

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**“PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DEL CORTISOL SALIVAL
NOCTURNO EN EL DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE
CUSHING”**

Por

DRA. MONTSERRAT DE LA GARZA GÁMEZ

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

FEBRERO, 2026

**“PRECISIÓN DIAGNOSTICA DEL CORTISOL SALIVAL NOCTURNO EN EL
DIAGNOSTICO DE SINDROME DE CUSHING”**

Aprobación de la tesis:



Dr. José Miguel Hinojosa Amaya
Director de la tesis



Dr. Fernando Javier Lavalle González
Jefe de Enseñanza del Servicio de Endocrinología clínica



Dra. C. Adriana Sánchez García
Coordinador de Investigación del Servicio de Endocrinología clínica



Dr. Leonardo G. Mancillas Adame
Jefe de Servicio o Departamento



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A mis profesores

Por transmitir esa motivación en la formación profesional y personal.

A mis amigos, familia y compañeros de residencia.

Por siempre estar conmigo, especialmente en los momentos más difíciles.

Para mis padres

Por ser mi motor y ejemplo de vida. A mi padre por demostrar fortaleza y resiliencia siempre; y en honor a mi madre (QEPD) ya que sin ella no hubiera logrado nada de lo que soy ahora.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN.....	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN.....	2
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS.....	6
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS.....	7
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
Capítulo VI	
6. RESULTADOS.....	17
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN.....	21
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN.....	26

Capítulo IX

9. ANEXOS.....	
9.1 Tablas.....	27
9.2 Figuras.....	33

Capítulo X

10. BIBLIOGRAFÍA.....	35
-----------------------	----

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Tabla 1. Datos demográficos.....	27
2. Tabla 2. Diagnóstico por paciente.....	28
3. Tabla 3. Momento clínico de la muestra	29
4. Tabla 4. Rendimiento diagnóstico del cortisol salival nocturno.....	30
5. Tabla 5. Rendimiento diagnóstico de la prueba de supresión con dexametasona 1 mg.....	31
6. Tabla 6. Rendimiento diagnóstico del cortisol libre urinario de 24 horas	32
7. Tabla 7. Grado de concordancia – Índices Kappa.....	32

INDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. <i>Figura 1.</i> Cortisol Salival Nocturno - Curva ROC	33

LISTA DE ABREVIATURAS

ACTH — Hormona adrenocorticotropa

AUC — Área bajo la curva

CLU — cortisol libre urinario de 24 horas

CSN — Cortisol salival nocturno

ECLIA — Electroquimioluminiscencia

HHA — Eje hipotálamo-hipófisis-adrenal

IY — Índice de Youden

LC-MS/MS — Cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas

LR(+) — Razón de verosimilitud positiva

LR(-) — Razón de verosimilitud negativa

PSD1mg — Prueba de supresión con dexametasona de 1 mg

ROC — Receiver Operating Characteristic

SC — Síndrome de Cushing

SPSS — Statistical Package for the Social Sciences

VPN — Valor predictivo negativo

VPP — Valor predictivo positivo

RESUMEN

Introducción: La baja prevalencia, alta morbilidad y mortalidad debido al síndrome de Cushing, y su diagnóstico temprano depende de pruebas bioquímicas para detectar la pérdida del ritmo circadiano del cortisol. El cortisol salival nocturno (CSN) es la prueba de detección recomendada para el análisis en este grupo, cuyo rendimiento puede diferir según el método de análisis y la población encuestada. **Objetivo:** Evaluar la precisión diagnóstica del cortisol salival nocturno para el diagnóstico del síndrome de Cushing en pacientes evaluados en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". **Materiales y métodos:** Un estudio retrospectivo, observacional, transversal y de comparación. Se analizaron un total de 105 determinaciones de CSN para 81 pacientes evaluados entre febrero de 2021 y marzo de 2025. La sensibilidad, especificidad, valores predictivos y área bajo la curva (AUC) se determinaron mediante análisis ROC utilizando el diagnóstico clínico y bioquímico final confirmado como estándar de referencia. **Resultados:** La sensibilidad del CSN fue del 76.9% y la especificidad del 87.0% con un punto de corte ≥ 0.3 $\mu\text{g/dL}$. El valor predictivo positivo fue del 45.5% y el valor predictivo negativo fue del 96.4%. El área bajo la curva fue de 0.803–0.818, lo que indicó la capacidad discriminativa efectiva. El mejor punto de corte identificado utilizando el índice de Youden fue de 0.46 $\mu\text{g/dL}$ (Sensibilidad=71%; Especificidad=97%). La prueba de supresión con dexametasona tuvo un mejor rendimiento diagnóstico que otras pruebas y el CSN tuvo un mayor poder discriminativo que el cortisol libre urinario de 24 horas. **Conclusiones:** El cortisol salival nocturno mostró un rendimiento diagnóstico

