

Lema: "Ora et labora"

Título del trabajo: " Aspectos fisiopatológicos del retraso de crecimiento de causa no orgánica"

Autores:

M. Ribera Cuello *
A. Molina Carballo *
J. Uberos Fernández *
I. Seiquer Gómez-Pavón **
F. Contreras Chova *
M. Martín Medina ***
M^aA. Gallego Hoyos ****
E. Narbona López*

Centro:

Hospital Clínico Universitario de Granada

*** Pediatra**
**** Investigador CSIC**
***** Psicólogo clínico**
******DUE-HCU (Granada)**

RESUMEN

INTRODUCCION. Frente a los retrasos de crecimientos de causa orgánica, los de causa inorgánica, son considerados más frecuentes y peor conocidos en cuanto a los mecanismos fisiopatológicos que intervienen en su aparición.

JUSTIFICACION Y OBJETIVOS. Las recientes aportaciones de la literatura que relacionan trastornos afectivos y determinados mediadores neuroendocrinos como pueden ser; catecolaminas, metoxi-indoles e hidrox-indoles, han puesto sobre la pista que determinados problemas de la infancia, íntimamente relacionados con estos estos mecanismos puedan encontrar justificación o explicación en algunos de sus aspectos fisiopatológicos. Planteándose en definitiva como objetivos concretos estudiar la participación de algunos de estos metabolitos en la fisiopatología del proceso.

MATERIAL Y METODOS. Se han seleccionado 60 pacientes en edad pediátrica. Los cuales se dividieron en tres grupos, cada uno de ellos con 20 componentes. Un grupo control. Un grupo de niños con problemas afectivos y un tercer grupo con evidencias de padecer un RCNO. En cada uno de ellos se determinan: aMT, β -Endorfinas, serotonina (RIA), catecolaminas (HPLC) y kynureninas (cromatografía). El método estadístico incluyó test de comparación de medias, correlación y regresión y transformación (z) de Fisher.

RESULTADOS. 1) Los pacientes del G-C, presentan cifras significativamente inferiores de aMT ($p < 0.001$) y β -Endorfina ($p < 0.05$), que los de los G-B y G-A. y significativamente superiores de serotonina ($p < 0.001$). 2) Las cifras analizadas de catecolaminas son claramente inferiores en los pacientes con RCNO. 3) Como era de esperar, se ha comprobado la existencia de un alto nivel de correlaciones entre los mediadores neuroendocrinos analizados en los tres grupos de niños estudiados, pero el grado de relación entre los mismos difiere significativamente en cada situación clínica estudiada.

CONCLUSION. Como conclusión final, que de alguna manera aun otras no menos interesantes, estamos en condiciones de afirmar que tanto los resultados obtenidos en este trabajo, como los referidos por otros miembros de nuestro grupo, representan una base sólida que apoyan la teoría de integración psiconeuroendocrina como posible explicación de los .trastornos que presentan los niños con retrasos de crecimiento de causa no orgánica.

INTRODUCCION

El término “retraso del crecimiento”¹ es un concepto aplicable a todo niño que se sitúa por debajo del percentil tres, o dos desviaciones estándar por debajo de la media respecto a su población de referencia. En su análisis la primera distinción que debe hacerse es la diferenciación entre las causas de tipo orgánicas (RCO) y no orgánicas (RCNO). La literatura ha documentado suficientemente la relación entre el RCNO y las carencias afectivas en el niño²⁻⁵. Como ha sido descrito por numerosos autores los RCNO, son más frecuentes que los RCO,⁶⁻¹⁰.

Históricamente hay una serie de acontecimientos que han contribuido al mejor conocimiento del cuadro. Como fue en su día la relación entre “retraso del crecimiento” y "trastornos emocionales" descrita por primera vez por Talbot (1947), que además pretendía justificar las manifestaciones de la enfermedad por la deficiente ingesta calórica que estos niños recibían¹¹. Coleman y Provence¹² fueron los autores del primer estudio en el que describieron una alteración notable en el desarrollo de un niño secundario a retraso de crecimiento. Patten y Gardner incluso establecieron criterios para definir la asociación entre retraso de crecimiento y privación psicosocial con la exigencia de las siguientes condiciones¹³: 1) Una deficiencia relativa de hormonas corticoideas. 2) Elevados niveles de hormona de crecimiento en ayunas, con respuesta inadecuada a la estimulación por insulina, argilina, ejercicio y en el sueño. 3) Reversibilidad tras el cambio de ambiente. Sin embargo, hasta la década de los años 30-40 no se tuvo conocimiento de las repercusiones psicológicas y psiquiátricas que padecen los niños acogidos en instituciones. Otras aportaciones, entre las que cabe citar a Powdermarker, Lowrey, Bender y Goldfarb, fueron avanzando en la descripción de los efectos que puede tener sobre el niño el ingreso precoz en instituciones. A partir de 1940, se hace especial hincapié sobre los deletéreos efectos que tiene para el niño la institucionalización y el alejamiento de la madre durante el primer año de vida¹⁴⁻¹⁶. Señalándose como manifestaciones frecuentes; torpeza y enlentecimiento en las adquisiciones neuromotoras, graves alteraciones sobre las esferas intelectual, afectiva, social y física. Si además, estos niños quedaban separados de sus madres durante el final del segundo semestre de la vida, graves depresiones. Otros autores, entre los que destacan Bender¹⁷ y Bowlby, ponen de manifiesto que en estos niños aparecían tardíamente importantes trastornos del carácter, que fácilmente se iban a manifestar como una conducta delictiva. Con estas descripciones clásicas y con las aportaciones que posteriormente se han ido añadiendo, se ha podido configurar el perfil clínico que

presentan los niños con retraso de crecimiento de causa no orgánica, del que nos ocupamos en este trabajo, el cual viene descrito por una serie de signos, síntomas y conductas, entre los que se han incluido, los siguientes: **1) Baja talla.** La afectación de la talla es muy variable dependiendo del caso, no obstante existen casos en los que el retraso de la talla es semejante al que se presenta en casos de nanismo hipofisario¹⁸⁻¹⁹.

2) Un aire de abatimiento, sumisión y apatía. Se trata de un signo característico en estos niños y que los diferencia de forma clara del niño normal. **3) Malnutrición.**

4) Adelgazamiento del cabello²⁰. **5) Alteraciones circulatorias en los miembros**²¹.

6) Catatonía. Este estado de pasividad es interpretado por Mc Carthy²² como un estado que simboliza obediencia total, la abdicación del individuo y el rechazo o pérdida de sus impulsos, instintos y apetencias normales, es decir, un estado de pasividad extrema.

7) Alteraciones del apetito y de la conducta relacionada con la alimentación.

8) Distensión abdominal y heces sueltas de tipo celíaco. **9) Retraso de la edad ósea.** Es esta una característica que no aparece en todos los casos y para la que no tenemos actualmente una explicación segura. **10) Conducta característica, con incapacidad para el juego,** ya sea sólo o en compañía. Constituye una peculiaridad de los niños que se engloba dentro de la falta de habilidades para establecer relaciones adaptativas con su entorno²³.

11) Indiferencia a separarse de la madre. Provocado fundamentalmente por la no existencia de un vínculo normalizado madre-hijo. Dentro de esta desvinculación destaca la no existencia de un cuadro típico de intranquilidad del niño al separarse de la madre. **12) Retraso considerable en el desarrollo del lenguaje,** es éste el síntoma que más difícilmente es revertido en el momento en el que el sujeto con retraso de crecimiento psicosocial es situado en un ambiente normalizado, a pesar de que una evolución favorable en todos los demás aspectos planteados hasta el momento. **13) Retraso en el desarrollo global.** Estos niños tienden a estar situados en los límites inferiores de la normalidad²⁴⁻²⁵.

14) Conducta característica después de estar situados en un medio adecuado, con cuidado afectuoso hacia ellos. Esta típica “conducta del niño sometido a privación” consiste en la necesidad de atención, exceso de familiaridad con los adultos, expresiones promiscuas de afecto, egoísmo y rencor en sus relaciones con los otros niños, pequeños hurtos, mentiras y fabulaciones, rabietas violentas, etc.

15) Recaída infalible en todas las características del síndrome, al volver con su familia, incluso después de la recuperación física -y aparentemente emocional- más completa. **16) Postura neonatal.** Es éste un signo descrito por Krieger y Sargent quienes observaron como “el niño (de más de 5 meses) adopta una postura de los

brazos, propia de los recién nacidos, manteniéndolos flexionados e inmóviles a los lados del cuerpo, con los húmeros en rotación externa y las palmas de las manos orientadas hacia delante, de forma continua o intermitente, y tanto en la posición supina como sentada o incluso en posición vertical" ²⁶ **17) Signos de abuso.** Estos niños presentan a menudo signos de abuso y de falta de cuidados.. **18) Trastornos del sueño** ²⁷⁻²⁸.

Una revisión de la literatura sobre el problema objeto de estudio, permite distinguir varias teorías que de alguna manera pretenden explicar el cuadro en su conjunto, como pueden ser; la hipótesis nutricional²⁹⁻³², malabsortiva, neuroendocrina ³³⁻³⁴ y psicosocial ³⁵⁻⁴⁰. Aspectos que serán objeto de discusión con posterioridad. La atención y el estudio de estos niños requiere un abordaje multidisciplinario, por lo que deberían participar en el problema todos aquellos profesionales que desde uno u otro ámbito de la intervención social entran en contacto con los niños: pediatras, médicos, psiquiatras, psicólogos, pedagogos, enfermeros, trabajadores sociales y juristas entre otros profesionales. De hecho, una revisión histórica del problema pone de manifiesto la existencia de una amplia sinonimia para referirse a lo mismo: “Síndrome de carencia afectiva”, “Retraso de crecimiento no orgánico”, “Hiposomatotropismo reversible”, “Abandonismo”, “Hospitalismo”, “Síndrome de escarbar basura”, “Enanismo psicosocial”, etc. Esta diversidad se deriva, precisamente, de los profesionales que han estudiado el tema de forma individual. Bajo nuestro punto de vista, creemos que corresponde al pediatra la obligación de aunar todos estos conocimientos e integrarlos bajo un concepto de salud “bio-psico-social” para que pueda ser estudiado en su conjunto y proponer participar en las vías de solución y mejora del niño con esta problemática. Dentro de esta concepción, el abordaje del problema debe fundamentarse en: a) Procurar cubrir las necesidades afectivas. b) Psicosociales. c) Sanitarias. d) Legales y e) Educativas.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.

Como señalaron Rutter y Cantwell, los elementos utilizados para la clasificación de enfermedades en el niño y en el adulto deben ser diferentes. De hecho, en el DSM-IV, tanto los cuadros clínicos que se relacionan con el afecto, como la propia terminología, además de su significado, son ideas sustancialmente distintas. Los autores citados recomiendan tener en cuenta distintas características peculiares del niño para hacer una clasificación correcta. Hechas estas consideraciones, estaremos en mejor disposición de abordar el tema objeto del presente proyecto, el cual forma parte

de la línea de investigación que nuestro grupo de trabajo viene desarrollando en el transcurso de los últimos años bajo el título genérico de **“Síndrome de Carencia Afectiva: bases patogénicas, repercusiones clínicas y posibles soluciones terapéuticas”**. Línea que se inició hace ya casi 20 años al descubrir en nuestro medio un importante número de niños en régimen de acogida en instituciones y, en consecuencia, con importantes trastornos afectivos. Por tanto, este trabajo pretende ser una continuación a la labor realizada dentro de nuestro grupo de investigación, y que como objetivo general pretende mejorar las condiciones generales de los niños que viven en circunstancias desfavorables.

Como resumen de esta experiencia, probablemente el aspecto más relevante del problema sean los grandes cambios que hemos podido apreciar tanto en el entorno que rodea al niño institucionalizado, como en la vivencia que éste hace de su problema y sus consecuencias clínicas. En cualquier caso, merece la pena centrar el tema objeto del proyecto que presentamos sobre la base de los siguientes argumentos:

1) Las referencias existentes en la literatura ⁴¹⁻⁴³ alusivas a la teoría indoleamínica y catecolamínica de los trastornos afectivos que sitúa el origen del síndrome de carencia afectiva en los siguientes hechos: la serotonina fue identificada por primera vez en el tejido cerebral hacia la mitad de la década de los 50; su relación con la conducta fue sugerida a partir de estudios que implicaban al agente indoleamínico (LSD) como antagonista de la serotonina, posteriores investigaciones sobre la localización de la serotonina en el cerebro medio, hipotálamo y sistema límbico, y sobre las enzimas y los sistemas de transporte para su síntesis, almacenamiento, recaptación y metabolismo, proporcionaron el fundamento necesario para sugerir que ciertas drogas activas sobre la conducta podrían ejercer sus efectos a través de componentes del sistema serotoninérgico.

2) En estudios conductuales llevados a cabo en animales, se observó que la administración de 5-hidroxi-triptamina o de su inmediato precursor, el 5-hidroxi-triptófano, inducía inhibición en una situación de condicionamiento operante, sedación y una reducción destacable de la actividad motora espontánea, en tanto que dosis muy elevadas eran capaces de provocar temblores, excitación y ataxia ⁴⁴⁻⁴⁵. Por otra parte, las monoaminas han sido implicadas en las depresiones, en especial a partir de la constatación ⁴⁶⁻⁴⁷ de que los principales fármacos antidepresivos aumentan los niveles cerebrales de monoaminas, mientras que las sustancias que producen deplección de aminas (como la reserpina), producen sedación y aparente depresión, tanto en animales

como en seres humanos (en la actualidad son consideradas situaciones condicionantes de depresión en el niño tanto la institucionalización como el síndrome de privación materna). La creación de métodos fiables para la medición de los metabolitos de la serotonina y la aparición de distintas pruebas que indicaron que en las distintas formas de depresión pueden jugar un papel mediador la existencia de niveles reducidos de 5-hidroxi-indol-acético (principal metabolito de la serotonina en el líquido cefalorraquídeo), condujeron al tratamiento manifiestamente eficaz de pacientes depresivos con triptófano combinado con un inhibidor de la MAO. Publicándose la hipótesis de que los efectos antidepressivos de las drogas tricíclicas podían guardar relación con la potenciación de los mecanismos serotoninérgicos cerebrales. Con posterioridad a estos hechos, son numerosas las aportaciones que se hacen en la literatura en las que se implica a triptófano-serotonina-melatonina en aspectos patogénicos y terapéuticos concernientes a distintas formas de depresión⁴⁸.

3) Más recientemente y en esta misma línea de argumentación, se ha valorado el papel de la glándula pineal en distintos procesos patogénicos del niño (convulsiones febriles, convulsiones epilépticas, situaciones de estrés, prematuridad, etc.)⁴⁹⁻⁵⁰. Así, Lynch y cols. (1986) comprobaron que al someter a un grupo de ratas a manipulaciones ambientales provocadoras de un estrés agudo, se producía un aumento significativo de la síntesis y secreción de aMT, lo que pondría de manifiesto la relación existente entre los mecanismos responsables de estos efectos, como cambios en la sensibilidad pineal a las catecolaminas, inervación simpática pineal e, incluso, los niveles circundantes de catecolaminas⁵¹. No obstante, la existencia de un efecto antiestrés de la aMT no es un argumento comúnmente aceptado por todos los autores, algunos indican que no siempre se puede poner de manifiesto este hipotético efecto anti-estrés. A pesar de estas discrepancias, durante los últimos años se viene comprobando que existen razones suficientes para plantearse el empleo terapéutico con aMT, ante determinadas situaciones clínicas en el niño, basadas, entre otros, en argumentos como los que a continuación describimos : 1) En determinados animales de experimentación, la extirpación de la glándula pineal (procedimiento que prácticamente elimina la aMT circulante), va seguida de alteraciones del EEG y clínica (convulsiones) característica de cada especie, mientras que la administración de aMT posee propiedades anticonvulsiantes. 2) Las aportaciones que describen alteraciones en la tasa y ritmo de secreción de aMT en niños epilépticos y con convulsiones febriles, con pérdida incluso del ritmo circadiano⁵². 3) En el adulto, una dosis de 2g diarios de aMT durante un mes a

6 pacientes con epilepsia intratable del lóbulo temporal, produjo una evidente mejoría del trazado del EEG, asociada a un descenso de la frecuencia de las convulsiones durante el período de tratamiento, aunque todos los pacientes precisaron seguir tomando la medicación anticonvulsivante previa ⁵³, con posterioridad a esta aportación de Anton-Tay hemos recogido más de 40 referencias en las que se han empleado en problemas neurológicos padecidos durante la infancia. 4) El empleo de pequeñas dosis de aMT como sincronizador de ritmos en los viajes transatlánticos junto al hecho de no producir efectos secundarios y si, en cambio, haberse demostrado que la hipocalcemia que aparece en ratas jóvenes expuestas a fototerapia fluorescente, se puede prevenir protegiendo el occipucio (inhibición de síntesis de corticosteroides) o mediante la administración exógena de aMT.

4) En íntima relación con estos argumentos y en dependencia con otra vía del metabolismo del triptófano (vía de la kynurenina), se ha demostrado, la existencia de una secreción alterada de aMT en pacientes que se hallan bajo diversas situaciones de estrés ⁵⁴⁻⁵⁶. Argumentándose cómo la enfermedad provocaba modificaciones de los enzimas implicados, que persistían en el tiempo y que justificarían los cambios referidos.

Finalmente, y según hemos recogido en la literatura más reciente, se ha demostrado una estrecha relación entre el eje pineal, el sistema inmune y otros sistemas neuroendocrinos, por todo lo cual nos planteamos, como objetivo fundamental, el desarrollo de un diseño experimental que permita conocer las relaciones existentes entre los metabolitos mencionados: melatonina, 5-hidroxi-triptamina, kynureninas, β -Endorfinas y catecolaminas ⁵⁷⁻⁵⁸. en niños normales, en niños acogidos en instituciones y en niños con retrasos de crecimiento de origen psicosocial (RCNO). Fig.-1.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, los objetivos fundamentales de este trabajo se pueden concretar en los siguientes términos::

1) En primer lugar, un objetivo general, común a toda la línea de trabajo, es ampliar los conocimientos que se tienen del retraso psicosocial del crecimiento, con la finalidad de desarrollar una mejor y más eficiente atención sociosanitaria a esta población marginal.

