#9	#1 AND #8 con año de publicación de 2013 hasta 2024, en Ensayos	22
#10	(androgen* or Androstenedione* or Androstendione* or testosterone or hyperandrogenism or oxotestosterone or DHEA or "17 oh progesterona" or dehidroepiandrosteron*):ti,ab,kw (Se han buscado variaciones de la palabra)	16794
#11	#1 AND #10	321
#12	(teen* or youth* or adolescen* or juvenile* or (young AND (adult* or person* or individual* or people* or population* or man or men or woman or women)) or youngster* or first-grader* or second-grader* or third-grader* or fourth-grader* or fifth-grader* or sixth-grader* or seventh-grader* or highschool* or college* or ((secondary or high*) AND (school* or education))):ti,ab,kw (Se han buscado variaciones de la palabra)	332942
#13	#11 AND #12 con año de publicación de 2013 hasta 2024, en Ensayos	57
#14	#3 OR #6 OR #7 OR #9 OR #13	597

Bases de datos generales

Embase <1974 to 2024 May 17>		
Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to May 17, 2024>		
ID	Términos de búsqueda	N.º de resultados
1	liquid chromatography-mass spectrometry/	97403
2	liquid chromatography/	163880
3	(Liquid adj Chromatograph*).ab,kw,ti.	508240
4	2 or 3	574939
5	tandem mass spectrometry/	154398
6	mass spectrometry/	426437
7	((Mass adj3 Spectrometr*) or LC-MS* or HPLC-MS* or UPLC-MS*).ab,kw,ti.	804621
8	5 or 6 or 7	1005382
9	4 and 8	293077
10	1 or 9	356370
11	testosterone/ec [Endogenous Compound]	55699
12	*testosterone blood level/	3985
13	Serum Androgen Metabolites.ab,sh,ti.	4
14	estradiol/ec [Endogenous Compound]	39689
15	Dihydrotestosterone.ab,sh,ti. or androstanolone/	34688
16	estrogen/ec [Endogenous Compound]	28517
17	(estrogen or testosterone or estradiol).ab,sh,ti.	745543
18	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	754810
19	prostate cancer/	380421
20	Prostatic Neoplasms/	161977
21	(Prostat* adj2 (Neoplas* or Cancer or malignan* or tumor*1 or tumour*1 or carcinog*)).af.	528893
22	19 or 20 or 21	528893
23	breast tumor/	438936
24	Breast Neoplasms/	372115
25	((breast or mam*) adj2 (cancer or carcinoma*1 or malignan* or tumor*1 or tumour*1 or neoplas*)).af.	1295584
26	23 or 24 or 25	1295584
27	22 or 26	1755868
28	(metanephrin* or Catecholamine* or Pheochromocytom* or paragangliom* or normethanephrine).ab,sh,ti.	233646
29	catecholamine/	83809
30	catechol amine.ab,ti.	184
31	Metanephrine/	5470
32	Pheochromocytoma/di [Diagnosis]	11378
33	Paraganglioma/di [Diagnosis]	5225
34	28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33	234316
35	*hyperandrogenism/di [Diagnosis]	529
36	androstenedione/	21832
37	testosterone/ec [Endogenous Compound]	55699
38	testosterone blood level/	33942

Embase <1974 to 2024 May 17>		
Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to May 17, 2024>		
ID	Términos de búsqueda	N.º de resultados
39	11 oxotestosterone/	1156
40	testosterone derivative/	1338
41	(androgen*1 or Androstenedione*1 or Androstendione*1 or testosterone or hyperandrogenism or oxotestosterone or DHEA or "17 oh progesterona" or dehydroepiandrosteron*1).ab,sh,ti.	441493
42	35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41	443106
43	(teen* or youth* or adolescen* or juvenile* or (young adj2 (adult* or person* or individual* or people* or population* or man or men or wom#n)) or youngster* or first-grader* or second-grader* or third-grader* or fourth-grader* or fifth-grader* or sixth-grader* or seventh-grader* or highschool* or college* or ((secondary or high*) adj2 (school* or education))),ti,ab. or adolescent/ or young adult/	6099696
44	exp adolescent/ or exp adolescence/ or young adult/	4979684
45	43 or 44	6129061
46	42 and 45	48159
47	10 and 27	8242
48	10 and 34	1142
49	10 and 46	916
50	47 or 48 or 49	10256
51	limit 50 to human	8354
52	limit 51 to (english or spanish)	8269
53	limit 52 to yr="2013 -Current"	6588
54	limit 53 to (clinical conference or congress or consensus development conference or consensus development conference, nih or editorial or letter)	66
55	limit 53 to (conference abstract or conference paper or "conference review" or editorial or letter)	1077
56	54 or 55	1078
57	53 not 56	5510
58	remove duplicates from 57	4281

Registros de ensayos en marcha

ClinicalTrials.gov (agosto de 2024)

ID	Términos de búsqueda	N.º de resultados
1	Prostate Neoplasms liquid chromatography-mass spectrometry	14
2	Prostate Neoplasms liquid chromatography-mass spectrometry	3
3	Prostate Cancer liquid chromatography-mass spectrometry	3
4	estrogen or testosterone or estradiol or Dihydrotestosterone or androstanolone or "Serum Androgen Metabolites" liquid chromatography	0
5	androgen metabolism liquid chromatography-mass spectrometry	1
6	dihydrotestosterone liquid chromatography-mass spectrometry	0
7	estradiol liquid chromatography-mass spectrometry	4
8	breast Cancer liquid chromatography-mass spectrometry	13
9	Breast Tumor liquid chromatography-mass spectrometry	13
10	Breast Tumors liquid chromatography-mass spectrometry	13
11	catecholamine or pheochromocytoma or paraganglioma or normetanephrine liquid chromatography-mass spectrometry	0
12	metanephrines liquid chromatography-mass spectrometry	0
13	metanephrine liquid chromatography-mass spectrometry	0
14	catechol amine liquid chromatography-mass spectrometry	0
15	androgen or Androstenedione or Androstendione or testosterone or hyperandrogenism or oxotestosterone or DHEA or "17 oh progesterona" or dehidroepiandrosterone liquid chromatography-mass spectrometry	0

International Clinical Trials Registry Portal (OMS) (agosto de 2024)

ID	Términos de búsqueda	N.º de resultados
1	liquid chromatography mass spectrometry prostate	3
2	(estrogen or testosterone or estradiol or Dihydrotestosterone or androstanolone or "Serum Androgen Metabolites") AND liquid chromatography	5
3	androgen* AND (liquid chromatography)	0
4	dihydrotestosterone AND liquid chromatography	0
5	estradiol AND liquid chromatography	2
6	breast neoplasms AND liquid chromatography	0
7	breast cancer AND liquid chromatography	21
8	breast tumor AND liquid chromatography	3
9	breast tumors AND liquid chromatography	3
10	(catecholamine or pheochromocytoma or paraganglioma or normetanephrine) AND liquid chromatography	0
11	(metanephrine) AND liquid chromatography	0
12	(metanephrines) AND liquid chromatography	0
13	catechol amine AND liquid chromatography	0
14	(androgen or Androstenedione or Androstendione or testosterone or hyperandrogenism or oxotestosterone or DHEA or "17 oh progesterona" or dehidroepiandrosterone) AND liquid chromatography	1

Búsqueda en bases de datos especializadas en estudios económicos

TUFTS registry (mayo de 2024)

#	Consulta	N.º de resultados
1	(Liquid AND Chromatograph*) OR (Mass AND Spectrometr*) OR (LC-MS* or HPLC-MS* or UPLC-MS*)	0
2	estrogen or testosterone or estradiol or Dihydrotestosterone or androstanolone or "Serum Androgen Metabolites"	0

EBSCO Elite (mayo de 2024)

#	Consulta	N.º de resultados
S1	TI ((Liquid AND Chromatograph*) OR (Mass AND Spectrometr*) OR (LC-MS* or HPLC-MS* or UPLC-MS*)) OR AB ((Liquid AND Chromatograph*) OR (Mass AND Spectrometr*) OR (LC-MS* or HPLC-MS* or UPLC-MS*))	494
S2	TI ((estrogen or testosterone or estradiol or Dihydrotestosterone or androstanolone or "Serum Androgen Metabolites") OR AB ((estrogen or testosterone or estradiol or Dihydrotestosterone or androstanolone or "Serum Androgen Metabolites")	383
S3	S1 AND S2	11
S4	TI (Prostat* AND (Neoplas* or Cancer or malignan* or tumor* or tumour* or carcinog*)) OR AB (Prostat* AND (Neoplas* or Cancer or malignan* or tumor* or tumour* or carcinog*))	2470
S5	S3 AND S4	1
S6	TI ((breast or mam*) AND (cancer or carcinoma* or malignan* or tumor* or tumour* or neoplas*)) OR AB ((breast or mam*) AND (cancer or carcinoma* or malignan* or tumor* or tumour* or neoplas*))	6891
S7	S3 AND S6	1
S8	TI (metanephrin* or Catecholamine* or Pheochromocytom* or paragangliom* or normethanephrine or "catechol amine") OR AB (metanephrin* or Catecholamine* or Pheochromocytom* or paragangliom* or normethanephrine or "catechol amine")	32
S9	S1 AND S8	0
S10	TI (androgen* or Androstenedione* or Androstendione* or testosterone or hyperandrogenism or oxostestosterone or DHEA or "17 oh progesterona" or dehidroepiandrosteron*) OR AB (androgen* or Androstenedione* or Androstendione* or testosterone or hyperandrogenism or oxostestosterone or DHEA or "17 oh progesterona" or dehidroepiandrosteron*)	942
S11	TI (teen* or youth* or adolescen* or juvenile* or (young AND (adult* or person* or individual* or people* or population* or man or men or woman or women)) or youngster* or first-grader* or second-grader* or third-grader* or fourth-grader* or fifth-grader* or sixth-grader* or seventh-grader* or highschool* or college* or ((secondary or high*) AND (school* or education))) OR AB (teen* or youth* or adolescen* or juvenile* or (young AND (adult* or person* or individual* or people* or population* or man or men or woman or women)) or youngster* or first-grader* or second-grader* or third-grader* or fourth-grader* or fifth-grader* or sixth-grader* or seventh-grader* or highschool* or college* or ((secondary or high*) AND (school* or education)))	114,349
S12	S1 AND S10 AND S11	2
S13	S5 OR S7 OR S9 OR S12	4
S14	S5 OR S7 OR S9 OR S12 Limitadores - Fecha de publicación: 20130101-	4

Anexo B. Tablas de evidencia

B.1. Población masculina con cáncer de próstata en tratamiento con castración química o terapia de privación de andrógenos