preciso y un alto valor predictivo negativo entre nuestra población, confirmando así su utilidad como herramienta de detección temprana en el algoritmo diagnóstico para el síndrome de Cushing. Esto permitió una validación local de un punto de corte óptimo correspondiente a nuestra metodología analítica.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Cushing (SC) es un trastorno endocrino raro que se desarrolla debido a la aplicación crónica de glucocorticoides endógenos a una concentración más alta. Aunque raro en prevalencia, está vinculado a altas tasas de morbilidad y mortalidad asociadas con trastornos cardiovasculares, metabólicos, infecciosos y óseos. El tiempo hasta el diagnóstico aumenta la morbilidad y mortalidad a través de un alto riesgo de hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, osteoporosis, eventos tromboembólicos, así como la pérdida de una buena calidad de vida. Fisiopatológicamente, el SC se define como una alteración del ritmo circadiano del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.

En condiciones normales, el cortisol tiene un nadir nocturno y un pico matutino; la ausencia de este patrón es una de las primeras indicaciones de hipercortisolismo endógeno. Como tal, estos cambios fisiológicos son el foco de las pruebas diagnósticas originales. La detección bioquímica tradicional para el SC ha sido a través del cortisol libre urinario de 24 horas (CLU) y la prueba de supresión con dexametasona de 1 mg durante la noche (PSD1mg). La recolección de orina puede requerir un esfuerzo considerable y también puede llevar a errores de cumplimiento y puede verse afectada por la función renal. La prueba de supresión con dexametasona puede estar asociada negativa o favorablemente con pacientes con cambios en el metabolismo de los medicamentos, ingestión de inductores enzimáticos y comorbilidades que alteran la farmacocinética. Con este fin, la primera herramienta de diagnóstico no

invasiva se definió como el cortisol salival nocturno (CSN), que también era un medio simple y reproducible para detectar esta enzima. La saliva representa una fracción libremente expresada de cortisol sérico, y no sufre de globulina de unión al cortisol, lo que permite el muestreo ambulatorio entre las 11:00 PM y las 12:00 AM, que corresponde al nadir fisiológico. Se han reportado sensibilidades y especificidades (>90%) para el diagnóstico de SC en varios estudios internacionales, ya sea en un entorno ambulatorio o en un hospital.

Sin embargo, el rendimiento diagnóstico del CSN basado en el método analítico, el dispositivo de recolección, el entorno preanalítico y las características de la población no siempre es preciso. Como tal, varios autores han enfatizado que se necesitan identificar puntos de corte específicos y parámetros de referencia para cada centro específico de estudio. Los datos publicados en México rara vez se han establecido sobre la precisión diagnóstica del CSN. El Laboratorio de Endocrinología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" ha integrado esta prueba en la práctica clínica estándar y se estudió a un grupo local de pacientes con sospecha de hipercortisolismo endógeno. Esta herramienta necesita validación institucional para un mayor refinamiento del algoritmo diagnóstico y el manejo clínico de pacientes con sospecha de síndrome de Cushing. En consecuencia, esta investigación tiene como objetivo evaluar la precisión diagnóstica del cortisol salival nocturno en nuestro hospital, ofrecer el ejemplo local complementario a la literatura global y mejorar la optimización de la evaluación en pacientes con sospecha de síndrome de Cushing.

HIPOTESIS

Hipótesis nula (H_0):

El cortisol salival nocturno no presenta una precisión diagnóstica adecuada para discriminar entre pacientes con síndrome de Cushing y aquellos sin hipercortisolismo, tomando como referencia el diagnóstico final confirmado.

Hipótesis alterna (H_1):

El cortisol salival nocturno presenta una precisión diagnóstica adecuada para discriminar entre pacientes con síndrome de Cushing y aquellos sin hipercortisolismo, tomando como referencia el diagnóstico final confirmado.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO

Determinar la precisión diagnóstica del cortisol salival nocturno en pacientes evaluados en el Laboratorio de Endocrinología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, utilizando como estándar de referencia el diagnóstico clínico y bioquímico final confirmado.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Estimar la sensibilidad y especificidad del cortisol salival nocturno para el diagnóstico de síndrome de Cushing en la población estudiada.
- Calcular el valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) del cortisol salival nocturno.
- Construir una curva ROC (Receiver Operating Characteristic) para determinar el área bajo la curva (AUC) y establecer el punto de corte óptimo en nuestra población.
- Analizar la correlación entre los valores de cortisol salival nocturno y el cortisol libre urinario de 24 horas.
- Analizar la correlación entre los valores de cortisol salival nocturno y la prueba de supresión nocturna con dexametasona de 1 mg.
- Evaluar el comportamiento del cortisol salival nocturno en escenarios clínicos específicos: Cushing activo, remisión, hipercortisolismo no neoplásico y pacientes en quienes se descartó la enfermedad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, transversal y comparativo, diseñado para evaluar la precisión diagnóstica del cortisol salival nocturno en pacientes con sospecha de síndrome de Cushing.

