

Determinación de valores de referencia de cortisol salival en lactantes sanos de 0 a 12 meses

>>> El dosaje de cortisol salival se utiliza, en la actualidad, para el diagnóstico de desórdenes psicológicos, psiquiátricos, enfermedades endocrinológicas, trastornos del crecimiento, en trastornos funcionales gastrointestinales (TFGI), entre otros. Se cree que los RN internados en unidad de cuidados intensivos experimentan sensaciones compatibles con dolor, lo que generó un nuevo cuestionamiento sobre la utilidad del cortisol salival por ser un excelente marcador de estrés. Es indispensable que cada laboratorio cuente con su valor de referencia. A continuación, el primer trabajo sobre valores de referencia de este metabolito en Argentina.

>>> AUTORES

Dra. Anouk L. Fastman (a), Bqca. Valeria Schmoll (b) y Dr. Christian Boggio Marzet (a)

a. Grupo de Trabajo de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica.

b. Laboratorio de Endocrinología. Hospital de Agudos Dr. I. Pirovano, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

>>> CORRESPONDENCIA:

Dra. Anouk L. Fastman
Correo: anoukfastman@gmail.com

Financiamiento: Se contó con una beca de investigación de la Sociedad Argentina de Pediatría 2017 para la Dra. Anouk Fastman.

>>> RESUMEN

Introducción: El cortisol salival es una herramienta útil como biomarcador de estrés en pediatría, ya que la obtención de muestras no es invasiva. Hay escasa información sobre su uso en niños, y no se reportaron valores de referencia en lactantes sanos en la Argentina. Es importante establecerlos en cada centro como base para realizar estudios posteriores en lactantes, en quienes parece ser la herramienta objetiva más relevante en la actualidad para evaluar estrés. **Objetivo.** Determinar los valores de referencia de cortisol salival en lactantes sanos de 0 a 12 meses de edad.

Métodos. Estudio descriptivo, de corte transversal, que evaluó cortisol salival matutino de niños sanos de ambos sexos de 0 a 12 meses que

concurrieron a control de salud en el Hospital Pirovano entre marzo de 2017 y marzo de 2018. Se tomaron muestras de saliva de 8 a 9 am. en ayunas y se procesaron con electroquimioluminiscencia. Los resultados se informaron como media y desvío estándar.

Resultados. Se incluyeron 140 niños, y se obtuvieron 96 muestras. La media de cortisol salival matutino fue 5,46 nmol/l (intervalo de confianza del 95 %: 4,66-6,38), desvío estándar 2,15. No se observó correlación con la variable edad, por lo cual el intervalo de referencia no requirió el fraccionamiento por grupo etario. No se observaron diferencias significativas respecto a sexo, edad gestacional, peso al nacer, tipo de parto o tipo de alimentación.

Conclusión. Se informó el intervalo de referencia de cortisol salival matutino en lactantes sanos de 0 a 12 meses.

Palabras clave: valores de referencia, cortisol salival, lactantes.

>>> INTRODUCCIÓN

El nivel de cortisol se considera indicador biológico de estrés, ya que mide la actividad del eje hipotálamo- hipofisoadrenal (HHA), que es uno de sus principales sistemas de respuesta de la biología humana. Hasta que se comenzó a dosar cortisol, el estrés era evaluado, en los niños, a través de la observación subjetiva de los patrones de comportamiento y los signos vitales y vasomotores (1). El cortisol se ha estudiado históricamente en su fracción sanguínea (2-4), y la venopuntura ha resultado, en sí misma, capaz de elevar los valores de modo falso(5). Por lo tanto, surgió la medición del cortisol en saliva como una herramienta confiable, útil y no invasiva, particularidad muy importante en pediatría y para estudios a gran escala (3, 5, 6)

GEMATEC
equipamiento para medicina



Int. Avalos 3651 | (1605) | Munro
Buenos Aires, Rep. Argentina
Tel./Fax: (54 11) 4512 5666

ventas@gematec.com.ar
www.gematec.com.ar
@Gematecarg

El dosaje de cortisol salival se utiliza, en la actualidad, para el diagnóstico de desórdenes psicológicos y psiquiátricos, enfermedades endocrinológicas, trastornos del crecimiento, entre otros(4,6,7). Además, se ha utilizado ampliamente para el estudio de la patología funcional digestiva (definida por los criterios de Roma IV)(8) y como medida de impacto de distintas alternativas terapéuticas(9) analgesia placebo en el dolor abdominal funcional y orgánico (10), probióticos en trastornos funcionales gastrointestinales (TFGI)(11), masajes para los síntomas de reflujo gastroesofágico en la infancia(12), entre otras.

Llama la atención la poca información disponible sobre el uso del cortisol salival en los niños, sus valores de referencia y sus posibles aplicaciones. Varios estudios documentan cortisol salival en grandes poblaciones de individuos sanos; la mayoría, en preadolescentes y adultos. Pocos determinan los niveles normales de cortisol en la saliva de lactantes sanos (13-18) y sus resultados no son comparables por distintos motivos. Por el momento, existe solo un reporte de valores de normalidad de cortisol salival en la Argentina y es en neonatos en una terapia intensiva (19) No parecen existir reportes de valores de referencia en lactantes sanos de hasta 12 meses, y es importante establecerlos en cada centro, ya que la sensibilidad y la especificidad de los ensayos, determinada por reactividad cruzada de los anticuerpos con diferentes metabolitos esteroides, difieren ampliamente (15). Por ende, más allá de que las condiciones preanalíticas deben ser estrictamente respetadas, es fundamental que cada laboratorio establezca su *performance* analítica y sus propios rangos de referencia(7).