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación / método	Resultados	Conclusiones de los autores	Calidad del estudio*									
Beck, 2022 (59) Canadá	<p>Objetivos</p> <p>— Determinar y comparar la concentración sérica de testosterona medida por inmunoensayo (IE) y LC-MS/MS en una cohorte de pacientes con cáncer de próstata (CaP) sometidos a terapia de privación de andrógenos (TPA) continua.</p> <p>— Determinar el tiempo hasta el progreso a próstata de cáncer resistente a castración (CPRC) con la concentración de testosterona para redefinir umbral óptimo de testosterona basado en la LC-MS/MS.</p> <p>Localización y periodo de realización</p> <p>Complejo Hospitalario Universitario de Québec-Université Laval (Canadá).</p> <p>Estudio retrospectivo realizado entre 2015 y 2019</p>	<p>Población</p> <p>Pacientes con CaP con TPA continua no curativa.</p> <p>N = 138 (108 con medición de IE y LC-MS/MS).</p> <p>Prueba a estudio:</p> <p>N = 138</p> <p>— LC-MS/MS: LC de Acquity y en el sistema de extracción en fase sólida en línea (Waters) utilizando el modo de bucle parcial y espectrómetro de masas en tándem XEVO TQ MS (Waters). El límite inferior de cuantificación (LLOQ) establecido en 0,1 nM.</p> <p>Prueba de comparación</p> <p>N = 108</p> <p>IE electroquimioluminiscente: en la plataforma modular automatizada de Roche Diagnostics con LLOQ establecido en 0,416 nM.</p> <p>Resultados analizados</p> <p>— Medición de testosterona sérica.</p> <p>— Tiempo de progresión a CPRC, definido como: (1) tres aumentos del antígeno prostático específico (PSA) ($\geq 25\%$) con un valor mínimo de PSA de 1 ng/mL o (2) la concentración de PSA fue inferior a 1 ng/mL y progresión radiológica o intensificación del tratamiento con CaP.</p>	<p>El valor medio de testosterona medido por ambos métodos estuvo por debajo del umbral clínico previamente establecido ($\leq 0,7$ nM) para los pacientes con CaP sometidos a TPA:</p> <p>— IE: $0,370 \pm 0,281$ nM</p> <p>— LC-MS/MS: $0,275 \pm 0,204$ nM</p> <p>El 84,2 % (n = 91/108) de las muestras tenía una concentración de testosterona inferior a 0,7 nM cuando se evaluó mediante IE en comparación con el 97,1 % (n = 134/138) de la LC-MS/MS.</p> <p>Determinación de un punto de corte óptimo para predecir el riesgo de progresión a CPRC:</p> <p>0,705 nM para la IE.</p> <p>0,270 nM para la LC-MS/MS.</p> <p>Capacidad diagnóstica</p> <p>La curva ROC (AUC) para la predicción de la progresión a CRC mayor para la LC-MS/MS.</p> <p>Área bajo la curva (AUC)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>AUC (IC95 %)</th> <th>P</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IE</td> <td>0,560 (0,435-0,686)</td> <td>0,378</td> </tr> <tr> <td>LC-MS/MS</td> <td>0,638 (0,526-0,749)</td> <td>0,019</td> </tr> </tbody> </table> <p>Predicción de la progresión a CPRC</p> <p>Sin diferencias significativas en el tiempo transcurrido hasta el CPRC entre los pacientes que mostraron una concentración de testosterona IE $\geq 0,705$ nM frente a $< 0,705$ nM Hazard ratio (HR): 1,579; IC95 %: 0,908-2,745.</p> <p>Los pacientes con testosterona LC-MS/MS $\geq 0,270$ nM tuvieron un mayor riesgo de progresión a CPRC en comparación con la testosterona LC-MS/MS $< 0,270$ nM; HR: 1,717 (IC 95 %: 1,160-2,541) y análisis multivariante (HR: 1,662; IC 95 %: 1,043-2,648).</p>		AUC (IC95 %)	P	IE	0,560 (0,435-0,686)	0,378	LC-MS/MS	0,638 (0,526-0,749)	0,019	<p>La mayor sensibilidad de los métodos de medición de testosterona por LC-MS/MS permite la identificación de un umbral de castración más bajo y conduce a la identificación temprana de los pacientes con mayor probabilidad de progresar a CPRC.</p> <p>Conflictos de intereses</p> <p>Sin conflicto de intereses.</p> <p>Financiación</p> <p>Beca del Fonds de Recherche du Québec-Santé (FRQS) para científicos clínicos (FRQS-35020).</p> <p>Comentarios</p> <p>Estudio que evalúa las técnicas de IE y LC-MS/MS en el subgrupo de pacientes con cáncer de próstata en tratamiento con TPA continua no curativa.</p>	Riesgo de sesgo incierto.
	AUC (IC95 %)	P												
IE	0,560 (0,435-0,686)	0,378												
LC-MS/MS	0,638 (0,526-0,749)	0,019												

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación / método	Resultados	Conclusiones de los autores	Calidad del estudio*																																										
			<p>Supervivencia libre de progresión (SLP)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Técnica</th> <th>LLOQ</th> <th>Corte (nM)</th> <th>SLP</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LC-MS/MS</td> <td>0,1nM</td> <td>0,270</td> <td>HR: 1,717; (IC 95 %: 1,160-2,541)</td> <td>0,0069</td> </tr> <tr> <td>IE</td> <td>0,416nM</td> <td>0,705</td> <td>HR: 1,579; (IC95 %: 0,908-2,745)</td> <td>0,1058</td> </tr> </tbody> </table> <p>Evaluación del rendimiento de los nuevos puntos de corte para la CPRC</p> <p>Rendimiento de la predicción del cáncer de próstata resistente a la castración a los 24 meses de los nuevos puntos de corte calculados por el estudio para la concentración de testosterona evaluado por IE y LC-MS/MS.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Testosterona IE ≥ 0,705 nM (%)</th> <th>Testosterona LC-MS/MS ≥ 0,27 nM (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sensibilidad</td> <td>17,65</td> <td>50,00</td> </tr> <tr> <td>Especificidad</td> <td>100,00</td> <td>72,22</td> </tr> <tr> <td>VPP</td> <td>100,00</td> <td>86,84</td> </tr> <tr> <td>VPN</td> <td>23,64</td> <td>28,26</td> </tr> <tr> <td>Exactitud</td> <td>34,38</td> <td>54,76</td> </tr> </tbody> </table> <p>Seguridad</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Testosterona IE ≥ 0,705 nM (%)</th> <th>Testosterona LC-MS/MS ≥ 0,27 nM (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Falsos positivos</td> <td>0,00</td> <td>27,8</td> </tr> <tr> <td>Falsos negativos</td> <td>82,35</td> <td>50,00</td> </tr> </tbody> </table>	Técnica	LLOQ	Corte (nM)	SLP	p	LC-MS/MS	0,1nM	0,270	HR: 1,717; (IC 95 %: 1,160-2,541)	0,0069	IE	0,416nM	0,705	HR: 1,579; (IC95 %: 0,908-2,745)	0,1058		Testosterona IE ≥ 0,705 nM (%)	Testosterona LC-MS/MS ≥ 0,27 nM (%)	Sensibilidad	17,65	50,00	Especificidad	100,00	72,22	VPP	100,00	86,84	VPN	23,64	28,26	Exactitud	34,38	54,76		Testosterona IE ≥ 0,705 nM (%)	Testosterona LC-MS/MS ≥ 0,27 nM (%)	Falsos positivos	0,00	27,8	Falsos negativos	82,35	50,00		
Técnica	LLOQ	Corte (nM)	SLP	p																																											
LC-MS/MS	0,1nM	0,270	HR: 1,717; (IC 95 %: 1,160-2,541)	0,0069																																											
IE	0,416nM	0,705	HR: 1,579; (IC95 %: 0,908-2,745)	0,1058																																											
	Testosterona IE ≥ 0,705 nM (%)	Testosterona LC-MS/MS ≥ 0,27 nM (%)																																													
Sensibilidad	17,65	50,00																																													
Especificidad	100,00	72,22																																													
VPP	100,00	86,84																																													
VPN	23,64	28,26																																													
Exactitud	34,38	54,76																																													
	Testosterona IE ≥ 0,705 nM (%)	Testosterona LC-MS/MS ≥ 0,27 nM (%)																																													
Falsos positivos	0,00	27,8																																													
Falsos negativos	82,35	50,00																																													

*QUADAS-C y QUAPAS.

Abreviaturas: AUC: área bajo la curva; CaP: cáncer de próstata; CRPC: cáncer de próstata resistente a castración; HR: *hazard ratio*; IE: inmunoensayo; LC-MS/MS: cromatografía líquida acoplada a tándem masas; LLOQ: *lower limit of quantitation*; SLP: supervivencia libre de progresión; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo.

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación / método	Resultados	Conclusiones de los autores	Calidad del estudio*															
van Winden, 2023 (60) Países Bajos	<p>Objetivos — Investigar la relación entre las concentraciones de testosterona cuantificadas por LC-MS/MS y la supervivencia libre de progresión (SLP) en hombres con cáncer de próstata metastásico hormonodependiente (mHSPC) bajo castración química.</p> <p>— Investigar la asociación de la supervivencia libre de progresión de la enfermedad en un subgrupo de pacientes en los que la testosterona se midió por LC-MS/MS y con inmunoensayo (IE).</p> <p>Localización y periodo de realización Hospital Antoni van Leeuwenhoek (Países Bajos). Estudio retrospectivo entre marzo de 2018 y agosto de 2021.</p>	<p>Población N = 106 pacientes diagnosticados mHSPC bajo castración química a los que se les midió la testosterona sérica mediante LC-MS/MS. N = 67 pacientes con datos comparativos de análisis de testosterona mediante LC-MS/MS e IE.</p> <p>Prueba a estudio LC-MS/MS: Umbral de detección de testosterona en suero fue de 0,025 nmol/L.</p> <p>Prueba de comparación IE (resultados obtenidos mediante un analizador Cobas 6000/Pro). (Roche, 2.ª generación). Con límite más bajo de cuantificación (<i>lower limit of quantitation</i>, LLOQ: 0,416 nmol/L).</p> <p>Resultados analizados — Supervivencia libre de progresión (SLP) de la enfermedad. — Medidas de la concentración de testosterona.</p>	<p>Solo se recogieron los datos comparativos de los pacientes (N = 67) en los que se realizaron ambas pruebas (IE y LC-MS/MS). Solo 12 de las 67 muestras de testosterona pudieron ser cuantificadas por encima del LLOQ: 0,416 nmol/L.</p> <p>Supervivencia libre de progresión (SLP) Aplicando el LLOQ como punto de corte en los IE no se revelaron diferencias entre la mediana de supervivencia libre de progresión ($p = 0,18$). Concentraciones de testosterona encontrada en la población: mediana (0,231 nmol/L). Los pacientes con una concentración de testosterona sérica “alta” medida por LC-MS/MS ($> 0,231$ nmol/L), presentaron un tiempo más corto para el desarrollo de CRPC ($p < 0,01$). La SLP fue mayor en los pacientes con concentraciones de testosterona $\leq 0,231$ nmol/ con una diferencia entre los grupos estadísticamente significativa ($p = 0,0071$).</p> <p>Supervivencia libre de progresión (SLP)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Técnica</th> <th>LLOQ</th> <th>Corte</th> <th>SLP</th> <th>p</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LC-MS/MS</td> <td>0,025nM</td> <td>0,231nM</td> <td>HR: 1,7; (IC95 %: 1,1-2,8)</td> <td><0,01</td> </tr> <tr> <td>IE</td> <td>0,416nM</td> <td>0,416nM</td> <td>HR: No indicado</td> <td>0,18</td> </tr> </tbody> </table>	Técnica	LLOQ	Corte	SLP	p	LC-MS/MS	0,025nM	0,231nM	HR: 1,7; (IC95 %: 1,1-2,8)	<0,01	IE	0,416nM	0,416nM	HR: No indicado	0,18	<p>Los resultados sugirieron que, además de los factores de riesgo establecidos (la respuesta del PSA [≤ 4 ng/mL] y el volumen tumoral), las concentraciones de testosterona determinadas mediante LC-MS/MS por encima de la mediana ($> 0,231$ nmol/L), pero no mediante IE, podrían utilizarse como un factor de riesgo independiente para el tratamiento del mHSPC.</p> <p>Conflictos de intereses Sin conflicto de intereses.</p> <p>Financiación Sin financiación externa.</p>	Riesgo de sesgo elevado.
Técnica	LLOQ	Corte	SLP	p																
LC-MS/MS	0,025nM	0,231nM	HR: 1,7; (IC95 %: 1,1-2,8)	<0,01																
IE	0,416nM	0,416nM	HR: No indicado	0,18																

*QUAPAS.