2) En segundo lugar, pretendemos también profundizar en los mecanismos patogénicos de esta enfermedad, ya que hasta el momento no se ha podido demostrar una explicación única y/o satisfactoria capaz de justificar las consecuencias clínicas del proceso.

3) Finalmente, y para dar continuidad a a otros proyectos ya finalizados en esta misma línea de trabajo, un tercer objetivo del proyecto, se centra en estudiar en términos neuroendocrinos y bioquímicos las modificaciones y relaciones existentes entre dos importantes vías metabólicas íntimamente relacionadas con estos trastornos, como hemos mencionado anteriormente:

- a) Por una parte la vía de los metoxi-e-hidroxi-indoles.
- b) Por otro la vía de las catecolamina.

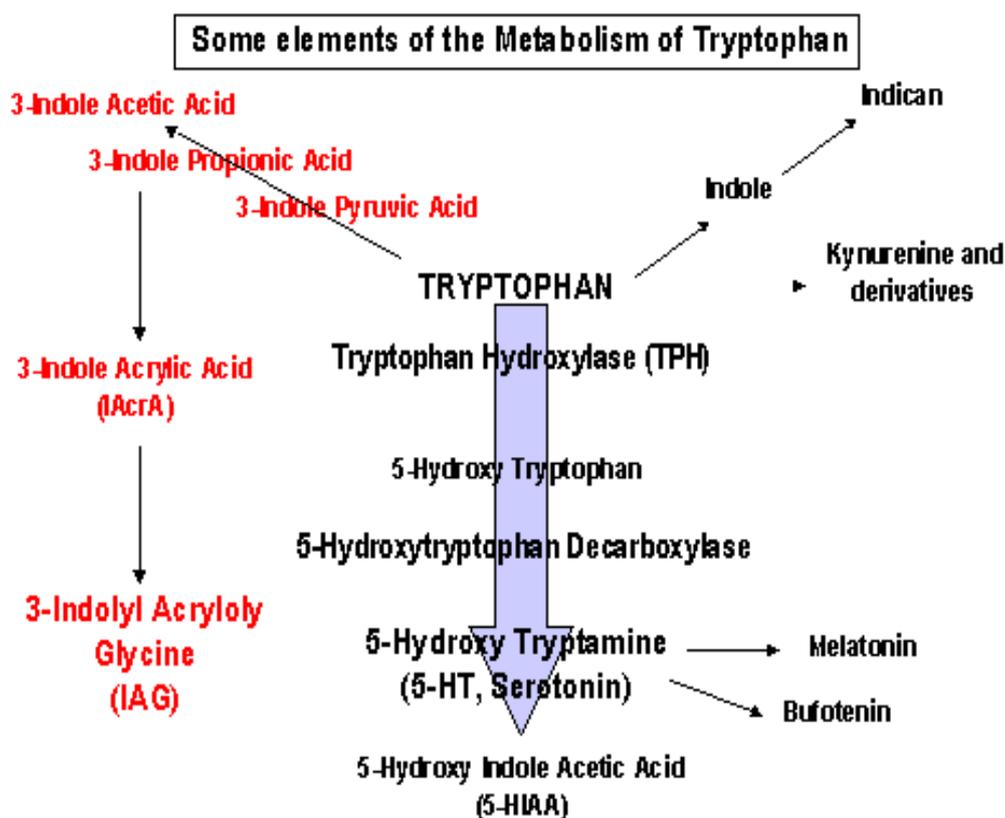


Fig.-1. Representación esquemática de algunos elementos importantes en la metabolización del triptófano. Esencial para una correcta interpretación del proyecto que se presenta. Obsérvese la relación metabólica con: 1) Serotonina. 2) Melatonina. 3) Kynureninas. 4) Acido-5-Hidroxi-Indol-Acético y otras catecolaminas.

MATERIAL

Para la realización de este proyecto fueron seleccionados 60 niños con edades comprendidas entre 4 y 14 años. Constituyéndose con los mismos tres grupos de estudio, con las siguientes características:

Un primer grupo (Grupo control, GA), formado por 20 niños normales (1/3 de la muestra total de niños seleccionados). Con una distribución de edad y sexo similar al

resto de los grupos (± 7.5 meses). Los niños seleccionados para formar parte de este grupo debían reunir las siguientes condiciones: 1) Entre los antecedentes familiares, ausencia de enfermedades hereditarias o neurológicas. 2) Haber nacido mediante un parto considerado normal, en el que los controles obstétricos se adaptan al perfil de una gestación normal, con un test de Apgar y Silverman-Andersen normales. Igualmente fueron catalogados como recién nacidos (RN) a término, con una edad gestacional comprendida entre las 37-42 semanas de gestación. 3) Ausencia en la historia personal de enfermedades orgánicas conocidas, a excepción de las enfermedades propias de la infancia, las cuales siguieron un curso evolutivo favorable. 4) Presentar un desarrollo neuromotor normal (seguimiento clínico, Brunet-Lezine y Test de Denver). 5) Rendimiento escolar adecuado. 6) Obtener el consentimiento del padre, tutor o personal responsable del niño, para ser incluido en el estudio, previa información de las características y objetivos del trabajo. 7) Aprovechar la realización de un examen de salud o control analítico por un problema menor, para la obtención de las muestras necesarias.

Un segundo grupo, (Grupo B), formado también por 20 niños (1/3 de la muestra) que tenían edades y sexos similares a los de los otros dos grupos de estudio. Las características de este grupo de niños son: 1) Estar o haber estado en régimen de acogida en una institución de carácter benéfico-social. 2) Tener un crecimiento normal. Los niños de este grupo presentaban una valoración somatométrica (peso y talla) dentro de la normalidad (valores comprendidos entre los percentiles 3 y 97). 3) Presentar una historia familiar y resultados objetivos de los test de STAIC (Cuestionario para la valoración del estado y rasgo de ansiedad) y CDS (Cuestionario de depresión), indicadores de la existencia de trastornos afectivos. Cumplir las condiciones 6 y 7 de los pacientes del Grupo A.

Finalmente, un tercer grupo, (Grupo C), compuesto por otros 20 niños que presentaban una edad y sexo similar a la de los otros grupos. Se trata de niños que estaban igualmente en instituciones de acogida, coincidiendo en la mayoría de ellos más de una circunstancia adversa justificadora de la institucionalización; en concreto, en promedio, se presentaron 2.1 circunstancias adversas por paciente, mientras que en el grupo sin retraso de crecimiento (Grupo B), esta coincidencia de factores /circunstancias adversas fue de 1.2/niño. Este grupo de niños durante el estudio fueron diagnosticados de retraso psicosocial del crecimiento (RCNO), talla inferior al percentil tres o dos desviaciones estándar por debajo de la media correspondiente a su edad y

sexo. Como en los Grupos A y B, se consiraron condiciones necesarias para su inclusión en el estudio, reunir los requisitos indicados en los puntos 6 y 7.

Los niños que formaron parte de los grupos B y C fueron acogidos en las instituciones anteriormente comentadas por alguna de las siguientes circunstancias: 1) Ser hijo de madre soltera. 2) Presentar retraso mental. 3) Prostitución y/o drogodependencia en progenitores. 4) Alcoholismo paterno. 5) Encarcelamiento de los padres. 6) Enfermedad psiquiátrica de padre o madre. 7) Falta de recursos económicos familiares. 8) Ser inmigrante irregular menor de edad. 9) Separación de progenitores. 10) Enfermedad.

MÉTODOS

Por tratarse de una situación tan particular, con implicaciones no sólo sanitarias, sino también legales y éticas (que obligan entre otras razones a mantener las más estrictas normas de confidencialidad tanto para el individuo como para las instituciones), antes de proceder al desarrollo del proyecto y en consonancia con los acuerdos de Helsinsky, como ya se ha descrito en los criterios de selección del material, obtuvimos el consentimiento informado por parte de los adolescentes o personas responsables en su caso, así como en algunos centros de acogida, la pertinente autorización por parte de la máxima autoridad provincial en ese momento. Una vez obtenida esta autorización y tras describir los procedimientos a seguir, se dio paso tanto al estudio y selección de los participantes ya descritos, como a la aplicación de los procedimientos metodológicos e instrumentos que seguidamente pasamos a exponer.

1. Método clínico. Para la realización del método clínico se emplearon los instrumentos fundamentales que permiten acercarse a la realidad clínica del paciente, como son la historia clínica y la exploración física. A través de dichos instrumentos pudimos seleccionar la muestra, así como clasificarla en función de los criterios señalados con anterioridad. Posteriormente, y al objeto de observar la máxima discreción y normas de ética y respeto tanto hacia los pacientes como hacia la institución a la que pertenecen, y de acuerdo a los criterios de Helsinki anteriormente mencionados, se realizó un plan de trabajo, en el que la valoración de cada niño se hizo en un momento distinto y adecuado –para no interrumpir su dinámica de actividades diarias-, haciendo coincidir la obtención de muestras para la determinación de las variables objeto de estudio, con el momento de la extracción por una indicación clínica

(decaimiento, dolor abdominal, despistaje de cuadro anémico, etc.) o examen de salud. El cumplimiento de estas condiciones hizo que el trabajo se alargase excesivamente en el tiempo. Coincidiendo con el mismo día de extracción de las muestras sanguíneas, se obtuvo una muestra de la orina recogida durante 24 horas para determinar algunas variables incluidas en el proyecto.

2. Método nutricional y antropométrico. En el proyecto que presentamos, y al constituir la nutrición y el crecimiento indicadores fundamentales de la salud del niño, se han empleado para la clasificación de la muestra, tanto para este proyecto como para otros desarrollados de forma paralela, las variables que seguidamente detallamos: 1) Peso. 2) Talla. 3) Pliegues cutáneos. 4) Perímetro y área muscular del brazo. Variables que sólo utilizamos en este proyecto para clasificar la muestra en los distintos grupos de estudio.

3. Método analítico. En el presente estudio, a pesar de haber medido y analizado un importante número de variables, se decide profundizar en el análisis de los metabolitos y neurotransmisores que de forma más relevante se han relacionado con la teoría indoleamínica y catecolamínica de los trastornos afectivos: a) aMT, 5-HT (serotonina) y β -endorfinas mediante técnicas de RIA. b) Kynureninas mediante cromatografía en capa fina y c) Catecolaminas mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).

4.- Método estadístico. Mediante la aplicación del paquete estadístico SPSS, fueron empleadas para el análisis de los datos técnicas de comparación de medias (ANOVA), correlación y regresión.

5.- Método bibliométrico. En la confección del presente trabajo se han seguido en todo momento las normas y sistemática acordada en la Reunión Internacional de Editores celebrada en Vancouver, junto con los requisitos de uniformidad exigidos para las publicaciones que se presentan habitualmente en revistas biomédicas y publicadas por el Internacional Committee of Medical Journal Eds (ICMJE), que en la práctica es el mismo grupo del antiguo estilo Vancouver, transformado recientemente en este Comité de Editores.

RESULTADOS

a) Análisis comparativo entre los tres grupos de estudio. Obteniéndose tras la aplicación del análisis de la varianza de una vía los resultados que más detalladamente y referidos a cada una de las variables pasamos a describir: a) En la Tabla I, representamos

los valores medios y desviaciones estándar de las variables β -Endorfinas, considerada efector periférico de la aMT, serotonina (metabolito clave en la encrucijada del metabolismo del triptófano y ampliamente estudiado en los trastornos afectivos), kynurenina, OH-kynurenina, ácido kynurénico, ácido xanturénico y ácido antranílico. En la última columna se recogen los valores del test de comparación de medias y su correspondiente nivel de significación.

Tabla I. β -Endorfinas y metabolitos del triptófano. Análisis comparativo entre los tres grupos

Variables	Grupo A	Grupo B	Grupo C	F/p
aMT	32.9+/-13.5	26.8+/-7.5	19.5+/-6.9	7.03/***
β -Endorfinas	33.8+/-5.3	30.2+/-10.7	25.7+/-8.1	4.69/*
Serotonina	72.5+/-33.1	123.8+/-44.9	255.5+/-129.7	26.7/***
Kynurenina	5.68+/-3.0	4.67+/-2.9	5.6+/-3.5	0.6/NS
OH-Kynurenina	15.1+/-9.1	14.4+/-7.5	19.1+/-7.9	1.8/NS
Acido kynurénico	16.9+/-8.5	15.2+/-6.9	18.9+/-7.2	1.17/NS
Acido xanturénico	17.9+/-7.0	12.8+/-4.9	19.6+/-6.1	6.3/***
Acido antranílico	2.4+/-1.6	2.1+/-1.3	2.6+/-1.3	0.47/NS

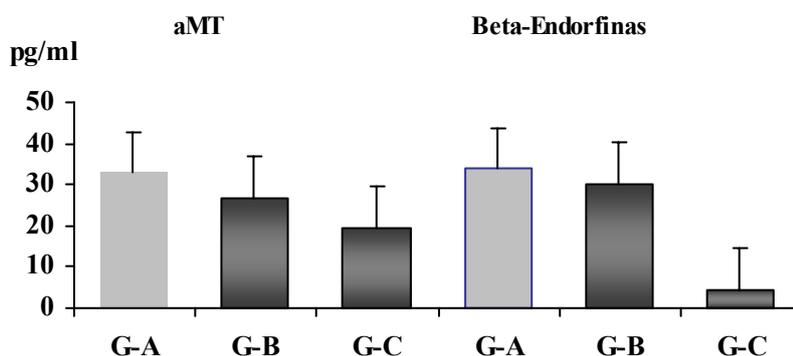


Fig.-2 . Análisis de la varianza de una vía (ANOVA) entre los distintos grupos de estudio para las variables Melatonina (aMT) y β -Endorfinas.: a) aMT (Histogramas de la izquierda). La realización del test de comparación de medias ofreció un valor de (F/experimental) de 7.03 valor superior al de la (F) teórica y en consecuencia estadísticamente significativa. Lo que ha de ser interpretado como expresión de existencia de diferencias entre las poblaciones estudiadas. con un nivel de significación de $p < 0.001$. En el análisis posterior al ANOVA, los contrastes realizados ofrecieron los valores siguientes: 1) Contraste entre los grupos A y B; ($t = 6.085$; $p < 0.05$). 2) Contraste entre los grupos A y C ($t = 13.435$; $p < 0.001$) y 3) Contraste entre los grupos B y C ($t = 7.350$; $p < 0.01$). b) β -Endorfinas (Histogramas de la derecha). La realización del test de comparación de medias ofreció un valor de (F/experimental) de 4.687, superior al de la (F) teórica y en consecuencia estadísticamente significativa, con un valor de $p < 0.001$. En el análisis posterior al ANOVA, en cada uno de los contrastes realizados ofreció los valores que se indican: 1) Contraste entre los grupos A y B; ($t = 3.640$; N.S.). 2) Contraste entre los grupos A y C ($t = 8.105$; $p < 0.001$) y 3) Contraste entre los grupos B y C ($t = 4.465$; N.S.).

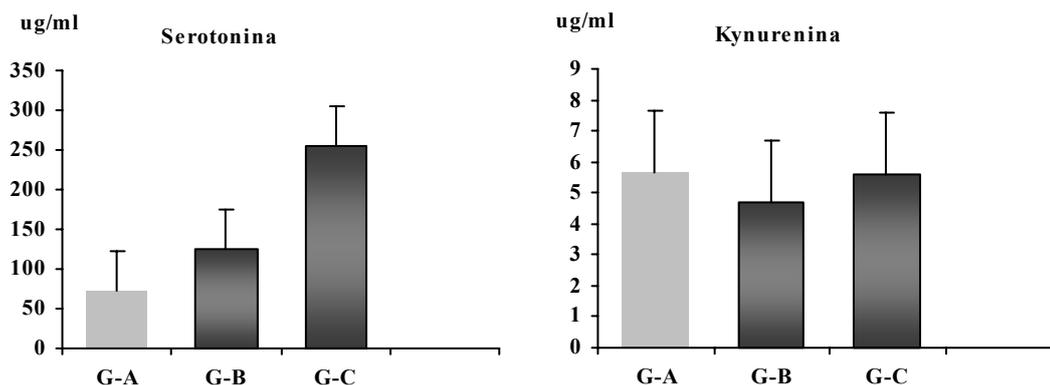


Fig.-3. Análisis de la varianza de una vía (ANOVA) entre los distintos grupos de estudio para la variable 5 hidroxitriptamina (5HT) y kynurenina: a) La variable 5-HT (Serotonina). Como se puede apreciar, en el test global, el valor de la (F/experimental) fue de 26.784 valor superior al de la (F) teórica y en consecuencia estadísticamente significativa, con un nivel de significación de $p < 0.001$. La aplicación del análisis posterior al ANOVA ofreció los valores que se indican en la gráfica y que numéricamente fueron los siguientes: 1) Contraste entre los grupos A y B; ($t = 131.650$; $p < 0.001$). 2) Contraste entre los grupos A y C ($t = 182.950$; $p < 0.001$) y 3) Contraste entre los grupos B y C ($t = 51.300$; $p < 0.001$). b) Kynurenina. En el test global el valor de la (F/experimental) fue de 0.636, valor inferior al de la (F) teórica.

Tabla II. Catecolaminas. Análisis comparativo entre los tres grupos.

