

Artículo original

# Determinación de los niveles de cortisol salival en niños escolares y adolescentes sanos

Vanessa Garzón Ruiz  <sup>1</sup>, Clemencia Pérez Betancur <sup>3</sup>, Verónica Abad Londoño <sup>4</sup>

<sup>1</sup>Universidad CES, Medellín, Colombia

<sup>2</sup>Hospital Infantil Santa Ana; Universidad CES, Medellín, Colombia

<sup>3</sup>Hospital Pablo Tobon Uribe; Clínica Integral de Diabetes; Abad Laboratorio, Medellín, Colombia.

**Cómo citar:** Garzón Ruiz V, Pérez Betancur C, y Abad Londoño V. Determinación de los niveles de cortisol salival en niños escolares y adolescentes sanos. *Rev. Colomb. Endocrinol. Diabet. Metab.* 2021;8(2):e711. <https://doi.org/10.53853/encr.8.2.711>

Recibido: 19/May/2020

Aceptado: 28/Sept/2021

Publicado: 4/Nov/2021

## Resumen

**Objetivo:** determinar los valores de cortisol salival en un pequeño grupo de escolares y adolescentes sanos entre los 6 y 18 años de edad de Medellín y determinar su relación con el ciclo circadiano según la hora de toma de la muestra.

**Introducción:** el cortisol salival es un ultrafiltrado del cortisol plasmático y refleja los niveles biológicamente activos, este sigue la variación circadiana del cortisol sérico, encontrando los niveles más altos en la mañana y más bajos a media noche.

**Métodos:** se realizó un estudio observacional descriptivo en el que se incluyeron escolares y adolescentes sanos entre 6 y 18 años de edad. Se recolectaron en cada niño dos muestras de saliva, la primera a las 8:00 horas y la segunda a las 23:00 horas de un mismo día. Las muestras fueron procesadas por inmunoensayo enzimático (EIA-ELISA) en Abad Laboratorio de Medellín. Se utilizó el método estadístico de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk para determinar normalidad. Para la presentación de resultados se utilizaron las medidas de tendencia central y dispersión según normalidad de la variable.

**Resultados:** se analizaron los datos de 31 individuos. El 51.6 % de la población fueron hombres. La edad promedio fue de 11.26 años ( $\pm 3.4$ ) y el IMC promedio fue de 18.1 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 2.8$ ). Respecto a los niveles de cortisol salival, se obtuvo una mediana de 4.39 ng/ml (RIQ 2.76-6.98) de cortisol salival a las 08:00 a.m.; y para el nivel del cortisol a las 11:00 p.m. se obtuvo una mediana de 0.51 ng/mL (RIQ 0.41-0.84). No hubo diferencias significativas por sexo.

**Conclusión:** el promedio de los valores de cortisol salival en el grupo de escolares y adolescentes sanos de Medellín está dentro de los valores de referencia reportados en estudios internacionales, por lo que se recomienda para el diagnóstico y seguimiento de estados de hiper/hipocortisolismo.

**Palabras clave:** cortisol en saliva, hipercortisolismo, síndrome Cushing, insuficiencia adrenal, glucocorticoides.

 **Correspondencia:** Vanessa Garzón-Ruiz, Calle 10A #22-04, Universidad CES, Medellín, Colombia.  
Correo-e: [vaneg\\_8888@hotmail.com](mailto:vaneg_8888@hotmail.com)

# Determination of salival cortisol levels in healthy schoolchildren and adolescents

## Abstract

**Objective:** To determine salivary cortisol values in a small group of healthy schoolchildren and adolescents between the ages of 6-18 in the city of Medellín and determine their relationship with the circadian cycle according to the time of sampling.

**Introduction:** Salivary cortisol is an ultrafiltrate of plasma cortisol and reflects biologically active levels, this follows the circadian variation of serum cortisol, finding the highest levels in the morning and lower levels at midnight.

**Methods:** A descriptive observational study was carried out in which healthy schoolchildren and adolescents between 6 and 18 years of age were included. Two samples of saliva were collected in each child, the first at 8:00 a.m. and the second at 23:00 a.m. on the same day. The samples were processed by enzymatic immunoassay (EIA-ELISA) in Abad laboratory of the city of Medellín. The statistical method of Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk was used to determine normality. For the presentation of results, the measures of central tendency and dispersion were used according to the normality of the variable.