Abreviaturas: CaP: cáncer de próstata; CRPC: cáncer de próstata resistente a castración; HR: *hazard ratio*; IE: inmunoensayo; LC-MS/MS: cromatografía líquida acoplada a tándem masas; LLOQ: *lower limit of quantitation*; mHSPC: cáncer de próstata metastásico hormonodependiente; PSA: antígeno prostático específico; SLP: supervivencia libre de progresión

B.2. Pacientes pediátricos y adultos con feocromocitomas y/o paragangliomas (PPGL)

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación / método	Resultados	Conclusiones de los autores	Calidad del estudio*																																																				
Weismann, 2015 Alemania	<p>Objetivos Comparar el rendimiento de un kit de inmunoensayo enzimático (EIA) disponible comercialmente con las mediciones de LC-MS/MS de metanefrinas (MN) para diagnosticar PPGL.</p> <p>Localización y periodo de realización Alemania Subestudio de un ECA (Prospective Monoamine-producing Tumor study) No indica periodo de realización.</p>	<p>Población N = 341 pacientes (174 hombres y 167 mujeres, mediana de edad 54 años) con sospecha de PPGL. N = 54 pacientes con PPGL confirmado.</p> <p>Prueba a estudio Medidas de LC-MS/MS realizadas en el Institute of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine en el hospital universitario de Dresden. Las muestras de MN se concentraron y purificaron empleando una extracción de fase sólida. Un programa de calidad valoró el coeficiente de variación entre ensayo entre el 4,7 y el 6,3 % para normetanefrinas (NMN) y metanefrinas. El límite inferior de cuantificación (LLOQ) fue de 0,024 (nmol/L) para NMN y 0,020 (nmol/L) para metanefrinas.</p> <p>Prueba de comparación El EIA se desarrolló en el laboratorio del fabricante (Labord Diagnostica Nord, Alemania). El coeficiente de variación entre ensayo se valoró en 11,7 a 13,0 % para NMN y 12,0 a 21,1 % para MN. El LLOQ fue de 0,126 (nmol/L) para NMN y 0,086 (nmol/L) para MN.</p>	<p>Diferencias de medidas entre EIA y LC-MS/MS El método Bland-Altman cuantifica un sesgo negativo en la medición de la NMN del 60 y del 39 % para la MN, en las mediciones de EIA frente a LC-MS/MS. En este análisis 75 muestras de metanefrina y 175 muestras de normetanefrina estuvieron por debajo del LLOQ y no fueron empleadas.</p> <p>Exactitud diagnóstica — Utilizando los puntos de corte superiores estipulados para la EIA por el fabricante, la sensibilidad diagnóstica fue del 74,1 % con una especificidad del 98,9 %. — El uso de puntos de corte similares para la NM y los puntos de corte ajustados por edad más bajos para el NMN medidos por LC-MS/MS arrojaron una sensibilidad diagnóstica y una especificidad del 98,1 y el 99,7 % respectivamente. — Las áreas bajo las curvas indicaron un rendimiento diagnóstico comparable de la EIA (0,993) y del LC-MS/MS (0,985). La sensibilidad diagnóstica para el EIA aumentó al 96,2 % con una pérdida mínima de especificidad (95,1 %) tras el uso de puntos de corte para el EIA adaptados para corregir el sesgo negativo.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Método y metabolitos</th> <th>Punto de corte superior</th> <th>Sensibilidad % (IC; observaciones)</th> <th>Especificidad % (IC; observaciones)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>LC-MS/MS</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>MN</td> <td>88 pg/ml</td> <td>98,1</td> <td>99,7</td> </tr> <tr> <td>NMN</td> <td>99-200 pg/ml</td> <td>(90,2–99,7; 53/54)</td> <td>(98–99,9; 286/287)</td> </tr> <tr> <td>EIA (puntos de corte del fabricante)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>MN</td> <td>90 pg/ml</td> <td>74,1</td> <td>98,9</td> </tr> <tr> <td>NMN</td> <td>180pg/ml</td> <td>(61–83,9; 40/54)</td> <td>(97–99,6; 284/287)</td> </tr> <tr> <td>EIA (puntos de corte con los sesgos revisados)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>MN</td> <td>58 pg/ml</td> <td>96,2</td> <td>95,1</td> </tr> <tr> <td>NMN</td> <td>44-88 pg/ml</td> <td>(87,5–99; 52/54)</td> <td>(92–97,1; 273/287)</td> </tr> <tr> <td>EIA (curva ROC derivada de los puntos de corte)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>MN</td> <td>31 pg/ml</td> <td>98,1</td> <td>87,5</td> </tr> <tr> <td>NMN</td> <td>74 pg/ml</td> <td>(90–99,7; 53/54)</td> <td>(83,1–90,8; 251/287)</td> </tr> </tbody> </table>	Método y metabolitos	Punto de corte superior	Sensibilidad % (IC; observaciones)	Especificidad % (IC; observaciones)	LC-MS/MS				MN	88 pg/ml	98,1	99,7	NMN	99-200 pg/ml	(90,2–99,7; 53/54)	(98–99,9; 286/287)	EIA (puntos de corte del fabricante)				MN	90 pg/ml	74,1	98,9	NMN	180pg/ml	(61–83,9; 40/54)	(97–99,6; 284/287)	EIA (puntos de corte con los sesgos revisados)				MN	58 pg/ml	96,2	95,1	NMN	44-88 pg/ml	(87,5–99; 52/54)	(92–97,1; 273/287)	EIA (curva ROC derivada de los puntos de corte)				MN	31 pg/ml	98,1	87,5	NMN	74 pg/ml	(90–99,7; 53/54)	(83,1–90,8; 251/287)	<p>La EIA subestima las MN plasmáticas y la sensibilidad diagnóstica es deficiente si se utilizan los puntos de corte comúnmente estipulados, lo que resulta en un alto riesgo de perder pacientes con PPGL. La corrección de esta deficiencia se puede lograr mediante puntos de corte adecuadamente determinados, lo que resulta en un rendimiento diagnóstico comparable de los ensayos EIA y LC-MS/MS.</p> <p>Conflictos de intereses Posible conflicto de intereses.</p> <p>Financiación Fundación Alemana de Investigación (KFO252; El855/1-1) y el Séptimo Programa Marco de la Unión Europea (7PM/2007-2013) en virtud del acuerdo de subvención 259735 (ENS@TCancer) así como el Instituto de Cardiología de Varsovia, Polonia (subvención número 2.21/VII/12).</p> <p>Comentarios Dos de los autores son trabajadores de LDN (Nordhorn, Alemania), que es el laboratorio de los ELIA empleados en el estudio.</p>	Riesgo de sesgo elevado.
Método y metabolitos	Punto de corte superior	Sensibilidad % (IC; observaciones)	Especificidad % (IC; observaciones)																																																						
LC-MS/MS																																																									
MN	88 pg/ml	98,1	99,7																																																						
NMN	99-200 pg/ml	(90,2–99,7; 53/54)	(98–99,9; 286/287)																																																						
EIA (puntos de corte del fabricante)																																																									
MN	90 pg/ml	74,1	98,9																																																						
NMN	180pg/ml	(61–83,9; 40/54)	(97–99,6; 284/287)																																																						
EIA (puntos de corte con los sesgos revisados)																																																									
MN	58 pg/ml	96,2	95,1																																																						
NMN	44-88 pg/ml	(87,5–99; 52/54)	(92–97,1; 273/287)																																																						
EIA (curva ROC derivada de los puntos de corte)																																																									
MN	31 pg/ml	98,1	87,5																																																						
NMN	74 pg/ml	(90–99,7; 53/54)	(83,1–90,8; 251/287)																																																						

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación / método	Resultados				Conclusiones de los autores	Calidad del estudio*																								
		Resultados analizados Puntos de corte para la medición de metanefrinas y normetanefrinas. Rendimiento diagnóstico del test.	Seguridad <table border="1"> <thead> <tr> <th>Técnica</th> <th>Límite superior de referencia, (nmol/L)</th> <th>Falsos positivos (%)</th> <th>Falsos negativos (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Metanefrinas combinadas</td> </tr> <tr> <td>LC-MS/MS</td> <td>MN: 0,45 NMN: 0,54-1,1</td> <td>0,3</td> <td>1,9</td> </tr> <tr> <td>EIA (puntos de corte del fabricante)</td> <td>MN: 0,46 NMN: 0,98</td> <td>1,1</td> <td>25,9</td> </tr> <tr> <td>EIA (puntos de corte con los sesgos corregidos)</td> <td>MN: 0,16 NMN: 0,40</td> <td>4,9</td> <td>3,8</td> </tr> <tr> <td>EIA (puntos de corte derivados de la curva ROC)</td> <td>MN: 0,16 NMN: 0,40</td> <td>12,5</td> <td>1,9</td> </tr> </tbody> </table>				Técnica	Límite superior de referencia, (nmol/L)	Falsos positivos (%)	Falsos negativos (%)	Metanefrinas combinadas				LC-MS/MS	MN: 0,45 NMN: 0,54-1,1	0,3	1,9	EIA (puntos de corte del fabricante)	MN: 0,46 NMN: 0,98	1,1	25,9	EIA (puntos de corte con los sesgos corregidos)	MN: 0,16 NMN: 0,40	4,9	3,8	EIA (puntos de corte derivados de la curva ROC)	MN: 0,16 NMN: 0,40	12,5	1,9		
Técnica	Límite superior de referencia, (nmol/L)	Falsos positivos (%)	Falsos negativos (%)																													
Metanefrinas combinadas																																
LC-MS/MS	MN: 0,45 NMN: 0,54-1,1	0,3	1,9																													
EIA (puntos de corte del fabricante)	MN: 0,46 NMN: 0,98	1,1	25,9																													
EIA (puntos de corte con los sesgos corregidos)	MN: 0,16 NMN: 0,40	4,9	3,8																													
EIA (puntos de corte derivados de la curva ROC)	MN: 0,16 NMN: 0,40	12,5	1,9																													

*QUADAS-C

Abreviaturas: EIA: inmunoensayo enzimático; LC-MS/MS: cromatografía líquida acoplada a tándem masas; MN: metanefrinas; NMN: normetanefrinas; PPGL: feocromocitoma y paraganglioma.

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación / método	Resultados	Conclusiones de los autores	Calidad del estudio*																																			
Peaston, 2010 (48) Reino Unido / Países Bajos	<p>Objetivos Comparar la eficacia diagnóstica de la LC-MS/MS para las metanefrinas (MN) plasmáticas con un procedimiento de inmunoensayo enzimático (ELISA) para detectar la presencia de feocromocitoma en un centro de referencia terciario. Desarrollar un método de LC-MS/MS simple y confiable para medir metanefrinas en plasma en muestras con poco volumen.</p> <p>Localización y periodo de realización No indicado.</p>	<p>Población —N = 151 pacientes (89 mujeres; 62 hombres). —Edad: 13-73 años. —Con diversos signos y síntomas de un tumor secretor de catecolaminas o con antecedentes familiares de feocromocitoma o paraganglioma o debido a un incidentaloma suprarrenal. El diagnóstico de feocromocitoma fue confirmado por biopsia en 38 pacientes y excluido en 113 pacientes (18-73 años) basado en los test bioquímicos negativos (metanefrinas plasmáticas y en orina), pruebas de imagen negativas, biopsias histopatológicas que confirmaron un diagnóstico alternativo o diagnóstico clínico alternativo a lo largo de dos años tras la evaluación inicial.</p> <p>Prueba a estudio ELISA kits para metanefrinas plasmáticas (LDN, Germany). El <i>lower limit of quantification</i> (LLOQ) fue de 0,05 nmol/L para normetanefrinas y 0,04 nmol/L para metanefrinas.</p> <p>Prueba de comparación LC-MS/MS con espectrómetro de masas Acquity UPLC/Quattro Premier de Waters.</p> <p>Resultados analizados —Exactitud de los ensayos (precisión intra e interensayo). —Exactitud diagnóstica (sensibilidad, especificidad y curvas ROC, área bajo la curva).</p> <p>Número de participantes N = 151</p>	<p>Exactitud diagnóstica 38 pacientes diagnosticados con feocromocitoma o paraganglioma (PPGL) funcional según confirmación histológica de los tumores resecaados quirúrgicamente (en 2 con tumor no operable, el diagnóstico se basó en la evidencia de enfermedad metastásica mediante estudios de imagen).</p> <p>Valores de sensibilidad y especificidad y área bajo la curva (curvas ROC)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Límite de referencia superior (nM)</th> <th>S (%) (n/N)</th> <th>E (%) (n/N)</th> <th>Curva ROC* (IC95 %)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>NM LC-MS/MS</td> <td>1,180</td> <td>97 (37/38)</td> <td>92 (9/113)</td> <td>0,995 (0,98–1,003)</td> </tr> <tr> <td>NM ELISA</td> <td>1,092</td> <td>89 (34/38)</td> <td>91 (10/113)</td> <td>0,978 (0,96–1,110)</td> </tr> <tr> <td>MN LC-MS/MS</td> <td>0,51</td> <td>45 (21/38)</td> <td>96 (4/113)</td> <td>0,723 (0,61–0,82)</td> </tr> <tr> <td>MN ELISA</td> <td>0,457</td> <td>45 (21/38)</td> <td>97 (3/113)</td> <td>0,742 (0,64–0,84)</td> </tr> <tr> <td>MN combinadas^a LC-MS/MS</td> <td>1,180 y/o 0,51</td> <td>100 (38/38)</td> <td>96 (5/113)</td> <td>1,00 (1,00–1,00)</td> </tr> <tr> <td>MN combinadas^a ELISA</td> <td>1,092 nmol/L y/o 0,457 nmol/L</td> <td>95 (36/38)</td> <td>95 (6/113)</td> <td>0,987 (0,97–1,00)</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Área bajo la curva S: sensibilidad; E: especificidad.</p>		Límite de referencia superior (nM)	S (%) (n/N)	E (%) (n/N)	Curva ROC* (IC95 %)	NM LC-MS/MS	1,180	97 (37/38)	92 (9/113)	0,995 (0,98–1,003)	NM ELISA	1,092	89 (34/38)	91 (10/113)	0,978 (0,96–1,110)	MN LC-MS/MS	0,51	45 (21/38)	96 (4/113)	0,723 (0,61–0,82)	MN ELISA	0,457	45 (21/38)	97 (3/113)	0,742 (0,64–0,84)	MN combinadas ^a LC-MS/MS	1,180 y/o 0,51	100 (38/38)	96 (5/113)	1,00 (1,00–1,00)	MN combinadas ^a ELISA	1,092 nmol/L y/o 0,457 nmol/L	95 (36/38)	95 (6/113)	0,987 (0,97–1,00)	<p>El método LC-MS/MS desarrollado y validado ofrece la oportunidad de proporcionar una prueba bioquímica óptima para el diagnóstico del PPGL. Las diferencias en los resultados entre ELISA y LC-MS/MS justifican una mayor investigación y plantean dudas sobre la similitud en los intervalos de referencia que se notifican para estos diferentes métodos analíticos.</p> <p>Conflictos de intereses No especificado de forma concreta, pero dos de los autores son miembros del personal técnico de Waters Corporation y participaron en el diseño del estudio y en la interpretación de los datos LC-MS/MS.</p> <p>Financiación Waters Corporation apoyó este estudio proporcionando placas de elución al Departamento de Bioquímica Clínica.</p>	Riesgo de sesgo elevado.
	Límite de referencia superior (nM)	S (%) (n/N)	E (%) (n/N)	Curva ROC* (IC95 %)																																				
NM LC-MS/MS	1,180	97 (37/38)	92 (9/113)	0,995 (0,98–1,003)																																				
NM ELISA	1,092	89 (34/38)	91 (10/113)	0,978 (0,96–1,110)																																				
MN LC-MS/MS	0,51	45 (21/38)	96 (4/113)	0,723 (0,61–0,82)																																				
MN ELISA	0,457	45 (21/38)	97 (3/113)	0,742 (0,64–0,84)																																				
MN combinadas ^a LC-MS/MS	1,180 y/o 0,51	100 (38/38)	96 (5/113)	1,00 (1,00–1,00)																																				
MN combinadas ^a ELISA	1,092 nmol/L y/o 0,457 nmol/L	95 (36/38)	95 (6/113)	0,987 (0,97–1,00)																																				