Variabes	Grupo A	Grupo B	Grupo C	F/p
Adrenalina	14.6+/-9.4	11.5+/-7.4	7.9+/-5.7	3.89/*
Noradrenalina	36.9+/-15.3	17.5+/-8.19	9.7+/-4.4	36.4/***
Metanefrina	116.8+/-54.8	56.1+/-38.6	53.3+/-47.6	11.4/***
Normetanefrina	116.9+/-51.8	58.6+/-36.6	28.3+/-19.9	27.4/***
Metoxitriptamina	130.9+/-53.1	117.3+/-40.5	93.1+/-47.7	3.25/*
Dopamina	225.7+/-125	164.4+/-70.7	152.2+/-66.9	3.69/*
A. Homovanílico	4.49+/-2.6	3.29+/-2.52	2.72+/-1.69	1.80/NS
A. Vanilmandélico	4.8+/-2.4	3.1+/-1.7	2.6+/-1.3	6.7/***
5HIAA	4.6+/-2.9	2.3+/-1.6	1.1+/-0.7	15.5/***

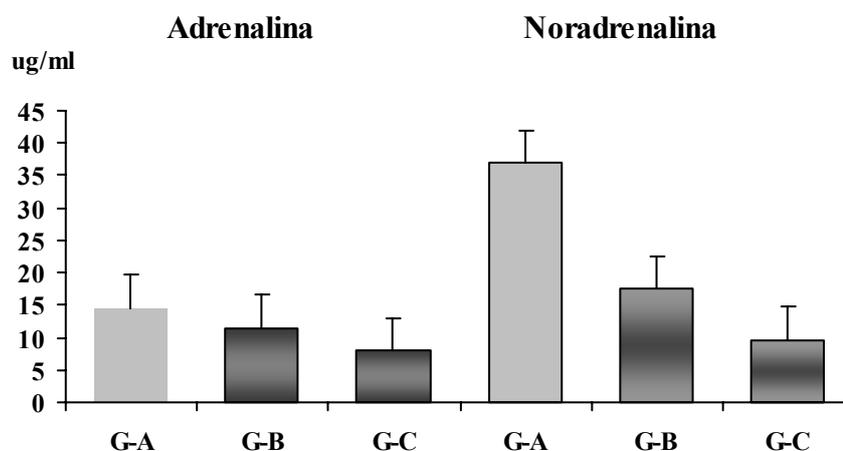


Fig.-4. Análisis de la varianza de una vía (ANOVA) entre los distintos grupos de estudio para las variables: a) Adrenalina, que ofreció un valor de (F/experimental) de 3.898, valor superior al de la (F) teórica y en consecuencia estadísticamente significativa, con un nivel de significación de $p < 0.001$. El análisis posterior ofreció los valores que se indican en la gráfica y que numéricamente

fueron los siguientes: 1) Contraste entre los grupos A y B; ($t = 3.145$; N.S.). 2) Contraste entre los grupos A y C ($t = 6.710$; $p < 0.01$) y 3) Contraste entre los grupos B y C ($t = 3.565$; $p =$ N.S.). b) Noradrenalina con un valor de (F) de 36.452, superior al de la (F) teórica y en consecuencia estadísticamente significativa, con un nivel de significación de $p < 0.001$. El análisis posterior al ANOVA ofreció para cada contraste los valores que se indican a continuación: 1) Contraste entre los grupos A y B; ($t = 19.365$; $p < 0.001$). 2) Contraste entre los grupos A y C ($t = 27.140$; $p < 0.001$) y 3) Contraste entre los grupos B y C ($t = 7.775$; $p < 0.01$).

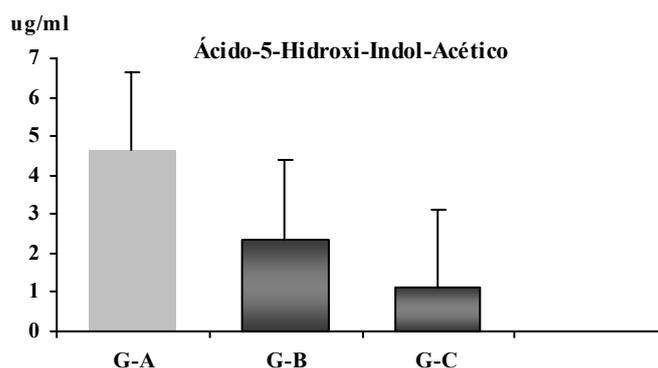


Fig-5. Análisis de la varianza para este importante metabolito Ácido-5-Hidroxi-Indol-Acético, relacionado con los trastornos afectivos, ofreció entre los distintos grupos de estudio, un valor de (F/experimental) = 15.157, superior al de la (F) teórica, en consecuencia estadísticamente significativo, con un valor de $p < 0.001$. En el análisis posterior en cada uno de los contrastes realizados se obtuvieron los siguientes resultados: 1) Contraste entre los grupos A y B; ($t = 2.270$; $p < 0.05$). 2) Contraste entre los grupos A y C ($t = 3.479$; $p < 0.001$) y 3) Contraste entre los grupos B y C ($t = 1.209$; $p =$ N.S.)

2. Estudio de correlación y regresión entre las variables. Como se podrá comprobar, este apartado de los resultados está organizado de la siguiente manera: en una primera parte se presentan mediante las Tablas III, IV y V los datos de mayor interés en el análisis de las correlaciones matriciales o sistema de combinación entre variables que permite conocer el grado de relación entre las mismas. En cada una de ellas aparece el coeficiente de correlación “r” de Pearson, y el grado de significación del mismo. Como era de esperar fueron encontradas relaciones entre las variables en cada uno de los grupos estudiados. Evidencias que se deducen del conocimiento de la metabolización del triptófano, el cual tras diversos pasos enzimáticos se va a ir degradando a: 5HT (Serotonina), aMT (Melatonina) y Kynureninas respectivamente. Resultados que permiten destacar como más relevantes: 1) En la Tabla III, se resumen las correlaciones pertenecientes al Grupo-A. 2) En la Tabla IV los del Grupo-B, y 3) En la Tabla V las del Grupo-C.

Tabla III. Estudio de correlación entre las variables aMT, β -endorfinas, 5HT, 5HIA y KYN en el grupo control (G-A).

ESTUDIO DE CORRELACIÓN Y REGRESIÓN ENTRE LAS VARIABLES aMT, β-endorfinas, 5HT, 5HIA y KYN en el GRUPO CONTROL					
VARIABLES	r	p	R	p	Ecuación de regresión
aMT/ β -endorfinas	.987	.001	.97	.001	$y = -48.186 + 2.544 x$
aMT /5-HT	.668	.001	.45	.05	$y = -48.186 - 4.385 x$
aMT/5-HIA	.974	.001	.95	.001	$y = -48.186 - 2.167 x$
aMT/KYN	.981	.001	.96	.001	$y = -48.186 + 0.723 x$
5HT/5HIA	.659	.001	.43	.01	$y = 685.027 + 106.827 x$
5HT/KYN	.690	.001	.48	.01	$y = 685.027 + 142.929 x$
5-HIA/KYN	0.980	0.001	0.96	0.001	$y = -7.640 - 0.400 x$

Tabla IV. Estudio de correlación entre las variables aMT, β -endorfinas, 5HT, 5HIA y KYN en el grupo institucionalizado (Grupo-B).

ESTUDIO DE CORRELACIÓN Y REGRESIÓN ENTRE LAS VARIABLES aMT, β-endorfinas, 5HT, 5HIA y KYN en el GRUPO-B					
VARIABLES	r	p	R	r	Ecuación de regresión
aMT/ β -endorfinas	0.997	.001	.99	.001	$y = -6.492 + 0.713 x$
aMT /5-HT	.994	0.001	.99	.001	$y = -6.492 + 9.379 x$
aMT/5-HIA	.980	.001	.96	.001	$y = -6.492 - 2.839 x$
aMT/KYN	.976	.001	.95	.001	$y = -6.492 + 1.019 x$
5HT/5HIA	.986	.001	.97	.001	$y = 55.066 + 19.368 x$
5HT/KYN	.985	.001	.97	.001	$y = 55.066 + 8.653 x$
5-HIA/KYN	.991	.001	.98	.001	$y = -1.678 - 0.143 x$

Tabla V. Estudio de correlación entre las variables aMT, β -endorfinas, 5HT, 5HIA y KYN en el grupo con retraso psicosocial del crecimiento (Grupo-C).

ESTUDIO DE CORRELACIÓN Y REGRESIÓN ENTRE LAS VARIABLES aMT, β-endorfinas, 5HT, 5HIA y KYN en el GRUPO CON RCNO					
VARIABLES	r	p	R	p	Ecuación de regresión
aMT/ β -endorfinas	.963	.001	.93	.001	$y = -9.270 + 1.422 x$
aMT /5-HT	.893	.001	.80	.001	$y = -9.270 - 0.229 x$
aMT/5-HIA	.870	.001	.70	.001	$y = -9.270 - 4.590 x$
aMT/KYN	.926	.001	.86	.001	$y = -9.270 + 1.349 x$
5HT/5HIA	.978	.001	.96	.001	$y = -19.172 + 3.951 x$
5HT/KYN	.986	.001	.97	.001	$y = -19.172 + 1.193 x$
5-HIA/KYN	.983	.001	.97	.001	$y = -0.414 + 0.265 x$

3. Contraste entre coeficientes de correlación. a) En las Tablas VI, VII, VIII, IX, X, XI y XII recogemos los datos fundamentales de este análisis, resultados que se obtienen al comparar los grupos control y con retraso de crecimiento psicosocial (RCNO). Donde queremos destacar por su interés los resultados que se describen; (aMT-5HIA: $Sdz = 0.342$; $z = 2.491$ $p < 0.05$), (5HT-5HIA: $Sdz = 0.342$; $z = 4.40$; $p < 0.001$). Grupos control y grupo institucionalizado, en los cuales los datos de mayor interés son: (aMT-5HT: $Sdz = 0.342$; $z = 5.771$; $p < 0.001$), (5HT- β -endorfina: $Sdz = 0.342$; $z = -5.368$; $p < 0.001$), (5HIA-5HT: $Sdz = 0.342$; $z = -4.824$; $p < 0.001$). Finalmente los grupos institucionalizado y grupo con retraso psicosocial del

crecimiento, destacando por su interés los siguientes datos: (aMT-5 HIA: $Sdz = 0.342$; $z = 2.529$; $p < 0.05$), (aMT-5 HT: $Sdz = 0.342$; $z = 2.195$, $p < 0.05$). b) Por último, expresamos gráficamente (Fig.-6,7,8,9,10,11,12 y 13) la nube de puntos y recta de regresión correspondientes a los resultados considerados de mayor interés.

Tabla VI. Transformación “z” de Fisher para los coeficientes de correlación de la variable aMT para los grupos control y grupo con retraso psicosocial del crecimiento.

Variables	Za	Zb	Sdz	z	p
aMT/OH-KYN	2.298	1.354	0.342	2.760	$p < 0.01$
Amt/AK	2.185	0.984	0.342	3.511	$p < 0.001$
aMT/AX	1.886	1.274	0.342	1.789	N.S
aMT/AA	2.014	1.557	0.342	1.336	N.S.
aMT/AHV	1.946	1.557	0.342	1.137	N.S.
aMT/AVM	1.783	1.623	0.342	0.473	N.S.
Amt/Metanefrina	2.014	0.640	0.342	4.017	$p < 0.001$
aMT/Normetanefrina	1.946	1.354	0.342	1.730	N.S
aMT/Metoxitriptamina	1.333	1.472	0.342	-0.406	N.S
aMT/NA	2.185	1.658	0.342	1.540	N.S.
aMT/DOPA	2.185	1.499	0.342	2.005	$p < 0.05$
aMT/Adrenalina	1.946	1.528	0.342	1.222	N.S.
aMT/ β -endorfinas	2.443	2.014	0.342	1.254	N.S
aMT/KYN	2.298	1.623	0.342	1.973	$p < 0.05$
aMT/5HIA	2.185	1.333	0.342	2.491	$p < 0.05$
aMT/5HT	0.811	1.447	0.342	-1.859	N.S

Tabla VII. Transformación “z” de Fisher para los coeficientes de correlación de la variable aMT para los grupos control y grupo con síndrome de carencia afectiva.

Variables	Za	Zb	Sdz	z	p
aMT/OH-KYN	2.298	2.185	0.342	0.330	N.S.
aMT/AK	2.185	1.783	0.342	1.175	N.S.
aMT/AX	1.886	0.725	0.342	3.394	$p < 0.001$
aMT/AA	2.014	2.092	0.342	0.228	N.S.
aMT/AHV	1.946	1.946	0.342	0	N.S.
aMT/AVM	1.783	1.238	0.342	1.593	N.S.
Amt/Metanefrina	2.014	2.298	0.342	-0.830	N.S
aMT/Normetanefrina	1.946	2.298	0.342	1.029	N.S
aMT/Metoxitriptamina	1.333	2.647	0.342	3.842	$p < 0.001$
aMT/NA	2.185	2.092	0.342	0.271	N.S.
aMT/DOPA	2.185	2.443	0.342	0.754	N.S.
aMT/Adrenalina	1.946	1.783	0.342	0.476	N.S.
aMT/ β -endorfinas	2.443	2.994	0.342	1.611	N.S
aMT/KYN	2.298	2.185	0.342	0.330	N.S
aMT/5HIA	2.185	2.298	0.342	-0.330	N.S
aMT/5HT	0.811	2.994	0.342	-3.459	$p < 0.001$

Tabla VIII. Transformación “z” de Fisher para los coeficientes de correlación de la variable 5-HT para los grupos control y grupo con retraso psicosocial del crecimiento.

Variables	Za	Zb	Sdz	z	p
5HT/OH-KYN	0.820	2.443	0.342	- 1.663	N.S
5HT/AK	0.793	1.354	0.342	1.634	N.S.
5HT/AX	0.655	1.589	0.342	-2.733	p < 0.05
5HT/AA	0.775	2.443	0.342	-4.877	p < 0.001
5HT/AHV	0.767	2.185	0.342	-4.146	p < 0.001
5HT/AVM	0.725	1.697	0.342	-2.842	p < 0.001
5HT/Metanefrina	0.775	0.563	0.342	0.619	N.S
5HT/Normetanefrina	0.750	2.092	0.342	-3.923	p < 0.001
5HT/Metoxitriptamina	0.570	2.647	0.342	-6.073	p < 0.001
5HT/NA	0.802	2.298	0.342	-4.374	p < 0.001
5HT/DOPA	0.784	2.298	0.342	-4.426	p < 0.001
5HT/Adrenalina	0.829	2.185	0.342	-3.964	p < 0.001
5HT/ β -endorfinas	0.811	1.946	0.342	-3.318	p < 0.001
5HT/KYN	0.848	2.443	0.342	-4.663	p < 0.001
5HT/5HIA	0.793	2.298	0.342	-4.400	p < 0.001
5HT/aMT	0.811	1.447	0.342	-1.859	N.S

Tabla IX. Transformación “z” de Fisher para los coeficientes de correlación de la variable 5-HT para los grupos control y grupo con síndrome de carencia afectiva.

Variables	Za	Zb	Sdz	z	p
5HT/OH-KYN	0.820	2.298	0.342	-4.321	p < 0.001
5HT/AK	0.793	1.738	0.342	-2.763	p < 0.001
5HT/AX	0.655	0.775	0.342	0.350	N.S.
5HT/AA	0.774	2.185	0.342	4.125	p < 0.001
5HT/AHV	0.767	2.185	0.342	1.026	N.S.
5HT/AVM	0.725	1.256	0.342	-1.552	N.S
5HT/Metanefrina	0.775	2.443	0.342	-4.877	p < 0.001
5HT/Normetanefrina	0.750	2.443	0.342	-4.950	p < 0.001
5HT/Metoxitriptamina	0.570	2.647	0.342	-6.073	p < 0.001
5HT/NA	0.802	2.092	0.342	-3.771	p < 0.001
5HT/DOPA	0.784	2.647	0.342	-5.447	p < 0.001
5HT/Adrenalina	0.829	1.832	0.342	-2.932	p < 0.001
5HT/ β -endorfinas	0.811	2.647	0.342	-5.368	p < 0.001
5HT/KYN	0.848	2.443	0.342	-4.663	p < 0.001
5HT/5HIA	0.793	2.443	0.342	-4.824	p < 0.001
5HT/aMT	0.811	2.994	0.342	-6.383	p < 0.001

Tabla X. Variable 5-HIA para los grupos control y grupo con retraso psicosocial del crecimiento.

Variables	Za	Zb	Sdz	z	p
	2.994	2.443	0.342	1.611	N.S.
5HIA/AK	2.298	1.447	0.342	4.523	p < 0.001
5HIA/AX	1.946	1.697	0.342	0.728	N.S.
5HIA/AA	2.647	2.092	0.342	1.622	N.S.

5HIA/OH-KYN	2.443	2.443	0.342	0	N.S.
5HIA/AVM	1.886	1.886	0.342	0	N.S.
5HIA/Metanefrina	2.994	0.563	0.342	7.108	p < 0.001
5HIA/Normetanefrina	2.298	2.185	0.342	0.330	N.S.
5HIA/Metoxitriptamina	1.293	2.298	0.342	-2.938	p < 0.01
5HIA/NA	2.994	2.092	0.342	2.637	p < 0.01
5HIA/DOPA	2.443	2.185	0.342	0.754	N.S.
5HIA/Adrenalina	2.443	2.092	0.342	1.026	N.S.
5HIA/β-endorfinas	2.014	1.658	0.342	1.040	N.S.
5HIA/5HT	0.793	2.298	0.342	-4.400	p < 0.01
5HIA/KYN	2.298	2.443	0.342	-0.423	N.S.
5HIA/aMT	2.185	1.333	0.342	2.491	p < 0.05

Tabla XI. Transformación “z” de Fisher para los coeficientes de correlación de la variable 5-HIA para los grupos control y grupo con síndrome de carencia afectiva.

