

Repercusión del ejercicio físico competitivo en la respuesta neuroendocrina y liberación de interleuquina-6 en niños

J.L. Pérez Navero, S. Jaraba Caballero, I. Ibarra de la Rosa, M^a.P. Jaraba Caballero, M. Guillén del Castillo*, P. Montilla López**, I. Túnez Fiñana**, A. Romanos Lezcano

Resumen. *Objetivos:* Valorar los efectos del ejercicio físico en la secreción de cortisol, melatonina e interleuquina-6 (IL-6) en niños.

Material y métodos: Estudio prospectivo controlado. Se seleccionaron niños de 6 y 7 años de edad pertenecientes a un colegio público (CP) y una escuela deportiva (ED), excluyéndose aquéllos con patología orgánica y los que se alejaron más de una desviación estándar del P₅₀ en los diferentes parámetros antropométricos. El grupo de estudio quedó formado por 74 niños: 41 del CP y 33 de la ED. Se realizaron tres pruebas físico-competitivas, elaborándose una puntuación para evaluar el rendimiento global. Tanto en situación basal como postesfuerzo se determinó cortisol, melatonina e IL-6 en muestras de saliva.

Resultados: Con la puntuación global se comprobó que los niños de la ED tuvieron un rendimiento físico significativamente superior a los del CP. No existieron diferencias significativas en los diferentes parámetros bioquímicos entre CP y ED, ni en situación basal ni postesfuerzo. La comparación pre y postesfuerzo dentro de cada grupo educativo mostró un aumento significativo de cortisol, melatonina e IL-6 en ambos colectivos. Al analizar el incremento postesfuerzo, se observó que los niveles de melatonina aumentaron significativamente más en el grupo de la ED. Los incrementos postesfuerzo de los niveles de cortisol e IL-6 mostraron una fuerte correlación positiva.

Conclusiones: En nuestro estudio, el ejercicio físico-competitivo controlado en niños de 6 y 7 años no ha repercutido negativamente sobre la secreción de cortisol y la liberación de IL-6.

An Esp Pediatr 1999;51:267-272.

Palabras clave: Ejercicio físico; Deporte; Cortisol; Melatonina; Interleuquina-6.

EFFECTS OF COMPETITIVE SPORTS IN NEUROENDOCRINE FUNCTION AND THE LIBERATION OF INTERLEUKINE-6 IN CHILDREN

Abstract. *Objective:* The purpose of this study was to evaluate the effects of physical activity on the secretion of cortisol, melatonin and interleukin-6 (IL-6) in children.

Patients and methods: A controlled prospective study was carried out. Based on anthropometrical measurements and physical examination, which excluded those with an organic pathology or that

were further than one standard deviation from the 50th percentile, 74 male children aged 6 or 7 years were included in this study. Forty-one children from a public school (PS) and 33 children from a soccer sport school (SS) were selected and asked to perform three different physical activities. A score was made to evaluate their performance and both before and after physical activity salivary samples were obtained to measure cortisol, melatonin and IL-6 concentrations.

Results: The children in the SS group had a better global physical performance score than those from the PS. There were no statistically significant differences in biochemical parameters between the two groups before and after exercise. There was a rise in the cortisol, melatonin and IL-6 levels after physical activity in both groups. The increment in melatonin levels after exercise was significantly higher in the SS group. There was a strong positive correlation between the rise of cortisol and IL-6 levels after exercise.

Conclusions: In our study, controlled physical competitive activity in children 6 or 7 years of age showed no negative repercussion on cortisol secretion or in the liberation of IL-6.

Key words: Physical activity. Sports. Cortisol. Melatonin. Interleukin-6.

Introducción

Se ha descrito que el ejercicio físico constituye un estrés que puede afectar de forma negativa al niño con estancamiento de la curva de peso, amenorrea, anorexia, descalcificación ósea y descenso de los niveles de testosterona entre otros, e incluso trastornos inmunológicos⁽¹⁻⁴⁾. Las principales hormonas implicadas en estos posibles efectos perniciosos de la respuesta adaptativa, son las de origen suprarrenal. El estrés induce la producción de ACTH y, en consecuencia, de cortisol⁽⁵⁻⁷⁾. Este aumento de cortisol provoca lipólisis y liberación de ácidos grasos, movilización del "turnover" de aminoácidos y aumento de glucagón, para aumentar el aporte energético a los tejidos⁽⁸⁾. La tasa de cortisol en la infancia (6,8-11 mg/m²/día), es comparable a la del adulto y es independiente de la edad^(9,10).