El establecimiento de valores de referencia propios de nuestro país es la base sobre la cual pueden realizarse estudios posteriores con el dosaje de cortisol salival pre- y posintervención, sobre todo en lactantes, en quienes parece ser la herramienta objetiva más importante en la actualidad para evaluar el estrés. Por lo tanto, el presente estudio se propone determinar los valores de cortisol salival normales en lactantes sanos de 0 a 12 meses de edad.

>>> MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño

Estudio descriptivo, de corte transversal.

Población

Criterios de inclusión

Se incluyeron niños de ambos sexos de 0 a 12 meses que concurren a control de salud en el Consultorio de Niño Sano del Hospital General de Agudos Dr. Ignacio Pirovano (muestreo no probabilístico por conveniencia) entre marzo de 2017 y marzo de 2018.

Criterios de exclusión

- Administración exógena de corticoides sistémicos durante el embarazo y/o posnatal.
- Enfermedades endocrinológicas.
- Desnutrición.
- Síndrome febril en la últimas 48 h.
- Retraso neuromadurativo.
- Uso de drogas ilícitas durante el embarazo.
- Malformaciones congénitas. Nacidos pretérmino y/o con bajo peso para la edad gestacional.
- No firmar el consentimiento informado.

Definición operacional de variables

Variables independientes:

Categorías: sexo, tipo de parto, tipo de alimentación.

Numéricas continuas: edad, peso al nacer.

Numérica discreta: edad gestacional.

Variable dependiente:

Valor de cortisol salival a las 8 a. m. (variable numérica continua). Medida por electroquimioluminiscencia.

De todos aquellos lactantes que cumplieron los criterios de inclusión, se tomó una muestra de saliva en el horario de 8 a 9 a. m., sin uso de estimulantes de la salivación y con ayuno de 30 minutos.



Analizador Multiparamétrico

Totalmente Automatizado

- Dispositivo individual de un solo uso que contiene todos los reactivos necesarios para realizar el ensayo.
- Capacidad multiparamétrica: Procesa hasta 30 diferentes pruebas por corrida.
- La velocidad permite obtener resultados simultáneos de diferentes paneles.
- El primer resultado se obtiene antes de 90 minutos.
- Volumen de muestra:
 - La muestra se dispensa manualmente. ELISA:
 - Mínimo de muestra 60 uL.
 - Fijación de complemento:
 - Mínimo de muestra 120 uL.



Chorustrio

Enfermedades Infecciosas

ADENOVIRUS IgA
ADENOVIRUS IgG
BORDETELLA PERTUSSIS IgA
BORRELIA IgG
BORRELIA IgM
CHIKUNGUNYA IgG
CHIKUNGUNYA IgM
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgA
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgG
CHLAMYDOPHILA PNEUMONIAE IgM
CLOSTRIDIUM DIFFICILE A/B TOXINS
CLOSTRIDIUM DIFFICILE GDH
CYTOMEGALOVIRUS IgG
CYTOMEGALOVIRUS IgG AVIDITY
CYTOMEGALOVIRUS IgM
DENGUE IgG
DENGUE IgM
DIPHTERIA IgG
ECHINOCOCCUS IgG
EPSTEIN-BARR EARLY ANTIGEN IgG
EPSTEIN-BARR EARLY ANTIGEN IgM
EPSTEIN-BARR EBNA IgG
EPSTEIN-BARR VCA IgG
EPSTEIN-BARR VCA IgM II
HELICOBACTER PYLORI IgA

HELICOBACTER PYLORI IgG
HSV1 SCREEN
HSV2 SCREEN
HERPES SIMPLEX 1 IgG Recombinant
HERPES SIMPLEX 1+2 IgM
HERPES SIMPLEX 2 IgG Recombinant
INFLUENZA A IgA
INFLUENZA A IgG
INFLUENZA B IgA
INFLUENZA B IgG
LEGIONELLA PNEUMOPHILA
LEGIONELLA PNEUMOPHILA 1 IgG
LEGIONELLA PNEUMOPHILA 1-6 IgG
LEGIONELLA PNEUMOPHILA IgM
LEGIONELLA URINARY ANTIGEN
MEASLES IgG
MEASLES IgM
MUMPS IgG
MUMPS IgM
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgA
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgG
MYCOPLASMA PNEUMONIAE IgM
Parvovirus B19 IgG
Parvovirus B19 IgM
POLIOVIRUS IgG