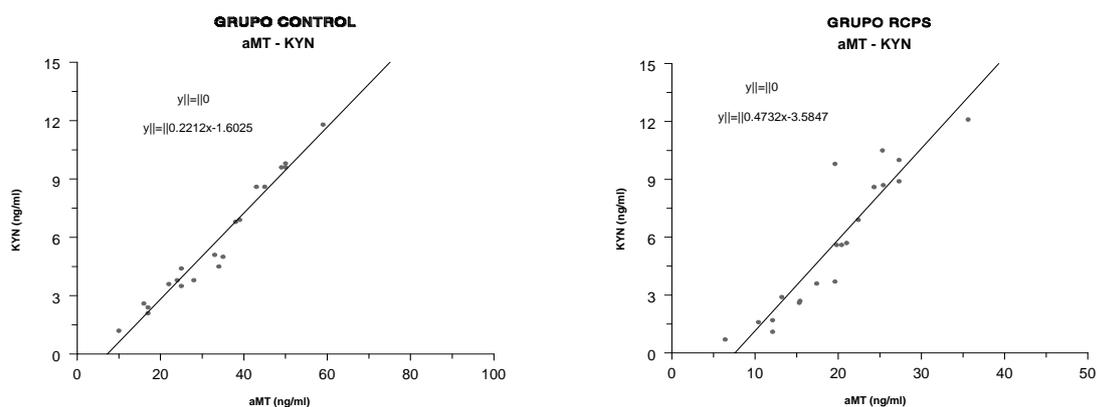
Variabes	Za	Zb	Sdz	z	p
5HIA/OH-KYN	2.994	2.443	0.342	1.611	N.S.
5HIA/AK	2.298	1.697	0.342	1.757	N.S.
5HIA/AX	1.946	0.758	0.342	3.473	p < 0.001
5HIA/AA	2.647	2.443	0.342	0.596	N.S.
5HIA/AHV	2.443	2.994	0.342	-1.611	N.S.
5HIA/AVM	1.886	1.333	0.342	1.540	N.S.
5HIA/Metanefrina	2.994	2.994	0.342	0	N.S.
5HIA/Normetanefrina	2.298	2.443	0.342	-0.423	N.S.
5HIA/Metoxitriptamina	1.293	2.994	0.342	-4.973	p < 0.001
5HIA/NA	2.994	2.185	0.342	2.365	p < 0.05
5HIA/DOPA	2.443	2.994	0.342	-1.611	N.S.
5HIA/Adrenalina	2.443	2.092	0.342	1.026	N.S.
5HIA/β-endorfinas	2.014	2.298	0.342	-0.830	N.S.
5HIA/5HT	0.793	2.443	0.342	-4.824	p < 0.001
5HIA/KYN	2.298	2.647	0.342	-1.020	N.S.
5HIA/aMT	2.185	2.298	0.342	-0.380	N.S.

Tabla XII. Transformación “z” de Fisher para los coeficientes de correlación de la variable 5-HIA para los grupos con síndrome de carencia afectiva y grupo con retraso psicosocial del crecimiento.

Variabes	Za	Zb	Sdz	z	p
5HIA/OH-KYN	2.443	2.443	0.342	0	N.S.
5HIA/AK	1.697	1.447	0.342	0.730	N.S.
5HIA/AX	0.758	1.697	0.342	-2.745	p < 0.01
5HIA/AA	2.443	2.092	0.342	1.026	N.S.
5HIA/AHV	2.994	2.443	0.342	1.611	N.S.
5HIA/AVM	1.333	1.886	0.342	-1.616	N.S.
5HIA/Metanefrina	2.994	0.563	0.342	7.108	p < 0.001
5HIA/Normetanefrina	2.443	2.185	0.342	0.751	N.S.
5HIA/Metoxitriptamina	2.994	2.298	0.342	2.035	p < 0.05

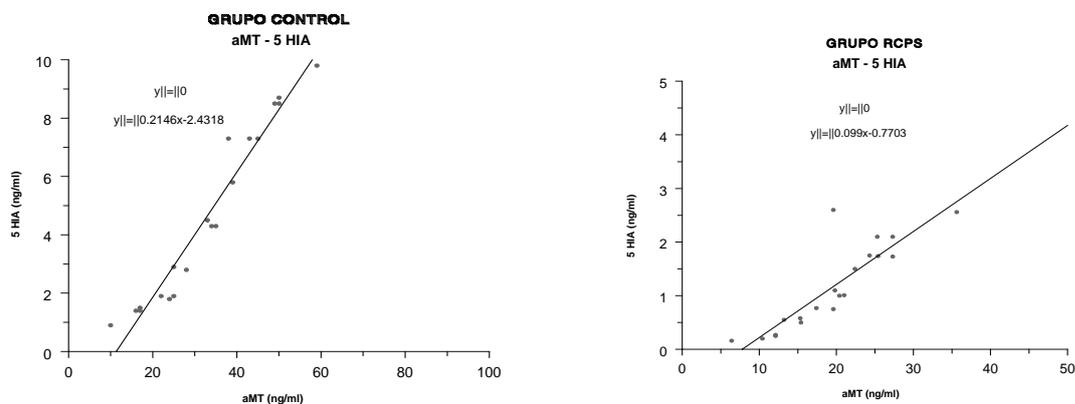
5HIA/NA	2.185	2.092	0.342	0.271	N.S.
5HIA/DOPA	2.994	2.185	0.342	2.365	p < 0.05
5HIA/Adrenalina	2.092	2.092	0.342	0	N.S.
5HIA/β-endorfinas	2.298	1.658	0.342	1.871	N.S.
5HIA/5HT	2.443	2.298	0.342	1.871	N.S.
5HIA/KYN	2.647	2.443	0.342	0.596	N.S.
5HIA/aMT	2.298	1.333	0.342	2.821	p < 0.05

GRUPO CONTROL (GRUPO-A) – GRUPO RCNO (GRUPO-C)



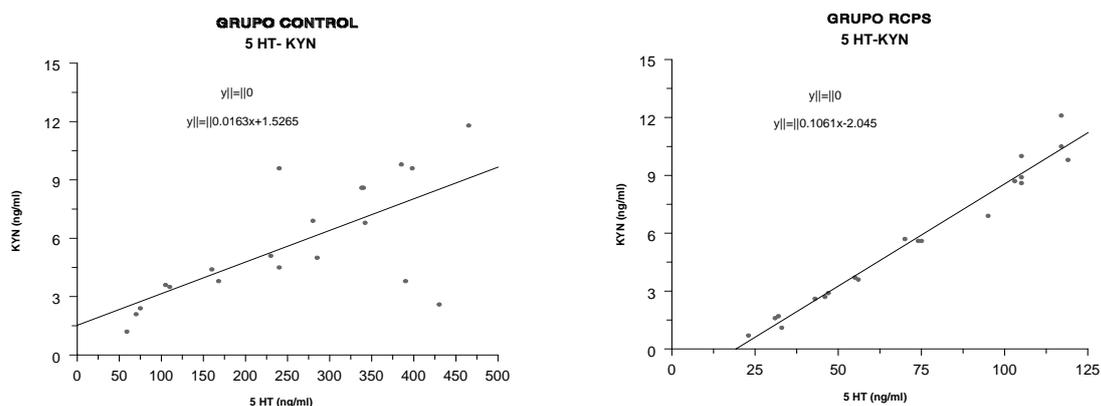
$$Z_a = 2.185 \quad Z_b = 1.623 \quad S_{dz} = 0.342 \quad Z = 1.973 ; p < 0.05$$

Fig.- 6. En esta figura se representa el estudio conjunto de los coeficientes de correlación de los pares de variables aMT-KYN para el grupo control (Z_a) y para el grupo con retraso de crecimiento psicosocial (Z_b). La transformación Z de Fisher demuestra que hay diferencias significativas, y en consecuencia deducir que ambas relaciones proceden de poblaciones diferentes. Nueva evidencia que argumenta las diferencias metabólicas de ambos grupos.



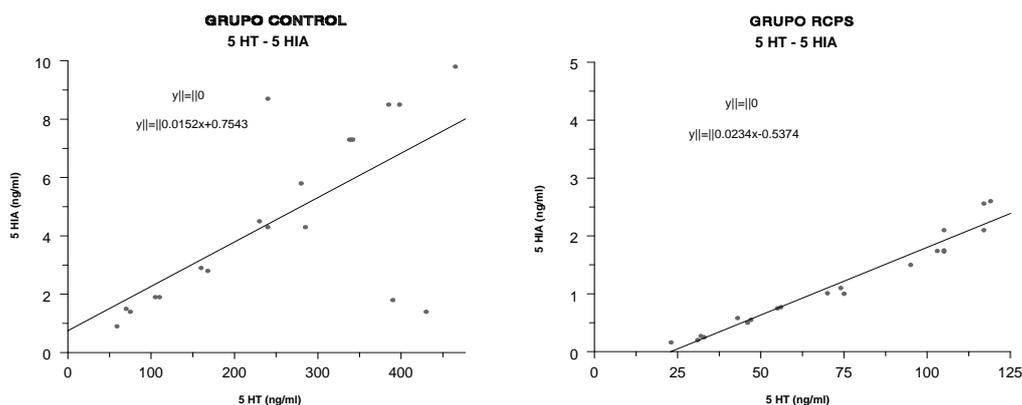
$$Z_a = 2.185 \quad Z_b = 1.333 \quad S_{dz} = 0.342 \quad Z = 2.491 ; p < 0.05$$

Fig.-7. En esta figura se realiza, como en la figura anterior y las que restan, el estudio conjunto de los coeficientes de correlación de los pares de variables aMT-5 HIAA para el grupo control (Za) y para el grupo con retraso de crecimiento psicossocial (Zb). La transformación Z de Fisher ofrece un valor de $Z = 2.491$ y en consecuencia estadísticamente significativas (Proceden de poblaciones diferentes). Aspecto especialmente importante si recordamos la importante participación que ambos metabolitos tienen en la génesis de determinados trastornos afectivos.



$$Za = 0.848 \quad Zb = 2.443 \quad Sdz = 0.342 \quad Z = -4.663 ; p < 0.001$$

Fig.- 8. En esta figura se realiza el estudio conjunto de los coeficientes de correlación de los pares de variables 5 HT-KYN para el grupo control (Za) y para el grupo con retraso de crecimiento psicossocial (Zb). La transformación Z de Fisher demuestra que hay diferencias significativas. Sería interesante en estudios futuros, analizar el comportamiento de estos metabolitos considerando la variación circadiana que experimentan estos mediadores neuroendocrinos.

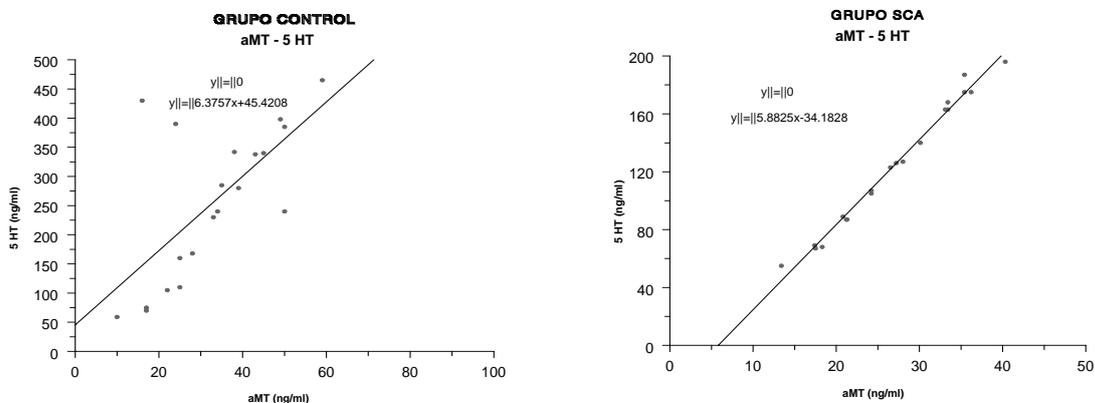


$$Za = 0.793 \quad Zb = 2.298 \quad Sdz = 0.342 \quad Z = -4.400 ; p < 0.001$$

Fig.- 9. En esta figura se realiza el estudio conjunto de los coeficientes de correlación de los pares de variables 5 HT-5 HIA para el grupo control (Za) y para el grupo con retraso de crecimiento psicossocial (Zb). La transformación Z de Fisher demuestra la existencia de diferencias significativas. ($Z = -4.40$; $p < 0.001$).

GRUPO CONTROL (GRUPO-A) – GRUPO INSTITUCIONALIZADO (GRUPO-B)

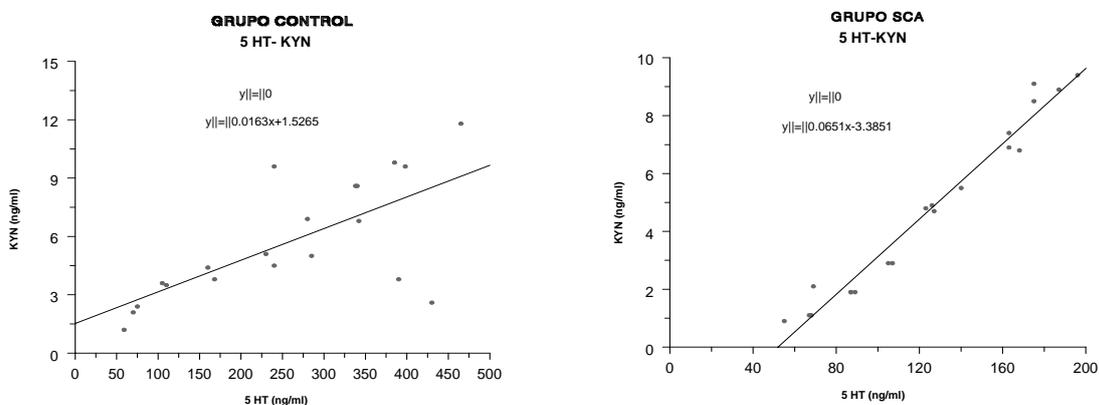
Variable aMT



$$Z_a = 1.020 \quad Z_b = 2.198 \quad S_{dz} = 0.342 \quad Z = -5.771 ; p < 0.001$$

Fig.- 10. Análisis bivalente de los pares de variables aMT-5HT entre el grupo control (Za) y el grupo con síndrome de carencia afectiva (Zb). La transformación Z de Fisher demuestra que hay diferencias significativas entre los mismos ($p < 0.001$)

Variable 5 HT

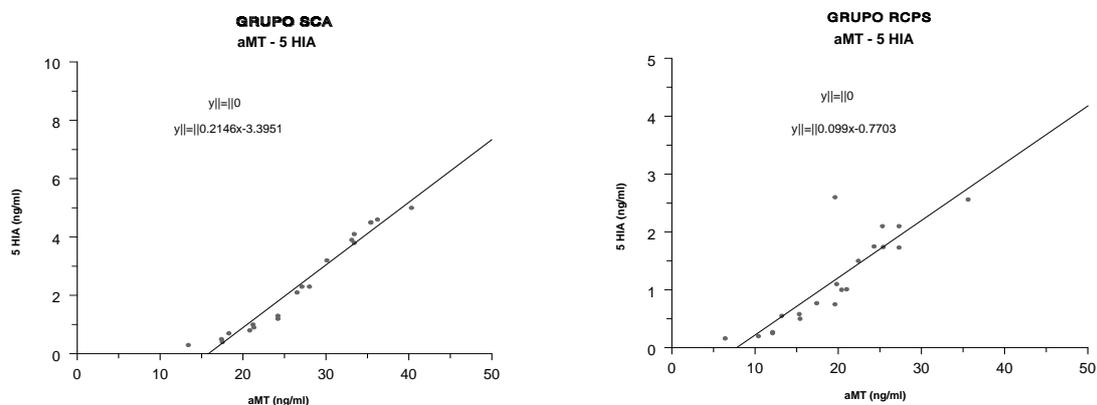


$$Z_a = 0.848 \quad Z_b = 2.443 \quad S_{dz} = 0.342 \quad Z = -4.663 ; p < 0.001$$

Fig.- 11. En esta figura se representan la nube de puntos y rectas de regresión correspondientes a los coeficientes de correlación de los pares de variables 5 HT-KYN, para el G-A (Za) y para el G-B (Zb). La transformación Z de Fisher demuestra que hay diferencias significativas. Interesante aportación que fundamenta aún más las relaciones y variaciones de las vías metabólicas y los grupos de pacientes que se estudian.

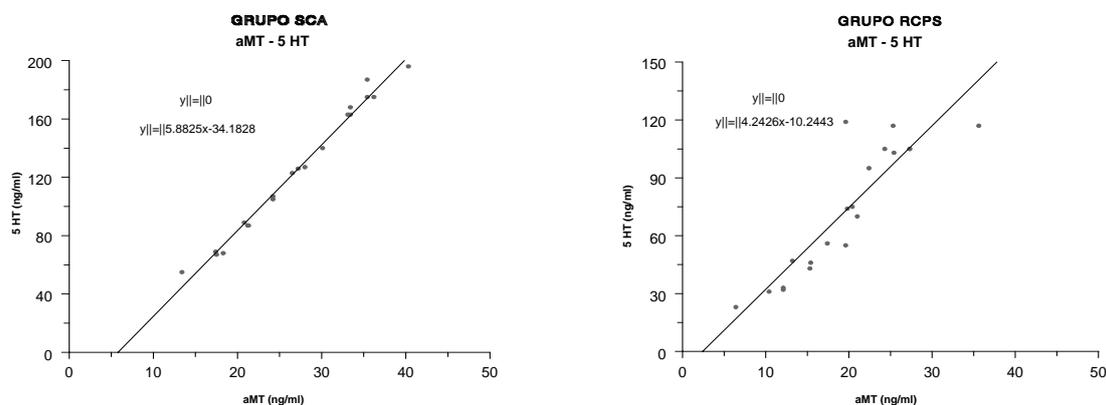
GRUPO-B (INSTITUCIONALIZADO)- GRUPO-C (NIÑOS CON RCNO)

Variable aMT



$$Z_a = 2.198 \quad Z_b = 1.333 \quad S_{dz} = 0.342 \quad Z = 2.529 ; p < 0.05$$

Fig.- 12. En esta figura se realiza el estudio conjunto de los coeficientes de correlación de los pares de variables aMT-5 HIAA en el G-B (Za) y en G-C (Zb). La transformación Z de Fisher demuestra que hay diferencias significativas. Estos datos cada vez más nos ponen en la pista de la existencia de un proceso similar, que sólo la prolongación en el tiempo de las condiciones desfavorables permitirán que los niños presenten una u otra situación.



$$Z_a = 2.198 \quad Z_b = 1.447 \quad S_{dz} = 0.342 \quad Z = 2.195 ; p < 0.05$$

Fig.- 13. En esta figura se realiza el estudio conjunto de los coeficientes de correlación entre los pares de variables aMT-5HT para el G-B, con síndrome de carencia afectiva (Za) y para el G-C con retraso de crecimiento psicosocial (Zb). La transformación Z de Fisher demuestra la existencia de diferencias significativas, a pesar de que la nube de puntos esta bastante ajustada a las correspondientes rectas de regresión.