La melatonina es una hormona producida por la glándula pineal en respuesta a la luz, siendo su síntesis rítmica con una producción máxima nocturna. Parece que el ejercicio físico podría aumentar la liberación de melatonina⁽¹¹⁾. Se dispone de poca información sobre el papel de la melatonina en la secreción de otras glándulas, no obstante, se cree que puede proporcionar una señal rítmica que generaría diferentes ritmos funcionales, como el de la secreción adrenocortical⁽¹²⁾.

La interleuquina-6 es un polipéptido producido por diferentes células del organismo, incluyendo los linfocitos B y T y los

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Servicio de Críticos y Urgencias Pediátricas. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Reina Sofía. Facultad de Ciencias de la Educación de la Universidad de Córdoba*. Cátedra de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Córdoba**. Córdoba.

Correspondencia: Juan Luis Pérez Navero. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Servicio de Críticos y Urgencias Pediátricas. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario Reina Sofía. C/ Menéndez Pidal s/n. 14004. Córdoba.

Recibido: Octubre 1998

Aceptado: Abril 1999

monocitos. Regula el crecimiento y diferenciación de varios tipos celulares implicados en la defensa inmune, la hematopoyesis y la inflamación. Sus múltiples acciones están integradas dentro de un complejo conjunto de citoquinas, donde algunas estimulan su secreción y otras son inducidas por la IL-6. Induce la maduración final de las células B a células productoras de anticuerpos y es un inductor mayor de la reacción de fase aguda en respuesta a la inflamación o al daño tisular. También interactúa con el sistema neuroendocrino y se ha descrito que estimula la producción de ACTH en diferentes situaciones clínicas^(13,14). Así, IL-6 es una citoquina pleiotrópica, con múltiples acciones endocrinas, paracrinas y posiblemente autocrinas. Aunque sus niveles pueden ser indetectables en suero de sujetos normales, puede aislarse en cantidades considerables en pacientes con cuadros inflamatorios severos. En definitiva, la IL-6 es un parámetro precoz, sensible, de rápida aparición en los procesos de inflamación. Aunque no hemos encontrado referencias bibliográficas que correlacionen la IL-6 y el ejercicio, hemos considerado interesante estudiar su comportamiento ante el estrés físico, por su posible relación con la secreción suprarrenal y por su papel como inmunomodulador. En este sentido, se han descrito alteraciones del sistema inmune, tanto en escolares que realizaban actividad física intensa, como en deportistas de elite, considerando que el ejercicio físico intenso afecta negativamente al sistema inmune^(1,2,15), mientras que el ejercicio moderado y controlado podría favorecer la respuesta frente a las infecciones^(3,4).

Por tanto, para valorar los efectos de la actividad físico-competitiva sobre la respuesta neuroendocrina al estrés físico inducido por el ejercicio en niños de corta edad, estudiamos la secreción de cortisol; melatonina e interleuquina-6, en dos grupos de niños con diferentes regímenes de actividad deportiva.

Material y métodos

Durante un período de un año se ha desarrollado un estudio prospectivo y controlado, que ha incluido a 109 niños varones de 6 y 7 años de edad seleccionados de dos centros educativos diferentes: un colegio público (CP) con régimen habitual de actividad física (dos horas semanales) y una escuela deportiva de fútbol (ED) con actividad complementaria de tres horas semanales. Se realizó exploración física y valoración antropométrica, incluyendo peso, talla, perímetro craneal (PC), perímetro torácico (PT), perímetro braquial (PB) y pliegue subescapular. Para las mediciones se utilizó una báscula clínica con tallímetro (Año Sayol S.A. Barcelona. Modelo Atlántida), cinta métrica inextensible y pinza calibradora Holtain LTD. Crymych. Se consideraron criterios de exclusión cualquier defecto físico y/o patología orgánica, detectados a través de la anamnesis y/o la exploración clínica, que pudieran influir en los resultados. De igual forma, se excluyeron los niños que se alejaron más de una desviación estándar del P₅₀ en peso, talla y/o PT, tomando como referencia las tablas de crecimiento de Hernández y cols⁽¹⁶⁾. Esto supuso la exclusión de 35 niños, quedando el grupo de estudio formado por 74 niños: 41 del CP (23