**Results:** Data from 31 individuals were analyzed. 51.6 % of the population were men. The average age was 11.26 years ( $\pm 3.4$ ) and the average BMI was 18.1 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 2.8$ ). With respect to cortisol levels, the cortisol level at 08:00 a.m. a median of 4.39 ng/ml was obtained (RIQ 2.76-6.98); and for the cortisol level at 11:00 p.m., a median of 0.51 ng/ml (RIQ 0.41-0.84) was obtained. There were no significant differences by sex.

**Conclusion:** The average salivary cortisol values in the group of healthy schoolchildren and adolescents in the city of Medellín are within the reference values reported in international studies, so it is recommended for the diagnosis and monitoring of hyper / hypocortisolism.

**Key words:** Salivary cortisol, hypercortisolism, Cushing síndrome, Adrenal insufficiency, Glucocorticoids.

## Destacados

- El comportamiento fisiológico del eje ACTH-cortisol es cíclico con la vigilia-sueño; el cortisol salival a.m. es más alto que el cortisol salival p.m.
- Las mediciones de cortisol salival son una propuesta precisa de la variabilidad matutina y nocturna del cortisol y ayudan a los diagnósticos tanto de hiper cortisolismo como de insuficiencia adrenal.

## Introducción

La liberación de cortisol es pulsátil y está sujeta a estimulación directa por la liberación de la hormona adrenocorticotropica (ACTH) desde la hipófisis anterior (1), sigue un ritmo circadiano sensible a la luz, el sueño, el estrés y la enfermedad. La ACTH se secreta con un ritmo de niveles más altos al despertar, los cuales caen paulatinamente a lo largo del día, alcanzando valores nadir en la noche (2). Cuando hay anomalías en la secreción (síndrome de Cushing) el ritmo de esta desaparece, por lo tanto la caída nocturna de estas

hormonas alrededor de la media noche no se da (3,4). El cortisol salival es un ultrafiltrado del cortisol plasmático, que refleja al difundir libremente en la saliva los niveles biológicamente activos del cortisol. Este sigue la variación circadiana de cortisol sérico, con los niveles más altos en la mañana (1.0-11.3 ng/ml a las 8:00 horas) y lo más bajos a media noche (menor de 1 ng/ml a las 23 horas) (5). Su concentración es independiente de la tasa de flujo salival (6,7).

Debido a que en el síndrome de Cushing existe una pérdida del patrón diurno normal de la secreción del cortisol, se encuentran valores anormalmente

elevados durante la media noche, horario en la que normalmente los niveles están bajos (8,9). Actualmente los protocolos están diseñados en mediciones de cortisol a las 8 a.m. y 4 p.m., por lo que no se refleja la fisiología normal del cortisol; sin embargo, estos son los horarios disponibles en la mayoría de laboratorios ambulatorios. Ante la dificultad de tomar una muestra de cortisol sanguínea durante este horario, el cortisol salival se convierte en una buena alternativa para realizar su diagnóstico, con una excelente sensibilidad (100 %) y especificidad (96 %) (8,9). Por otra parte, su medición en la mañana puede ser útil en combinación con la prueba de estímulo de ACTH para detectar insuficiencia adrenal, como también para monitorear el tratamiento con glucocorticoides de pacientes con hiperplasia adrenal congénita (10,11). Así su medición en el momento apropiado permite elucidar la presencia de patologías del eje y su localización (12).

Es importante mencionar que los niveles de cortisol pueden verse modificados tanto por situaciones fisiológicas, como el ejercicio, la fase del ciclo menstrual, el embarazo y la lactancia materna; como por situaciones patológicas, como el sobrepeso, la obesidad, la ansiedad, la depresión y el síndrome de déficit de atención e hiperactividad. Factores que hay que tener en cuenta a la hora de su interpretación (13-16).

Aunque si bien los valores de cortisol salival están estandarizados en niños y adultos en la literatura internacional, no se han realizado estudios a nivel nacional que permitan conocer los valores normales en niños y adolescentes sanos, por lo que el objetivo de este estudio es ver estos valores y determinar su relación

con el ciclo circadiano, según la hora de toma de la muestra en Medellín, en un grupo pequeño de niños sanos. Además, se pretende describir las características sociodemográficas y clínicas de la población estudiada, y determinar su relación con los valores de cortisol salival.

## Métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo prueba piloto, en el que se incluyeron escolares y adolescentes sanos entre 6 y 18 años de Medellín (Colombia), durante el año 2017-2018.

La muestra poblacional se obtuvo mediante difusión del estudio para voluntarios sanos en diferentes sitios de Medellín, como unidades residenciales, escuelas de baile y hogares infantiles; mediante la realización de una encuesta que tenía como finalidad aplicar los criterios de inclusión y exclusión. Se consideró como niño sano aquel ser con completo bienestar físico, mental y social, excluyéndose del estudio todos pacientes con cualquier antecedente patológico, niños con sobrepeso y obesidad; quienes hubieran estado enfermos cuatro semanas antes de la recolección de la muestra; uso de esteroide sistémico o inhalado durante las últimas cuatro semanas, o aquellos con consumo crónico; deportistas de alto rendimiento; adolescentes con anticonceptivos orales, en embarazo o en periodo de lactancia materna; consumo de cigarrillo, alcohol u otras sustancias alucinógenas; rechazo a la toma de la muestra bajo condiciones mencionadas o rechazo a participar en el estudio.

Una vez realizada la encuesta y con el fin de definir si el paciente cumplía con todos los requisitos, se entregó a cada adulto responsable una guía sobre la manera correcta de recolectar y almacenar la muestra de cortisol salival, con el fin de obtener una muestra confiable. Se indicó a cada responsable que debía lavarse las manos antes de abrir el recipiente, el pitillo colocarlo en la lengua, rotándolo por encima y por debajo de la misma por dos minutos aproximadamente, con el fin de estimular la secreción de saliva. Antes de recolectar la saliva se indicó enjuagar la boca con agua fría, sin cepillarse los dientes, comer o beber como mínimo dos horas previas a la toma de la muestra. En un tiempo no mayor a cinco minutos se debía depositar la saliva en el recipiente a través del pitillo y taparlo herméticamente, posteriormente ponerlo en el congelador, para ser recogido al día siguiente por el investigador encargado y ser llevado a Abad Laboratorio, en una nevera portátil de icopor que mantuviera una temperatura aproximadamente de 4°C. Una vez llevadas a Abad laboratorio, permanecieron en el congelador bajo una temperatura de -20°C, con un tiempo máximo de permanencia en el congelador de seis meses.

Se recolectó en cada niño dos muestras de saliva usando el vial de saliva. La primera muestra se recogió a las 8:00 a.m. y la segunda a las 11:00 p.m. del mismo día. Las muestras fueron analizadas en Abad Laboratorio, usando el inmunoensayo enzimático comercial (EIA-ELISA) (LDN Immunoassays and services CORTISOL SALIVA ELISA, Germany).

Para procesar el total de las muestras, se realizó en dos ocasiones el procesamiento; en cada uno se incluyeron

dos controles, uno alto y otro bajo, como parte de la validación de la prueba y curva de calibración.

Una vez se determinó que el niño cumplía con todos los criterios de inclusión, se procedió a firmar el consentimiento informado por el adulto responsable del niño; se explicaron los posibles riesgos, que básicamente consistían en trauma gingival de forma accidental con el pitillo y los fines investigativos del procedimiento. Todo lo anterior adherido a las normas de la declaración de Helsinki. El estudio fue aprobado por el comité de ética de Abad Laboratorio.