RESPIRATORY SYNCYTIAL IgA
RESPIRATORY SYNCYTIAL IgG
RUBELLA IgG AVIDITY
RUBELLA IgG
RUBELLA IgM
SYPHILIS SCREEN RECOMBINANT
TETANUS IgG
TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS
TICK-BORNE ENCEPHALITIS VIRUS IgM
TIROGLOBULIN HIGH SENSITIVITY
TOSCANA VIRUS IgG
TOSCANA VIRUS IgM
TOXOCARA IgG
TOXOPLASMA IgA
TOXOPLASMA IgG AVIDITY
TOXOPLASMA IgG
TOXOPLASMA IgM
TRACHOMATIS IgA
TRACHOMATIS IgG
TREPONEMA IgG
TREPONEMA IgM
VARICELLA IgG
VARICELLA IgM
25 OH VITAMIN D TOTAL

Autoinmunidad

ANA-8
ANA-SCREEN
ENA-6 S
SM
SS-A
SS-B
Scl-70
Cenp-B
Jo-1
ds-DNA-G
ds-DNA-M
snRNP-C
U1-70 RNP
anti-CCP
RF-G
RF-M
CALPROTECTIN
CALPROTECTIN K
CARDIOLIPIN-G
CARDIOLIPIN-M
BETA 2-GLYCOPROTEIN-G
BETA 2-GLYCOPROTEIN-M
DEAMIDATED GLIADIN-A
DEAMIDATED GLIADIN-G
GLIADIN-A

GLIADIN-G
tTG-A
tTG-G
ASCA-A
ASCA-G
GBM
MPO
PR3
TG
a-TG
a-TPO
AMA-M2
LKM-1
INSULIN
INTRINSIC FACTOR
FSH
LH
PRL
TSH
ft4
ft3
TOTAL IgE

Fijación del Complemento

BORRELIA IgG
BRUCELLA
COXACKIE VIRUS A MIX
COXACKIE VIRUS B MIX
ECHO VIRUS N MIX
ECHO VIRUS P MIX
LEPTOSPIRA MIX
LISTERIA MONOCYTOGENES
PARAINFLUENZA MIX
Q FEVER



BIODIAGNOSTICO

Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "I" | C1107APB | CABA | Argentina | Tel./Fax: +5411 4300-9090
info@biodiagnostico.com.ar | www.biodiagnostico.com.ar

Luego de realizar pruebas pilotos con diversos métodos para obtener muestras de saliva, el que resultó más sencillo, higiénico, indoloro y confiable fue el reportado por E. Morelius et al. (20) que consistió en dos torundas de algodón (hisopos) unidos, que se pasaban por la boca del lactante durante un minuto, con la inspección previa minuciosa de eventuales restos de leche o erosiones. Las muestras fueron enviadas inmediatamente al Laboratorio, donde fueron centrifugadas y congeladas a -20°C hasta su procesamiento, mediante electroquimio-luminiscencia, equipo Roche Cobas e601. Coeficiente de variación interensayo del 6 %.

Análisis estadístico

Cálculo de tamaño muestral: Asumiendo errores α 0,05 y β 0,8, para estimar la media aritmética de cortisol salival en los niños de 0 a 12 meses y teniendo en cuenta la ecuación $4Z^2S^2/W^2$, en la que $Z_{\alpha} = 1,96$ (intervalo de confianza (IC del 95 %), S (desvío estándar) = 7 nmol/l, W (precisión estimada) = 3, el tamaño muestral mínimo fue 84 individuos(21). Se le sumó un 10 % por aquellas muestras de volumen insuficiente.

Aplicando la prueba de Shapiro-Wilk, se observó que los resultados de cortisol salival no seguían una distribución normal, por lo que se transformó la variable en forma logarítmica, como fue reportado en múltiples trabajos (2, 13,16), y se logró la distribución normal (Figura 1). No se observaron outliers.

Se utilizó el software *Analyse-it* para el procesamiento de datos. Los resultados se informaron como mediana, IC y percentilos 5 y 95. El resultado de cortisol salival matutino y su relación con las variables dicotómicas sexo y tipo de parto se analizaron mediante el test de t ; para peso al nacer y distribución por edad, el test de correlación y , para tipo de alimentación, un análisis de la varianza (*analysis of variance*; ANOVA, por sus siglas en inglés) de un factor con tres niveles (lactancia materna exclusiva, fórmula maternizada y mixta).

Aspectos éticos

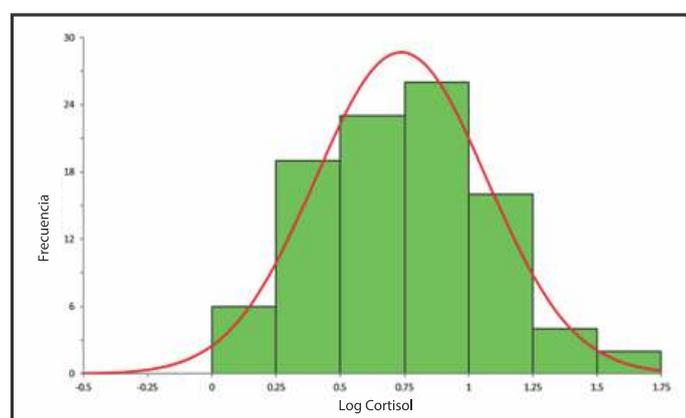
Estudio aprobado por el Comité de Docencia e Investigación (acta n° 15, 3/11/16) y por el Comité de Ética en Investigación (acta n° 119, 15/12/16) del Hospital General de Agudos Dr. I. Pirovano. Disposición DI-2016-978-HGAIP. Se adhirió a la convención de Ginebra y a las modificaciones de Helsinki de 2008. Quienes trabajaron se comprometieron a cumplir con la Ley Nacional 25326 de Protección de Datos Personales (*Habeas Data*). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito para la participación en el estudio.