Tabla I Resultados de las determinaciones antropométricas de los niños del CP y de la ED

	CP		ED		t	p
	Media	ESM	Media	ESM		
Peso (kg)	25,03	0,69	25,97	0,67	0,94	N.S.
Talla (cm)	123,25	1,03	125,57	0,89	1,65	N.S.
PC (cm)	53,62	0,19	53,80	0,30	0,50	N.S.
PT (cm)	62,83	0,93	61,45	0,61	1,23	N.S.
PB (cm)	19,35	0,35	18,74	0,32	1,25	N.S.
PS (cm)	7,25	0,37	6,89	0,40	0,65	N.S.

PC:Perímetro craneal; PT:Perímetro torácico; PB:Perímetro braquial; PS:Pliegue subescapular.

de 6 años y 18 de 7) y 33 de la ED (15 de 6 años y 18 de 7).

Se realizaron tres pruebas físicas, supervisadas por la Facultad de Ciencias de la Educación de nuestra Universidad, consistentes en un lanzamiento de balón medicinal de 2 kilos, un salto de longitud a pies juntos y una carrera de 150 m para los niños de 6 años y 200 m para los de 7. Para evaluar el rendimiento global en las pruebas se elaboró una puntuación asignando 100 al mejor resultado en cada ejercicio para cada grupo de edad. La puntuación por prueba de cada niño se obtuvo hallando el valor proporcional respecto al mejor valor. El *score* final se calculó sumando los valores parciales del lanzamiento y el salto de longitud, y restándole el valor calculado para la carrera. A este resultado se le añadió el valor de 100 para evitar resultados negativos.

Se obtuvo una muestra de saliva, tanto en situación basal, como postesfuerzo, para la determinación de cortisol, melatonina e interleuquina-6. La recolección y almacenamiento de saliva se realizó con salivetes de Sarstedt (Cat.No. 51.1534) sin aditivos. Las muestras fueron recogidas sin estimulación, transportadas en bolsas isotérmicas y almacenadas posteriormente a -20°C. Después de descongelar y antes de usar, las muestras se centrifugaron para la eliminación de sólidos. Para evitar las diferencias debidas al ciclo circadiano de secreción del cortisol⁽⁷⁾, todas las muestras de saliva de los niños del estudio fueron recogidas por la mañana (entre las 9 y las 11 horas).

El cortisol y la melatonina se determinaron por radioinmunoensayo y los niveles de interleuquina-6 se cuantificaron por enzimoimmunoensayo.

Para el cortisol se utilizó el test Cortisol Spectria (Orion Diagnostica. Espoo, Finlandia), que aplica la *Orion Diagnostica's Coated Tube*[®]. La melatonina se determinó también mediante radioinmunoensayo específico (¹²⁵I-Melatonin-RIA direct Inmuno Biological Laboratories. Flughafenstrabe 52a. Hamburgo, Alemania). La interleuquina-6 fue determinada mediante la técnica de inmunoensayo enzimático con el kit Medgenix IL-6 Easi TM (Medgenix Diagnostics SA. Zoning Industriel, Fleurus. Bélgica).

Tabla II Resultado del estudio bioquímico basal y postesfuerzo en niños de 6 y 7 años del CP y ED y su comparación estadística

	Basal			Postesfuerzo		
	CP Media±ESM	ED Media±ESM	p	CP Media±ESM	ED Media±ESM	p
Cortisol (pg/ml)	3,94±0,55	3,42±0,32	N. S.	5,61±0,60	6,04±0,71	N. S.
Melatonina (pg/ml)	6,92±0,48	6,69±0,55	N. S.	7,40±0,47	8,04±0,54	N. S.
IL-6 (pg/ml)	1,02±0,13	1,03±0,15	N. S.	1,55±0,15	1,71±0,18	N. S.