DISCUSIÓN

La Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) de la OMS⁽¹⁷¹⁾, hace referencia en sus números 313 y 315 a como pueden presentarse secundariamente a una

deprivación afectiva y sin causa orgánica: ansiedad, miedo, sentimientos de inferioridad y tristeza, perturbaciones de las emociones de la niñez y adolescencia, hipersensibilidad, retraimiento, timidez, retraso en el desarrollo, retraso selectivo de la lectura, retraso selectivo en el cálculo aritmético, dificultades en el aprendizaje y retraso motor. Trastornos que, como a continuación iremos describiendo, hemos tenido la oportunidad de comprobar en aportaciones de la literatura: 1) Repercusiones sobre el crecimiento⁵⁹. 2) Repercusiones sobre el estado nutritivo. 3) Repercusiones sobre el desarrollo.⁶⁰⁻⁶³ 4) Repercusiones psicoafectivas.⁶⁴⁻⁶⁸. De hecho, algunos de los resultados que se ofrecen (p. ej., sobre 5HT y aMT) evidencian una clara y estrecha relación con los trastornos afectivos en su sentido más amplio. En concreto en la teoría indoleamínica de los trastornos afectivos (en principio sólo relacionada con patología del adulto), se comprueba un claro protagonismo bioquímico mediatizado por un descenso de ciertas monoaminas (5HT y 5HIAA), modificaciones que se han constatado en esta experiencia en pacientes en edad pediátrica. Abundando más en estas ideas, Moreno y cols.⁶⁹ han comunicado un claro descenso en la eliminación urinaria de catecolaminas en niños institucionalizados en relación a niños normales de la misma edad y sexo. 5) Repercusiones sobre la personalidad y sociabilidad.⁷⁰⁻⁷¹.

Junto a estas evidencias, y a pesar de que en los últimos años se ha trabajado con mayor interés sobre esta problemática infantil, como indicamos anteriormente todavía no hay una explicación definitiva que con una base fisiopatológica justifique las manifestaciones descritas. Si bien es verdad que se han perfilado algunas teorías que pretenden explicarla:

a) Históricamente el problema era atribuido a una falta de aportes nutricionales, que finalmente por distintos mecanismos darían lugar a las manifestaciones señaladas (**Hipótesis nutricional**). Hipótesis que por unos autores ha sido considerada como insuficiente⁷²⁻⁷³. Aunque como ha quedado demostrado en las diversas referencias comentadas anteriormente la falta de aportes nutritivos en ciertas formas de retraso de crecimiento de origen psicosocial juega un papel importante. En este orden de ideas Clements⁷⁴, ha señalado que el factor nutricional debe considerarse como un acontecimiento complejo de factores culturales, emocionales y bioquímicos, que en distintos momentos podría estar relacionado con el estrés emocional o psicoafectivo. De cualquier forma en la actualidad, la falta de aportes nutricionales en si mismo, no es suficiente para justificar el marco de acontecimientos clínicos descrito. Salvo algún

autor puntualmente, nadie duda de que en la génesis del RCNO intervienen otros mecanismos de mayor complejidad.

b) Hipótesis digestiva. Mediante esta teoría se pretendía justificar los acontecimientos clínicos en base a un problema exclusivamente localizado en el aparato digestivo. Hipótesis rápidamente abandonada, porque sólo permitía explicar casos puntuales en los que se podía demostrar un problema local en el aparato digestivo (intolerancias nutricionales, celiaquía, infecciones, etc.).

c) Se ha propuesto una teoría psicosocial (**Hipótesis psicosocial**) del retraso de crecimiento de causa no orgánica, en la que necesariamente juegan un papel fundamental las instituciones de acogida, en este sentido los trabajos de Bowlby, son los más complejos y revolucionarios. En su obra “Los cuidados maternos y la salud mental”⁷⁵, resume de forma clara sus conclusiones. No obstante, se sabe desde principios del siglo pasado que la institucionalización de un niño durante los primeros años de su vida puede tener efectos desfavorables sobre su desarrollo afectivo. Estos hechos conocidos desde hace tiempo, como ya fueron recogidos por Bronte en 1847⁷⁶, y posteriormente por otros como; Theis⁷⁷, Aichhorn⁷⁸ como trabajos iniciales; y ya de forma más sistemática en los trabajos de Powdermarker⁷⁹, Lowrey⁸⁰, Bender⁸¹, Goldfarb⁸², Bowlby⁸³, y Levy⁸⁴, los cuales permitieron avanzar en la descripción de los efectos del ingreso en instituciones. Todos coinciden en señalar que los niños que habían sufrido la experiencia de privación habían perdido la capacidad para establecer relaciones íntimas y duraderas. Desde la situación comentada anteriormente han cambiado muchos conceptos y se han aportado interesantes experiencias sobre las respuestas psicológicas y sus condicionantes en la vida infantil. Bender⁸⁵ Bowlby⁸⁶ y otros advirtieron sobre la frecuencia con que tanto la delincuencia como la psicopatía por falta de afecto se hallaban asociadas con experiencias de separación y con el nivel de asistencia en las instituciones. Matizando los puntos de vista anteriores, hay que considerar que actualmente el hecho institucional ya no representa para el niño lo que en épocas pasadas, y si bien no es una solución a los problemas del menor, en general, el acogimiento no va a empeorar la situación que ya padecía con antelación al ingreso en un centro de acogida. No obstante, la consideración del síndrome de carencia afectiva como un elemento con explicación únicamente psicológico, plantea un punto de vista reduccionista del complejo fenómeno que intentamos estudiar. No aportando argumentos suficientes que permitan explicar la sintomatología comentada

anteriormente como definitoria del problema, y que además, desde otros puntos de vista no ofrecen una explicación válida para el mismo ⁸⁷.

c) La hipótesis que alude a la causa del retraso de crecimiento de causa no orgánica a un trastorno endocrino (**Hipótesis endocrina**) propone la implicación de vías cortico-hipotalámo-hipofisarias que implicarían sistemas endocrinos o neurohormonales no conocidos suficientemente. En las enfermedades afectivas se ha demostrado la existencia de alteraciones neuroendocrinas, así como en determinadas pruebas de función endocrina, destacando entre ellas las siguientes: 1) Aumento del cortisol plasmático. 2) Aplanamiento del ritmo de cortisol. 3) Incremento en la secreción de ACTH. 4) Incremento de CRF y TRH en líquido cefalorraquídeo y descenso en éste de somatomedina, vasopresina y colecistoquinina, entre otros ⁸⁸. De igual manera se han encontrado alteraciones en determinadas respuestas a determinados tests funcionales como: a) Menor respuesta de ACTH y cortisol al CRF y b) Menor respuesta de TSH a TRH y de GH a CRF. Geller, Yuwiler, Freeman y Ritvo⁸⁹ proponen que la producción y liberación de hormonas hipofisarias (FSH, LH, ACTH, PRL) están influenciadas por los centros hipotalámicos. También sería posible que ciertas influencias neurales más directas sobre el metabolismo intermedio tuvieran importancia sobre la determinación de las tasas de crecimiento. A las mismas conclusiones anteriormente planteadas llegan los estudios llevados a cabo por Wetterberg y cols. ⁹⁰, Rubin y cols. ⁹¹, Sachar y cols. ⁹² y Beck-Friss y cols. ⁹³. Por su parte, Ryan y cols. ⁹⁴ muestran cómo modificaciones en la dieta varían las tasas plasmáticas de triptófano y de su biodisponibilidad al SNC, modificándose la concentración de serotonina cerebral, de acción moduladora conductual probada. En nuestro estudio, y en otras referencias de interés para el tema en discusión ⁹⁵⁻⁹⁷, se han puesto de manifiesto como, si bien el origen del síndrome se sitúa en el plano psicológico (estrés en el más amplio sentido de la palabra), el estudio del síndrome de carencia afectiva debe de partir de una integración de los distintos elementos que de forma aislada se han propuesto, hasta ahora, en este capítulo (nutrición, problemas digestivos, endocrinos o psicológicos) y de otros que a continuación expondremos (factores neuroendocrinos).

e) **Hipótesis neuroendocrina**, la literatura también ofrece evidencias claras de la relación entre los trastornos afectivos y los neurotransmisores: a) En primer lugar existe una *teoría de la desensibilización de receptores β -adrenérgicos*. Que considera la existencia de un déficit de noradrenalina y/o serotonina a nivel de receptores funcionalmente importantes en el SNC, y complementaría con una teoría alternativa o

“Teoría del receptor”, que explicaría la menor transmisión monoaminérgica, debido a un déficit de amplificación de la señal por fallo del receptor ⁹⁸. En este sentido hay que remarcar, que el mecanismo patogénico de la depresión, según esta “Teoría del receptor”, se podría explicar según el mecanismo de acción del tratamiento antidepressivo, el cual actuaría a través de una desensibilización del receptor β -adrenérgico. En este sentido se sabe que un significativo número de antidepressivos provocan un descenso de receptores serotoninérgicos HT₂ y afectan a los receptores presinápticos α_1 y α_2 . Por otra parte, Fernández y cols.⁹⁹ han demostrado una relación inversa entre los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}, en animales sometidos a tratamiento crónico con corticosterona, como agente estresante, observando tras el tratamiento un descenso de los receptores 5-HT_{1A} en el *Gyrus dentatus* y un aumento en la corteza parietal de los receptores 5-HT_{2A}. Estos receptores también están implicados como mediadores de la depresión. Siever¹⁰⁰ estudió los mecanismos de acción de los glucocorticoides; éstos actúan sobre la formación de AMP_c mediada por el β -adrenoreceptor a través del componente adrenérgico del receptor de EN. Se ha demostrado la presencia de receptores para glucocorticoides en los cuerpos celulares de los núcleos de EN y HT y adrenalina, resultados que apoyan esta hipótesis. b) En segundo lugar existe una **teoría de un avance de fase de los ritmos circadianos**. Esta teoría se basa en la observación de la naturaleza cíclica de los trastornos afectivos. Rosenthal ¹⁰¹, Healy ¹⁰² y Wallace ¹⁰³ consideran que la desimipramina, antidepressivo tricíclico, consigue un retraso en la fase parcial de 3-metoxi-4-OH-fenilinglicol (MHPG), un metabolito de la noradrenalina, y una mejoría clínica. Von Zerssen¹⁰⁴ considera que las alteraciones de ritmos circadianos asumidas como propias de la depresión (alteración del ciclo, fase, amplitud o parámetros circadianos del sueño), están a menudo basadas en observaciones casuales. Por tanto, deberían establecerse nuevas aproximaciones teóricas acerca del fenómeno circadiano de estas enfermedades. c) Por último, se ha descrito una **teoría de la disregulación cronobiológica del sistema noradrenérgico en la depresión**. Esta hipótesis plantea una actividad más errática y variable del sistema noradrenérgico, y se basa en los estudios acerca de la actividad noradrenérgica basal y su respuesta a condiciones propias y farmacológicas. Siever ¹⁰⁰ considera que aquellas situaciones dependientes del sistema noradrenérgico como la secreción de MHPG, el ritmo de temperatura corporal y el inicio del sueño REM, están muy desorganizados y parecen detectarse ritmos de mayor frecuencia. Algo similar

ocurre con el cortisol, que regulado directamente a nivel suprahipotalámico, aparece incrementado y errático.

f) Hipótesis de integración psiconeuroendocrina. Revisado el tema y considerando las aportaciones más recientes de la literatura, así como los argumentos que se deducen de la presente aportación, creemos que probablemente las explicaciones definitivas para justificar la base de los trastornos que estudiamos, deben considerar de forma conjunta cada uno de los factores participantes (Nutricional, digestivo, medio-ambiental, psicológico, neurológico y endocrino) . De hecho vamos a intentar completar los argumentos de esta afirmación mediante las siguientes aportaciones y comentarios:

1.-La participación de determinados neurotransmisores en el mecanismo patogénico de la depresión ha sido ampliamente estudiada, así la implicación del aminoácido esencial triptófano, como precursor de la serotonina y melatonina, tiene especial relevancia. Al parecer, el principal mecanismo implicado es la disminución de aminas biogénicas (noradrenalina, serotonina y dopamina) y los efectos que tal disminución conlleva a nivel de las neuronas postsinápticas, quienes por carecer de un estímulo adecuado, no conducen a la activación necesaria de enzimas y genes que garantizan un estado eutímico. Las neuronas serotoninérgicas parten del rafe medio y las noradrenérgicas del locus coeruleus a nivel del tallo cerebral, proyectándose a diferentes estructuras del cerebro anterior, amígdala, hipocampo, hipotálamo, cuerpos mamilares, núcleo accumbens y corteza cerebral; esto explicaría los síntomas asociados a los trastornos afectivos como pérdida del apetito, insomnio, pérdida del interés, disminución de la concentración, etc., cuando se comprometen de una forma u otra tales proyecciones neuronales ¹⁰⁵.

2.-La 5-hidroxitriptamina o serotonina (5-HT) es una indolamina producto de la hidroxilación y posterior descarboxilación del aminoácido L-triptófano. Su metabolismo final, mediante una acetilación, produce ácido 5-hidroxi-indol-acético (5-HIAA). Estos pasos son mediados por enzimas que tiene importantes cofactores como la piridoxina, el ácido ascórbico y las tetrahidrobiopteinas fólico-dependientes. El triptófano una vez absorbido en el tracto gastrointestinal se distribuye en los tejidos de todo el organismo. Su absorción por las distintas membranas, incluyendo la barrera hematoencefálica, se realiza por competencia con el aminoácido tirosina. En consecuencia, su concentración final en el sistema nervioso central depende de un estricto balance dietario, lográndose un ritmo circadiano propio.¹⁰⁶⁻¹⁰⁷. Este ritmo es además influido por el ciclo luz-oscuridad, mediado por la glándula pineal que es la responsable de la acetilación y N-

metilación del 5-hidroxitriptófano a melatonina ¹⁰⁸. Se ha demostrado que la máxima concentración de triptófano es entre las 16.00 y las 23.00 horas y que su metabolito inmediato la serotonina, tiene un efecto inhibitor de la conducta, sumado a un efecto modulador general, influye sobre la casi totalidad de las funciones cerebrales, inhibiendo en forma directa o por estimulación del GABA. De este modo regula timia, sueño, actividad sexual, apetito, ritmos circadianos, funciones neuroendocrinas, temperatura corporal, dolor, actividad motora y sobre todo funciones cognitivas ¹⁰⁹⁻¹¹⁰. Las alteraciones de la serotonina cerebral y el descenso de las concentraciones de 5-HIAA (5-hidroxi-indol-acético), principal metabolito de la HT en el LCR, se relacionaron inicialmente con todas las formas de depresión y posteriormente con la mayoría de los trastornos psiquiátricos. Según estudios más recientes una menor biodisponibilidad de serotonina no esta presente en todas las formas de depresión, además de que este descenso no es un factor decisivo, resultados estos que coinciden con los obtenidos en nuestra propia investigación en la que si bien obtuvimos diferencias significativas entre los grupos de estudio para la variable serotonina, no se obtuvo una disminución en los niveles de serotonina de los grupos institucionalizados respecto al grupo control, lo cual nos llevaría a considerar que si bien es posible la implicación del sistema serotoninérgico en los trastornos afectivos, la explicación de los mismos en base a la disminución de este metabolito resulta claramente insuficiente.

Por otra parte, tanto el triptófano como el 5-hidroxitriptófano son precursores de la serotonina. El 5 hidroxitriptófano es eficaz como antidepresivo mientras que el triptófano no lo es, y la eficacia del 5-hidroxitriptófano reside, no en un incremento de la biodisponibilidad de serotonina sino en su capacidad para restaurar el metabolismo de las catecolaminas. El triptófano adquiere igual eficacia como antidepresivo que el 5-hidroxitriptófano, si lo asociamos con tirosina porque restaura el metabolismo de las catecolaminas. La tirosina también recupera el potencial antidepresivo del 5-hidroxitriptófano, que se pierde en el segundo mes de tratamiento. Estos datos niegan la posibilidad de un cuadro depresivo por déficit fundamental de serotonina y sugieren que el incremento combiando de serotonina y catecolaminas se correlaciona mejor con la actividad antidepresiva ¹¹¹. En este orden de ideas, creemos que los resultados que aportamos de alguna manera ayudan a interpretar mejor las complejas manifestaciones clínicas que presenta el niño con RCNO.

Estudios recientes muestran como modificaciones en la dieta varían las tasas plasmáticas de triptófano y de su biodisponibilidad al SNC, modificándose la

concentración cerebral de serotonina, hormona con acción moduladora conductual probada, lo que de alguna manera, justificaría la consideración de la teoría nutricional, como parte del proceso fisiopatológico que discutimos. En un estudio realizado por Thompson ¹¹² se encontraron valores anormales para HT en un 54% de los casos (25 pacientes con RCNO), valores similares fueron encontrados por Parra ¹¹³, no ocurrió así con la revisión realizada por Greene ¹¹⁴, que encontró valores normales de GH, tanto los basales como tras un estímulo farmacológico. En esta misma línea se han comunicado resultados interesantes, en un estudio que intentaba analizar las características de determinadas hormonas y neuropéptidos hipofisarios en niños sometidos a un estrés crónico emocional, como era la institucionalización, y otro grupo de niños no institucionalizados comprobándose la disminución en las concentraciones plasmáticas de ACTH y β -endorfinas, y no así de GH, que no se altera, datos que coinciden con los hallados por Greene ¹¹⁴.