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación / método	Resultados				Conclusiones de los autores	Calidad del estudio*																																								
		<p>Criterios prueba diagnóstica positiva Valor de MN plasmáticas igual o mayor al límite de referencia superior en pacientes con feocromocitoma confirmado por biopsia.</p> <p>Criterios prueba diagnóstica negativa Valor de MN plasmáticas inferior al límite de referencia superior en pacientes en los que el diagnóstico de feocromocitoma fue excluido.</p>	Seguridad <table border="1"> <thead> <tr> <th>Técnica</th> <th>Límite superior de referencia, nmol/L</th> <th>Falsos positivos (%)</th> <th>Falsos negativos (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Normetanefrinas</td> </tr> <tr> <td>LC-MS/MS</td> <td>1,180</td> <td>8</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>ELISA</td> <td>1,092</td> <td>9</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Metanefrinas</td> </tr> <tr> <td>LC-MS/MS</td> <td>0,51</td> <td>4</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>ELISA</td> <td>0,457</td> <td>3</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Metanefrinas combinadas</td> </tr> <tr> <td>LC-MS/MS</td> <td>1,180 y/o 0,51</td> <td>4</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>ELISA</td> <td>1,092 y/o 0,457</td> <td>5</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table>				Técnica	Límite superior de referencia, nmol/L	Falsos positivos (%)	Falsos negativos (%)	Normetanefrinas				LC-MS/MS	1,180	8	3	ELISA	1,092	9	11	Metanefrinas				LC-MS/MS	0,51	4	45	ELISA	0,457	3	45	Metanefrinas combinadas				LC-MS/MS	1,180 y/o 0,51	4	0	ELISA	1,092 y/o 0,457	5	5		
Técnica	Límite superior de referencia, nmol/L	Falsos positivos (%)	Falsos negativos (%)																																													
Normetanefrinas																																																
LC-MS/MS	1,180	8	3																																													
ELISA	1,092	9	11																																													
Metanefrinas																																																
LC-MS/MS	0,51	4	45																																													
ELISA	0,457	3	45																																													
Metanefrinas combinadas																																																
LC-MS/MS	1,180 y/o 0,51	4	0																																													
ELISA	1,092 y/o 0,457	5	5																																													

*QUADAS-C

Abreviaturas: ELISA: ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas; LC-MS/MS: cromatografía líquida acoplada a tándem masas; MN: metanefrinas; NMN: normetanefrinas.

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación / método	Resultados	Conclusiones de los autores	Calidad del estudio*																																																		
Mullins, 2021 (62) Irlanda	<p>Objetivos Definir el rendimiento analítico y diagnóstico del ensayo de Labor Diagnostica Nord (LDN) ELISA 2-Met en plasma para metanefrinas plasmáticas fraccionadas en el diagnóstico bioquímico del feocromocitoma.</p> <p>Localización y periodo de realización No indicado.</p>	<p>Población N = 73 pacientes. N = 60 pacientes en los que se había excluido el feocromocitoma a través de las pruebas bioquímicas negativas (x3) durante 24 horas de metanefrinas y catecolaminas fraccionadas en orina, falta de evidencia tanto radiológica como histológica de tumor. N = 13 pacientes confirmados histológicamente con feocromocitoma.</p> <p>Prueba a estudio ELISA kits para metanefrinas plasmáticas (LDN, Germany).</p> <p>Prueba de comparación LC-MS/MS con espectrómetro de masas Acquity UPLC/Quattro Premier™ de Waters.</p>	<p>Exactitud diagnóstica La comparación de métodos se realizó con 65 muestras de pacientes, 54 de pacientes en los que se había excluido el feocromocitoma y 11 en los que se confirmó histológicamente. Se evaluaron las características técnicas de rendimiento del ensayo ELISA de acuerdo con la linealidad, el sesgo, la comparación de métodos (con LC-MS/MS) y verificación de los límites de referencia del fabricante.</p> <p>Exactitud diagnóstica de las NM y NMN en el diagnóstico del feocromocitoma</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Técnica</th> <th>Límite de referencia pmol/L</th> <th>Sensibilidad (%) n/N</th> <th>Especificidad (%) n/N</th> <th>Curva Roc Área bajo la curva (IC 95 %)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="5">Normetanefrinas</td> </tr> <tr> <td>LC-MS/MS</td> <td>1180</td> <td>100 (13/13)</td> <td>90 (6/60)</td> <td>0,969 (0,899–0,995)</td> </tr> <tr> <td>ELISA</td> <td>983</td> <td>100 (13/13)</td> <td>90 (6/60)</td> <td>0,959 (0,885–0,991)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Metanefrinas</td> </tr> <tr> <td>LC-MS/MS</td> <td>510</td> <td>46 (6/13)</td> <td>100 (0/60)</td> <td>0,819 (0,711–0,899)</td> </tr> <tr> <td>ELISA</td> <td>456</td> <td>61,5 (8/13)</td> <td>96,7 (2/60)</td> <td>0,840 (0,736–0,916)</td> </tr> <tr> <td colspan="5">Metanefrinas combinadas</td> </tr> <tr> <td>LC-MS/MS^a</td> <td>1180 y/o 510</td> <td>100 (13/13)</td> <td>95 (3/60)</td> <td>0,973 (0,905–0,996)</td> </tr> <tr> <td>ELISA^a</td> <td>983 y/o 456</td> <td>100 (13/13)</td> <td>88,3 (7/60)</td> <td>0,969 (0,899–0,995)</td> </tr> </tbody> </table> <p>La sensibilidad y especificidad están basadas en los límites superiores de los métodos empleados. ^a Metanefrina (combinada) fue definida como positiva si el valor, tanto de la metanefrina como la normetanefrina, se situó por encima de los límites de referencia.</p>	Técnica	Límite de referencia pmol/L	Sensibilidad (%) n/N	Especificidad (%) n/N	Curva Roc Área bajo la curva (IC 95 %)	Normetanefrinas					LC-MS/MS	1180	100 (13/13)	90 (6/60)	0,969 (0,899–0,995)	ELISA	983	100 (13/13)	90 (6/60)	0,959 (0,885–0,991)	Metanefrinas					LC-MS/MS	510	46 (6/13)	100 (0/60)	0,819 (0,711–0,899)	ELISA	456	61,5 (8/13)	96,7 (2/60)	0,840 (0,736–0,916)	Metanefrinas combinadas					LC-MS/MS ^a	1180 y/o 510	100 (13/13)	95 (3/60)	0,973 (0,905–0,996)	ELISA ^a	983 y/o 456	100 (13/13)	88,3 (7/60)	0,969 (0,899–0,995)	<p>No se apoya la introducción o continuación del uso de las metanefrinas libres en plasma, medidas por Labor Diagnostica Nord (LDN) 2-Met plasma ELISA como parte de un protocolo de cribado para la detección bioquímica del feocromocitoma, a menos que el problema de calibración de identificación no se corrija y no se disponga de otros métodos más precisos y analíticamente específicos.</p> <p>Conflictos de intereses Sin conflictos de intereses.</p> <p>Financiación Sin información.</p>	Riesgo de sesgo incierto.
Técnica	Límite de referencia pmol/L	Sensibilidad (%) n/N	Especificidad (%) n/N	Curva Roc Área bajo la curva (IC 95 %)																																																			
Normetanefrinas																																																							
LC-MS/MS	1180	100 (13/13)	90 (6/60)	0,969 (0,899–0,995)																																																			
ELISA	983	100 (13/13)	90 (6/60)	0,959 (0,885–0,991)																																																			
Metanefrinas																																																							
LC-MS/MS	510	46 (6/13)	100 (0/60)	0,819 (0,711–0,899)																																																			
ELISA	456	61,5 (8/13)	96,7 (2/60)	0,840 (0,736–0,916)																																																			
Metanefrinas combinadas																																																							
LC-MS/MS ^a	1180 y/o 510	100 (13/13)	95 (3/60)	0,973 (0,905–0,996)																																																			
ELISA ^a	983 y/o 456	100 (13/13)	88,3 (7/60)	0,969 (0,899–0,995)																																																			

Cita abreviada	Estudio	Pregunta de investigación / método	Resultados				Conclusiones de los autores	Calidad del estudio*																																								
		Resultados analizados – Exactitud analítica de las pruebas. – Exactitud diagnóstica (sensibilidad, especificidad y curvas ROC, área bajo la curva).	Seguridad <table border="1"> <thead> <tr> <th>Técnica</th> <th>Límite superior de referencia, nmol/L</th> <th>Falsos positivos (%)</th> <th>Falsos negativos (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Normetanefrinas</td> </tr> <tr> <td>LC-MS/MS</td> <td>1,180</td> <td>10</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>ELISA</td> <td>0,983</td> <td>10</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Metanefrinas</td> </tr> <tr> <td>LC-MS/MS</td> <td>0,510</td> <td>0</td> <td>53,8</td> </tr> <tr> <td>ELISA</td> <td>0,456</td> <td>3,3</td> <td>38,5</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Metanefrinas combinadas</td> </tr> <tr> <td>LC-MS/MS</td> <td>1,180 y/o 0,510</td> <td>5</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>ELISA</td> <td>0,983 y/o 0,456</td> <td>11,7</td> <td>0</td> </tr> </tbody> </table>				Técnica	Límite superior de referencia, nmol/L	Falsos positivos (%)	Falsos negativos (%)	Normetanefrinas				LC-MS/MS	1,180	10	0	ELISA	0,983	10	0	Metanefrinas				LC-MS/MS	0,510	0	53,8	ELISA	0,456	3,3	38,5	Metanefrinas combinadas				LC-MS/MS	1,180 y/o 0,510	5	0	ELISA	0,983 y/o 0,456	11,7	0		
Técnica	Límite superior de referencia, nmol/L	Falsos positivos (%)	Falsos negativos (%)																																													
Normetanefrinas																																																
LC-MS/MS	1,180	10	0																																													
ELISA	0,983	10	0																																													
Metanefrinas																																																
LC-MS/MS	0,510	0	53,8																																													
ELISA	0,456	3,3	38,5																																													
Metanefrinas combinadas																																																
LC-MS/MS	1,180 y/o 0,510	5	0																																													
ELISA	0,983 y/o 0,456	11,7	0																																													

*QUADAS-C

Abreviaturas: ELISA: ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas; LC-MS/MS: cromatografía líquida acoplada a tándem masas; MN: metanefrinas; NMN: normetanefrinas.