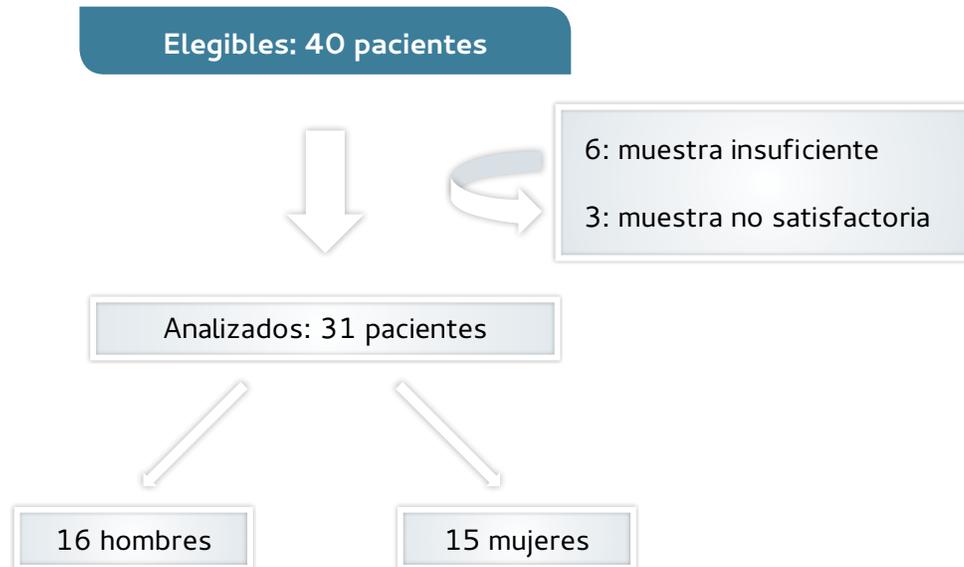
Se utilizó el método estadístico de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk para determinar normalidad de la variable. Para la presentación de resultados se utilizaron las medidas de tendencia central y dispersión, según normalidad de la variable. El índice de masa corporal y la edad se consideraron variables de distribución normal, por lo que se presentó con medidas de media y desviación estándar; por el contrario, los valores de cortisol se consideraron variables no normales, por lo que se presentó con medidas de mediana y rango intercuartílico.

## Resultados

De los 40 individuos seleccionados se analizaron los datos de 31 individuos que cumplían los criterios de inclusión y una correcta recolección de la muestra. De los nueve que se excluyeron, seis tuvieron por lo menos una de las dos muestras insuficiente (definiéndose

como insuficiente menos de 1 cc de saliva por muestra); tres tuvieron muestras no satisfactorias, dos por contaminación

con esputo y la otra por contaminación con crema dental, motivo por lo cual no fueron procesadas (figura 1).



**Figura 1.** Flujograma de los pacientes incluidos en el estudio

**Fuente:** elaboración propia.

De los individuos analizados, el 51.6 % de la población fueron hombres y el 48.4 % fueron mujeres. La edad promedio fue de 11.26 años ( $\pm 3.4$ ) y el IMC promedio fue 18.1 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 2.8$ ). Respecto al nivel de cortisol, a las 08:00 a.m. se obtuvo una mediana de 4.3 ng/ml (RIQ 2.7-6.9), con

un valor mínimo de 1.12 ng/ml y un valor máximo de 12.7 ng/ml; a las 11:00 p.m. se obtuvo una mediana de 0.51 ng/dl (RIQ 0.4-0.8), con un valor mínimo de 0.22 ng/ml y un valor máximo de 4.49 ng/ml (tabla 1).

**Tabla 1.** Datos demográficos y resultado de cortisol salival

	Media	Mediana	Desviación estándar	Rango intercuartílico
Edad	11.26	11.00	3.38	11.0 (8.0-14.0)
Valor cortisol (ng/ml) 8:00 a.m.	5.05	4.39	2.88	4.39 (2.76-6.98)
Valor cortisol (ng/ml) 11:00 p.m.	0.81	0.51	0.87	0.51 (0.41-0.84)
IMC	18.10	17.80	2.57	17.8 (16.2-19.1)

**Fuente:** elaboración propia

En las niñas se encontró una mediana del nivel de cortisol a las 08:00 a.m. de 4.02 ng/mL (RIQ 2.73-4.58), mientras que la mediana del nivel de cortisol a las 11:00 p.m. fue de 0.52 ng/mL (RIQ 0.52-0.79) (tabla 2).

**Tabla 2.** Resultado cortisol salival en niñas

	Mediana	Mínimo	Máximo	Rango intercuartílico
Valor cortisol (ng/ml) 8:00 a.m.	4.02	1.12	10.83	2.73-4.58
Valor cortisol (ng/ml) 11:00 p.m.	0.52	0.31	3.0	0.46-0.79

**Fuente:** elaboración propia.

En los niños se encontró una mediana del nivel de cortisol a las 08:00 a.m. de 4.7 ng/mL (RIQ 3.42-7.04), mientras que la mediana del nivel de cortisol a las 11:00 p.m. fue de 0.50 ng/mL (RIQ 0.41-0.97) (tabla 3).