2.-Actualmente los antidepresivos se clasifican en inhibidores de la MAO y en bloqueadores de la recaptación de aminas biógenas. En este último grupo se han descrito algunos efectos secundarios, y en concreto para los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina.¹¹⁵. Se ha comunicado que la administración del precursor de la serotonina, L-OH-triptófano, incrementa el “turnover” de serotonina a nivel del sistema nervioso central. Los mismos autores analizaron la repercusión sobre prolactina, cortisol y hormona de crecimiento, observando un descenso en la secreción de cortisol, aumento en la secreción de prolactina en chicas con depresión, pero no en varones, y no se apreció un aumento en la secreción de hormona de crecimiento. Estos hechos confirman una disregulación del sistema serotoninérgico central en adolescentes con depresión mayor y avalan el papel del sistema serotoninérgico en la patogenia de determinados trastornos afectivos ¹¹⁶. Coplan, Gorman, Klein ¹¹⁷ plantean la existencia de alteraciones de la serotonina y noradrenalina en pacientes con pánico y agorafobia y otros trastornos afectivos, recogiendo estudios sobre serotonina en distintos modelos de ansiedad en animales, incluyendo la reacción del hijo a la separación materna y alteraciones respiratorias como manifestaciones clínicas de la ansiedad. Los desordenes con disrupción de la conducta y desórdenes obsesivos-compulsivos se han asociado con disfunción serotoninérgica así como particulares hábitos corporales en pacientes en edad pediátrica. Se ha observado, por estos mismos autores, que la somatostatina, un péptido que inhibe la liberación de GH y estimula la liberación de serotonina desciende en

pacientes con desordenes de conducta que entran en estados depresivos, pero no en pacientes con trastornos obsesivos¹¹⁸.

Hanna y col.¹¹⁵ por su parte, estudiaron los niveles plasmáticos de serotonina en los trastornos obsesivo-compulsivos y los compararon con adolescentes normales, no observando diferencias significativas. Sí encontraron resultados significativos, al comparar los niveles de serotonina entre pacientes con historia familiar de desordenes obsesivos y aquellos que no presentaban dichos antecedentes familiares observando en los primeros niveles más elevados de HT en plasma, estableciendo la posibilidad de que la serotonina pudiera actuar como marcador en estos casos.

3.-Se ha relacionado el papel de la serotonina con la presencia de conductas agresivas, durante décadas se han relacionado estos dos elementos, indicando que una activación general serotoninérgica disminuía la agresividad y una desactivación la incrementaba. La reciente diferenciación de subtipos de receptor para serotonina, con diferente cometido funcionales, abre la posibilidad de que se pueden relacionar con las distintas facetas de un conducta inapropiada. Así, se ha obtenido evidencia del papel modulador específico de los receptores HT_{1B} en la agresividad, aceptando que sus agonistas selectivos (TFMPP) o mixtos HT_{1A/1B} (eltoprazina, fluprazina) tienen capacidad antiagresiva específica en varios tests, mientras que otras drogas que actúan sobre un subtipo diferente de receptor carece de ella¹¹⁹. Otro tipo de receptores específicos para la serotonina, como son los HT_{2A} y HT_{2C} también se alteran en situaciones con modificación del comportamiento. Estos receptores, en experimentación animal, se alteran en la separación materna, de tal manera que se describe una disminución en la secreción de GH, por una disminución de GRH, vía noradrenérgica¹¹⁹. Aportaciones que junto a los resultados que se expresan en esta experiencia, dan solidez a la posible explicación de la patogenia mediante la denominada teoría de integración psiconeuroendocrina. Además de la implicación de las modificaciones propuestas a nivel de la serotonina, se ha demostrado que el 5-HIAA (ácido 5-hidroxi-indol-acético), metabolito de la serotonina está significativamente disminuido en pacientes con problemática afectiva¹²⁰⁻¹²². Resultados que coinciden con los hallados en nuestro trabajo en el que obtuvimos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y los otros grupos de estudio. Señalándose además diferencias en los niveles de 5-HIAA entre los grupos control e institucionalizado.

4.-El estudio del papel que la noradrenalina juega en los trastornos afectivos data de los años 60, la hipótesis noradrenérgica sugería que la gran mayoría de los trastornos

afectivos estaban relacionados con una falta absoluta o relativa de catecolaminas, en especial noradrenalina, en áreas del cerebro funcionalmente importantes. Esta hipótesis se basaba fundamentalmente en dos datos: la respuesta a antidepresivos que incrementan la disponibilidad de noradrenalina en las sinapsis centrales, y el hecho de que un fármaco antihipertensivo como la reserpina, que reducía las reservas de noradrenalina en las vesículas sinápticas, podía causar reacciones depresivas. Numerosos hallazgos posteriores¹²³⁻¹²⁴ han cuestionado esta teoría (falta de efecto antidepresivo de otras sustancias potenciadoras de la actividad noradrenérgica central, como cocaína o anfetaminas; retraso de 2 a 6 semanas en la respuesta antidepresiva, mientras que el aumento de noradrenalina a nivel central es prácticamente inmediato, etc) lo que ha hecho que esta hipótesis se halla modificado. En la actualidad, la modificación más ampliamente realizada a la hipótesis anterior se centra en plantear el tema desde la existencia no tanto de un déficit absoluto de noradrenalina como una falta de eficacia de los sistemas noradrenérgicos en los pacientes con trastornos afectivos. Nuestros datos coinciden con los planteados en esta visión modificada de la hipótesis, ya que no plantean la existencia de niveles reducidos de noradrenalina en los pacientes afectos de problemas afectivos, en este caso institucionalización. Un punto de vista alternativo plantea que en pacientes con problemas afectivos existe una regulación a la baja de los receptores noradrenérgicos, lo cual explicaría el retraso en el efecto de los antidepresivos, al ser precisa la corrección de esta mala regulación para la obtención de dicho efecto. Así pues, si bien nuestra experiencia nos permite descartar la hipótesis noradrenérgica como elemento único de la etiopatogenia de los trastornos afectivos, el papel etiológico de la noradrenalina en los trastornos afectivos debe ser tenida en consideración.

Con respecto al papel de la noradrenalina, se ha encontrado que existe una disminución de sus niveles, únicamente durante los episodios¹²⁵ y especialmente en los pacientes con marcado retraso psicomotor e insomnio tardío¹²⁶, pero sin ser un hallazgo constante en todos los pacientes, lo que le hace un débil marcador biológico de estado. Resultados que coinciden con los hallados en nuestro estudio, que mostraron la existencia de un descenso notable, y estadísticamente significativo, en los niveles de noradrenalina entre el grupo control y los grupos institucionalizados. Sin embargo, otros autores sostienen lo contrario, al encontrar altas correlaciones entre los bajos niveles del metabolito 3 metoxi-4-hidroxifenilglicol (MHPG) en orina y la respuesta a distintos elementos como imipramina, nortriptilina y matropilina¹²⁷⁻¹²⁸.

La participación de otros sistemas de neurotransmisión en los trastornos afectivos ha sido menos estudiada. Dhaenen y Bossuyt informaron de un incremento en la densidad de receptores D2 en pacientes deprimidos, soportando la hipótesis de que la hipofunción dopaminérgica puede jugar un papel muy importante en los trastornos depresivos¹²⁹. Esta hipótesis es igualmente aportada por algunos estudios que informan de una disminución del ácido homovanílico (HVA), metabolito de la dopamina, en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con depresión¹³⁰. Los datos obtenidos en nuestra investigación no ponen de manifiesto la implicación del HVA en los trastornos afectivos, ya que si bien se observa una disminución en los niveles de HVA de los grupos institucionalizados respecto al grupo control, esta disminución no es estadísticamente significativa. Debiéndose tener en cuenta además, la no existencia de diferencias significativas entre los distintos grupos objeto de estudio en los niveles de dopamina.

La consideración de los estudios anteriores no ha podido demostrar, después de más de tres décadas de estudios continuados, que las deficiencias o excesos de las aminas biogénicas (noradrenalina, serotonina y dopamina) sea necesario y suficiente para la presentación de los trastornos afectivos .

4.-Además de la relación que guarda la serotonina con los trastornos afectivos, es igualmente importante analizar el papel que dentro de la teoría endocrino-metabólica juega otro metabolito relacionado de forma clara con los trastornos afectivos como es la melatonina. Aunque existen conexiones entre la glándula pineal y el cerebro, aquélla se encuentra fuera de la barrera hematoencefálica y está inervada principalmente por los nervios simpáticos que vienen de los ganglios cervicales superiores. La melatonina es sintetizada desde la serotonina, y la epífisis contiene todas las enzimas necesarias para sintetizar la serotonina desde el triptófano, así como dos enzimas requeridas para convertir la serotonina en melatonina. La enzima que limita la cantidad, es la serotonina N-acetiltransferasa, que convierte la serotonina en N-acetilserotonina, que es convertido a melatonina por medio de la enzima 5-hidroxiindol-O-metiltransferasa, que utiliza como donante el grupo metil a la S-adenosil-metionina.

Desde un punto de vista neuroendocrino, en la depresión se conoce la existencia de un déficit noradrenérgico. En este sentido si la secreción de aMT es dependiente del estímulo noradrenérgico es lógico esperar un descenso en los niveles de aMT en estos enfermos¹³¹. No obstante, los resultados de las distintas experiencias son contradictorios. Wetterberg¹³² ha comunicado un descenso en los picos de aMT en la fase aguda de la

enfermedad en pacientes deprimidos tras un test con dexametasona. Igualmente observó la presencia del factor hereditario con mayor frecuencia en estos pacientes con bajos niveles de aMT, concluyendo que la aMT no sólo intervendría de alguna manera en el desarrollo de la depresión, sino que además podría considerarse como un marcador genético de la depresión. No obstante, estos datos, al ser estudios que por las propias características de los pacientes pueden presentar algunas deficiencias; por ejemplo, el hecho de que estos pacientes, por motivos conocidos, están bajo los efectos de determinadas drogas, lo que puede alterar los resultados hasta hacerlos poco representativos ¹³³. De todas formas Wetterberg señala la determinación de melatonina y los niveles de cortisol como marcadores biológicos de la depresión en adultos, En cambio, Shaffi, McMillan, Derrick, Kaufman ¹³⁴ han comunicado la existencia de un mayor pico secretorio durante las fases de sueño y vigilia en la secreción de melatonina, en jóvenes y adolescentes con depresión mayor.

Thompson ¹³⁵ considerando adecuadamente determinados parámetros que puedan influenciar sobre la secreción de aMT como son la edad, el sexo, menstruación, estación del año, peso y talla, no encontró diferencias significativas en relación a los picos de aMT entre sujetos depresivos y sujetos controles. Rubin , Heist, McGreogy, Hannada, Lesse ¹³⁶ tampoco encontraron diferencias en relación a los niveles de aMT entre sujetos controles y enfermos con depresión, pero sí observaron en mujeres una mayor tendencia, aunque no significativa, a mayores niveles de aMT durante la noche. Por otra parte, Jimerson ¹³⁷ y Watermann, Ryan, Perel, Dahl, Birmaher, Williamson, Thomas, Puig-Antich ¹³⁸, tampoco encontraron diferencias significativas en relación a los niveles de 6-OH-aMT en pacientes adolescentes con depresión mayor. Por el contrario, se ha intentado correlacionar los cambios en los niveles plasmáticos de aMT con las distintas fases de la depresión, y de este modo Brown ¹³⁹ observó una correlación entre las tasas de aMT y la fase melancólica de la depresión, con una significación baja. En esta misma línea Leibenfut, Fiero, Rubinow ¹⁴⁰, observaron cómo en mujeres con depresión bipolar los niveles de aMT descienden durante la mañana. Kennedy ¹⁴¹, en 29 mujeres con depresión bipolar, observó un aumento hasta el doble en las tasas de aMT comparándolo con otras fases de la depresión. En niños, tanto Contreras ¹⁴² como Palmero ¹⁴³, han referido menores niveles de aMT en pacientes con carencia afectiva, así como de serotonina y β -endorfinas.

También se han relacionado las distintas formas de depresión con cambios en los ritmos biológicos ¹⁴⁴⁻⁵, Wehr y cols. ¹⁴⁶ han descrito un adelanto en el ritmo circadiano

de melatonina en la depresión mayor, con alteraciones en los ritmos circadianos de temperatura corporal y fase REM de sueño, con un adelanto en el momento de la presentación. En los trabajos de Wetterberg, anteriormente comentados, se observó un adelanto en el pico de secreción de aMT en pacientes con test de supresión con dexametasona patológico, datos no corroborados por otros autores. No obstante, en estos hallazgos no se contempla el adelanto en el ciclo circadiano como un factor determinante en la etiología de la depresión mayor, aunque si podría serlo en la terapia. Numerosos estudios relacionan los trastornos de los ritmos biológicos con los desordenes afectivos y con alteraciones en la organización del ritmo circadiano, de modo típico en las enfermedades maníaco-depresivas¹⁴⁷⁻¹⁴⁸. Es conocido que la glándula pineal participa en la modulación del hipotálamo y presenta una función neuroendocrina en animales, y se ha especulado sobre la relación entre las alteraciones en la función de la glándula pineal en humanos y algunas cronopatologías de los estados afectivos.

Yocca y col.¹⁴⁹ observaron que la administración de litio inducía un retraso de 1-3 horas en la aparición del pico de melatonina en la actividad pineal de la rata. Estos hallazgos resultaron interesantes, ya que se ha visto en enfermedades maníaco-depresivas, un adelanto en la fase de inicio de la secreción de la melatonina en las enfermedades maníaco-depresivas, la capacidad del litio para retrasar dicha fase en la rata, junto al hallazgo de que los enfermos maníaco-depresivos tienen una mayor sensibilidad a la luz, han sustentado la hipótesis de que una alteración en las vías de información neuronal acerca de la influencia de la glándula pineal puede tener significado etiológico en la desorganización de la enfermedad maníaco-depresiva¹⁵⁰. De hecho, el descubrimiento de una mayor sensibilidad de la supresión de la melatonina por la luz en estos enfermos ha sido el punto de mira para investigar las interacciones de los elementos clave en el fotoperíodo y el ciclo maníaco-depresivo. En este sentido, pacientes con desordenes afectivos, principalmente estacionales bien definidos, han sido el centro de mayor interés. Los mecanismos patogénicos que precipitan las alteraciones circadianas en estos individuos y otros implicados han sido hasta el momento convenientemente dilucidados, aunque es posible que la mayor sensibilidad a la luz junto con la alteración en la recepción retiniana de la luz podrían contribuir a un adelanto en la fase de aquellos ritmos que está intrincados en el ciclo luz-oscuridad y de este modo alterar las funciones secundariamente influenciadas por estos ritmos.

Es interesante la especulación acerca del efecto de la fototerapia cuando es aplicada durante semanas o meses, en este sentido se puede afirmar que sólo una más

extensa investigación podría aportar un punto de partida a partir del cual podamos dilucidar los mecanismos implicados en este tratamiento con vistas a su introducción como un medio más de tratamiento rutinario de los trastornos afectivos.

Las observaciones comentadas anteriormente, son indicativas de una relación en la alteración de la pineal inducida por la luz, secreción de melatonina y trastornos afectivos. Las alteraciones en la organización circadiana de estas enfermedades puede ser el resultado de alteraciones de algunos puntos de la vía de información del fotoperíodo sobre el funcionamiento de la glándula pineal. De este modo una alteración podría alterar la interpretación del fotoperíodo por la pineal con el resultado de una inapropiada información bioquímica que permanece fisiológicamente capaz de modular distintos sistemas de importancia clínica en los desórdenes afectivos. La fototerapia podría conceptualmente modificar o efectivamente bloquear esta secuencia de eventos y contribuir de manera positiva a la respuesta terapéutica.

La consideración de los desordenes afectivos como un problema con una base endocrino-metabólica resulta claramente insuficiente, por lo que en la búsqueda de una explicación integradora y que de respuesta a los diferentes elementos que consideramos implicados en el problema nos lleva a considerar como hipótesis alternativa la hipótesis de integración psiconeuroendocrina, una explicación integradora con base psiconeuroendocrina en íntima conexión con la actual teoría indoleamínica de los trastornos afectivos, que puede ser, en base a nuestra experiencia la hipótesis más convincente.

Actualmente sabemos que no es posible que una sólo hipótesis tan simplista, como las centradas en la carencia única de uno u otro neurotransmisor, pueda explicar la etiopatogenia de los trastornos afectivos más endógenos. El avance de estos últimos años en el conocimiento de la compleja regulación de la síntesis de los neurotransmisores y de su liberación a nivel sináptico, los datos ofrecidos por las determinaciones de los receptores pre y postsinápticos y las interacciones de estos receptores con los sistemas de segundos y terceros mensajeros, así como las relaciones de los diferentes neurotransmisores entre sí y con otras sustancias, entre otros hallazgos, obligan a modificar estas hipótesis biológicas primarias sobre la fisiopatología de los trastornos afectivos¹⁵¹.

A pesar de que varios neurotransmisores (5-HT, NA, dopamina, etc.) y neuropéptidos se relacionan actualmente de una forma directa o indirectamente en la patogenia de los trastornos afectivos, las sustancias que siguen estando más implicadas

en investigaciones recientes continúan siendo los neurotransmisores noradrenérgicos, y sobre todo la 5-HT y la aMT, aunque el modelo basado en la carencia de una u otra sustancia ha ido cediendo terreno a teorías basadas en el desequilibrio entre los sistemas de neurotransmisión y sobre todo en la desregulación de los receptores donde actúan y que regulan la actividad de dichos neurotransmisores ¹⁵¹.

En la actualidad disponemos de datos que indican que las alteraciones del sistema neurotransmisor puede ocurrir por cambios en la sensibilidad de los receptores en el sistema nervioso central, sin una alteración en la cantidad del neurotransmisor mismo. Las hipótesis basadas en la “deficiencia” de neurotransmisores han sido modificadas y se proponen nuevas hipótesis que implican al receptor de la acción afectiva. El punto de partida de la nueva hipótesis, surgida de las dificultades planteadas anteriormente, radica en la definición propugnada por Ader de una nueva disciplina llamada **psiconeuroendocrinoinmunología**, que a partir de los conocimientos aportados tanto experimentalmente, como por observaciones clínicas (enfermedades inmunes asociadas a enfermedades mentales, mayor incidencia de las mismas en personas que padecen estrés y depresiones, etc.), se puede afirmar que las enfermedades son el resultado de la interacción entre múltiples factores, que dependen tanto del agente agresor (bacterias, virus, agentes carcinógenos), como del organismo agredido (características genéticas, endocrinas, nerviosas, inmunológicas, emocionales, cognitivas y de percepción del control) ¹⁵²⁻¹⁵³.