>>> RESULTADOS

Análisis poblacional

Un total de 183 niños de 0 a 12 meses concurren al Consultorio de Niño Sano entre marzo de 2017 y marzo de 2018. De ellos, 14 fueron excluidos por uso de corticoides; 6, por desnutrición; 6, por síndrome febril reciente; 1, por uso de drogas ilícitas durante el embarazo; 9, por ser pretérmino y/o tener bajo peso para la edad gestacional, y 7 se negaron a prestar el consentimiento informado.

>> **Figura 1.** Distribución normal de los valores de cortisol salival. Histograma de frecuencia para $\log[\text{CS}]$ nmol/l



De un total de 140 lactantes sanos de 0 a 12 meses incluidos en el estudio, se consiguió la determinación del cortisol salival matutino de 96 niños. De los 44 casos restantes, 8 muestras resultaron por debajo del límite de detección del método de procesamiento y 36 resultaron muestras insuficientes. De ellos, 17 (casi el 50 %) eran menores de 2 meses, en quienes se conocía que la toma de muestra de saliva era más

difícil. De hecho, no pudo obtenerse resultado en ningún niño menor de 26 días de vida. El rendimiento de la toma de muestra, probablemente, habría aumentado si se hubiera usado ácido cítrico como estimulante de la secreción de saliva, tal como se encuentra reportado en la literatura. Pero, debido a que no está demostrada la no interferencia en las determinaciones e incluso el inserto de Roche, el fabricante de la electroquimioluminiscencia, informa que no deben usarse muestras que contengan ácido cítrico, se ha decidido no utilizarlo en pos de mayor confiabilidad de los resultados, aun sabiendo que iba a perjudicar el rendimiento.

>> Tabla 1. Características demográficas

Características de la población	
Total (n)	96
Sexo	
Masculino, n (%)	57 (59)
Femenino, n (%)	39 (41)
Edad (meses), mediana; media (min.-máx.)	6,07; 6,17 (0,9-12,07)
Peso al nacer (g), mediana; media (min.-máx.)	3540; 3439 (2500-4000)
Edad gestacional (sem.), mediana; media (min.-máx.)	39; 39,22 (37-41)
Tipo de alimentación	
Lactancia materna exclusiva, n (%)	43 (44,8)
Leche de fórmula, n (%)	27 (28,1)
Alimentación mixta, n (%)	26 (27,1)
Tipo de parto	
Vaginal, n (%)	55 (57,3)
Cesárea, n (%)	41 (42,7)

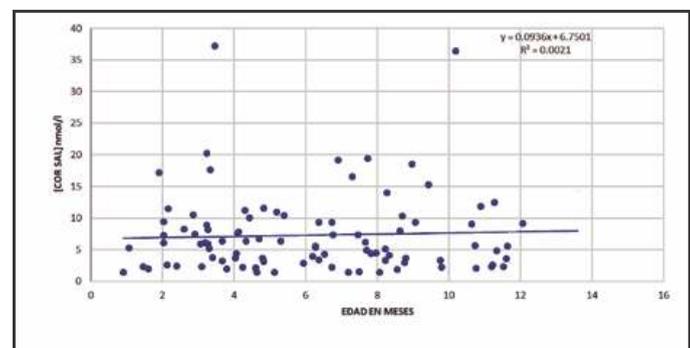
En la *Tabla 1*, se muestran los datos de la población estudiada. La muestra se encuentra homogéneamente distribuida en relación con edad, sexo, edad gestacional y tipo de parto.

Dosaje de cortisol salival matutino

La media de cortisol salival matutino fue 5,46 nmol/l (IC 95 %: 4,66-6,38), desvío estándar (DE) 2,15.

Con respecto a los valores obtenidos de cortisol salival en relación con la edad de los pacientes incluidos en el estudio, se observa una distribución homogénea de los datos (*Figura 2*), con una línea de tendencia $y = 0,0936x + 6,7501$, $R^2 = 0,0021$, sin correlación entre variables. Por ende, la variable cortisol salival no requiere fraccionamiento por grupo etario y se informa el intervalo de referencia para el grupo de niños de entre 0 y 12 meses.

>> Figura 2. Cortisol salival y edad



DIAGNOS MED S.R.L. 

KIT ELISA PARA LA DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE LA CALPROTECTINA FECAL

Información Técnica del kit

Fabricante: Diasource Diagnostics
 Metodología: Elisa
 Catalogo: KAPEPKT849
 Presentación: 96 determinaciones
 Tipo de Muestra: Fecal

Este kit cuenta con la posibilidad de solicitar a parte los tubos recolectores de muestra.

Este producto se encuentra registrado ante ANMAT, realizamos pedidos mensuales, consultar por cierres.