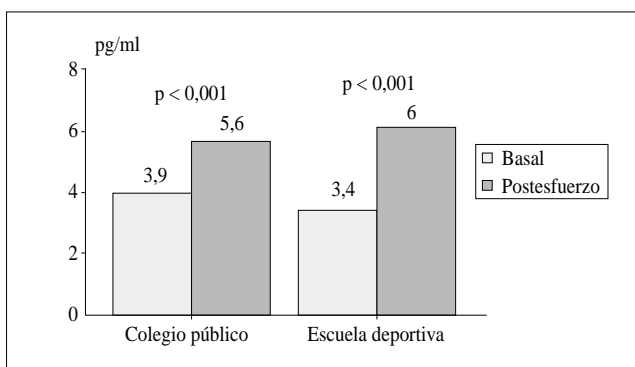


Figura 1. Comparación de los valores basales y postesfuerzo del cortisol en niños del CP y ED.

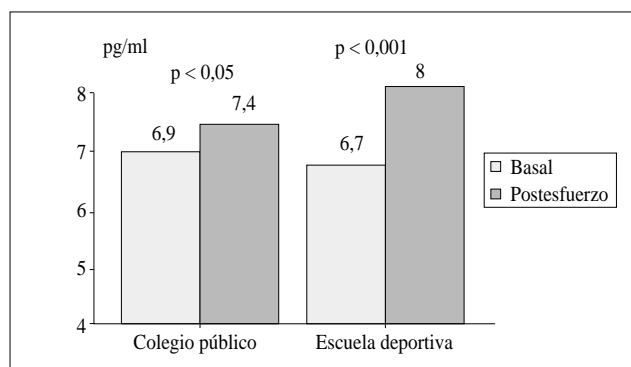


Figura 2. Comparación de los valores basales y postesfuerzo de la melatonina en niños del CP y ED.

El estudio estadístico se realizó aplicando el paquete estadístico R-Sigma^R. El nivel de significación admitido fue $p < 0,05$. El ajuste de las variables a la normal se comprobó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. La comparación de resultados se llevó a cabo mediante la aplicación del test “t” de Student para muestras independientes (en las comparaciones intergrupos) y apareadas (en las comparaciones intragrupo), y el test exacto de Fisher. Por último, se obtuvieron las matrices de correlación lineal entre variables cuantitativas, con el cálculo del coeficiente “r” de Pearson. Los resultados se expresaron como media \pm error estándar de la media.

El Comité Ético de Investigación Clínica de nuestro hospital aprobó el presente trabajo de investigación. De igual forma, se obtuvo el consentimiento informado de los padres de los niños.

Resultados

No existieron diferencias significativas en cuanto a peso, talla, PC, PT, PB y pliegue subescapular entre los niños del CP y de la ED (Tabla I), ni tomados en su conjunto ni desglosados por edad.

La comparación de los resultados en niños de 6 y 7 años no mostró diferencias significativas de peso, PC, PT ni PB; sin embargo, los niños de 7 años mostraron una mayor talla y un pliegue subescapular más reducido (talla: $121,07 \pm 0,95$ cm vs $127,67 \pm 0,70$ cm, $p < 0,001$; pliegue subescapular: $7,71 \pm 0,36$ cm vs $6,44 \pm 0,38$ cm, $p < 0,05$; para niños de 6 y 7 años res-

pectivamente).

No existieron diferencias significativas en la distribución de niños en función de la edad y el tipo de actividad realizada (test exacto de Fisher: $p = 0,25$).

Resultados de las pruebas físico-competitivas:

En la puntuación global se pudo comprobar cómo los niños de la ED tuvieron un rendimiento significativamente muy superior a los del CP ($89,90 \pm 6,25$ vs $69,11 \pm 4,87$; $p < 0,001$). Igualmente, la distribución de los niños en función de que los valores obtenidos en esta puntuación fueran superiores o inferiores al valor medio de su grupo de edad, fue la siguiente: 13 niños (32%) del CP y 24 (73%) de la ED, con $p < 0,001$ en el test exacto de Fisher.

Resultados de los parámetros bioquímicos analizados en saliva:

Los datos referentes a los parámetros bioquímicos estudiados en ambos grupos educativos (cortisol, melatonina e interleuquina-6), tanto en situación basal, como postesfuerzo, se describen en la tabla II. No existieron diferencias significativas en los parámetros medidos entre CP y ED, ni en situación basal ni tras la realización de la actividad física. Por el contrario, la comparación pre y postesfuerzo dentro de cada grupo educativo demostró cómo los tres parámetros analizados aumentaron significativamente en ambos colectivos (Figs. 1, 2 y 3).