La psiconeuroendocrinoinmunología estudia y analiza los mecanismos de interacción y comunicación de las funciones mentales con los tres sistemas responsables de mantener la homeostásis del organismo. El sistema nervioso, el endocrino y el inmune. Esta comunicación utiliza un lenguaje bioquímico mediante sustancias producidas por los propios sistemas, tales como hormonas, neurotransmisores, etc. ¹⁵⁴. Las situaciones estresantes procesadas por el sistema interpretativo de creencias, propio de cada individuo, pueden generar sentimientos negativos de miedo, cólera, rabia, depresión, indefensión y desesperanza. Estas actitudes y emociones activan mecanismos bioquímicos a nivel del hipotálamo, hipófisis y glándulas suprarrenales, que tienden a deprimir y/o suprimir la respuesta inmune, lo que hace posible el desarrollo de procesos patológicos diversos ¹⁵⁵.

Factores psicosociales como el duelo, separación, depresión, estrés, se acompañan de alteraciones en los parámetros de reactividad de la respuesta inmune, los factores estresantes activan el sistema nervioso central, y con él, el eje hipotalámico-

hipofisario-adrenal y el sistema nervioso autónomo, los cuales a su vez ejercen influencia sobre el sistema inmune. Lo que indica una clara relación entre los estresores y el sistema inmune; y por lo tanto, la participación de los circuitos neurales en la modulación de la realidad inmune ¹⁵⁶.

Por otro lado, los trabajos sobre el condicionamiento sugieren que el sistema nervioso, específicamente el sistema límbico, el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y el sistema nervioso autónomo están involucrados en la modulación de la respuesta inmune. Además, el sistema nervioso central, también es capaz de detectar alteraciones en la reactividad inmune, mediante un sistema sensorial molecular y, después de la detección, es capaz de iniciar un cambio en la respuesta inmune en presencia de los estímulos condicionados ¹⁵⁷. La participación de los circuitos del sistema nervioso central en la modulación de las respuestas inmunes se ha comprobado experimentalmente al estudiar los efectos que tienen las lesiones de ciertos centros nerviosos sobre los parámetros de reactividad inmune.

En definitiva y resumiendo en cierta medida todo lo expuesto hasta ahora, los fundamentos que avalan la hipótesis de integración psiconeuroendocrina serían los siguientes: a) Existencia de un punto de partida común como es la vivencia de un conflicto de tipo afectivo, que además adquiere mayor relevancia cuando éste es prolongado en el tiempo. b) La demostración constante de un estrés psicológico mantenido. La respuesta psicológica al estrés es extraordinariamente compleja e implica numerosas vías interconectadas y mecanismos de retroalimentación que impactan prácticamente en todos los sistemas del organismo. La diversidad de acontecimientos desencadenados por el estrés, así como el papel que desempeñan en el inicio del síndrome, dan cuenta de su importancia como estímulo psicológico. En este orden de ideas se conocen datos bioquímicos claros como son los estudios del eje hipofiso-adrenal, que se corresponden con una respuesta propia del estrés crónico en el niño con RCNO de origen psicosocial. c) La clara relación existente entre la teoría indoleamínica de los trastornos afectivos y los hallazgos bioquímicos encontrados en estos niños (con una significativa disminución de las indoleaminas: serotonina y melatonina), datos que ponen de manifiesto las relaciones entre el síndrome de carencia afectiva y la teoría indoleamínica de los trastornos afectivos. Como consecuencia del estrés mantenido se produciría una inhibición de los mecanismos de respuesta y se pasaría a una situación en la que predominarían los mecanismos inhibitorios propios de los cuadros depresivos. La distinción entre desordenes afectivos primarios y trastornos

endocrinos primarios es difícil. Así, la primera manifestación de algunos disturbios endocrinos son las alteraciones del carácter y, de modo complementario, la depresión endógena se asocia con disregulación neuroendocrina, de tal forma que se usan test endocrinos como marcadores de la enfermedad depresiva ¹⁵⁸.

En este sentido y aludiendo a los resultados de nuestra propia investigación ¹⁵⁹, hemos podido observar cómo existía una mayor eliminación de los metabolitos del triptófano, vía de la Kinurenina, en los niños institucionalizados. Las situaciones de estrés crónico con repercusión en el desarrollo físico y psicomotor como ocurre en los niños institucionalizados muestran, a diferencia de otras situaciones de carácter agudo, un descenso en la secreción pineal de melatonina. Así como la melatonina, en situaciones de estrés crónico experimenta una menor secreción en plasma, también parece existir un bloqueo metabólico con liberación aumentada de otros metabolitos del triptófano como son la 3-OH-kynurenina, el ácido kinurénico y el ácido xanturénico.

De tal forma que podríamos formular una “teoría de doble compuerta”, en lo que al funcionamiento de la glándula pineal y el metabolismo del triptófano se refiere en los niños sometidos a un estrés crónico y una carencia afectiva como es la institucionalización, existiendo en estas situaciones una disminución en la síntesis de melatonina, y una derivación del metabolismo del triptófano hacia la vía de la Kynurenina. Por último, y en espera de nuevas aportaciones que clarifiquen de forma fehaciente los fenómenos que se han venido describiendo, abogamos como principio capaz de justificar los mecanismos fisiopatológicos, la mencionada hipótesis de integración psiconeuroendocrina.

CONCLUSIONES

1.-Atendiendo a la realidad social del tipo de niños que estudiamos y valorando la evolución que la institucionalización ha tenido en el transcurso de los últimos 20 años, tenemos que admitir que las condiciones del niño en este tipo de centros ha cambiado sustancialmente. Pero, aún quedan importantes facetas de su atención integral muy lejos de una situación aceptable.

2.-Tomando como punto de partida la definición propuesta por Ader de psiconeuroendocrinoinmunología, y en base a los resultados obtenidos en este proyecto, consideramos que existe una clara y estrecha relación entre estos trastornos afectivos y el sistema neuroendocrino.

3.-Considerando los datos obtenidos en cada uno de los grupos de estudio, así como otras experiencias previas referidas en el texto, y a pesar de admitir la favorable evolución existente en los centros de acogida, el hecho institucional (acogimiento) debe seguir considerándose como una forma de estrés mantenido y en consecuencia admitir su no conveniencia si queremos lograr un desarrollo armónico del niño.

4.-En el paciente institucionalizado, la degradación y metabolización del aminoácido esencial triptófano, tiene un perfil diferente al descrito en la población normal de referencia. Fenómeno biológico que debe ser considerado de forma particular al conocerse las implicaciones de alguno de sus metabolitos en diversos trastornos afectivos.

5.- Finalmente y como resumen de todo el proyecto, estamos en condiciones de afirmar que tanto los resultados obtenidos en este trabajo, como los referidos por otros miembros de nuestro grupo, representan una base sólida que apoyan la anteriormente mencionada teoría de integración psiconeuroendocrina.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Cupoli M.D., Hallock J.A., Barness L.A. Retraso de crecimiento de origen psicosocial. *Current problems in pediatrics* (ed. Española) 1982:2-4.
- (2) Hufton I.W., Oates R.K. Nonorganic failure to thrive: A long-term follow-up. *Pediatrics*. 1977; 59: 73-77.
- (3) Spitz R. Hospitalism, a follow-up report. *Psychoanalytical Study of Children*. 1946; 2: 113-117.
- (4) Galdó G, Muñoz A. Síndrome de carencia afectiva. *Fundamentos neuroendocrinos. Anales Españoles de Pediatría*. 1996; 52: 339-343.
- (5) Palmero G. Valoración de los neuropéptidos hipofisarios (ACTH y Betaendorfinas) y del metabolismo del triptófano (vía metoxiíndoles y kynurenina) en el Síndrome de Carencia Afectiva. Tesis Doctoral. Universidad de Granada. 1994.
- (6) Hannaway P.J. Failure to thrive. A study of 100 infants and children. *Clinical Pediatrics*. 1970; 58: 325-329.
- (7) Barness L.A. Failure to thrive. *Medical Journal Dallas*. 1972; 58: 325-327.

- (8) Berwick D.M., Levy J.C., Kleinerman R. Failure to thrive: Diagnostic yield of hospitalization. *Archives of Diseases in Childhood*. 1982; 57: 347-351.
- (9) Powell G.F., Brasel J.A., Blizzard R.M. Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism. I clinical evaluation of the syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1967; 276: 1271-1278.
- (10) Wilcox W.D., Nieburg P., Miller D.S. Failure to thrive. A continuing problem of definition. *Clinical Pediatrics (Phila)*. 1989 Sep; 28 (9): 391-394. Review.
- (11) Talbot N.B, Sobel E.H, Burke B.S, Lindeman E., Kaufman S.B. Dwarfism in healthy children: its possible relation emotional, nutritional and endocrine disturbances. *New England Journal of Medicine*. 1947; 236: 783-793.
- (12) Coleman R, Provence S. Environmental retardation (hospitalism) in infants living in families. *Pediatrics*. 1957; 19: 285.
- (13) Patten R., Gardner L. Influence of family environment on growth: The syndrome of maternal deprivation. *Pediatrics*. 1962; 30: 957.
- (14) Burligan D. And Feud A. *Infants without families*. London Allen and Unwin. 1944.
- (15) Edelston H. Separation anxiety in young children: study of hospital cases. *Genetical Psychology Monography*. 1943; 28-3.
- (16) Spitz R., Wolf K. Anaclitic depression. In: *Psychoanalytic study of the child*. New York. International Universities Press. 1946; 2: 313.
- (17) Bender and Yarnell H. An observation nurse. A study of 250 children in the psychiatric division of Bellevue Hospital. *American Journal of Psychiatry*. 97: 1158-1174.
- (18) Mc Carthy D. Deprivation dwarfism viewed as a form of child abuse. In *The Challenge of child abuse*. Chap. 8. London Academic Press. New York. Grune and Stratton. 1977
- (19) Forfar J. y Arneil G.A. (1978), "Sub-natal Length" in *Text Book of Paediatrics*, 2nd edn. Edinburgh: Churchill Livingstone.
- (20) Marshall, W.A. (1977), *Human Growth and its Disorders*. New York: Academic Press.
- (21) Baum J.D., Harris D.A. Scalp hair and aid to clinical diagnosis. *Oxford Medical School Gazette*. 1977. 29. N° 1.
- (22) Mac Carthy D., Boothby H.M. Parental rejection and stunting of growth. *Journal Psychosomatic res*. 1970; 14: 259. 1970
- (23) Charcot J.M. (1890), "Loedème Blue des hystériques". *Le progress medical*, 12, 259-277.
- (24) Krieger I. Endocrine and nutrition in psychosocial deprivation in the USA: comparison with growth failure due to malnutrition on an organic basis. In: L.I. Gardner, P. Amacher

- (Eds.): Endocrine aspects of malnutrition marasmus, kwashiorkor and psychosocial deprivation. 1973. Pp 129-162. Santa Ynez, C.A.: Kroc Foundation.
- (25) Martín H.P., Beezley P., Conway E.F. and Kempe C.H. (1974) The Development of Abused Children. II. A review of the literature. In advances in Pediatrics, Vol. 21 (I. Schulman, Ed.) Chicago: Year book Medical.
- (26) Krieger I. and Sargent D.A. (1967) "A postural sign in the sensory deprivation syndrome in infants". *Journal Pediatrics*, 70. 332-339.
- (27) Gardner L.I. Deprivation dwarfism. *Science American*. 1972; 227: 76-82.
- (28) Heremans, G.F., Frolich, M., Vander Boogard A., and Van Gelderen H.H. (1976) "Growth Hormone in Blood Sampled Continuously during Pentobarbitone Induced Sleep" In Children. *Hormonal Research F.* 6, 36-72.
- (29) Rutter M., Tizard J., Withmore K.A. children's behavior questionnaire for completion by parents. In: M. Rutter, J. Tizard, K. Withmores (Eds.): *Education Health and Behavior*. Londres: Longman, 1970: 412-421.
- (30) Rutter M. *La privación materna*. Madrid. Morata. 1990.
- (31) Witten C.F, Pettit M.G., Fischhoff J. Evidence that growth failure from maternal deprivation is secondary to underrearing. *Journal American Medical Association*. 1969; 209: 1675-1682.
- (32) Krieger I., Whitten C.F. Energy metabolism in infants with growth failure due to maternal deprivation, under-nutrition, or causes unknown. *Journal of Pediatrics*. 1969; 75: 374-379.
- (33) Thompson R.G., Parra A., Schultz R.B., Blizzard R.M. Endocrine evaluations in patients with psychosocial dwarfism. *American Federation of Clinical Research*. 1969; 17:592 (abstract).
- (34) .Blizzard R., Bulatovic A. Psychosocial short stature: a syndrome with many variables. *Baillière Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1992; 6: 687-712.
- (35) Bowlby J. Grief and mourning in infancy and early childhood. *The Psychoanalytic Study of the Child*. 1960; 15: 9-52.
- (36) Bowlby J. *Separation: Anxiety and anger*. New York: Basic Books. 1973.
- (37) Bowlby J. *La separación afectiva*. Buenos Aires. Paidós. 1976.
- (38) Bowlby J. The nature of a child's tie to his mother. *International Journal Psychoanalysis*. 1985; 39: 350.
- (39) Golfard W. Effects of psychological deprivation in infancy and subsequent simulation. *American Journal of Psychiatry*. 1945; 102: 18-33.

- (40) Goldfarb W. Psychological privation in infancy and subsequent adjustment. *American Journal Orthopsychiatry*. 1945; 15: 247
- (41) Schildkraut J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review for supporting evidence. *American Journal Psychiatry*. 1965;122:509-522.
- (42) Goodwin P., Bunney K. Depression following reserpine: a reevaluation. *Seminars in Psychiatry*, 1971,3:435-448.
- (43) Van Praag H. *Journal Affective disorders*. 1982;4:275-290..
- (44) Edwards D., Soriso A. Effects of imipramine on tyrosine and tryptophan are mediated by adrenoceptor stimulation. *Life Science* 1988; 42:853-862.
- (45) Mendlewicz J. Pinealear beta-adrenoceptor down-regulation by desipramine in depression. *Lancet*, ii 1983; 283.
- (46) Murphy D.E., Campbell I, Costa J.. Estado actual de la hipótesis indoleamínica de los trastornos afectivos. En Costa J. (ed): *Psicofarmacología*. Madrid; 1983:1381-1395.
- (47) Van Praag H. Indoleamines in depression and suicide. *Program Brain Research*. 1986;65:59-71.
- (48) Winokur A., Lindberg N., Lucki I., Philips J, Amsterdam J. Hormonal and behavior effects associated with intravenous L-tryptophan administration. *Psychopharmacology*. 1986;88:213-219.
- (49) Stockmeier C., Blask D. Neuropharmacological modifications of central catecholamines: effects on pinealectomy-induced convulsions. *Journal Pineal Research* 1986;3:67-76.
- (50) Philo R., Reiter R., McGill J. Changes in brain dopamine, norepinephrine and serotonin associated with convulsions induced by pinealectomy in the gerbil. *Journal Neural Transmission*, 1979; 46:239-25.
- (51) Lynch H.J., Deng M.H. Pineal responses to stress. *Journal Neural Transmission*. 1986; 21: 461-474.
- (52) Muñoz A, Hernández M.V., Rodríguez T., Martín E., Molina A.. Relación entre la glándula pineal y situaciones de estrés. En: *Aspectos morfofuncionales y fisiopatológicos de la glándula pineal*. Ed. Nuevas creaciones médicas.Madrid. 1994.
- (53) Anton-Tay F, Díaz J, Fernández Guardiola A. On the effect of melatonin upon human brains. Its possible therapeutic implications. *Life Sciences*. 1971;10 (1):841-850
- (54) Molina A. Glándula pineal y trastornos convulsivos en el niño: interrelaciones neuroendocrinas en función del ciclo circadiano. Tesis doctoral. Granada. 1989.

- (55) Muñoz A., Acuña D., Martín E., Palmero G., Molina A., Rodríguez T. Pituitary neuropeptides ACTH and β -endorphin in the failure to thrive syndrome. *Journal Endocrinology Investigation*. 1989,12 (suppl.2-5): 102.
- (56) Moreno F., Martín E., Muñoz A., Molina A., Rodríguez T., Palmero G. Assesment of pineal function in the non organic failure to thrive síndrome. *Jurnal Endocrinology Invest.* 1991,14 (suppl 9):200.
- (57) Morley J., Kay N., Solomon G. Opioid peptides, stress and immune function. In: Y Taché, J. Morley, M. Brown (eds): *Neuropeptides and stress*. 222-234. Springer Verlag. New York. 1989.
- (58) Molina A., Girón F., Muñoz A., Rodríguez T., Acuña D. Effects of immunotherapy on melatonin- β -endorphin relationship in olive pollen-sensitive patients. 1st. Locarno International Meeting on neuroendocrinology. The pineal gland in relation with the immune system and cancer. Locarno, may 2-5. 1993. Personal communication.
- (59) Blizzard R., Bulatovic A. Psychosocial short stature: a syndrome with many variables. *Baillière Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1992; 6: 687-712.
- (60) Buhler K. *Crisis de la psicología*. Madrid: Ed. Morata, 1996.
- (61) Tarrow L.J. Separation from parents during early childhood. In: *Review of Child Development Research*. ((Ed.). Hoffman ML, Hoffman LW. Vol 1. Russell Sage Foundation, New York (1964).
- (62) Caldwell B.M. The effects of psychosocial deprivation on human development in infancy. *Merrill Palmer Q*, 1970; 16: 260-277.
- (63) Clarke-Stewart K.A. Interactions between mothers and their young children: characteristics thers and their young children: characteristics and consequences. *Soc Res Child Devel*, 1978; 38: 153.
- (64) Bolwby J. *La separación afectiva*. Paidós. Buenos Aires. 1976.
- (65) Bowlby J. Childhood bereavement and psychiatric illness. In: *Aspects of Psychiatric Research* (Ed.). Ritcher D., Tanner JM., Taylor L., Zangwill OC. Oxford University Press, London. 1962.
- (66) Spitz R. Hospitalism a follow report psychoanalytical study of children. 1946; 2: 113-117.
- (67) Spitz R. Hospitalism in inquiry into the genesis of psychiatric conditions in early childhood psychoanalytical study of children. 1946; 1: 53-74.
- (68) Spitz R. Analitic depression. *The psychoanalytic study of the child*. 1946; 2: 313-317.