Para mayor información comunicarse a:
 (011)4552-2929

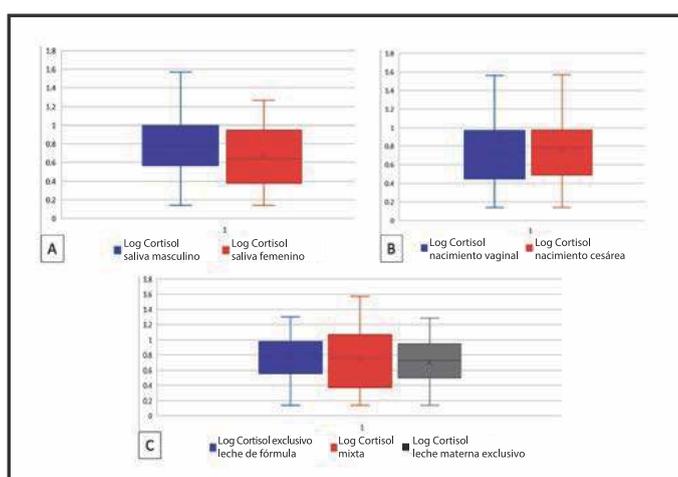
diagnosmed@diagnosmed.com
 promocion2@diagnosmed.com

www.diasource-diagnostics.com



En relación con las variables estudiadas, no se observan diferencias significativas con respecto a sexos ($p = 0,16$), tipo de parto ($p = 0,63$), tipo de alimentación: lactancia materna exclusiva, leche de fórmula y alimentación mixta ($p = 0,65$) (Figura 3) ni peso al nacer (línea de tendencia $y = -0,0017x + 13,122$; $R^2 = 0,0196$) (Figura 4).

>> Figura 3. Cortisol salival en relación con género, vía de parto y tipo de alimentación.



>>> DISCUSIÓN

En el pasado, se creía que los niños pequeños no experimentaban dolor, y era excepcional el uso de analgesia durante los procedimientos en las terapias intensivas neonatales. Hacia 1980, comenzó a aceptarse la idea de que sufrían experiencias compatibles con dolor, lo que abrió un nuevo campo de investigación al intentar cuantificarlo (1) Se generalizó el uso de escalas que incluían parámetros fisiológicos y respuestas comportamentales, pero implicaban como dificultad la variabilidad entre observadores. Por ello, no se ha adoptado una herramienta universal para evaluar el dolor en los lactantes y persiste como un desafío a nivel mundial. Siendo el cortisol una medida objetiva para evaluar el estrés (2-4), comenzó a abordarse su estudio a través del dosaje de cortisol sanguíneo.

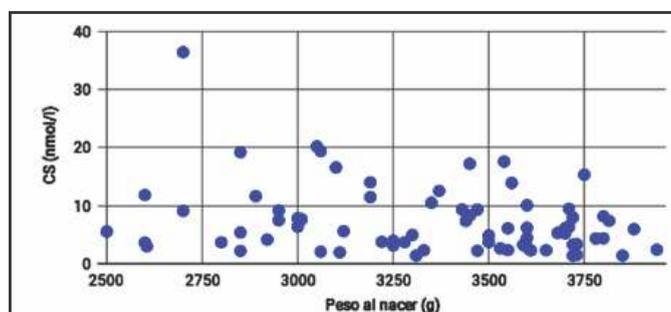
Su desventaja es que puede conducir a niveles falsamente elevados, debido a que la venopuntura en sí misma puede activar el eje HHA, además de ser un estudio costoso y laborioso (5), invasivo y, por ende, no útil para investiga-

ciones en pediatría.

El cortisol también se detecta en saliva, y representa un marcador de respuesta aguda al estrés. Las ventajas son múltiples: la obtención de muestras es simple y no invasiva, por lo cual es útil para investigaciones en pediatría,(3) sobre todo, en lactantes por la imposibilidad de conocer lo que experimentan (6); es útil para mediciones repetidas en cortos intervalos; puede hacerse en grandes poblaciones (estudios de campo) y es factible de realizar en el ambiente natural de los sujetos (muestra tomada por familiares)(5). Su utilidad también radica en que no está afectado por unión a proteínas ni por flujo de saliva y representa la fracción biológicamente activa, por lo cual resulta más útil como marcador de función adrenocortical que el sérico (3).

El cortisol salival ha sido relacionado en múltiples estudios con el diagnóstico de trastornos psiquiátricos (6), síndrome de Cushing, insuficiencia adrenal y otras enfermedades (4,7). Varios estudios han demostrado que los niños con afecciones psicológicas, obesidad y carencias afectivas generan mayores niveles de cortisol salival, y se ha postulado que los niveles elevados repercutirían en su crecimiento.

>> Figura 4. Cortisol salival en relación con peso al nacer



CS: cortisol salival.

Además, pueden producir hipertensión arterial, depresión inmunológica, demora en la cicatrización de heridas, reducción del efecto de anestésicos, etc.

Sin embargo, quizás, la mayor utilidad sea su uso en patologías en la que sea difícil la objetivación de la sintomatología, como los



LA ELECCIÓN DE HOY QUE LO ACOMPAÑARÁ EN EL FUTURO

La más amplia gama de Analizadores de Electrolitos

Nuestros equipos, con diseño y producción en Argentina, son comercializados en todo el mundo.