**Tabla 3.** Resultado cortisol salival en niños

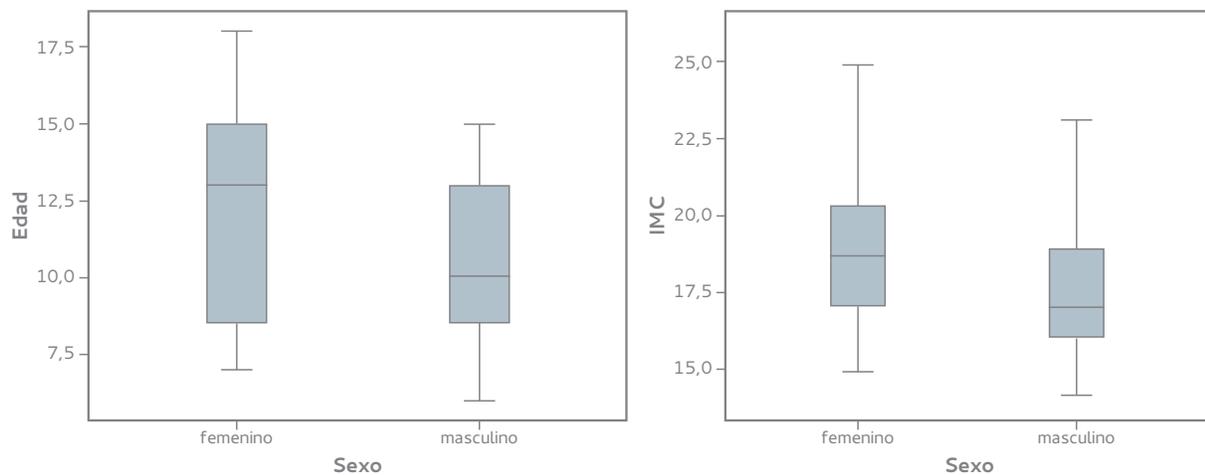
	Mediana	Mínimo	Máximo	Rango intercuartílico
Valor cortisol (ng/ml) 8:00 a.m.	4.47	2.42	12.69	3.42-7.04
Valor cortisol (ng/ml) 11:00 p.m.	0.50	0.22	4.49	0.41-0.97

**Fuente:** elaboración propia.

No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el IMC y los valores de cortisol a las 8:00 horas y 23:00 horas.

Cuando se realizó la correlación de las variables cuantitativas (edad e IMC)

con la variable cualitativa (sexo) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (figura 2).

**Figura 2.** Correlación variables cuantitativas (edad e IMC) con variable cualitativa (sexo)

**Fuente:** elaboración propia.

## Discusión

Las mediciones de cortisol salival son una propuesta precisa de la variabilidad matutina y nocturna del cortisol que ayudan a los diagnósticos tanto de hipercortisolismo como de insuficiencia adrenal (17-19).

En todos los pacientes se encontró el patrón del ritmo circadiano típico del cortisol, encontrando los valores mayores en las horas de la mañana con caída de estos en las horas de la noche, con niveles que se encuentran dentro de los valores de referencia reportados por la literatura internacional (5). Esta prueba en saliva es una muy buena opción para evitar el dolor del chuzón, especialmente en pediatría.

Algunos estudios han reportado niveles de cortisol más altos en la mañana en niñas (20); sin embargo, en este estudio no se encontró diferencia estadísticamente significativa.

Diferentes estudios han reportado que los niños con sobrepeso y obesidad presentan niveles diurnos de cortisol salival más bajos, comparándolos con los de niños con un peso normal (21). Sin embargo, otros estudios han reportado una correlación débil, pero positiva, entre la secreción de cortisol sérico total y el índice de masa corporal en niñas, encontrado mayores niveles de cortisol a medida que aumenta el índice de masa corporal. En el presente estudio no se encontró correlación estadísticamente significativa entre el IMC y los valores de cortisol salival; sin embargo, hay que tener en cuenta que todos los niños tenían un IMC adecuado para el sexo y la edad, por lo que se requiere realizar

otro estudio que incluyan pacientes con peso bajo, sobrepeso y obesidad, para evaluar correlación entre los niveles de cortisol salival e IMC en este grupo de pacientes.