Anexo C. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

C.1. Población masculina con CaP en tratamiento con castración química o TPA

– Herramienta QUADAS-C para la comparación de pruebas diagnósticas (54)

		Estudio	
		Beck <i>et al.</i> 2022	
Dominio 1. Selección de pacientes			
Precisión en una sola prueba (QUADAS-2)		LC-MS/MS	IE
Preguntas de señalización	1.1. ¿Se incluyó una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes?	No claro	No claro
	1.2. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí	Sí
	1.3. ¿Evitó el estudio exclusiones inadecuadas?	Sí	Sí
Riesgo de sesgo	1.4. ¿Podría la selección de pacientes haber introducido sesgos?	Bajo	Bajo
Aplicabilidad	1.5. ¿Existe preocupación de que los pacientes incluidos no coincidan con la pregunta de la revisión?	Bajo	Bajo
Precisión comparativa (QUADAS-C)		Comparación LC-MS/MS - IE	
Preguntas de señalización	C1.1. ¿Se consideró que el riesgo de sesgo de cada prueba índice era "bajo" en este dominio?*	Sí	
	C1.2. ¿Se utilizó un diseño completamente emparejado o aleatorizado?	Sí	
	C1.3. ¿Fue aleatoria la secuencia de asignación?†	No procede	
	C1.4. ¿Se ocultó la secuencia de asignación hasta que los pacientes fueron inscritos y asignados a las pruebas índice?	No procede	
Riesgo de sesgo	C1.5. ¿Podría la selección de pacientes haber introducido un sesgo en la comparación?	Bajo	
Dominio 2. Prueba índice			
Precisión en una sola prueba (QUADAS-2)		Prueba: LC-MS/MS	Prueba: IE
Preguntas de señalización	2.1. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba índice sin conocer los resultados del patrón de referencia?	No	No
	2.2. Si se utilizó un umbral, ¿estaba pre-especificado?	No	No
Riesgo de sesgo	2.3. ¿Podría la realización o interpretación de la prueba índice haber introducido sesgos?	alto	alto
Aplicabilidad	2.4. ¿Existe preocupación de que la prueba del índice, su realización o su interpretación difieran de la pregunta de revisión?	Bajo	Bajo
Precisión comparativa (QUADAS-C)		Comparación LC-MS/MS - IE	
Preguntas de señalización	C2.1. ¿Se consideró que el riesgo de sesgo de cada prueba índice era "bajo" en este dominio?*	No	
	C2.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba índice sin conocer los resultados de la(s) otra(s) prueba(s) índice? ‡	No claro	
	C2.3. ¿Es improbable que someterse a una prueba de índice afecte al rendimiento de la(s) otra(s) prueba(s) de índice? ‡	Sí	
	C2.4. ¿Se realizaron e interpretaron las pruebas de índice sin favorecer a una de ellas?	Sí	
Riesgo de sesgo	C2.5. ¿Podría la realización o interpretación de las pruebas índice haber introducido un sesgo en la comparación?	No claro	

Dominio 3. Prueba de referencia			
Precisión en una sola prueba (QUADAS-2)		LC-MS/MS	IE
Preguntas de señalización	3.1. ¿Es probable que la prueba de referencia clasifique correctamente la enfermedad objetivo?	Sí	Sí
	3.2. ¿Se interpretaron los resultados del prueba de referencia sin conocer los resultados de la prueba índice?	No claro	No claro
Riesgo de sesgo	3.3. ¿Podría la prueba de referencia o cómo se lleva a cabo o su interpretación haber introducido sesgos?	No claro	No claro
Aplicabilidad	3.4. ¿Existe preocupación de que la condición objetivo que ha sido definida por la prueba de referencia no coincida con la pregunta de revisión?	Bajo	Bajo

Precisión comparativa (QUADAS-C)		Comparación LC-MS/MS - IE	
Preguntas de señalización	C3.1. ¿Se consideró que el riesgo de sesgo de cada prueba índice era "bajo" en este dominio?*	No claro	
	C3.2. ¿Evitó la prueba de referencia incorporar alguna de las pruebas índice?	Sí	
Riesgo de sesgo	C3.3. ¿La interpretación o cómo se lleva a cabo la prueba de referencia podría haber introducido un sesgo en la comparación?	No claro	

Dominio 4. Flujo y tiempo			
Precisión en una sola prueba (QUADAS-2)		LC-MS/MS	IE
Preguntas de señalización	4.1. ¿Hubo un intervalo adecuado entre las pruebas índice y la prueba de referencia?	No claro	No claro
	4.2. ¿Recibieron todos los pacientes una prueba de referencia?	Sí	Sí
	4.3. ¿Recibieron todos los pacientes la misma prueba de referencia?	Sí	Sí
	4.4. ¿Se incluyó a todos los pacientes en el análisis?	No (solo subgrupo pareado)	No (Solo subgrupo pareado)
Riesgo de sesgo	4.5. ¿Podría el flujo de pacientes haber introducido sesgos?	No claro	No claro
Precisión comparativa (QUADAS-C)		Comparación LC-MS/MS - IE	
Preguntas de señalización	C4.1. ¿Se consideró que el riesgo de sesgo de cada prueba índice era bajo en este dominio?*	No claro	
	C4.2. ¿Hubo un intervalo adecuado entre las pruebas índice?	Sí	
	C4.3. ¿Se utilizó la misma prueba de referencia para todas las pruebas índice?	Sí	
	C4.4. ¿Son similares las proporciones y los motivos de los datos que faltan en todas las pruebas de índice?	No claro	
Riesgo de sesgo	C4.5. ¿Podría el flujo de pacientes haber introducido un sesgo en la comparación?	No claro	

*Volver a los juicios de riesgo de sesgo del QUADAS-2.

† Solo aplica en diseños aleatorizados

‡: Solo aplica si los pacientes recibieron múltiples pruebas índice.

– Herramienta QUAPAS para la precisión de pronóstico (56).

DOMINIOS	Estudios			
	Beck, 2023		van Winden, 2023	
Dominio 1. Selección de pacientes				
1.1. ¿Se incluyó una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes?	No claro		No claro	
1.2. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí		Sí	
1.3. ¿El estudio evitó criterios de selección inapropiado?	Sí		No claro	
Riesgo de sesgo. ¿Podría la selección de pacientes haber introducido sesgos	No claro		Alto	
1.4. ¿Existe preocupación de que los pacientes incluidos no coincidan con la pregunta de la revisión?*	BAJA		BAJA	
Dominio 2. Prueba índice (predictor pronóstico)				
	LC-MS/MS	IE	LC-MS/MS	IE
2.1. ¿Fue el método empleado para realizar la prueba índice válido y fiable?	Sí	Sí	Sí	Sí
2.2. ¿Fue el método empleado para realizar la prueba índice el mismo para todos los participantes?	Sí	Sí	Sí	Sí
2.3. ¿Fueron los resultados de la prueba índice interpretados sin el conocimiento del resultado?	No claro	No claro	No claro	No claro
2.4. Si se utilizó un umbral, ¿se especificó previamente?	Sí	Sí	No	Sí
Riesgo de sesgo. ¿Podría la realización o interpretación de la prueba índice haber introducido sesgos?	Bajo	Bajo	No claro	Bajo
2.5. ¿Existen preocupaciones sobre si el test índice, su realización o su interpretación podrían diferir de la pregunta de revisión?*	BAJA	BAJA	BAJA	BAJA
Dominio 3. Resultados (desenlace clínico)				
3.1. ¿Fue el método usado para medir el desenlace clínico válido y fiable?	Sí		Sí	
3.2. ¿Fue el método usado para medir el desenlace clínico igual para todos los participantes?	Sí		Sí	
3.3. ¿Fue el desenlace clínico medido sin conocimiento de los resultados del test índice?	No		No claro	
Riesgo de sesgo. ¿La medida de los resultados podría haber introducido sesgos?	No claro		Bajo	
3.4. ¿Existen preocupaciones sobre si el desenlace clínico no coincide con la pregunta de la revisión?	BAJA		BAJA	
Dominio 4. Flujo y temporalidad				
4.1. ¿Todos los participantes recibieron la prueba índice?	Sí Solo se emplearon las muestras pareadas.		Sí Solo se emplearon las muestras pareadas.	
4.2. ¿Fue el tratamiento evitado tras la realización de la prueba índice?	No procede		No procede	
4.3. ¿Fue el horizonte temporal suficiente para “capturar” el desenlace clínico?	Sí 24 meses		Sí Siguiendo recomendaciones del CaP clinical trials working group.	
4.4. ¿La información sobre los resultados estaba disponible para todos los participantes?	Sí		Sí	
Riesgo de sesgo. ¿El flujo del estudio podría haber introducido sesgos?	Bajo		Bajo	
4.5. ¿Existen preocupaciones sobre si el horizonte temporal del estudio no coincide con la pregunta de revisión?*	BAJA		BAJA	

Dominio 5. Análisis		
5.1. ¿Fueron todos los participantes reclutados incluidos en el análisis?	No Solo las muestras pareadas.	No Solo muestras pareadas.
5.2. Si hubo pérdida de datos, ¿se emplearon métodos apropiados?	No procede. Solo se emplearon las muestras pareadas (sin pérdidas).	No procede. Solo se emplearon las muestras pareadas (sin pérdidas).
5.3. ¿Se utilizaron métodos apropiados para contabilizar la censura?	No claro	No claro Se censuraron determinados pacientes (pérdida de seguimiento, no evento en el periodo de seguimiento).
5.4. En caso de hechos concurrentes, ¿se utilizaron los métodos adecuados para contabilizarlos?	No claro	No claro
Riesgo de sesgo. ¿Podría el análisis haber introducido sesgos?	Alto	Alto

C.2. Pacientes pediátricos y adultos con feocromocitomas y/o paragangliomas

– Herramienta QUADAS-C para la comparación de pruebas diagnósticas (54)

		Estudios					
		Mullins <i>et al.</i> 2012		Peaston <i>et al.</i> 2010		Weismann <i>et al.</i> 2015	
Dominio 1. Selección de pacientes							
Precisión en una sola prueba (QUADAS-2)		ELISA	LC-MS/MS	ELISA	LC-MS/MS	EIA	LC-MS/MS
Preguntas de señalización	1.1. ¿Se incluyó una muestra consecutiva o aleatoria de pacientes?	No	No	No	No	No	No
	1.2. ¿Se evitó un diseño de casos y controles?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	1.3. ¿Evitó el estudio exclusiones inadecuadas?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Riesgo de sesgo	1.4. ¿Podría la selección de pacientes haber introducido sesgos?	No claro	No claro	No claro	No claro	No claro	No claro
Aplicabilidad	1.5. ¿Existe preocupación de que los pacientes incluidos no coincidan con la pregunta de la revisión?	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Precisión comparativa (QUADAS-C)		Comparación de pruebas: ELISA y LC-MS/MS		Comparación de pruebas: ELISA y LC-MS/MS		Comparación de pruebas: EIA y LC-MS/MS	
Preguntas de señalización	C1.1. ¿Se consideró que el riesgo de sesgo de cada prueba índice era bajo en este dominio?*	No claro		No claro		No claro	
	C1.2. ¿Se utilizó un diseño completamente emparejado o aleatorizado?	Sí		Sí		Sí	
	C1.3. ¿Fue aleatoria la secuencia de asignación?†	No procede		No procede		No procede	
	C1.4. ¿Se ocultó la secuencia de asignación hasta que los pacientes fueron inscritos y asignados a las pruebas índice?	No procede		No procede		No procede	
Riesgo de sesgo	C1.5. ¿Podría la selección de pacientes haber introducido un sesgo en la comparación?	No claro		No claro		No claro	
Dominio 2. Prueba índice							
Precisión en una sola prueba (QUADAS-2)		ELISA	LC-MS/MS	ELISA	LC-MS/MS	EIA	LC-MS/MS
Preguntas de señalización	2.1. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba índice sin conocer los resultados del patrón de referencia?	No	No	No	No	No	No
	2.2. Si se utilizó un umbral, ¿estaba preespecificado?	Sí	Sí	Sí	No	Sí (Para los datos de fabricante. No para el resto).	Sí
Riesgo de sesgo	2.3. ¿Podría la realización o interpretación de la prueba índice haber introducido sesgos?	No claro	No claro	No claro	Alto	Alto	No claro
Aplicabilidad	2.4. ¿Existe preocupación de que la prueba del índice, su realización o su interpretación difieran de la pregunta de revisión?	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo

Precisión comparativa (QUADAS-C)		Comparación de pruebas: ELISA y LC-MS/MS	Comparación de pruebas: ELISA y LC-MS/MS	Comparación de pruebas: EIA y LC-MS/MS			
Preguntas de señalización	C2.1. ¿Se consideró que el riesgo de sesgo de cada prueba índice era bajo en este dominio?*	Sí	No	No			
	C2.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba índice sin conocer los resultados de la(s) otra(s) prueba(s) índice?‡	No claro	No	Sí			
	C2.3. ¿Es improbable que someterse a una prueba de índice afecte al rendimiento de la(s) otra(s) prueba(s) de índice?‡	Sí	Sí	Sí			
	C2.4. ¿Se realizaron e interpretaron las pruebas de índice sin favorecer a una de ellas?	Sí	No claro (Se conocían los valores del IE antes que los de la LC-MS/MS)	No claro (Adaptaron nuevo punto de corte para el EIA)			
Riesgo de sesgo	C2.5. ¿Podría la realización o interpretación de las pruebas índice haber introducido un sesgo en la comparación?	Bajo	Alto	Alto (Nuevo punto de corte para el EIA para compensar sesgos)			
Dominio 3. Prueba de referencia							
Precisión en una sola prueba (QUADAS-2)		ELISA	LC-MS/MS	ELISA	LC-MS/MS	EIA	LC-MS/MS
Preguntas de señalización	3.1. ¿Es probable que la prueba de referencia clasifique correctamente la enfermedad objetivo?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	3.2. ¿Se interpretaron los resultados de la prueba de referencia sin conocer los resultados de la prueba índice?	S	Sí	No claro	No claro	Sí	Sí
Riesgo de sesgo	3.3. ¿Podría la prueba de referencia o cómo se lleva a cabo o su interpretación haber introducido sesgos?	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Aplicabilidad	3.4. ¿Existe preocupación de que la condición objetivo que ha sido definida por la prueba de referencia no coincida con la pregunta de revisión?	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Precisión comparativa (QUADAS-C)		Comparación de pruebas: ELISA y LC-MS/MS	Comparación de pruebas: ELISA y LC-MS/MS	Comparación de pruebas: EIA y LC-MS/MS			
Preguntas de señalización	C3.1. ¿Se consideró que el riesgo de sesgo de cada prueba índice era bajo en este dominio?*	Sí	Sí	Sí			
	C3.2. ¿Evitó la prueba de referencia incorporar alguna de las pruebas índice?	Sí	Sí	Sí			
Riesgo de sesgo	C3.3. ¿La interpretación o cómo se lleva a cabo la prueba de referencia podrían haber introducido un sesgo en la comparación?	Bajo	Bajo	Bajo			

Dominio 4. Flujo y tiempo							
Precisión en una sola prueba (QUADAS-2)		ELISA	LC-MS/MS	ELISA	LC-MS/MS	EIA	LC-MS/MS
Preguntas de señalización	4.1. ¿Hubo un intervalo adecuado entre las pruebas índice y la prueba de referencia?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
	4.2. ¿Recibieron todos los pacientes una prueba de referencia?	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No
	4.3. ¿Recibieron todos los pacientes la misma prueba de referencia?	Sí	Sí	No claro	No claro	No	No
	4.4. ¿Se incluyó a todos los pacientes en el análisis?	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Riesgo de sesgo	4.5. ¿Podría el flujo de pacientes haber introducido sesgos?	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Alto
Precisión comparativa (QUADAS-C)		Comparación de pruebas: ELISA y LC-MS/MS		Comparación de pruebas: ELISA y LC-MS/MS		Comparación de pruebas: EIA y LC-MS/MS	
Preguntas de señalización	C4.1. ¿Se consideró que el riesgo de sesgo de cada prueba índice era bajo en este dominio?*	Sí		Sí		No	
	C4.2. ¿Hubo un intervalo adecuado entre las pruebas índice?	Sí		Sí		Sí	
	C4.3. ¿Se utilizó la misma prueba de referencia para todas las pruebas índice?	Sí		Sí		Sí	
	C4.4. ¿Son similares las proporciones y los motivos de los datos que faltan en todas las pruebas índice?	Sí		No procede		No	
Riesgo de sesgo	C4.5. ¿Podría el flujo de pacientes haber introducido un sesgo en la comparación?	Bajo		Bajo		Alto	

*preguntas relacionadas con la aplicabilidad
 TPA: terapia privación de andrógenos

Anexo D. Encuesta grado de implantación de la técnica de LC-MS/MS en el SNS

Grado de implantación de la técnica de cromatografía líquida acoplada a la detección de espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS).
Descripción: encuesta a centros terciarios y laboratorios del Sistema Nacional de Salud (SNS) que dispongan de la tecnología LC-MS/MS, así como otros centros que dispongan de la tecnología y realicen pruebas para el SNS.
1. Nombre del centro.
Localidad, ayuntamiento y CC. AA.
Nombre y cargo de quién cubre la encuesta.
Código CNN.
2. ¿Cuáles son las características de su centro?
(a) Hospital de titularidad pública.
(b) Hospital de titularidad privada.
(c) Laboratorio clínico de titularidad pública.
(d) Laboratorio clínico de titularidad privada.
(e) Otro (especificar).
3. Unidad o servicio de la que depende la tecnología.
4. Fecha de inicio de las pruebas con LC MS/MS (año).
5. ¿De cuántos equipos LC MS/MS dispone la unidad?
(a) 1
(b) Más de 1 (especificar).
6. ¿De qué marcas son los dispositivos LC-MS/MS de los que dispone la unidad?
7. ¿Qué perfiles tiene el personal contratado implicado en el proceso LC MS/MS?, número de personas implicadas y ¿qué tipo de dedicación? (parcial o completa).
(a) Especialista clínico (analista, patólogo, etc.).
(b) Técnico de laboratorio.
(c) Auxiliar de laboratorio.
(d) Otros.
(e) Comentarios.
8. ¿Cuál es el procedimiento de la solicitud? ¿Las pruebas se realizan solo para el propio centro o para otros?
(a) Se hacen pruebas solo para el propio centro.
(b) Se realizan pruebas para otros.
<ul style="list-style-type: none"> • son pruebas remitidas por otros centros públicos. • son pruebas remitidas por otros centros privados. • son pruebas solicitadas de otra forma.
9. ¿Se reciben solicitudes que no se pueden atender?
<ul style="list-style-type: none"> • Sí. ¿Desde dónde? • No.
10. ¿Utiliza la LC-MS/MS para el diagnóstico de metabopatías?
<ul style="list-style-type: none"> • Sí/No o ¿Cuáles? o ¿Están acreditadas? — Sí <ul style="list-style-type: none"> o Todas <ul style="list-style-type: none"> a. ¿Por qué organismo? o Algunas <ul style="list-style-type: none"> a. ¿Cuáles? b. ¿Por qué organismo? o ¿Cuántas al mes se hacen?

o	¿Cuál es el precio por diagnóstico?
o	¿Cuánto tardan desde la solicitud hasta el resultado?
o	¿Utilizan kits de ensayo comerciales para estas pruebas?
—	Sí.
a.	¿Cuáles? Poner cuadradito obligatorio.
b.	¿Cuál es el coste unitario de cada kit?
c.	¿Cuál es el coste mensual relacionado con la compra de los kits?
—	¿Utiliza test in house?
—	Sí/No.
a.	Para cuáles.
b.	¿Cuál es el coste unitario de cada test?
c.	¿Cuál es el coste mensual relacionado con la compra de los reactivos?
11. ¿Utiliza la LC-MS/MS para la determinación de hormonas sexuales?	
—	Sí/No.
o	¿Cuáles?
a.	Pacientes pediátricos con síndromes que cursan un hiperandrogenismo.
b.	Población femenina con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromatasa.
c.	Población masculina con cáncer de próstata en tratamiento con castración química o de privación de andrógenos.
d.	Otras.
o	¿Están acreditadas?
—	Sí/No
o	Todas
a.	¿Por qué organismo?
o	Algunas
a.	¿Cuáles?
b.	¿Por qué organismo?
o	¿Cuántas se hacen al mes?
o	¿Cuál es el precio por diagnóstico?
o	¿Cuánto tardan desde la solicitud hasta el resultado?
o	¿Utilizan kits de ensayo comerciales para estas pruebas?
—	Sí/No
a.	¿Cuáles?
b.	¿Cuál es el coste unitario de cada kit?
c.	¿Cuál es el coste mensual relacionado con la compra de los kits?
•	¿Utiliza test in house?
—	Sí/No
a.	¿Para cuáles?
b.	¿Cuál es el coste unitario de cada test?
c.	¿Cuál es el coste mensual relacionado con la compra de los reactivos?
12. ¿Utiliza la LC-MS/MS para la determinación de metanefrinas en orina y/o plasma	
•	Sí
	¿Cuáles?
d.	Pacientes adultos con tumores neuroendocrinos o carcinoides benignos o malignos.
e.	Pacientes pediátricos y/o adultos con feocromocitomas.
f.	Otras.
o	¿Están acreditadas?
—	Sí/No.
o	Todas
a.	¿Por qué organismo?
o	Algunas
a.	¿Cuáles?

	b. ¿Por qué organismo?
	o ¿Cuántas al mes se hacen?
	o ¿Cuál es el precio por diagnóstico?
	o ¿Cuánto tardan desde la solicitud hasta el resultado?
	o ¿Utilizan <i>kits</i> de ensayo comerciales para estas pruebas?
	— Sí/No.
	a. ¿Cuáles? Poner cuadradito obligatorio
	b. ¿Cuál es el coste unitario de cada <i>kit</i> ?
	c. ¿Cuál es el coste mensual relacionado con la compra de los <i>kits</i> ?
	• ¿Utiliza <i>test in house</i> ?
	— Sí/No
	a. ¿Para cuáles?
	b. ¿Cuál es el coste unitario de cada test?
	c. ¿Cuál es el coste mensual relacionado con la compra de los reactivos?
13	¿Utiliza la LC-MS/MS para otras determinaciones?
	• Sí/No
	o ¿Cuáles?
	o ¿Están acreditadas? (Sí/No)
	— Sí
	o Todas
	a. ¿Por qué organismo?
	o Algunas
	a. ¿Cuáles?
	b. ¿Por qué organismo?
	o ¿Cuántas al mes se hacen?
	o ¿Cuál es el precio por diagnóstico?
	o ¿Cuánto tardan desde la solicitud hasta el resultado?
	o ¿Utilizan <i>kits</i> de ensayo comerciales para estas pruebas?
	— Sí/No
	a. ¿Cuáles?
	b. ¿Cuál es el coste unitario de cada <i>kit</i> ?
	c. ¿Cuál es el coste mensual relacionado con la compra de los <i>kits</i> ?
	• ¿Utiliza <i>test in house</i> ?
	— Sí/No
	a. ¿Para cuáles?
	b. ¿Cuál es el coste unitario de cada test?
	c. ¿Cuál es el coste mensual relacionado con la compra de los reactivos?
14	¿Qué uso de recursos o costes implica el mantenimiento? (reparar/mantener/consumible/calibración/actualizar/mejora?)
	o Total anual
	o Al mes
	o Comentario
15	¿Considera necesario aportar alguna información o comentario que no se ha recogido en la encuesta?
	Respuesta abierta

Anexo E. Encuesta sobre la experiencia, perspectiva y expectativas dirigida a pacientes y/o familiares o cuidadores

Informe *Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem para el análisis clínico de hormonas sexuales y metanefrinas*

Fecha: Haga clic o pulse aquí para escribir texto.