- Fácil de operar
- Libre de mantenimiento
- Bajo costo por determinación
- Se adapta a las necesidades de su laboratorio

Na+

K+

Cl-

Ca⁺⁺

Li+



Industria Argentina
www.diestroweb.com
info@diestroweb.com

Comuníquese
con nosotros:
+ 54 11 4709 7707

Diestro
MEDICAL DEVICE TECHNOLOGY

trastornos funcionales gastrointestinales (TFGI). A todas las edades representan uno de los motivos de consulta más frecuentes.

De acuerdo con los criterios de Roma IV, los TFGI del lactante y del niño pequeño incluyen una combinación variable de síntomas frecuentemente dependientes de la edad, crónicos o recurrentes, que no se explican por anomalías estructurales o bioquímicas. La expresión clínica varía con la edad y la etapa de desarrollo fisiológico, autonómico, afectivo e intelectual del niño. Cuando el niño adquiere las habilidades verbales necesarias para informar el dolor, es más probable diagnosticar un TFGI predominante.(8)

El llanto excesivo es uno de los problemas más estresantes del primer trimestre de la vida. No existe evidencia científica que demuestre que el llamado “cólico del lactante” tenga relación con una patología orgánica y no existe ningún tratamiento validado. Sería de gran utilidad observar si alguna de las medidas comúnmente implementadas o incluso alguna medicación es capaz de reducir el estrés de los lactantes y de mejorar la calidad de vida de manera drástica. Otros TFGI en neonatos y niños pequeños son regurgitación del lactante, síndrome de vómitos cíclicos, de rumiación, diarrea funcional, disquicia del lactante y estreñimiento funcional. Todos ellos ocasionan deterioro en la calidad de vida, dificultades en la vida socioadaptativa, ansiedad en los padres y problemas en la relación médico-paciente, debido a las dificultades diagnósticas y terapéuticas que implican(8).

El intervalo de referencia de cortisol salival de lactantes sanos permitirá contar con una herramienta muy útil para la evaluación de niños con posibles TFGI. Previamente, se ha resaltado la importancia de contar con valores de referencia propios de cada centro, correspondientes a la técnica de procesamiento y a la forma de recolección de muestras que se utilice. Si bien la mayoría de los trabajos presentan resultados similares, existen diversas publicaciones con resultados muy disímiles. Los detalles de estas investigaciones se encuentran en el Anexo

En relación con la diferencia por sexos,

los resultados se encuentran en concordancia con la bibliografía mundial (14, 16,17), por lo cual se unifica el rango de referencia a niños y niñas.

En cuanto al tipo de alimentación, hay pocos estudios que evalúen el cortisol salival matutino en relación con esta variable. Existe un trabajo publicado por Yang Cao et al., en 2009(24), que postula que los niños alimentados con lactancia materna exclusiva tienen un valor de cortisol salival matutino un 40 % mayor que aquellos alimentados con fórmula maternizada. Sin embargo, los estudios no son comparables entre sí. A pesar de que su tamaño muestral es mayor y realizan la toma de muestras seriadas en los niños para comparar cortisol salival a lo largo del tiempo, no informan el modo de recolección de muestras ni el horario de toma, y son procesadas con distinto método (*immunoaffinity column array*). Además, no consideran a los niños que reciben alimentación mixta, que, en el presente trabajo, representan un 30 % del total. Hacen falta más estudios para esclarecer el tema.

En relación con el tipo de parto, N. M. Miller et al., en 2005, (25) al igual que A. Chis et al., en 2017(26), informaron que los bebés nacidos por cesárea habrían tenido menores niveles que los nacidos por vía vaginal. Sin embargo, los resultados no son comparables con el presente estudio por diversos motivos. Ambos estudios utilizaron distinto método de recolección de las muestras (Salivette y SalivaBio infant's Swab de Salimetrics, respectivamente) y diferente método de procesamiento (radioinmunoensayo y enzimoimmunoensayo) que el presente trabajo. Además, la toma de muestra en dichos estudios fue inmediatamente después del nacimiento y durante el período neonatal, y el presente trabajo se centró en lactantes de hasta 12 meses. Es probable que el efecto del tipo de parto no tenga la misma influencia en el valor del cortisol salival a medida que pasa el tiempo. Habría que diseñar estudios prospectivos que evaluaran a los niños desde el nacimiento hasta, por lo menos, el año de vida para elucidar esta cuestión.

Los resultados se encuentran en concordancia con aquellos informados a nivel mundial y pueden ser utilizados para el diagnóstico y el

monitoreo del tratamiento de distintas patologías y, sobre todo, para ampliar el campo de la investigación y evaluar el impacto en el estrés de los lactantes de distintos estudios diagnósticos y medidas terapéuticas.