Al analizar el incremento postesfuerzo sobre los niveles

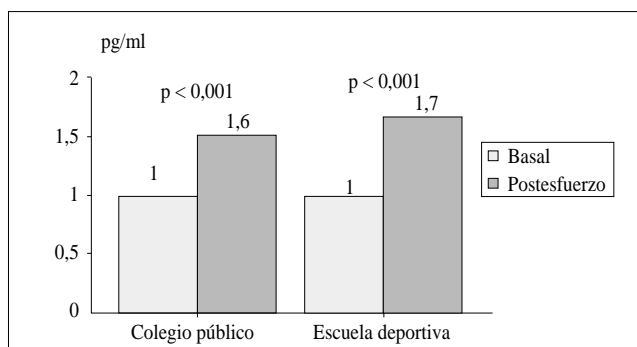


Figura 3. Comparación de los valores basal y postesfuerzo de la Interleuquina-6 en niños del C.P. y E.D.

Tabla III Comparación del incremento, sobre los valores basales, de las variables bioquímicas analizadas en saliva, en niños del CP y la ED

	CP	ED	t	p
Cortisol (pg/ml)	1,67±0,43	2,72±0,71	1,43	N.S.
Melatonina (pg/ml)	0,47±0,19	1,35±0,26	2,75	< 0,01
IL-6 (pg/ml)	0,53±0,09	0,68±0,10	1,04	N.S.

Tabla IV Niveles postesfuerzo de melatonina en niños de 6 y 7 años del CP y ED

	CP		ED		t	p
	Media	ESM	Media	ESM		
Niveles postesfuerzo. niños de 6 años.						
Melatonina (pg/ml)	8,01	0,76	7,77	0,93	0,20	N.S.
Niveles postesfuerzo. Niños de 7 años.						
Melatonina (pg/ml)	6,61	0,41	8,28	0,64	2,18	0,05

basales de cortisol, melatonina e interleuquina-6, se comprobó que las tasas de melatonina en saliva aumentaron más en el grupo de la ED con diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, aunque el incremento de cortisol y el de interleuquina-6 fueron también mayores en el grupo de la ED, no se pudieron demostrar diferencias significativas (Tabla III).

Al dividir los dos grupos educativos por edades los resultados fueron similares, salvo que en los niños de 7 años de la ED se detectaron niveles de melatonina postesfuerzo significativamente superiores a los de los niños de igual edad del CP (Tabla IV).

No existió correlación entre el rendimiento en las pruebas físicas y los resultados de las determinaciones bioquímicas. Tampoco existió correlación entre los incrementos sobre los niveles basales de los parámetros bioquímicos estudiados, excepción hecha de cortisol e IL-6, que mostraron una fuerte correlación positiva ($r:0,63$; $p < 0,001$) (Fig. 4).

Discusión

Existe controversia en cuanto a la iniciación temprana de los niños en el deporte competitivo⁽¹⁷⁻²⁵⁾, considerando algunos autores que puede tener efectos perjudiciales sobre el crecimiento y desarrollo infantil y sobre el sistema inmune^(2,3,15). No obstante, esto no parece suceder si se realiza de forma moderada y bajo control médico-deportivo⁽³⁾. El presente estudio se diseñó para valorar la influencia de la actividad físico-compe-

titiva moderada en niños de corta edad (6 y 7 años). Se eligieron 2 colectivos de niños sometidos a diferentes programas de educación físico-deportiva y, para evitar que las previsibles diferencias somáticas pudieran sesgar los resultados del estudio, se establecieron criterios de selección basados en las determinaciones antropométricas. Se utilizaron como índices de valoración de las condiciones físicas aquéllos que más influyen en el ejercicio en el niño⁽²⁶⁻²⁸⁾: peso, talla, PC, PT, PB y pliegue subescapular.

En consonancia con los datos bibliográficos^(17,29), y bajo las indicaciones y supervisión de la Facultad de Ciencias de la Educación de nuestra Universidad, se diseñó un programa de pruebas físico-competitivas. Su realización fue precedida de un período de puesta a punto o calentamiento, especialmente indicado en el niño, ya que facilita una mayor adaptación física y psicológica ante el ejercicio competitivo⁽³⁰⁾.