Lugar donde se realizó el estudio

El estudio se llevó a cabo en el Laboratorio del Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, perteneciente a la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, en Monterrey, Nuevo León, México.

Población de estudio

La población estuvo conformada por pacientes evaluados en el Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” entre el 1 de enero de 2021 y el 31 de marzo de 2025, que contaban con determinación de cortisol salival nocturno realizada en el laboratorio institucional y al menos una prueba diagnóstica adicional para la evaluación de hipercortisolismo endógeno.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico inequívoco de síndrome de Cushing activo (hipercortisolismo neoplásico), pacientes en remisión posterior a tratamiento quirúrgico o médico, pacientes en quienes se descartó bioquímicamente el diagnóstico de síndrome de Cushing y pacientes con hipercortisolismo endógeno no neoplásico (pseudo-Cushing).

La muestra fue no probabilística por conveniencia, incluyendo de manera consecutiva todos los casos que cumplieron con los criterios de selección durante el periodo establecido, dada la baja prevalencia de la enfermedad y con el objetivo de maximizar la representatividad de la experiencia diagnóstica institucional.

Criterios de inclusión

Se incluyeron pacientes que cumplieron con al menos uno de los siguientes criterios:

- Diagnóstico clínico y bioquímico inequívoco de síndrome de Cushing.
- Síndrome de Cushing en remisión posterior a tratamiento.
- Pacientes en quienes se descartó bioquímicamente hipercortisolismo endógeno tras protocolo diagnóstico completo.
- Pacientes con hipercortisolismo endógeno no neoplásico (pseudo-Cushing).

Además, todos los pacientes debieron contar con:

- Determinación de cortisol salival nocturno realizada en el laboratorio institucional.
- Al menos una prueba diagnóstica adicional: cortisol libre urinario de 24 horas y/o prueba de supresión con dexametasona (1 mg o 2 mg).

Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico dudoso, incierto o no documentado.
- Pacientes evaluados por incidentaloma suprarrenal sin evidencia bioquímica de hipercortisolismo.
- Pacientes con hipercortisolismo autónomo leve.
- Pacientes con síndrome de Cushing cíclico.
- Pacientes embarazadas.

Criterios de eliminación

- Datos clínicos o bioquímicos incompletos.
- Ausencia de confirmación diagnóstica final documentada en el expediente clínico.

Nombre de la variable	Tipo de variable	Definición operacional	Escala de medición	Unidades / Forma de reporte	Fuente de información
Edad	Independiente	Corresponde al número de años	Cuantitativa continua	Años (número)	Expediente clínico

		cumplidos por el paciente al momento de la recolección de la muestra o diagnóstico de síndrome de Cushing.		o entero).	
Género	Independiente	Sexo biológico registrado en el expediente clínico del paciente.	Cualitativa nominal	Masculino / Femenino.	Expediente clínico.
Cortisol salival nocturno	Dependiente principal, cuantitativa continua	Concentración de cortisol medida en muestra de saliva recolectada entre las 23:00 y 24:00 horas. Se considera positiva ≥ 0.3 $\mu\text{g/dL}$	Cuantitativa continua	$\mu\text{g/dL}$ o nmol/L (valor numérico).	Registro del laboratorio de endocrinología.
Cortisol libre urinario de 24 horas	Dependiente secundaria, cuantitativa continua	Concentración total de cortisol libre determinada en orina recolectada durante un periodo de 24 horas. Se considera positiva cuando se reporta > 137 $\mu\text{g}/24\text{h}$ o (antes de	Cuantitativa continua	$\mu\text{g}/24\text{h}$ o $\text{nmol}/24\text{h}$ (valor numérico).	Registro del laboratorio de endocrinología

		octubre 2024) o > 102 µg/24h (después de octubre 2024)			
Prueba de supresión con dexametasona de 1 mg	Dependencia secundaria, cuantitativa continua	Concentración sérica de cortisol medida a las 8:00 horas, tras la administración oral de 1 mg de dexametasona a las 23:00 horas previas. Se considera anormal si el cortisol es >1.8 µg/dL (50 nmol/L).	Cuantitativa continua	µg/dL o nmol/L (valor numérico).	Registro del laboratorio de endocrinología
Cushing confirmado (hipercortisolismo neoplásico activo)	Dependencia, cualitativa nominal	Se considerará al paciente con diagnóstico confirmado de hipercortisolismo neoplásico activo, determinado por pruebas bioquímicas y etiología tumoral (hipofisaria, adrenal o ectópica).	Cualitativa nominal	Presente / Ausente	Expediente clínico y notas médicas
Cushing en Remisión (tras	Dependencia,	Se considerará al paciente	Cualitativa nominal	Presente / Ausente	Expediente clínico y