>>> ANEXO. Investigaciones sobre valores de cortisol salival

Autor	Año y origen	N	Rango etario	Resultado	Toma de muestra	Procesamiento
Kiess ¹⁸	1995 Alemania	10	0-12 m.	13,7 nmol/l (1,4-81,3)	Succión con pipeta	Radioinmunoensayo y DELFIA
Groschl ¹⁶	2003 Alemania	13 17	0-1 m. 1-12 m.	34,5 nmol/l, DE 8,5 24,3 nmol/l, DE 12,	Chupete modificado	Radioinmunoensayo
Silva ¹³	2007 Brasil	91	45 d.-36 m.	557,86 nmol/l (rango 76,88-1620,06 nmol/l) 19,9 ± 23,6 nmol/l (media ± DE)	Aspiración de saliva	Radioinmunoensayo
Stenius ²²	2008 Suecia	49	6 m.	-8,66 mcg/dl (239 nmol/l) (mediana) (LME) -6,20 mcg/dl (171 nmol/l) (LF)	Rollos de algodón trenzado	Radioinmunoensayo
Cao ²³	2009 EE. UU.	120 LME 239 LF	0-12 m.	1 m.: 5,1 nmol/l (Q1-Q3 2,8-8,2)	No especificada	Immunoaffinity column array
Ivars ¹⁴	2015 Suecia	130 niños (8800 muestras)	1-12 m	12 m.: 10,9 nmol/l (Q1-Q3 5,9-14,4)	No informada	Radioinmunoensayo
Miller ²⁴	2016 Multicéntrico	18698 15 estudios. No informan cantidad de niños.	Promedio: 48,3 años (rango: 0,5-98,5 años)	Menores de 5 años: -mediana de niñas: 4,7 nmol/l (Pc 5: 1,3 -Pc 95: 16,7) -mediana de niños: 4,8 nmol/l (Pc 5: 1,4 -Pc 95: 17,2)	No informada	No informada

m.: meses; d.: días; Pc: percentilo; DE: desvío estándar; DELFIA: fluorescencia de tiempo retardado. LME: lactancia materna exclusiva; LF: leche de fórmula.

>>> CONCLUSIÓN

Este es el primer trabajo que establece los intervalos de referencia para cortisol salival matutino de lactantes sanos de 0 a 12 meses en un hospital general de agudos de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. No se observan diferencias significativas respecto a sexo, edad gestacional, peso al nacer, tipo de parto o tipo de alimentación.

>>> REFERENCIAS

- Herrington C, Olomu I, Geller S. Salivary Cortisol As indicators of Pain in Preterm Infants. *Clin Nurs Res*. 2004; 13(1):53-68.
- Kobayashi H, Miyazaki Y. Distribution characteristics of salivary cortisol measurements in a healthy young male population. *J Physiol Anthropol*. 2015; 34:30.
- Hellhammer D, Wüst S, Kudielka B. Salivary cortisol as a biomarker in stress research. *Psychoneuroendocrinology*. 2009; 34(2):163-71.
- Aguilar Cordero M, Sánchez López A, Mur Villar N, García Gracia I, et al. Cortisol salival como indicador de estrés fisiológico en niños y adultos: revisión sistemática.



PORQUE
PENSAMOS EN NUESTROS CLIENTES

12 CUOTAS SIN INTERÉS EN PESOS
SOLO CLIENTES DIRECTOS DE FÁBRICA
INSTALACIÓN Y CAPACITACIÓN DENTRO DE LOS 200KM SIN CARGO

μGASES

Analizador de pH y Gases en Sangre

pH pCO₂ pO₂

BAJO CONSUMO DE REACTIVOS

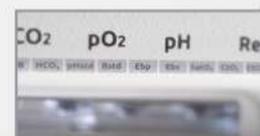
INGRESO DE MUESTRA POR
ASPIRACIÓN DE TUBO O JERINGA,
INYECCIÓN Y MICROMÉTODO.

ELECTRODOS Y REACTIVOS
INDIVIDUALES

FÁCIL MANTENIMIENTO

DATOS DE ALMACENAMIENTO
ILIMITADOS

DISPLAY INTERACTIVO DE 10 "



SERVICIO TÉCNICO ESPECIALIZADO



www.aadee.com info@aadee.com.ar company/aadee-s.a.

Av. Triunvirato 4135 5º piso - C1431FBD - Buenos Aires - Argentina (54-11) 4523-4848 (Rot.) (54-11) 4523-2291



Nutr

Hosp. 2014; 29(5):960-8.

5. Kirschbaum C, Hellhammer D. Salivary cortisol. In Fink G (ed.). *Encyclopedia of stress*. San Diego: Academic Press. 2000; 3:379-84.

6. Papanicolaou D, Mullen N, Kyrou I, Nieman L. Nighttime salivary cortisol: a useful test for the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(10):4515-21.

7. Maidana P, Bruno O, Mesch V. Medición de cortisol y sus fracciones: Una puesta al día. *Medicina (B Aires).* 2013; 73(6):579-84.

8. Benninga M, Nurko S, Faure C, Hyman P, et al. Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology.* 2016; 150(6):1443-55.e2.

9. Törnåge CJ, Alfvén G. Diurnal salivary cortisol concentration in school-aged children: increased morning cortisol concentration and total cortisol concentration negatively correlated to body mass index in children with recurrent abdominal pain of psychosomatic origin. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006; 19(6):843-54.