En **las pruebas físicas** los niños pertenecientes a la ED mostraron un mejor resultado global, con diferencias altamente significativas, lo que indicaría que su entrenamiento es eficaz en cuanto a la mejora del rendimiento físico. De hecho, mientras más del 70% de los niños de E.D. tuvieron resultados superiores a la media de su grupo, tan sólo el 32% de los niños de CP superaron ese valor ($p < 0,001$).

Para valorar la **respuesta neuroendocrina** al estrés inducido por el ejercicio físico en niños sanos, se estimó conveniente utilizar técnicas incruentas, como la determinación de cortisol, melatonina e interleuquina-6 en saliva^(7,31,32), ya que, al ser ésta

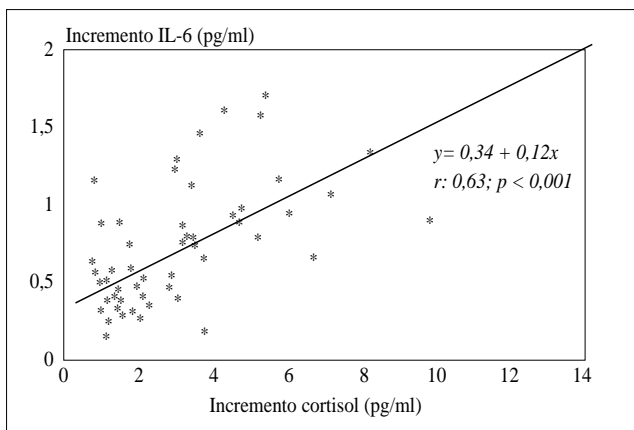


Figura 4. Recta de regresión del incremento sobre los niveles basales de IL-6, en función del incremento de los niveles de cortisol.

una de sus vías de eliminación, los incrementos o decrementos en la misma serían proporcionales a los plasmáticos.

El estudio de las determinaciones basales y postesfuerzo mostró un incremento significativo de los niveles de cortisol en saliva tras el ejercicio físico, tanto en los niños del CP como en los de la ED. Este aumento estaría en relación con la intensidad de la actividad física y constituiría la respuesta al estrés que supone el ejercicio^(6,7). La comparación de los valores postesfuerzo en ambos grupos educativos no mostró diferencias significativas. Sin embargo, el incremento aislado del cortisol tras el esfuerzo físico no parece tener efectos perjudiciales sobre el crecimiento o el resto de parámetros, que sí pueden verse influidos negativamente por la adaptación endocrina al condicionamiento físico sistemático⁽⁹⁾. Por ese motivo, es más interesante la comparación de los valores basales de cortisol, que tampoco mostró diferencias significativas entre los niños de CP y ED, lo que indica que el programa controlado de preparación física de los niños de la ED no parece haber influido negativamente en el funcionamiento del eje hipofisopararrenal, todo ello con las limitaciones que supone una determinación única.

Parecidos resultados mostraron los niveles de melatonina. La comparación intragrupo pre y postesfuerzo mostró un aumento significativo tras el estrés de los niveles en saliva de melatonina en ambos grupos educativos, coincidiendo con otros trabajos que ya indican que el ejercicio físico podría aumentar la liberación de melatonina⁽¹¹⁾. Por otra parte, en nuestro estudio no hemos encontrado correlación de los incrementos, sobre los niveles basales, de cortisol y melatonina, aunque existen datos publicados que indican que la melatonina podría proporcionar una señal rítmica, que generaría diferentes ritmos funcionales como el de la secreción adrenocortical⁽¹²⁾.

Clásicamente se ha relacionado la secreción de melatonina con el desarrollo puberal y el ciclo menstrual en la mujer, aunque con resultados contradictorios. Se ha descrito relación entre la melatonina y la secreción de gonadotropina en mujeres

deportistas en edad puberal⁽¹¹⁾. Parece que el entrenamiento físico continuo puede producir alteraciones en la secreción de esta hormona. En este sentido, pese a partir de niveles basales muy similares, los niños de la ED tuvieron valores postesfuerzo más elevados y, aunque este aumento no fue significativo, sí lo fue el incremento sobre los niveles basales. Aún más relevante es el hecho de que los niños de 7 años de la ED, sometidos a un periodo previo de entrenamiento más prolongado, tuvieron niveles postesfuerzo significativamente superiores a los de la misma edad pertenecientes al CP. Desconocemos la importancia que esta secreción aumentada de melatonina pueda tener en los varones.