Similar al presente estudio, una investigación realizada en Santiago de Chile (22) tuvo como objetivo evaluar el ritmo circadiano de cortisol en muestra salival en pacientes con y sin síndrome de Cushing, y en pacientes con depresión, a las 8:00 horas, 15:00 horas y 23:00 horas, con el fin de establecer valores de referencia en una muestra de individuos adultos entre 18 y 75 años, usando el inmunoensayo enzimático como método de análisis. En los pacientes sin síndrome de Cushing, ni depresión se cumplió el patrón del ritmo circadiano típico del cortisol, con niveles mayores a las 8:00 horas y niveles menores a las 23:00 horas. Por otro lado, reportaron valores de cortisol salival superior al rango de la normalidad a las 23:00 horas en pacientes con diagnóstico de depresión y síndrome de Cushing.

Es importante anotar que actividades como comer o beber dos horas antes de la recolección de la muestra, la contaminación con sangre durante el cepillado dental, la realización de enjuagues bucales y ejecutar actividades psicoestimulantes pueden elevar la concentración de cortisol salival, factores que fueron fundamentales a la hora de excluir a nueve de los 40 pacientes seleccionados inicialmente.

De igual forma, es importante tener en cuenta que hay diferentes factores que pueden afectar la interpretación de resultados. En el presente estudio un paciente presentó un valor superior al rango normal en el cortisol de la

mañana (12.69 ng/mL) y dos pacientes presentaron valores más altos del rango normal en el cortisol de la media noche (3 ng/mL y 4.49 ng/mL), tras interrogar a sus familias se encontraron eventos escolares que no estaban previstos.

Por último, se considera necesario a un futuro realizar un estudio con mayor número de pacientes, en el que se realice medición tanto de cortisol sérico como salival para determinar su correlación.

## Conclusión

El comportamiento fisiológico del eje ACTH-cortisol es cíclico con la vigilia-sueño, este estudio confirma que el cortisol salival a.m. es más alto que el cortisol salival p.m. en el grupo estudiado de escolares y adolescentes sanos, por lo que puede constituirse como una prueba alternativa para el diagnóstico y seguimiento de estados de hipercortisolismo e hipocortisolismo ya que fisiológicamente se toman en los horarios de máxima secreción y nadir del cortisol.

## Conflictos de intereses

La Dra. Verónica Abad Londoño: directora científica de Abad Laboratorio. Biosciences y Abad Laboratorio aportaron los kits de cortisol salival para la recolección de las muestras y fue en Abad Laboratorio donde se procesaron las muestras. Los autores no tienen conflictos de interés.

## Agradecimientos

A Biosciences y al personal de Abad Laboratorio.

## Financiación

Abad Laboratorio.

## Referencias

- [1] Stefanie Hahner, R J. Ross, Wiebke Arlt, IB, *et al.* Adrenal insufficiency, *Nature Reviews Disease Primers* 7, 19 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00252-7>
- [2] Ghizzoni L, Cappa M, Chrousos G, Loche S, Maghnie M (eds): Update on the Corticomedullary Interaction in the Adrenal Gland Pediatric Adrenal Diseases. *Endocr Dev.* Basel, Karger, 2011; 20: 28-37. <https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-8055-9644-2>
- [3] Cardoso E, Arregger A, Tumilasci O, Contreras L. Diagnostic value of salivary cortisol in Cushing's syndrome (CS). *Clinical Endocrinology* (2009); 70(4): 516-521. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2008.03381.x>
- [4] Nieman L, Biller B, Findling J, Newell-Price J, Savage M, Stewart P, *et al.* The diagnosis of Cushing's syndrome: An endocrine society clinical practice guideline. *Journal of Clinical*