- (69) Moreno F., Martñin E., Muñoz A., Molina A., Palmero G. Assesment of pineal function in the nonorganic failure to thrive syndrome. *Journal Endocrinology Investigation*. 1991;14:(S-9):200.
- (70) Aguilar MJ. Evaluación de la ansiedad en sujetos institucionalizados. *Anales de Psiquiatría*. 1995;26:567.
- (71) Rutter M. Parente-child separation: effects on the children. *Journal Child Psychology Psychiatry*. 1971; 12, 223-260.
- (72) Bychkow V.P., Mosiakina L.J., Khokova O.S. Importance of a nutritional factor in the changes in carbohydrate and lipid in a human under neuroemotional stress. *Kosm Biology Anakosm Medicine*. 1988; 22: 7-13.
- (73) Clements F. Nutrition in maternal and infant feeding proceeding of the 5th International Congress of Nutrition. *Fed Proc*, 1961; 20:165.
- (74) Clements F. Nutrituion in maternal and infant feeding proceeding of the 5th interaction
- (75) Bowlby J. Los cuidados maternos y la salud mental. O.M.S. Washington. 1989. Serie Monográfica. N° 2.
- (76) Bronte C. Jane eyre. Smith-Elder. London.1847.
- (77) Theis S. How foster children turn out. New York States Charities Aid Associattion. N° 165.1924.
- (78) Aichron A. Wayward youth. Viking Press. New York.1935.
- (79) Powdermarker F, Levis HT, Touraine S. Psychophatology and treatment of delinquent girls. *American Journal Orthopsychiatry*. 1937; 7: 58.
- (80) Lowrey L. Personality distortion and early institutional care. *American Journal Orthopsychiatry*. 1940; 10: 576.
- (81) Bender L., Yarnell H. An observation nursely. *American Journal Psychiatry*. 1941;97:1158.
- (82) Golfard W. Effects of psychological deprivation in infancy and subsequent simulation. *American Journal of Psyquiatry*. 1945; 102: 18-33.
- (83) Bowlby J. The influence of environment in the development of neurosis and neurotic character. *International Journal Psychology Annual*. 1940;21:154.
- (84) Levy D. Primary affect hunger. *American Journal Psychiatry*. 1937;94:643.
- (85) Bender (posterior al 1941).
- (86) Bowlby J. Grief and mourning in infancy and early childhood. *The Psychoanalytic Study of the Child*. 1960; 15: 9-52.
- (87) Bawkin H. Emotional deprivation in infants. *Journal Pediatrics*. 1949; 35: 512.

- (88) Van Ree J., De Wied D. Neuropeptides and affective disorders. In B. Lerner, S. Gershon (eds): *New directions in affective disorders*. Springer-Verlag. New York. 1989:25-28.
- (89) Geller E., Yuwiler A., Freeman B.J., Ritvo E. Platelet size, number, and serotonin content in blood of autistic, childhood schizophrenic, and normal children. *Journal of Autism Developmental Disorders*. 1988; 18: 119-126.
- (90) Wetterberg L., Aperia B., Beck-Friis J., Kjellman B.F., Ljunggren J.G., Petterson U., Sjolín A., Tham A. Pineal-Hypothalamic-pituitary function in patients with depressive illness. In: K. Fuxe, J.A. Gustafsson, L. Wetterberg (Eds.): *Steroid hormone regulation of the brain*. Pergamon Press. Oxford. 1981: 397-403.
- (91) Rubin R.T., Heist E.K., McGeoy S.S., Hanada K, Lesser MI. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. XI Serum melatonin measures in patients and matched control subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 1992; 49(7): 558-567.
- (92) Sachar E.J., Helman L., Roffwarg H.P., Halpern F.S., Fukushima D.K., Gallagher T.F. Disrupted patterns of cortisol secretion in psychotic depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1973; 28: 19-24.
- (93) Beck-Friis J., Kjellman B.F., Aperia B., Uden F., Von Rosen D., Ljunggren J.G., Wetterberg L. Serum melatonin in relation to clinical variables in patients with major depressive disorders: a hypothesis of a low melatonin syndrome. *Acta Psychiatrica Scandinavica* . 1985; 71: 319-330.
- (94) Ryan N.D., Puig-Antich J., Ambrosini P. The clinical picture of major depression in children and adolescents. *Archives Genetics Psychiatry*. 1987; 44:854-861.
- (95) Molina J.A., Muñoz A. Retraso de crecimiento de causa no orgánica. En: Díaz. *Los niños maltratados*. Ed. Díaz de Santos. Madrid. 1977.
- (96) Muñoz A., Acuña D., Martiñ E., Molina A. Pituitary neuropeptides ACTH and Beta-endorphin in the failure to thrive syndrome. *Journal Endocrinology Investigation*. 1989;12(S2-5)102.
- (97) Moreno F., Martín E., Muñoz A., Molina A., Palmero G. Assessment of pineal function in the nonorganic failure to thrive syndrome. *Journal Endocrinology invest*. 1991;14:(S:9):200.
- (98) Muñoz A., Ruiz C., Galdó G. Nuevas perspectivas de los trastornos afectivos en el niño. En: *Melatonina:Realidad actual y posibilidades futuras en Pediatría*. Ed. Alcalá. 2002.
- (99) Fernández C., Mckittrick ChR., File S., McEwen B. Decreased 5-HT_{1A} and increased 5-HT_{2A} receptor binding after chronic corticosterone associated with a behavioral indication of depression but not anxiety. *Psychoneuroendocrinology*. 1997;22(7):477-491.

- (100) Siever L.J., Coccaro E.F., Silverman S., Greenwald S., Davis K.L.. Noradrenergic and serotonergic dysfunction in the affective disorders. In: B. Lerer, S. Gershon (Eds): New directions in affective disorders, Springer Verlag. New York. 1989: 45-48.
- (101) Rosenthal E.N., Sack D.A., Gillin J.C., Lewy A.J., Goodwin F.K., Davenport Y., Mueller P.S., Newsome D.A., Wehr T.A. Seasonal affective disorder: A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. Arch Gen Psychiatric. 1984; 41: 72-80.
- (102) Healy D., Waterhouse M. The circadian system and the therapeutics of the affective disorders. Pharmacology Therapy. 1995; 65: 241-263.
- (103) Wallace C, Duncan Jr. Circadian Rhythms and the Pharmacology of Affective illness. Pharmacological Therapy. 1996; 71(3): 253-312.
- (104) Von Zerssen D., Dirlich G., Zulley J. Circadian rhythm disturbances in affective disorders: factis and fictions. In: B. Lerer, S. Gershon (Eds.). New directions in affective disorders, Springer Verlag. New York. 1989: 243-250.
- (105) Kleinman D. Converging cyrcadian rythms could explain effects of the pinela gland: implications for psychiatric disease. In: Wehr T, Goodwin F (eds): Circadian rythms in psychiatry, vol 2. Boxwood Press, Pacificx Grove, 1983:221-224.n
- (106) Wurtman J., Wurtman J. Mechanisms of action and tolerancie. In: S. Garantini ed. Anorectic agents. 1981.
- (107) Wurtman R., Wurtman R. Association for resarch in nervosus and mental diseases. In: A.J. Stunkard and e. Stellar eds. Eatin and its disorders. Raven Press. New York. 18 984:77-86
- (108) Vacas M., Ritta M., Cardinali D. La glándula pineal, en: Unidad Hipotálamo-Hipofisaria. Neuroendocrinología Clínica. Guitelman, A. Edimed. Bs. As. 29-34.
- (109) Heninger G. The role of serotonin in clinical disorders. In: Psychopharmacology: The Fourth Generation of Progress, ed by Bloom F. And Kupfer D. Raven Press. New York. Pp:461-469.
- (110) Jacobs B., Formal C. Serotonin and behavior.. A general hypothesis . In: Psychopharmacology: Thwe Fourth generation of Progress. Ed by Bloom F., and Kupfer D. Raven Press. New York, pp.461-469.
- (111) Van Praag H.M.. Beyond nosology in biological psychiatry: Prolegomena of a functional psychopathology. In: B. Lerer, S. Gershon (Eds.): New directions in affective disorders, Springer Verlag. New York. 1989: 35-39.

- (112)Thopson C. Melatonin and seasonal affective disorder. In: A. Miles, D.R.S Philbrick, Thompson (Eds.): Melatonin clinical perspectives. Oxford: Oxford University Press. 1987.
- (113)Parra. A. Discuccion of pssychosocial dwarfism. In Gardner l., Amacher (eds): Endocrfine asapekts of malnutrition: marasmus, kwashiorkopr and pscychosocial deprivation. Kroc Foundation, Santa Ynez, 1973:155.
- (114)Greene W.H., Campbell M., David R. Psychosocial dwarfism: A critical review of the evidence. Journal American Academy Child Psychiatry. 1984; 23: 39-48.
- (115)Hanna G.L., Yuwiler A., Cantwell D.P. Whole blood serotonin in juvenile obsseive-compulsive disorders. Biological Psychiatry. 1991; 29(8): 738-744.
- (116)Baldwin D., Rudge S. The role of serotonin in depression and anxiety. International Clinical Psychopharmacology. 1995;9 (suppl 4). 41-45.
- (117)Coplan J.D., Gorman J.M., Klein D.F. Serotonin related functions in panic-anxiety: a critical overview. Neuropsychopharmacology. 1992; 6(3): 189-200.
- (118)Kruesi M.J., Swedo S., Leonard H., Rubinow D.R., Rappaport J.L. CRF somatostatin in chilhood psychiatrics disorders: a preliminar investigation. Psychiatry Reviews. 1990; 33(3): 277-284.
- (119)Katz L., Nathan L.,Kuhn C., Schanberg S. Inhibition of GH in maternal separation may be mediated through altered serotonergic activity at 5-HT2A y 5-HT2C receptors. Psychoneuroendocrinology. 1985,10 (2):173-186.
- (120)Asberg M., Bertilson L., matensson B. CSF monoamine metabolites in melancholia. Acta Psychitrtcs Scandinavica.1984;69:201-219.
- (121)Mann J., Stanley M., McBride P. Increased 5-HT2 and b-adrenergic receptor binding in the frontal cortices of suicide victims. Arch Generals Psychiatry. 1986;43:954-959.
- (122)Kleinman J. y Hyde T. Structutural foundations of mental illness ant treatment. In: Dunner D. L. Current Psychiatry therapy. W.B. Saunder Company. Philadelphia.1993.
- (123)Siever L., Uhde T. New studies and pespectives on the nonadrenergic receptor system in depression:effects of the alpha adrenergic agosnist clonidine. Bology Psychiatry. 1984;19:131-156.
- (124)Kafka M.. y Paul S. Platelet alpha2adrenergic receptros in depression. Arch General Psychiatry. 1986;43:91.
- (125)Post R., Gordon E., Goodwin F. Central norepinephrine metabolism in affective illness: MHPG in the cerebrospinal fluid. Science.1973;173:1002-1003.
- (126)Samson J., Mirin S., Griffin M. Urinary MHPG and symptoms in patients with unipolar depression. Psychiatry Research. 1994;51:157-165.

- (127)Maas J., Fawcett, J., Dekirmenjian H. Catecholamine metabolism, depressive illness and drug response. *Arch General Psychiatry*. 1972;26:252-262.
- (128)Janicak P. Failure of urinary MHPG levels to predict treatment response in patients with unipolar depression. *American Journal Psychiatry*. 1986;143:1398-1402.
- (129)D.Haenen H. y Bossuyt A. Dopamine D² receptor density in depression measured with single photon emission computed tomography. *Biological Psychiatry*. 1994;35:128-132.
- (130)Kasa K., Otsuki S., Yamamoto M. Cerebrospinal fluid α -aminobutyric acid and homovanilic acid in depressive disorders. *Biological Psychiatry*. 1982,17:877-883.
- (131)Beck-Friss J., Kjellman B.F., Aperia B., Uden F., Von Rosen D., Ljunggren J.G., Wetterberg L. Serum melatonin in relation to clinical variables in patients with major depressive disorders: a hypothesis of a low melatonin syndrome. *Acta Psychiatrica Scandinavica* . 1985; 71: 319-330.
- (132)Wetterberg L. Melatonin in humans. Physiological and clinical studies. *Journal Neural Transmission* 1978; 13 (Suppl): 289-310.
- (133)Wetterberg L., Aperia B. The relationship between the pineal gland and the pituitary-adrenal-axis in health, endocrine and psychiatric conditions. *Psychoneuroendocrinology*. 1983;8:75-80.
- (134)Shaffi M., McMillan A.R., Derrick A.M., Kaufman N. Nocturnal serum melatonin profile in major depression in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry*. 1996; 53(11): 1009-1013.
- (135)Thompson C., Childs P.A., Martin N.J., Rodin J., Smythe P.J. Effects of morning phototherapy on circadian warkers in seasonal affective disorders. *Brain Journal Psychiatry*. 1997; 170: 431-435.
- (136)Rubin R.T., Heist E.K., McGeoy S.S., Hanada K., Lesser M.I. Neuroendocrine aspects of primary endogenous depression. XI Serum melatonin measures in patients and matched control subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 1992; 49(7): 558-567.
- (137)Jimerson D.C., Jynch H.J., Post R.M., Wurtman R.J., Bunney W.E. Jr. Urinary melatonin rythms during sleep deprivation in depresses patients and normal. *Life Science*. 1977; 20(9): 1501-1508.
- (138)Waterman G., Ryan N., Perel J., Dah R., Birmaher B., Williamson D., Thomas C., Puig-Antich J. Nocturnal urinary excretion of 6-hidroxymelatonin sulfate in prepubertal major depressive disoder. *Biology Psychiatry*. 1992,31(6).582-590.
- (139)Brown G.M.. Day-night rhythm disturbance pineal function and human disease. *Hormonal Res*. 1992; 37(Suppl. 3p): 105-111.

- (140) Leibenluft E., Fiero P.L., Rubinow D.R. Effects of menstrual cycle on dependent variables in mood disorder research. *Arch Gen Psychiatry*. 1994; 51(10): 761-781.
- (141) Kennedy S., Brown G., Effect of chronic antidepressant treatment with adinazolam and desimipramine on melatonin output. *Psychiatry Research*. 1992;43(2):177-185.
- (142) Contreras G. Retraso de crecimiento de causa no orgánica. Tesis Doctoral. Universidad de Granada. 1997.
- (143) Palmero Guillén G. Valoración de los neuropéptidos hipofisarios (ACTH y Betaendorfinas) y del metabolismo del triptófano (vía metoxiíndoles y kynurenina) en el Síndrome de Carencia Afectiva. Tesis Doctoral. Universidad de Granada. 1994.
- (144) Levy A., Sack R., Singer C. Assessment and treatment of chronobiologic disorders using plasma melatonin levels and bright light exposure: the clock-gate model and the plasma response curve. *Psychopharmacology Bulletin*. 1984;20:561-565.
- (145) Levy A., Nurnberger J., Wher T., PaCK D., Becker L., Powell R. Newsome D. Supersensitivity to light: possible trait marker to maniac-depressive illness. *American Journal Psychiatry*. 1985;142:725-727.
- (146) Wehr T.A., Moul D.E., Barbato G., Giesen H.A., Seidel J.A., Barker C., Bender C. Conservation of photoperiod-responsive mechanism in humans. *American Journal Physiology*. 1993; 265: 846-857.
- (147) Sachar E.J., Helman L., Roffwarg H.P., Halpern F.S., Fukushima D.K., Gallagher T.F., Disrupted patterns of cortisol secretion in psychotic depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1973; 28: 19-24.
- (148) Wehr T.A., Goodwin F.K.. Desynchronization of circadian rhythms as possible source of maniac-depressive. *Psychopharmacology Bulletin*. 1980; 16: 19-20.
- (149) Yocca F.D., DePaul Lynch V., Friedman E. Effect of chronic lithium treatment on rat pineal rhythms: N-acetyltransferase, N-acetylserotonin and melatonin. *Journal Pharmacology Experimental Therapy*. 1983; 226: 733-737.
- (150) Boyce P.M.. 6-Sulphatometoxymelatonin in melancholia. *American Journal Psychiatry*. 1985; 142: 125-127.
- (151) Perez Aranu J. Catecolamines function and the mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch Gen Psychiatry*. 2003.47:411-418
- (152) Felten D. Neural influence on immune responses: underlying suppotions and basic principles of neural immune signaling. *Program Brain Research*. 2000;122:381-389.

- (153)Kemeny M. Gruenewald T. Affect, cognition, the immune system and health Program brain Research. 2000;122.291-308.
- (154)Heinze G. Mente-cerebro: sus señales y su repercusión el sistema inmunológico. Salud Mental. 2001,24:3-9.
- (155)Gómez B., Escobar A. La psiconeuroimmunología:bases de la relación entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune. Monografía. 2004.
- (156)Felten D., Cohern N., Ader R., Felten S., Carlson s., Roszman t. central neural circuits involved in neural immune interactions. En: Ader R.,Felten D., Cohen N. Eds. Psychoneuroimmunology, 2º Ed., New york.Academic Press, 1991:3-25.
- (157)Ader R., felten D., Cohen N. Eds. Psychoneuroimmunology. 2nd ed. San Diego: Academic Press, 1991.
- (158)Muñoz A., Aguilar M., Ruiz C., Molina A., Uberos J., Molina J. Affective deprivation syndrome and the indoleamine theory of depression: Possible correlationsEuropean Journal of Clinical Invest. 1995;25(S) A20
- (159)Muñoz A., Acuña D., Martín E., Molina A. Pituitary neuropeptides ACTH and Betaendorphin in the failure to thrive syndrome. Journal Endocrinology Investigation. 1989. 12(S2-5)102.