En nuestro estudio, no encontramos diferencias significativas en los niveles de IL-6 en saliva entre los niños del CP y de la ED, ni en situación basal ni tras actividad física. Sin embargo, la comparación intragrupo demostró como los niveles de IL-6 aumentaron de forma muy significativa en ambos grupos educativos al comparar los niveles basales y los obtenidos tras el ejercicio. El aumento de IL-6 postesfuerzo podría formar parte de la mejora de la capacidad inmunitaria inducida por el ejercicio moderado, y la ausencia de diferencias entre los niños del CP y de la ED, tanto basalmente, como tras el ejercicio, podría indicar que el tipo de actividad física al que están sometidos los segundos no tendría efectos perjudiciales sobre la capacidad de respuesta inmune. De todas formas, la valoración aislada de la IL-6 tiene muchas limitaciones y son necesarios posteriores estudios para profundizar en este tema.

Con respecto a la relación de IL-6 con la secreción suprarrenal, encontramos una correlación lineal simple, positiva y altamente significativa, entre los incrementos de cortisol e IL-6 inducidos por el ejercicio. Existen trabajos que estudian la relación entre ambos sistemas^(13,14), aunque sus implicaciones en la práctica clínica y deportiva no han sido establecidas.

Por tanto, no encontramos datos que sugieran algún efecto adverso del incremento moderado en la actividad físico-competitiva en niños de 6 y 7 años (a excepción quizás del mayor incremento en la secreción de melatonina, ya que desconocemos su significado). Parece que el entrenamiento regular, suave o moderado a edades tempranas, no influye negativamente en el desarrollo del niño. Es posible que toda la patología que se ha descrito imbricada con el deporte infantil, motivo de críticas por parte de numerosos autores, esté en relación con los programas de alto rendimiento físico al que son sometidos los *pequeños atletas de elite*, y no con programas racionales que fomenten la práctica del deporte infantil de competición, que pueden y deben iniciarse a edades tempranas⁽⁹⁾. Teniendo en cuenta las repercusiones beneficiosas del ejercicio en la infancia, consideramos que un incremento moderado de la actividad física escolar podría ser positivo, siempre que se desarrolle bajo controles médico-deportivos adecuados.

Agradecimientos

A Dña. Carmen Muñoz de Agueda de la Cátedra de

Bioquímica que ha realizado la determinación de Interleuquina-6 y Melatonina.