- Endocrinology and Metabolism (2008); 93(5): 1526-1540. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0125>
- [5] Endocrinology. Values & S.I. Unit Conversion Tables. November 25, 2016 | Author: Milton Hancock | página 17.
- [6] Nieman L. Measurement of cortisol in serum and saliva. Up to Date, 1-12. Retrieved from <http://www.uptodate.com/contents/measurement-of-cortisol-in-serum-and-saliva>; 2013. Last literature review version 19.3.
- [7] Stratakis CA. Cushing Syndrome in Pediatrics. Endocrinol Metab Clin N Am; (2012); 41(4):793-803. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2012.08.002>
- [8] Jason Klein, P, Vuguin, SH. Cushing Syndrome. Pediatrics In Review 2014;35(9):405-407. <https://doi.org/10.1542/pir.35-9-405>
- [9] Adrenal Insufficiency Moises Auron and Nouhad Raissouni Pediatrics in Review March 2015;36(3):92-103. <https://doi.org/10.1542/pir.36-3-92>
- [10] Cortisol and 17-Hydroxyprogesterone Kinetics in Saliva after Oral Administration of Hydrocortisone in Children and Young Adolescents with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency Michael Gro'' Schl, Manfred Rauh, and Helmuth G. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002;87(3):1200-1204. <https://doi.org/10.1210/jc.87.3.1200>
- [11] Subjective Stress, Salivary Cortisol, and Electrophysiological Responses to Psychological Stress Mingming Qi1, Heming Gao2, Lili Guan1, Guangyuan Liu1,3\* and Juan Yang1 Front. Psychol., 2016 (7) artículo 229.
- [12] Social Stress Increases Cortisol and Hampers Attention in Adolescents with Excess Weight: Verdejo-Garcia A, Moreno-Padilla M, Garcia-Rios MC, Lopez-Torrecillas F, Delgado-Rico E, Schmidt-Rio-Valle J, *et al.* (2015). PLoS ONE 10(4): e0123565. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123565>
- [13] Ma D, Serbin LA, Stack DM. How children's anxiety symptoms impact the functioning of the hypothalamus-pituitary-adrenal axis over time: A cross-lagged panel approach using hierarchical linear modeling. Dev Psychopathol. 2019; 31(1): 309-323. <https://doi.org/10.1017/S0954579417001870>
- [14] Schorr M, Lawson E, Dichtel L, Klibanski A, Miller K. Cortisol measures across the weight spectrum. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(9):3313-21. <https://doi.org/10.1210/JC.2015-2078>
- [15] Turpeinen U, Hämäläinen E. Determination of cortisol in serum, saliva and urine. Best Pract. Res. Clin Endocrinol Metab. 2013;27(6):795-801. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.10.008>
- [16] Chiappin S, Antonelli G, Gatti R, De Palo EF. Saliva specimen: a new laboratory tool for diagnostic and basic investigation. Clin Chim Acta. 2007;383(1-2):30-40.

- <https://doi.org/10.1016/j.cca.2007.04.011>
- [17] Michels N, Sioen I, De Vriendt T, Huybrechts I, Vanaelst B, De Henauw S. Children's morning and evening salivary cortisol: pattern, instruction compliance and sampling confounders. *Horm. Res. Paediatr.* 2012;77:27-35. <https://doi.org/10.1159/000334412>
- [18] Netherton C, Goodyer I, Tamplin A, Herbert J. Salivary cortisol and dehydroepiandrosterone in relation to puberty and gender. *Psychoneuroendocrinology*; (2004);29:125-140. [https://doi.org/10.1016/S0306-4530\(02\)00150-6](https://doi.org/10.1016/S0306-4530(02)00150-6)
- [19] Kjölhede E, Gustafsson P, Gustafsson P, Nelson N. Overweight and obese children have lower cortisol levels than normal weight children. *Acta Paediatrica* (2014);103(3): 295-9. <https://doi.org/10.1111/apa.12499>
- [20] Sondejker F, Ferdinand R, Oldehinkel A, Veenstra R, Tiemeier H, Ormel J, Verhulst F. Disruptive behaviors and HPA-axis activity in young adolescent boys and girls from the general population. *J Psychiatr Res.* 2007;41(7):570-8. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.04.002>
- [21] Kiess W, Meidert A, Dressendorfer RA, Schriever K, Kessler U, König A, *et al.* Salivary cortisol levels throughout childhood and adolescence: relation with age, pubertal stage, and weight. *Pediatr. Res.* (1995);37(Pt 1):502-6. <https://doi.org/10.1203/00006450-199504000-00020>
- [22] M. Lépéz, *et al.* Determinación de los niveles de cortisol salival en una muestra de sujetos de Santiago de Chile, *Rev. Med. Chile* (2010);138:168-174. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872010000200004>