Introducción

Los/as pacientes pueden **describir las ventajas e inconvenientes** de cualquier tipo de tecnología sanitaria, incluyendo las pruebas diagnósticas. Los pacientes también pueden **informar** sobre qué es lo que valoran más de una prueba diagnóstica o lo que les resulta más difícil o complejo. Por ello, los pacientes son una fuente de información de calidad, clave para las actividades de evaluación que llevan a cabo las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS), ya que facilitarán la evaluación de los efectos directos e indirectos de las pruebas diagnósticas desde su perspectiva, la de su familia o la de sus cuidadores.

Los/las pacientes poseen un **conocimiento** único sobre la experiencia de cómo han percibido y recibido la información sobre cualquier procedimiento al que se han sometido. Esta información tiene un impacto en la forma en cómo viven su enfermedad o en los cambios de estilo de vida que escojan a partir de la información recibida para mejorar o, si es posible, prevenir la aparición de una enfermedad.

Este formulario ha sido creado para invitar a los/las pacientes y/o familiares a expresar la información relevante para la evaluación de una tecnología de diagnóstico. Por tecnología de diagnóstico se entiende cualquier prueba que se utilice para el diagnóstico, cribado o monitorización de una enfermedad o condición de salud mediante una prueba.

Instrucciones para rellenar el formulario

En el presente formulario, el término **“paciente”** se refiere a cualquier persona que tenga alguna de las diferentes enfermedades abordadas en el informe y el término **“persona cuidadora”** hace referencia a una persona que realiza cuidados a los pacientes, sea familiar o no.

Para contestar a este formulario le pedimos que lea atentamente las preguntas y conteste de la forma más concreta posible desde su perspectiva personal, ya sea como paciente, familiar o persona cuidadora. Si desea realizar algún comentario o aclaración, podrá indicarlo en el apartado correspondiente.

En concreto, en este informe que está enfocado en diferentes enfermedades, únicamente tendrá que revisar el apartado relacionado con “Población masculina con cáncer de próstata (CaP) en tratamiento con castración química o de privación de andrógenos (TPA)”. Se adjunta un resumen del informe en un lenguaje menos técnico.

Si tiene cualquier duda relacionada con el formulario o su cumplimentación, no dude en ponerse en contacto con la Unidad de Asesoramiento Científico-Técnico, Avalia-t (ACIS) mediante el correo electrónico avalia.t_ACIS@sergas.es o en el teléfono **881 54 86 10**

¡Muchas gracias por su participación!

Información de la perspectiva del paciente y/o familiares o cuidadores en pacientes con cáncer de próstata y tratamiento con castración química o de privación de andrógenos

1. Información general

Por favor, le agradeceríamos que nos conteste a las siguientes preguntas relacionadas con la enfermedad

— ¿Es usted?

- Paciente Familiar/persona cuidadora

— ¿Qué tipo de tratamiento recibe/recibía?

- Terapia de privación de andrógenos (TPA) .
 TPA + radioterapia.
 TPA + quimioterapia.

Otro (especificar). Haga clic o pulse aquí para escribir texto.

— ¿Cómo valoraría su estado o el del paciente (si es cuidador) después del tratamiento?

- Mejor.
 Peor.
 Sin cambios.

Otro (especificar). Haga clic o pulse aquí para escribir texto.

2. Experiencia con el diagnóstico

— ¿Cómo describiría su experiencia durante el proceso de diagnóstico de su enfermedad?

- Muy satisfactoria.
 Aceptable.
 Difícil o confusa.
 Muy negativa.

— ¿Le explicaron claramente qué pruebas se realizarían para medir sus niveles hormonales (testosterona)?

- Sí, de forma clara.
 Parcialmente.
 No lo recuerdo.
 No.

— ¿Sabe qué tipo de prueba se utilizó para medir su testosterona?

- No lo sé.
 Inmunoensayo (EIA/ELISA).
 LC-MS/MS (cromatografía líquida con espectrometría de masas).
 Otro/No estoy seguro: Haga clic o pulse aquí para escribir texto.

— En su opinión, ¿recibió los resultados de las pruebas de forma rápida y comprensible?

- Sí.
 No.
 No lo recuerdo.

3. Percepción sobre las pruebas diagnósticas y la tecnología LC-MS/MS

- Antes de esta encuesta, ¿había oído hablar de la técnica LC-MS/MS para medir la testosterona?
 - Sí.
 - No.
- La técnica LC-MS/MS podría detectar concentraciones más bajas de testosterona con mayor precisión. ¿Considera importante disponer de pruebas más exactas para controlar su enfermedad?
 - Sí, mucho.
 - Sí, algo.
 - No lo considero relevante.
 - No lo sé.
- ¿Cree que una medición más precisa de la testosterona podría ayudar a ajustar mejor su tratamiento y mejorar su pronóstico?
 - Sí.
 - No.
 - No lo sé.
- Si se le ofreciera que sus análisis se hicieran con LC-MS/MS, ¿aceptaría utilizar esta tecnología?
 - Sí, sin duda.
 - Sí, pero necesitaría más información.
 - No estoy seguro.
 - No.
- ¿Qué aspectos valoraría más en una nueva tecnología diagnóstica como la LC-MS/MS? (puede marcar más de una).
 - Mayor precisión en los resultados.
 - Rapidez en la entrega de resultados.
 - Confianza en el diagnóstico.
 - Recomendación del médico.
 - Accesibilidad en su hospital o centro.
 - Otro (especificar). Haga clic o pulse aquí para escribir texto.

4. Expectativas y opinión general

- ¿Qué espera del seguimiento de su enfermedad en los próximos años?
 - Mantener el control con el tratamiento actual.
 - Disponer de pruebas más precisas.
 - Nuevas opciones terapéuticas.
 - No lo sé.
- En su opinión, ¿qué podría mejorarse en el diagnóstico o seguimiento del cáncer de próstata en el sistema de salud?
(Respuesta abierta) Haga clic o pulse aquí para escribir texto.
- ¿Le gustaría recibir más información sobre su enfermedad o sobre nuevas tecnologías diagnósticas?
 - Sí.
 - No.

— Si respondió sí, ¿qué tipo de información le gustaría recibir?

- Información médica sobre tratamientos.
- Explicaciones sobre resultados de laboratorio.
- Testimonios o experiencias de otros pacientes.
- Información sobre investigación y nuevos avances.

Otro (especificar). Haga clic o pulse aquí para escribir texto.

Información sobre el informe en general

En el informe se recoge una serie de variables de resultado para conocer la efectividad y seguridad.

En relación con la utilidad diagnóstica de la tecnología, serían aquellas variables vinculadas con su capacidad para poder diferenciar o clasificar de forma correcta a aquellas personas que presentan una determinada condición de aquellas que no la padecen, con el fin de apoyar el diagnóstico clínico, guiar decisiones terapéuticas y/o evaluar el pronóstico.

En concreto se evaluó cómo de sensible es la prueba de LC-MS/MS frente a otras pruebas diagnósticas que se emplean actualmente, así como la utilidad clínica o mejora en el manejo de la enfermedad, como la supervivencia libre de progresión, que es el tiempo que el paciente permanece sin la enfermedad (cáncer de próstata resistente a castración).

— Desde su punto de vista, ¿qué variables de resultado considera que son más importantes desde el punto de vista de los pacientes? Ordene según importancia (siendo 1 la más importante).

Haga clic o pulse aquí para escribir texto.

— ¿Echa en falta alguna variable no recogida en el informe?

Haga clic o pulse aquí para escribir texto.

— ¿Está en desacuerdo con alguna información contenida en el informe?

- Sí.
- No.
- No lo sé.

Comentarios. Haga clic o pulse aquí para escribir texto.

— ¿Considera que la información contenida en el informe es relevante para las personas afectadas por esta enfermedad y su tratamiento?

- Sí.
- No.
- No lo sé.

Comentarios. Haga clic o pulse aquí para escribir texto.

— Según su opinión, ¿considera que falta algún contenido o aspecto relevante para los pacientes que no se ha tenido en cuenta en el informe o en los estudios incluidos?

- Sí.
- No.
- No lo sé.

Comentarios. Haga clic o pulse aquí para escribir texto.

Información adicional

— Por favor, incluya cualquier información adicional que considere relevante y que no haya sido recogida en las preguntas anteriores.

Haga clic o pulse aquí para escribir texto.

Observaciones finales

— (Espacio abierto para que el paciente exprese libremente sus opiniones, dudas o experiencias personales).

Haga clic o pulse aquí para escribir texto.

Anexo F. Artículos excluidos

Tras la lectura a texto completo de 79 artículos, se excluyeron 76 estudios.

Referencias abreviadas	Motivo de exclusión
Abdulwahab S, <i>et al.</i> Towards a personalized approach to aromatase inhibitor therapy: A digital microfluidic platform for rapid analysis of estradiol in core-needle-biopsies. <i>Lab Chip.</i> 2017.	Distinta población
Abooshahab R, <i>et al.</i> Metabolomics-A Tool to Find Metabolism of Endocrine Cancer. <i>Metabolites.</i> 2022.	Distinto diseño de estudio
Aguilar A, <i>et al.</i> Methods for Evaluating the Efficacy of Medical Castration: A Systematic Review. <i>Cancers (Basel).</i> 2023.	Distinto diseño de estudio
Ankarberg-Lindgren C, <i>et al.</i> Sensitive RIA measures testosterone concentrations in prepubertal and pubertal children comparable to tandem mass spectrometry. <i>Scand J Clin Lab Invest.</i> 2015.	Distinta población
Cao ZT, <i>et al.</i> Accuracy-based proficiency testing for testosterone measurements with immunoassays and liquid chromatography-mass spectrometry. <i>Clin Chim Acta.</i> 2017.	Distinta población
Cella D, <i>et al.</i> Recognition and management of treatment-related side effects for breast cancer patients receiving adjuvant endocrine therapy. <i>Breast Cancer Res Treat.</i> 2007.	Distinto diseño de estudio
Chen Y, <i>et al.</i> Accuracy of plasma free metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review and meta-analysis. <i>Endocr Pract.</i> 2017.	Distinto diseño de estudio
Dähr R, <i>et al.</i> Accuracy of recommended sampling and assay methods for the determination of plasma-free and urinary fractionated metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review. <i>Endocrine.</i> 2017.	Distinto diseño de estudio
Debeljak Z, <i>et al.</i> Analytical bias of automated immunoassays for six serum steroid hormones assessed by LC-MS/MS. <i>Biochem Med (Zagreb).</i> 2020.	Distintos resultados
Dinges SS, <i>et al.</i> Cancer metabolomic markers in urine: evidence, techniques and recommendations. <i>Nat Rev Urol.</i> 2019.	Distinto diseño de estudio
Diniz MER, <i>et al.</i> Development and validation of metanephrines and catecholamines in urine by LC-MS/MS. <i>Clin Chem.</i> 2015.	Sin comparador
Dittadi R, <i>et al.</i> Reassessment of the Access Testosterone chemiluminescence assay and comparison with LC-MS method. <i>J Clin Lab. Anal.</i> 2018.	Distinta población
Doyle RM. Simple sample preparation technique for the determination of Metanephrines, Catecholamines and their metabolites in Urine by LCMSMS for research use. <i>Clin Chem.</i> 2017.	Sin comparador
Eviyaoglu O, <i>et al.</i> Age-specific reference values improve the diagnostic performance of AMH in polycystic ovary syndrome. <i>Clin Chem Lab. Med.</i> 2020.	Distinta población
Faltinova M, <i>et al.</i> Effects of letrozole on serum estradiol and estrone in postmenopausal breast cancer patients and tolerability of treatment: a prospective trial using a highly sensitive LC-MS/MS (liquid chromatography-tandem mass spectrometry) method f	Distintos resultados
Fang Z, <i>et al.</i> Serum metabolomic profiling for predicting therapeutic response and toxicity in breast cancer neoadjuvant chemotherapy: a retrospective longitudinal study. <i>Breast Cancer Res.</i> 2025.	Sin comparador
Fares Taie S, <i>et al.</i> Plasmatic metanephrines in diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. <i>Clin Chim Acta.</i> 2022.	Tipo de publicación
French D. Development and validation of a serum total testosterone liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) assay calibrated to NIST SRM 971. <i>Clin. Chim. Acta.</i> 2013.	Distintos resultados
Gardini B, <i>et al.</i> Intricate diagnosis due to falsely elevated testosterone levels by immunoassay. 2025. 10.1007/s12020-025-04191-1	Distinto diseño de estudio
Gislefoss RE, <i>et al.</i> Stability of testosterone measured in male archival serum samples by two different methods. <i>Scand. J Clin Lab Invest.</i> 2012.	Distinta población
Janse F, <i>et al.</i> Assessment of androgen concentration in women: liquid chromatography-tandem mass spectrometry and extraction RIA show comparable results. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2011.	Distinta población