tratamiento quirúrgico o médico con normalización de cortisol)	cualitativa nominal	previamente diagnosticado o con Cushing que se encuentre en remisión tras tratamiento quirúrgico o médico, con normalización sostenida de niveles de cortisol.			notas médicas
No Cushing (descartado tras estudio completo)	Dependiente, cualitativa nominal	Se considerará al paciente en quien se haya descartado el diagnóstico de síndrome de Cushing tras completar el protocolo diagnóstico (pruebas bioquímicas y/o imagen negativas).	Cualitativa nominal	Presente / Ausente	Expediente clínico y notas médicas
Hipercortisolismo no neoplásico (etiología funcional o pseudo-Cushing)	Dependiente, cualitativa nominal	Se considerará al paciente con hipercortisolismo funcional (por depresión, alcoholismo, obesidad severa o estrés crónico) sin	Cualitativa nominal	Presente / Ausente	Expediente clínico y notas médicas

		evidencia de tumor productor de ACTH o cortisol.			
--	--	--	--	--	--

PROTOCOLO DE ESTUDIO

Se llevó a cabo un examen retrospectivo de los registros clínicos de pacientes atendidos en la consulta con el Endocrinólogo en la Clínica de Hipófisis del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", para el período del 1 de enero de 2021 al 31 de marzo de 2025.

Se reclutaron pacientes con diagnóstico síndrome de Cushing con medición de cortisol salival nocturno (CSN) y de al menos alguna de las otras pruebas diagnósticas computado en el Laboratorio de Endocrinología institucional que cumplieran con los criterios de inclusión identificados. Los detalles clínicos y bioquímicos se recuperaron utilizando registros electrónicos y registros de laboratorio.

Para cada paciente se registraron:

- Edad
- Género
- Diagnóstico final
- Valores de cortisol salival nocturno
- Cortisol libre urinario de 24 horas (UFC), cuando estuvo disponible

- Resultados de prueba de supresión con dexametasona de 1 mg o 2 mg, según el caso

El diagnóstico final utilizado como estándar de referencia fue establecido con base en la integración clínica, bioquímica e imagenológica documentada en el expediente médico, clasificando a los pacientes en los siguientes grupos:

1. Síndrome de Cushing activo (hipercortisolismo neoplásico confirmado).
2. Síndrome de Cushing en remisión.
3. Pacientes sin hipercortisolismo (descartado tras protocolo diagnóstico completo).
4. Hipercortisolismo no neoplásico (pseudo-Cushing).

La determinación de cortisol salival nocturno se realizó para todas las muestras tomadas a las 11 PM-12 AM, de acuerdo con las políticas institucionales. La electroquimioluminiscencia (ECLIA) fue el procedimiento en el que se procesaron los datos analíticos de conformidad con los procedimientos de laboratorio.

Los datos anonimizados se almacenaron en una base de datos para análisis estadístico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el software SPSS® versión 25.

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico según la distribución analizada por pruebas de normalidad (Shapiro-Wilk). Las variables cualitativas se escribieron como frecuencias absolutas y porcentajes. Para evaluar el rendimiento diagnóstico del cortisol salival nocturno, se indujeron curvas ROC (Receiver Operating Characteristic) con el diagnóstico confirmado finalizado como referencia. El área bajo la curva (AUC) se calculó sobre una base de mínimo a máximo con un intervalo de confianza del 95%.

Se estimaron la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) para el punto de corte del laboratorio y el punto de corte óptimo de la curva ROC según el índice de Youden.

Dependiendo del comportamiento de los datos, se realizó la correlación entre el cortisol salival nocturno y el cortisol libre urinario de 24 horas, y la prueba de supresión con dexametasona utilizando el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman.

Se consideró estadísticamente significativo un valor p de <0.05 .

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se condujo en apego a los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki en su versión más reciente, así como conforme a lo dispuesto en la Ley General de Salud de México y su Reglamento en Materia de Investigación para la Salud.

El protocolo fue sometido y aprobado por el Comité de Ética en Investigación y el Comité de Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.

Dado que se trató de un estudio retrospectivo basado en revisión de expedientes clínicos, no se requirió consentimiento informado individual, al no implicar intervención directa ni modificación en la atención médica de los pacientes.

La información fue manejada de manera confidencial y anonimizada. Cada sujeto fue identificado mediante un código numérico irreversiblemente dissociado de sus datos personales. La base de datos fue almacenada en plataforma institucional con acceso restringido únicamente al equipo de investigación.

Los resultados fueron reportados de forma agregada, sin posibilidad de identificación individual.

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre febrero de 2021 y marzo de 2025 se registraron un total de 156 determinaciones de cortisol salival nocturno (CSN). Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos, se excluyeron 51 registros, de los cuales 31 no cumplieron con los criterios de inclusión y 20 presentaban datos incompletos. El análisis final incluyó 105 determinaciones correspondientes a 81 pacientes diferentes.