Bibliografía

- 1 Boas SR, Joswiak ML, Nixon PA, Kurland G, OConnor MJ, Bufalino K, Orenstein DM, Whiteside TL. Effects of anaerobic exercise on the immune system in eight to seventeen years old trained and untrained boys. *J Pediatr* 1996; **129**:846-855.
- 2 Wolach B, Eliakim A, Gavrieli R, Kodesh E, Yarom Y, Schlesinger M, Falk B. Aspects of leukocyte function and the complement system following aerobic exercise in young female gymnasts. *Scand J Med Sci Sports* 1998; **8**:91-97.
- 3 Shepard RJ, Shek PN. Impact of physical activity and sport on the immune system. *Rev Environ Health* 1996; **11**:133-147.
- 4 Marín Fernández B, Marín Esteban A, Marín Esteban M. El ejercicio físico y el deporte durante el crecimiento. *Arch Med Dep* 1992; **34**:131-141.
- 5 Laaneots L, Karelson K, Smirnova T, Viru A. Hormonal responses to exercise in girls during sexual maturation. *J Physiol Pharmacol* 1998; **49**:121-133.
- 6 Viru A, Laaneots L, Karelson K, Smirnova T, Viru M. Exercise-induced hormone responses in girls at different stages of sexual maturation. *Eur J Appl Physiol* 1998; **77**:401-408.
- 7 Huguet G, Touitou Y, Reinberg A. Morning versus afternoon gymnastic time and diurnal and seasonal changes in psychophysiological variables of school children. *Chronobiol Int* 1997; **14**:371-384.
- 8 Stidham G, Bugnitz MC. Neuroendocrine response to stress. En: Rogers MC. *Textbook of Pediatric Intensive Care*. 3ª Ed. Baltimore. Williams & Wilkins 1996: 1505-1520.
- 9 Theintz G, Ladame F, Howald H, Weiss U, Torresani T, Sizonenko PC. L'enfant, la croissance et le sport de haut niveau. *Rev Sportmed Sporttraum* 1994; **3**:7-15.
- 10 Linder BL, Esteban NV, Yergey AL, Winterer JC, Loriaux DL, Cassorla F. Cortisol production rate in childhood and adolescence. *J Pediatr* 1990; **117**:892-896.
- 11 Díaz B, García R, Colmenero MD. Hormonas melatonina y gonadotropinas en jóvenes deportistas en edad puberal. *Rev Esp Fis* 1993; **49**:17-22.
- 12 Wurtman RJ. Órgano pineal. En: Abraham M, Rudolph MD. *Pediatría*. San Francisco. Ed. Labor 1994: 1633-1634.
- 13 Kishimoto T. The biology of Interleukin-6. *Blood* 1989; **74**:1-10.
- 14 Hirano T. Interleukin-6: possible implications in human diseases. *Res Clin Lab* 1989; **19**:1-10.
- 15 Eliakim A, Wolach B, Kodesh E, Gavrieli R, Radnay J, Ben Tovim T, Yarom Y, Falk B. Cellular and humoral immune response to exercise among gymnasts and untrained girls. *Int J Sports Med* 1997; **18**:208-212.
- 16 Hernández M, Castellet J, García M y cols. *Curvas y tablas de crecimiento*. Madrid. Garsi. 1988.
- 17 Klimt F. Algunos aspectos fisiológicos del deporte en niños. *An Nest* 1986; **44**/1:10-21.
- 18 Maron BJ, Shirani J, Poliac LC, Mathenge R, Roberts WC, Mueller FO. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA* 1996; **276**:199-204.
- 19 Telama R, Yang X, Laakso L, Viikari J. Physical activity in childhood and adolescence as predictor of physical activity in young adulthood. *Am J Prev Med* 1997; **13**:317-323.
- 20 Corrado D, Basso C, Schiavon M, Thiene G. Screening for hypertrophic cardiomyopathy in young athletes. *N Engl J Med* 1998; **339**:364-369.
- 21 Rost R. Sports medicine aspects in children and adolescents. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 1998; **92**:85-91.
- 22 Emery HM. Considerations in child and adolescent athletes. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; **22**:499-513.
- 23 Sánchez M, Aranguren A, Cabello P, Huertas C. Estudio longitudinal de la práctica de ejercicio físico en niños. Influencia de la edad, el género y el nivel socioeconómico. *An Esp Pediatr* 1998; **48**:25-27.
- 24 Sleaf M, Warburton P. Physical activity levels of 5-11 year-old children in England: cumulative evidence from three direct observation studies. *Int J Sports Med* 1996; **17**:248-253.
- 25 Titze S, Mari B. Individually adapted counseling about physical activity in medical practice. *Orthopade* 1997; **26**:935-941.
- 26 Malina RM, Meleski BW, Shoup RF. Características antropométricas, composición corporal y madurez de los deportistas de edad escolar seleccionados. *Clin Ped Nort* 1982; **8**:1283-1301.
- 27 Inbar O, Bar-Or O. Anaerobic characteristics in male children and adolescents. *Med Sci Sports Exerc* 1986; **18**:264-269.
- 28 Roque D, França N, Mahecha S, Rodríguez VK. Modelo biológico para diagnóstico de salud y prescripción de actividad física. *Arch Med Dept* 1993; **37**:35-48.
- 29 Pancorbo A, Blanco J. Consideraciones sobre el entrenamiento deportivo en la niñez y adolescencia. *Arch Med Dept* 1990; **27**:309-314.
- 30 Patricia A. Exercise-induced changes in populations of peripheral blood mononuclear cells. *Med Sci Sports Exerc* 1989; **20**:3.
- 31 Laudat M, Cerdas S, Fournier C, Guiban D, Guillaume B, Luton J. Salivary cortisol measurement: a practical approach to assess pituitary-adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; **66**:343-348.