Referencias abreviadas	Motivo de exclusión
Keefe CC, <i>et al.</i> Simultaneous measurement of thirteen steroid hormones in women with polycystic ovary syndrome and control women using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. <i>PLoS One.</i> 2014.	Distinta población
Kessler AJ, <i>et al.</i> Monitoring of estradiol levels in premenopausal women receiving adjuvant abemaciclib and ovarian function suppression. <i>Breast Cancer Res Treat.</i> 2024.	Distinta población
Kushnir MM, <i>et al.</i> Performance Characteristics of a Novel Tandem Mass Spectrometry Assay for Serum Testosterone. <i>Clin Chem.</i> 2006.	Distinta población
La'ulu SL, <i>et al.</i> How low can you go? Analytical performance of five automated testosterone immunoassays. <i>Clin Biochem.</i> 2018.	Distintos resultados
Le Goff C, <i>et al.</i> Validation of a highly sensitive in-house plasmatic catecholamines LC-MS/MS method. <i>Clin Chem Lab Med.</i> 2023.	Sin comparador
Lenders JWM, <i>et al.</i> Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? <i>JAMA.</i> 2002.	Distintos resultados
Luo Y, <i>et al.</i> Plasma metanephrine and normetanephrine measured by LC-MS/MS in the diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. <i>Int J Clin Exp Med.</i> 2017.	Sin comparador
Luque-Ramirez M, <i>et al.</i> Influence of state-of-the-art laboratory techniques on the phenotyping of women with polycystic ovary syndrome in the clinical setting. <i>J Endocrinol Invest.</i> 2025.	Distinta población
MacMahon MM, <i>et al.</i> Measurement of plasma free metanephrines using a liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) method. <i>Ir J Med Sci.</i> 2013.	Tipo de publicación
Martínez-Morillo E, <i>et al.</i> Performance of plasma free metanephrines in diagnosis of pheochromocytomas and paragangliomas in the population of Asturias. <i>Endocrinol Diabetes Nutr.</i> 2019.	Distintos resultados
Matser Y, <i>et al.</i> Optimising urinary catecholamine diagnostics for neuroblastoma patients. <i>Pediatr Blood Cancer.</i> 2020.	Tipo de publicación
McCartney CR, <i>et al.</i> Estimating testosterone concentrations in adolescent girls: Comparison of two direct immunoassays to liquid chromatography-tandem mass spectrometry. <i>Steroids.</i> 2018.	Distinta población
Miyazawa Y, <i>et al.</i> Clinical endocrinological evaluation of the gonadal axis (testosterone, LH and FSH) in prostate cancer patients switched from a GnRH antagonist to a LHRH agonist. <i>Basic Clin Androl.</i> 2015.	Distintos resultados
Mohler JL, <i>et al.</i> Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. <i>J Natl Compr Canc Netw.</i> 2019.	Distintos resultados
Morimoto M, <i>et al.</i> Assay of serum E2 concentration in postmenopausal breast cancer patients using a high-sensitivity RIA method is generally useful. <i>J Med Invest.</i> 2016.	Distintos resultados
Morote J, Comas I, Ferrer R, Planas J, Celma A, Regis L. Accuracy of serum luteinizing hormone and serum testosterone measurements to assess the efficacy of medical castration in prostate cancer patients. <i>J Biomed Sci.</i> 2017.	Distinta población
Morote J, <i>et al.</i> Measurement of serum testosterone during androgenic suppression in patients with prostate cancer: A systematic review. <i>Actas Urol Esp.</i> 2016.	Distintos resultados
Morote J, <i>et al.</i> Serum Testosterone Levels in Prostate Cancer Patients Undergoing Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonist Therapy. <i>Clin Genitourin Cancer.</i> 2018.	Distintos resultados
Ney LJ, <i>et al.</i> Reproducibility of saliva progesterone measured by immunoassay compared to liquid chromatography mass spectrometry. <i>Anal Biochem.</i> 2020.	Distintos resultados
Ng JL, <i>et al.</i> Serum 21-Deoxycortisol for Diagnosis of Nonclassic Congenital Adrenal Hyperplasia in Women with Androgen Excess. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2023.	Sin comparador
Niravath P, <i>et al.</i> Challenges of measuring accurate estradiol levels in aromatase inhibitor-treated postmenopausal breast cancer patients on vaginal estrogen therapy. <i>Pharmacol Res Perspect.</i> 2017.	Distinta población
Oriolo C, <i>et al.</i> Steroid biomarkers for identifying non-classic adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in a population of PCOS with suspicious levels of 17OH-progesterone. <i>J Endocrinol Invest.</i> 2020.	Distinta población
Pearson A, <i>et al.</i> Measuring serum oestrogen levels in breast cancer survivors using vaginal oestrogens: a systematic review. <i>Breast Cancer Res Treat.</i> 2024.	Distinta población

Referencias abreviadas	Motivo de exclusión
Peitzsch M, <i>et al.</i> Analysis of plasma 3-methoxytyramine, normetanephrine and metanephrine by ultraperformance liquid chromatography-tandem mass spectrometry: utility for diagnosis of dopamine-producing metastatic pheochromocytoma. <i>Ann Clin Biochem.</i> 201	Distintos resultados
Pillai D, <i>et al.</i> Pilot quality assurance programme for plasma metanephrines. <i>Ann Clin Biochem.</i> 2010.	Distinta población
Qasrawi DO, <i>et al.</i> Multiplexed Dilute-and-Shoot Liquid Chromatography-Multiple-Reaction Monitoring Mass Spectrometry Clinical Assay for Metanephrines and Catecholamines in Human Urine. <i>Metabolites.</i> 2025	Distintos resultados
Rosner W, <i>et al.</i> Position statement: Utility, limitations, and pitfalls in measuring testosterone: An endocrine society position statement. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2007.	Distinto tipo de estudio
Rouleau M, <i>et al.</i> Discordance between testosterone measurement methods in castrated prostate cancer patients. <i>Endocr Connect.</i> 2019.	Distintos resultados
Rove KO, <i>et al.</i> Role of Testosterone in Managing Advanced Prostate Cancer. <i>Urology.</i> 2012.	Distinto tipo de estudio
Ruth I, <i>et al.</i> Assessment of the Androstenedione Assay on a Roche Analytical Platform and Comparison with Different Methods. <i>Clin Lab.</i> 2023.	Distinta población
Saad F, <i>et al.</i> Testosterone Breakthrough Rates during Androgen Deprivation Therapy for Castration Sensitive Prostate Cancer. <i>J Urol.</i> 2020.	Distintos resultados
Saito K, <i>et al.</i> Steroidogenic pathways involved in androgen biosynthesis in eumenorrhic women and patients with polycystic ovary syndrome. <i>J Steroid Biochem Mol Biol.</i> 2016.	Distinta población
Salameh WA, <i>et al.</i> Specificity and predictive value of circulating testosterone assessed by tandem mass spectrometry for the diagnosis of polycystic ovary syndrome by the National Institutes of Health 1990 criteria. <i>Fertil Steril.</i> 2014.	Distinta población
Scher HI, <i>et al.</i> Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. <i>J Clin Oncol.</i> 2008.	Distinto tipo de estudio
Shi J, <i>et al.</i> Using mass spectrometry to overcome the longstanding inaccuracy of a commercially available clinical testosterone immunoassay. <i>J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.</i> 2021.	Distinta población
Shibata Y, <i>et al.</i> Impact of pre-treatment prostate tissue androgen content on the prediction of castration-resistant prostate cancer development in patients treated with primary androgen deprivation therapy. <i>Andrology.</i> 2013.	Sin comparador
Solaric M, <i>et al.</i> Testosterone suppression with a unique form of leuprorelin acetate as a solid biodegradable implant in patients with advanced prostate cancer: results from four trials and comparison with the traditional leuprorelin acetate microspheres.	Sin comparador
Taya M, <i>et al.</i> Comparison of testosterone fractions between Framingham Heart Study participants and Japanese participants. <i>Int J Urol.</i> 2014.	Distintos resultados
Thaitumu MN, <i>et al.</i> Analysis of Urinary Metanephrines Using Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry. <i>Methods in molecular biology (Clifton, N.J.).</i> 2025.	Sin comparador
Tiwari R, <i>et al.</i> Variability in testosterone measurement between radioimmunoassay (RIA), chemiluminescence assay (CLIA) and liquid chromatography-tandem mass spectrometry (MS) among prostate cancer patients on androgen deprivation therapy (ADT). <i>Urol Onc.</i>	Distintos resultados
Tosi F, <i>et al.</i> Implications of Androgen Assay Accuracy in the Phenotyping of Women with Polycystic Ovary Syndrome. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2016.	Distinta población
Turcu AF, <i>et al.</i> Adrenal-derived 11-oxygenated 19-carbon steroids are the dominant androgens in classic 21-hydroxylase deficiency. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2016.	Distinta población
van Faassen M, <i>et al.</i> In Matrix Derivatization Combined with LC-MS/MS Results in Ultrasensitive Quantification of Plasma Free Metanephrines and Catecholamines. <i>Anal Chem.</i> 2020.	Distintos resultados
van Winden LJ, <i>et al.</i> Testosterone analysis in castrated prostate cancer patients: suitability of the castration cut-off and analytical accuracy of the present-day clinical immunoassays. <i>Clin Chem Lab Med.</i> 2022.	Distintos resultados
van Winden LJ, <i>et al.</i> Testosterone analysis in prostate cancer patients. <i>Adv Clin Chem.</i> 2021.	Distinto tipo de estudio

Referencias abreviadas	Motivo de exclusión
Was J, <i>et al.</i> Comparison of mass spectrometry coupled to liquid chromatography (LC-MS/MS) & high-performance liquid chromatography with coulometric detection (HPLC-CD) for determination of catecholamine - producing tumors. Clin Chim Acta. 2019.	Tipo de publicación
Weismann D, <i>et al.</i> Measurements of plasma metanephrines by immunoassay versus LC-MS/MS for diagnosis of pheochromocytoma. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2014.	Tipo de publicación
Wieacker I, <i>et al.</i> Therapy monitoring in congenital adrenal hyperplasia by dried blood samples. J Pediatr Endocrinol Metab. 2015.	Distintos resultados
Xu S, <i>et al.</i> Diagnostic value of total testosterone and free androgen index measured by LC-MS/MS for PCOS and insulin resistance. J Clin Lab Anal. 2022.	Distinta población
Yang Y, <i>et al.</i> Close correlation between hyperandrogenism and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome-Based on liquid chromatography with tandem mass spectrometry measurements. J Clin Lab Anal. 2019.	Distinta población
Yang Y, <i>et al.</i> The predictive value of total testosterone alone for clinical hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. Reprod Biomed Online. 2020.	Distinta población
Yang Z, <i>et al.</i> Steroid metabolome profiling of follicular fluid in normo- and hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. J Steroid Biochem Mol Biol. 2021.	Distinta población
Yin Y, <i>et al.</i> Establishment of an improved liquid chromatography tandem mass spectrometry method for measuring catecholamine and their metabolites in urine and methodology comparison with high performance liquid chromatography and electrochemical detectio	Tipo de publicación
Yoshida T, <i>et al.</i> Circulating steroids and mood disorders in patients with polycystic ovary syndrome. Steroids. 2021.	Distinta población
Yucel K, <i>et al.</i> Comparison of immunoassay and liquid chromatography-tandem mass spectrometry methods in the measurement of serum androstenedione levels. Clinical Laboratory. 2018.	Distinta población