El 60.5% de los pacientes eran del sexo femenino y la media de edad de la población fue de 35.3 ± 13.7 años (Tabla 1). Del total de pacientes analizados, 15 casos (18.6%) correspondieron a pacientes con hipercortisolismo endógeno confirmado, mientras que en 60 casos (74 %) se descartó la presencia de la enfermedad, 3 presentaron síndrome de Cushing exógeno (3.7%) y 3 pacientes se clasificaron con diagnóstico de hipercortisolismo no neoplásico (3.7%). En pacientes con hipercortisolismo endógeno confirmado, correspondiente a enfermedad de Cushing se identificó en 11 pacientes (13.6%), por otro lado, el síndrome de Cushing adrenal y la secreción ectópica de ACTH se presentaron cada uno en 2 pacientes (2.5%, respectivamente) (Tabla 2).

En cuanto al momento clínico en el que se obtuvo la muestra, el 81% correspondió al diagnóstico inicial, el 12.4% a pacientes en remisión, el 1.9% a recurrencia y el 4.8% a persistencia de la enfermedad (Tabla 3).

Al emplear un punto de corte de cortisol salival nocturno $\geq 0.3 \mu\text{g/dL}$, se observó una sensibilidad de 76.9% y una especificidad de 87.0%. El valor predictivo positivo fue de 45.5%, mientras que el valor predictivo negativo alcanzó 96.4%. La razón de verosimilitud positiva fue de 5.91 y la razón de verosimilitud negativa de 0.21 (Tabla 4). Estos resultados indicaron que el CSN presentó una alta capacidad para descartar hipercortisolismo endógeno cuando el resultado fue negativo, reflejado en su elevado valor predictivo negativo.

El análisis mediante curva ROC mostró un área bajo la curva (AUC) de 0.803–0.818, lo que correspondió a una capacidad discriminativa buena para diferenciar entre pacientes con y sin hipercortisolismo endógeno. El punto de corte óptimo determinado mediante el índice de Youden fue de $0.46 \mu\text{g/dL}$, con una sensibilidad de 71% y una especificidad de 97%, alcanzando un índice de Youden de 0.688 (Figura 1).

En la comparación con otras pruebas diagnósticas, la prueba de supresión con dexametasona de 1 mg (PSD1mg) mostró un área bajo la curva de 1.000, con sensibilidad de 100% y especificidad de 97.7%, evidenciando el mejor desempeño diagnóstico dentro de la cohorte analizada (Tabla 5). Por su parte, el cortisol libre urinario de 24 horas presentó un área bajo la curva de 0.737, con sensibilidad de 44.4% y especificidad de 100% (Tabla 6).

En cuanto a la concordancia diagnóstica, el CSN mostró un índice Kappa de 0.492 frente al diagnóstico final, lo que correspondió a una concordancia moderada y estadísticamente significativa ($p < 0.001$). La concordancia entre la

PSD1 y el diagnóstico final fue fuerte ($\text{Kappa} = 0.936$), mientras que la concordancia entre el cortisol libre urinario y el diagnóstico final fue moderada ($\text{Kappa} = 0.589$). Asimismo, la concordancia entre CSN y PSD1 fue moderada ($\text{Kappa} = 0.583$) (Tabla 7).

En conjunto, los hallazgos demostraron que el cortisol salival nocturno presentó un buen poder discriminativo, alta utilidad como prueba de tamizaje y adecuada consistencia diagnóstica en comparación con otras pruebas bioquímicas empleadas en la evaluación del hipercortisolismo endógeno.

DISCUSIÓN

En la presente cohorte, el cortisol salival nocturno demostró una buena precisión diagnóstica global para la detección de hipercortisolismo endógeno, con una sensibilidad de 76.9%, especificidad de 87% y un área bajo la curva (AUC) superior a 0.8, lo que corresponde a una capacidad discriminativa buena. Estos hallazgos son consistentes con la evidencia internacional que respalda al CSN como una de las pruebas iniciales recomendadas para el tamizaje del síndrome de Cushing, aunque con variaciones atribuibles a diferencias metodológicas, poblacionales y analíticas.

Los trabajos pioneros de Raff et al. (1998) establecieron el fundamento clínico del CSN como prueba diagnóstica al demostrar que la pérdida del nadir circadiano nocturno constituye una alteración fisiopatológica temprana del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. En dicho estudio, el CSN mostró sensibilidades y especificidades superiores al 90% en pacientes con enfermedad manifiesta. Posteriormente, Raff (2009) reforzó la utilidad del CSN tanto en el diagnóstico inicial como en el seguimiento postquirúrgico, destacando su capacidad para reflejar la fracción libre y biológicamente activa del cortisol plasmático. En comparación con estos estudios, la sensibilidad observada en nuestra cohorte fue ligeramente inferior, lo cual puede explicarse por la inclusión de pacientes en diferentes escenarios clínicos, como remisión, recurrencia y persistencia, además de casos con hipercortisolismo no neoplásico, lo que introduce mayor heterogeneidad clínica y bioquímica.