10. Schmid J, Langhorst J, GaB F, Theysohn N, et al. Placebo analgesia in patients with functional and organic abdominal pain: a fMRI study in IBS, UC and healthy volunteers. *Gut.* 2014; 64(3):418-27.

11. Urita Y, Goto M, Watanabe T, Matanabe M, et al. Continuous consumption of fermented milk containing *Bifidobacterium bifidum* YIT 10347 improves gastrointestinal and psychological symptoms in patients with functional gastrointestinal disorders. *Biosci Microbiota Food Health.* 2015; 34(2):37-44.

12. Neu M, Pan Z, Workman R, Marcheggiani-Howard C, et al. Benefits of massage therapy for infants with symptoms of gastroesophageal reflux disease. *Biol Res Nurs.* 2014; 16:387-97.

13. Silva M, Mallozi M, Ferrari G. Salivary cortisol to assess the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in healthy children under 3 years old. *J Pediatr (Rio J).* 2007; 83(2):121-6.

14. Ivars K, Nelson N, Theodorsson A, Theodorsson E, et al. Development of salivary cortisol circadian rhythm and reference intervals in full-term infants. *PLoS One.* 2015; 10(6):e0129502.

15. Kiess W, Pfaeffle R. Steroid analysis in saliva: a noninvasive tool for pediatric research and clinical practice. *J Pediatr (Rio J).* 2007; 83(2):97-9.

16. Gröschl M, Rauh M, Dörr H. Circadian rhythm of salivary cortisol, 17 α -hydroxyprogesterone, and progesterone in healthy children. *Clin Chem.* 2003; 49(10):1688-91.

17. Törnåge CJ. Reference values for morning salivary

cortisol concentrations in healthy school-aged children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002; 15(2):197-204.

18. Kiess W, Meidert A, Dressendörfer R, Schriever K, et al. Salivary cortisol levels throughout childhood and adolescence: relation with age, pubertal stage and weight. *Pediatr Res.* 1995; 37(4 Pt 1):502-6.

19. Forclaz MV, Moratto E, Pennisi A, Falco S, et al. Niveles de cortisol en la saliva y séricos en recién nacidos. *Arch Argent Pediatr.* 2017; 115(3):262-6.

20. Morelius E, Nelson N, Theodorsson E. Salivary cortisol and administration of concentrated oral glucose in newborn infants: improved detection limit and smaller sample volumes without glucose interference. *Scand J Clin Lab Invest.* 2004; 64(2):113-8.

21. Browner WS, Newman T, Hulley SB. Appendix 6D. In Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady D, et al. *Designing clinical research: an epidemiologic approach.* 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013. Pág.80.

22. Stenius F, Theorell T, Lilja G, Scheynius A, et al. Comparisons between salivary cortisol levels in six-month-olds and their parents. *Psychoneuroendocrinology.* 2008; 33(3):352-9.

23. Cao Y, Rao S, Phillips T, Umbach D, et al. Are Breastfed Infants more Resilient?—Feeding Method and Cortisol in Infants. *J Pediatr.* 2009; 154(3):452-4.

24. Miller R, Stalder T, Jarczok M, Almeida D, et al. The CIRCORT database: Reference ranges and seasonal changes in diurnal salivary cortisol derived from a meta-dataset comprised of 15 field studies. *Psychoneuroendocrinology.* 2016; 73:16-23.

25. Miller NM, Fisk NM, Modi N, Glover V. Stress responses at birth: determinants of cord arterial cortisol and links with cortisol response in infancy. *BJOG.* 2005; 112(7):921-6.

26. Chiş A, Vulturar R, Andreica S, Prodan A, et al. Behavioral and cortisol responses to stress in newborn infants: Effects of mode of delivery. *Psychoneuroendocrinology.* 2017; 86:203-8. ■

Dengue - Zika Chikungunya

Dengue

BIO-RAD

- **Platelia Dengue NS1Ag**
Elisa x 96 tests
- **Dengue NS1Ag strip**
Inmunicromatografía
Test Rápido x 25 tests

MP
MP Biomedicals

- **MultiSure Dengue IgG, IgA, IgM y NS1Ag**
Inmunicromatografía
Test Rápido x 20 tests

NOVATEC
IMMUNDIAGNOSTICA GMBH

- **Dengue IgG**
Elisa x 96 tests
- **Dengue IgM**
Elisa x 96 tests
- **Dengue IgM captura**
Elisa x 96 tests

Zika

NOVATEC
IMMUNDIAGNOSTICA GMBH

- **Zika IgM Captura**
Elisa x 96 tests

CHEMBIO
DIAGNOSTIC SYSTEMS, INC.

- **DPP Zika IgM/IgG**
Inmunicromatografía
Test Rápido x 25 tests

NOVATEC
IMMUNDIAGNOSTICA GMBH

- **Chikungunya IgG**
Elisa x 96 tests
- **Chikungunya IgM Captura**
Elisa x 96 tests

 **BIODIAGNOSTICO**

Av. Ing. Huergo 1437 P.B. "I" | C1107APB | CABA | Argentina | Tel./Fax: +5411 4300-9090
info@biodiagnostico.com.ar | www.biodiagnostico.com.ar