Carrasco et al. (2008, 2012) evaluaron la reproducibilidad del CSN mediante inmunoensayo automatizado y demostraron que la medición de una o dos muestras nocturnas mantiene un alto rendimiento diagnóstico. Asimismo, enfatizaron la importancia de la estandarización preanalítica y la recolección en horarios estrictos. En nuestro estudio, aunque se siguieron protocolos institucionales de recolección entre las 23:00 y 24:00 horas, la naturaleza retrospectiva del diseño impidió controlar completamente variables preanalíticas, lo que podría haber contribuido a una ligera disminución en sensibilidad respecto a estudios prospectivos altamente controlados.

Ceccato et al. (2013) reportaron que el desempeño del CSN varía según el contexto clínico, mostrando mayor precisión en enfermedad activa comparado con estados subclínicos o en seguimiento postquirúrgico. Esta observación resulta particularmente relevante para interpretar nuestros resultados, ya que la cohorte incluyó pacientes en remisión y en diferentes momentos evolutivos, lo cual puede disminuir el rendimiento global cuando se analiza la población en conjunto. De manera similar, Danet-Lamasou et al. (2015) describieron que la variabilidad intraindividual del CSN puede ser significativa en pacientes con recurrencia temprana o enfermedad leve, recomendando determinaciones repetidas para aumentar la sensibilidad diagnóstica. Este fenómeno podría explicar parte de los falsos negativos observados en nuestra cohorte.

En relación con la variabilidad metodológica, Inder et al. (2012) subrayaron que los valores de referencia del CSN dependen estrechamente del método analítico empleado. Estudios como el de Zerikly et al. (2010), que utilizaron cromatografía

líquida acoplada a espectrometría de masas (LC-MS/MS), reportaron diferentes puntos de corte respecto a inmunoensayos automatizados. De igual forma, Baid et al. (2007) demostraron diferencias cuantitativas entre radioinmunoensayo y espectrometría de masas, lo que respalda la necesidad de establecer puntos de corte específicos para cada laboratorio. En nuestra cohorte, el uso de electroquimioluminiscencia (ECLIA) justifica la identificación de un punto de corte óptimo ligeramente superior (0.46 µg/dL) al valor tradicionalmente utilizado, reforzando la importancia de la validación institucional.

El elevado valor predictivo negativo (96.4%) observado en nuestro estudio coincide con lo reportado por Nunes et al. (2009), quienes demostraron que el CSN conserva un alto rendimiento incluso en pacientes hospitalizados. Desde el punto de vista clínico, este hallazgo es particularmente relevante, ya que confirma que un resultado negativo tiene una alta probabilidad de excluir hipercortisolismo endógeno, lo que optimiza la toma de decisiones en etapas iniciales del algoritmo diagnóstico. El valor predictivo positivo moderado observado puede explicarse por la baja prevalencia de la enfermedad en la cohorte, fenómeno descrito ampliamente en estudios de precisión diagnóstica y que responde a principios bayesianos donde la prevalencia impacta directamente los valores predictivos.

En la comparación con otras pruebas bioquímicas, la prueba de supresión con dexametasona de 1 mg mostró el mejor desempeño diagnóstico en nuestra cohorte, con AUC de 1.0 y concordancia casi perfecta. Este resultado es coherente con la literatura que posiciona a la prueba de supresión como una herramienta confirmatoria robusta, aunque susceptible a interferencias

farmacológicas y variaciones en el metabolismo hepático del fármaco. Por su parte, el cortisol libre urinario de 24 horas mostró alta especificidad, pero menor sensibilidad, hallazgo también descrito en estudios previos donde se señala que el UFC puede ser normal en enfermedad leve o cíclica.

Finalmente, la concordancia moderada observada entre CSN y diagnóstico final ($Kappa = 0.492$) es comparable a la descrita en poblaciones heterogéneas. Estudios como los de Bukan et al. (2015) han señalado que la reproducibilidad del CSN es alta cuando se emplean métodos automatizados, pero que la interpretación debe contextualizarse clínicamente.

En conjunto, nuestros resultados se alinean con la evidencia internacional que respalda al cortisol salival nocturno como una prueba robusta y clínicamente útil para el tamizaje del síndrome de Cushing. La identificación de un punto de corte óptimo específico para nuestra población y metodología analítica refuerza la importancia de la validación local, particularmente en contextos donde se busca optimizar algoritmos diagnósticos institucionales y reducir retrasos en el diagnóstico de una enfermedad de alta morbimortalidad.

CONCLUSIÓN

El cortisol salival nocturno demostró una buena precisión diagnóstica en la evaluación del hipercortisolismo endógeno en nuestra población, con adecuado poder discriminativo y alto valor predictivo negativo.

El estudio respalda su uso como herramienta inicial de tamizaje en el algoritmo diagnóstico del síndrome de Cushing en nuestro centro, particularmente para descartar la enfermedad.

El punto de corte óptimo identificado sugiere la necesidad de considerar ajustes locales basados en metodología analítica y características poblacionales.

La validación institucional del CSN fortalece su implementación sistemática y sienta bases para futuras investigaciones orientadas a estandarizar procedimientos técnicos y optimizar puntos de corte en nuestra población.

TABLAS

Tabla 1. Datos Demográficos (n = 81)

Edad (años)	35.2 ± 13
Género	
Femenino, n (%)	49 (60.5%)
Masculino, n (%)	32 (39.5%)

Tabla 2. Diagnostico n. (%) (n = 81)

Enfermedad de Cushing, n (%)	11 (13.6 %)
Síndrome de Cushing adrenal, n (%)	2 (2.5 %)
Secreción ectópica de ACTH, n (%)	2 (2.5 %)
Pacientes sanos, n (%)	60 (74 %)
Síndrome de Cushing exógeno, n (%)	3 (3.7 %)
Hipercortisolismo no neoplásico, n (%)	3 (3.7 %)

ACTH: Hormona adrenocorticotropa

Tabla 3. Diagnostico n. (%) (n = 105)

Al diagnóstico, n (%)	85 (81.0 %)
Remisión, n (%)	13 (12.4 %)
Recurrencia, n (%)	2 (1.9 %)
Persistencia, n (%)	5 (4.8 %)

Tabla 4. Cortisol Salival Nocturno

	Hipercortisolismo endógeno Confirmado	Hipercortisolismo endógeno Descartado	TOTAL
CSN positivo > 0.3 µg/dL	10 (VPP 45.5 %) (Sens 76.9 %)	12	22
CSN negativo < 0.3 µg/dL	3	80 (VPN 96.4 %) (Esp 87.0 %)	83
TOTAL	13	92	105

CSN: Cortisol Salival Nocturno

Tabla 5. Prueba de supresión con 1 mg de dexametasona

	Hipercortisolismo endógeno Confirmado	Hipercortisolismo endógeno Descartado	TOTAL
PSD 1 mg positiva ≥ 1.8 µg/dL	9 (VPP 90.0 %) (Sens 100.0 %)	1	10
PSD 1 mg negativa < 1.8 µg/dL	0	42 (VPN 100.0 %) (Esp 97.7 %)	42
TOTAL	9	43	52

PSD 1mg: Prueba de supresión con dexametasona de 1 mg

Tabla 6. Cortisol Libre Urinario de 24 horas

	Hipercortisolismo endógeno Confirmado	Hipercortisolismo endógeno Descartado	TOTAL
CLU 24 hrs positivo ≥ 137 µg/ 24 hrs	4 (VPP 100.0 %) (Sens 44.4 %)	0	4
≥ 102 µg/24 hrs CLU 24 hrs negativo < 137 µg/ 24 hrs	5	77 (VPN 93.9 %) (Esp 100.0 %)	82
< 102 µg/24 hrs TOTAL	9	77	86

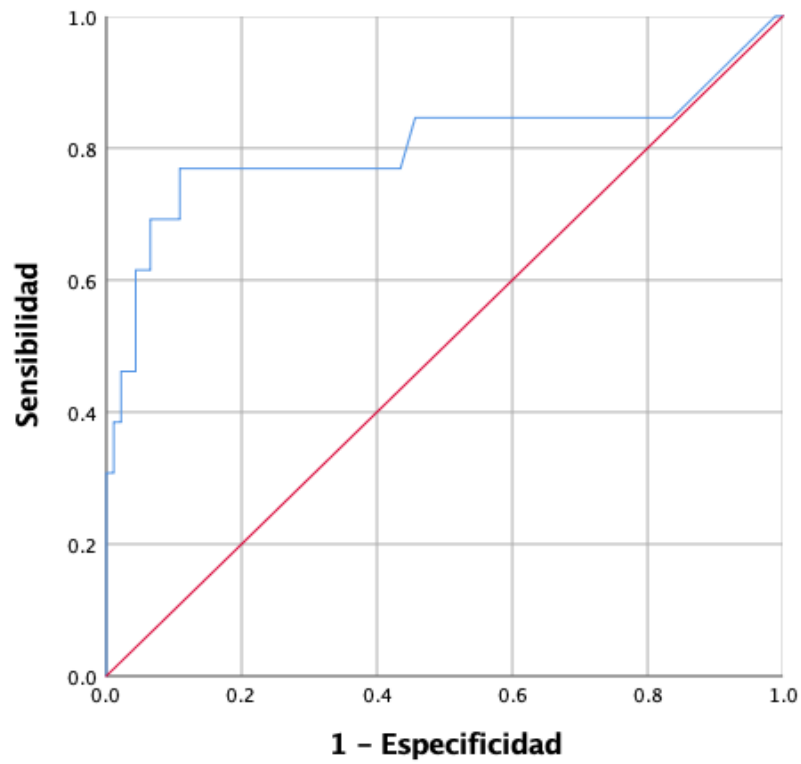
CLU: Cortisol libre urinario de 24 hrs

Tabla 7. Grado de Concordancia - Índices Kappa

	Índice Kappa	<i>p</i>
Cortisol salival nocturno vs Prueba de supresión con dexametasona de 1 mg	0.583 (Moderado)	0.00
Cortisol salival nocturno vs Cortisol libre urinario de 24 horas	0.228 (Débil)	0.005

FIGURAS

Figura 1. Cortisol Salival Nocturno - Curva ROC



AUC: 0.803, p 0.000, IC 95% (0.62-0.98)

Mejor punto de corte optimo 0.46 $\mu\text{g/dL}$

Sensibilidad 71 %

Especificidad 97 %

IY 0.688

BIBLIOGRAFÍA

1. Baid, S. K., Sinaii, N., Wade, M., Rubino, D., Nieman, L. K., & Chrousos, G. P. (2007). Radioimmunoassay and tandem mass spectrometry measurement of bedtime salivary cortisol levels: A comparison of assays to establish hypercortisolism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92(8), 3102–3107. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-0444>
2. Bukan, A. P., Dere, H. B., Jadhav, S. S., Aggarwal, A., Kamalanathan, S., Kanagasabai, S., Sahoo, J. P., Kandasamy, D., Das, S., & Dutta, P. (2015). The performance and reproducibility of late-night salivary cortisol estimation by enzyme immunoassay for screening Cushing disease. *Endocrine Practice*, 21(2), 158–164. <https://doi.org/10.4158/EP14337.OR>
3. Carrasco, C. A., Coste, J., Guignat, L., Groussin, L., Dugué, M. A., Gaillard, S., Bertagna, X., & Bertherat, J. (2008). Midnight salivary cortisol determination for assessing the outcome of transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(12), 4728–4734. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1132>
4. Carrasco, C. A., García, M., Goycoolea, M., Aranda, X., Boettiger, C., Álvarez, J., & Bernabéu, A. (2012). Reproducibility and performance of one or two samples of salivary cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome using an automated immunoassay system. *Endocrine*, 41(4), 487–493. <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9580-2>

5. Ceccato, F., Barbot, M., Zilio, M., Ferasin, S., Mazzai, L., Frigo, A. C., Mantero, F., & Scaroni, C. (2013). Performance of salivary cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome, adrenal incidentaloma, and adrenal insufficiency. *European Journal of Endocrinology*, 169(1), 31–36. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-0016>
6. Danet-Lamasou, M., Asselineau, J., Perez, P., Pugeat, M., Bertagna, X., Bertherat, J., Guignat, L., & Castinetti, F. (2015). Accuracy of repeated measurements of late-night salivary cortisol to screen for early-stage recurrence of Cushing's disease following pituitary surgery. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 82(2), 260–266. <https://doi.org/10.1111/cen.12630>
7. Doi, S. A., Clark, J., & Russell, A. W. (2013). Concordance of the late-night salivary cortisol in patients with Cushing's syndrome and elevated urine-free cortisol. *Endocrine*, 43(2), 327–333. <https://doi.org/10.1007/s12020-012-9769-4>
8. Inder, W. J., Dimeski, G., & Russell, A. (2012). Measurement of salivary cortisol in 2012—Laboratory techniques and clinical indications. *Clinical Endocrinology (Oxford)*, 77(5), 645–651. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04508.x>
9. Nunes, M. L., Vattaut, S., Corcuff, J. B., Rault, A., Loiseau, H., Gatta, B., Kuhn, J. M., & Tabarin, A. (2009). Late-night salivary cortisol for diagnosis of overt and subclinical Cushing's syndrome in hospitalized and ambulatory patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(2), 456–462. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-1542>

10. Papanicolaou, D. A., Yanovski, J. A., Cutler, G. B. Jr., Chrousos, G. P., & Nieman, L. K. (1998). A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(4), 1163–1167. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.4.4694>
11. Prasad, R., et al. (2020). Late-night salivary cortisol in healthy, community-dwelling Asian Indians assessed by second-generation ECLIA. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(8), e2807–e2815. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa317>
12. Raff, H. (2009). Utility of salivary cortisol measurements in Cushing's syndrome and adrenal insufficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(10), 3647–3655. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1166>
13. Raff, H., Homar, P. J., & Skoner, D. P. (2003). New enzyme immunoassay for salivary cortisol. *Clinical Chemistry*, 49(1), 203–204. <https://doi.org/10.1373/49.1.203>
14. Raff, H., Raff, J. L., & Findling, J. W. (1998). Late-night salivary cortisol as a screening test for Cushing's syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 83(8), 2681–2686. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.8.4994>
15. Sandouk, Z., Johnston, P., Bunch, D., Wang, S., Bena, J., Hamrahian, A., & Kennedy, L. (2018). Variability of late-night salivary cortisol in Cushing disease: A prospective study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 103(3), 983–990. <https://doi.org/10.1210/jc.2017-02020>

16. Zirikly, R. K., Amiri, L., Faiman, C., Gupta, M., Pineyro, M. M., Hamrahian, A. H., & Kennedy, L. (2010). Diagnostic characteristics of late-night salivary cortisol using liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(10), 4555–4559. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0535>