

UNIVERSIDAD DE GRANADA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA



**HIPÓTESIS DE INTEGRACIÓN PSICONEUROENDOCRINA EN EL
RETRASO DE CRECIMIENTO DE CAUSA NO ORGÁNICA: NUEVOS
DATOS A FAVOR DE ESTA TEORÍA.**

F. MIGUEL MARTÍN MEDINA

Granada, mayo 2005

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: Francisco Miguel Martín Medina
D.L.: Gr. 1044- 2005
ISBN: 84-338-3472-x

DEDICATORIAS

A Encarna Martín, mi hermana, por estar a nuestro lado en
cada momento.

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Al finalizar el presente trabajo, deseo agradecer a todas las personas que de una u otra forma me han apoyado contribuyendo a la finalización del mismo.

Al Prof. **Dr. D. Antonio Muñoz Hoyos**, por su apoyo incondicional y su gran ejemplo como pediatra y como persona, por su continuas muestras de coherencia y generosidad, anteponiendo los intereses ajenos a los propios.

A los **miembros del grupo de Investigación CTS-190 (PAI) de la Facultad de Medicina de la Universidad de Granada**; por el trabajo realizado sin el que este proyecto no hubiese podido concebirse.

A los **niños de los Hogares** en los que se llevó a cabo el estudio, tan discriminados por nuestra sociedad, deseando para ellos un futuro más justo.

A **María de los Angeles Gallego Hoyos**, por su continuo sacrificio a favor de los demás, ofreciéndome su cariño, apoyo y comprensión ante nuestras continuadas demandas.

A la **Dra. Encarnación Martín Medina**, mi hermana, por darme su apoyo y confiar en mí de forma incuestionable, enseñándome en cada momento el camino a seguir, sin su colaboración esta tarea jamás se hubiese realizado.

A **Lourdes Martín Sánchez**, mi mujer, por su inestimable estímulo y paciencia infinita en cada momento de dificultad.

A **mis hijos, Paula y Jorge**, por ser el motor que me arrancó de momentos de dificultad, sus ganas de vivir fueron mis ganas de trabajar.

A **mi madre**, por ser un ejemplo de continua lucha ante las adversidades, su forma de afrontar los reveses de la vida se convierten en un ejemplo para mí.

CERTIFICACIONES

Prof. D. ANTONIO MUÑOZ HOYOS, PROFESOR TITULAR DE PEDIATRÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA Y RESPONSABLE DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN DEL PLAN ANDALUZ DE INVESTIGACIÓN: “SUBNORMALIDAD Y DESARROLLO INFANATIL” (CTS-190).

CERTIFICA: Que **Don Francisco Miguel Martín Medina**, ha realizado su trabajo para la obtención del grado de doctor bajo mi dirección sobre el tema “**Hipótesis de integración psiconeuroendocrina en el retraso de crecimiento de causa no orgánica: nuevos datos a favor de esta teoría**”. El cual ha realizado con todo aprovechamiento, habiendo sido revisada la presente y estando conforme con su presentación para ser juzgada.

Granada, mayo de 2.005

D. Antonio Muñoz Hoyos

INDICE

INDICE

Capítulo 1º: INTRODUCCIÓN	1
 Capítulo 2º: JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	 29
2.1. Argumentos que justifican el estudio	31
2.2. Hipótesis	33
 Capítulo 3º: MATERIAL	 35
3.1. Diseño experimental	37
3.2. Causas del ingreso en instituciones	38
 Capítulo 4º: MÉTODOS	 40
4.1. Método clínico.....	40
4.2. Método nutricional y antropométrico	41
4.3. Método analítico	43
4.3.1. Metodología para la determinación de la N-Acetil- Metoxi-Triptamina (Melatonina)	44
4.3.2. Metodología para la determinación de las β-endorfinas	50
4.3.3. Metodología para la determinación de la serotonina	55
4.3.4. Metodología para la determinación de la kynurenina	63
4.3.5. Metodología para la determinación de catecolaminas	67
4.4. Método estadístico	73
4.4.1. Estadística descriptiva	73

4.4.2. Inferencia estadística	76
4.4.2.1. Test de comparación de medias (test de la (t) de Student)	76
4.4.2.2. Análisis de la varianza	78
4.4.2.3. Recta de regresión y coeficiente de correlación	79
4.4.2.4. Contraste de la diferencia de coeficientes de correlación (Transformación z de Fisher)	81
4.5. Método bibliométrico	82
 Capítulo 5º: RESULTADOS	 85
5.1. Estadística descriptiva	85
5.1.1. Medidas de tendencia central	85
5.1.2. Medidas de dispersión	85
5.1.3. Medidas de forma	86
5.1.3.1. Momentos	86
5.1.3.2. Asimetría y curtosis	87
5.1.4. Bondad de ajuste	87
5.1.5. Tablas de estadística básica	88
5.2. Análisis estadístico inferencial	105
5.2.1. Análisis comparativo entre grupos	105
5.2.2. Tablas estadística inferencial	107
5.2.3. Representaciones gráficas	116
5.3. Estudio de correlación y regresión entre las variables	133

5.3.1. Tablas de regresión	137
5.3.2. Representaciones gráficas	140
5.4. Contraste entre coeficientes de correlación	149
5.4.1. Tablas de coeficientes de correlación	151
5.4.2. Representaciones de coeficientes de correlación	163
Capítulo 6º: DISCUSIÓN	172
Capítulo 7º: CONCLUSIONES	216
Capítulo 8º: BIBLIOGRAFÍA	217

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

A: Adrenalina.

AA: Acido antranílico.

Ac: Acetil.

ACTH: Hormona adrenocorticotropa.

Ag: Antígeno.

aHT: N-acetil-5-hidroxi-triptamina.

AK: Acido kynurénico.

AMPc: Adenosin monofosfato.

aMT: N-acetil-5-metoxi-triptamina (melatonina)

AX: Acido xanturénico.

A5HIA: Acido 5-hidroxi-indol-acético

BTF: Baja talla familiar.

CF: Convulsión febril.

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades.

CSF: Fluido cerebro espinal.

CRF: Factor estimulante de la corticotropina.

cm: Centímetros.

Cols: Colaboradores.

DA: Dopamina.

DHBA: Dihidroxibencilamina.

DS: Desviación estándar.

DPM: Desintegraciones por minuto.

DSM: Manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales

EEG: Electroencefalograma.

EN: Escala de puntuación de eneatis.

ET: Error típico.

FSH: Hormona foliculoestimulante.

GABA: Acido gamma-amino-butírico.

GH: Hormona de crecimiento.

GL: Grados de libertad.

HLPC: Cromatografía líquida de alta resolución.

HT: Hidroxi-triptamina.

HVA: Acido homovanílico.

HWA: 5-hidroxi-triptófano.

Ig: Inmunoglobulina.

Kg: Kilogramos.

MAO: Inhibidor de la monoamino oxidasa.

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

LH: Hormona luteinizante.

LSD: Dietilamina del ácido lisérgico.

MAO: Mono-amino-oxidasa.

MHPG: 3-Metoxi-4-hidroxi-fenilglicol.

ml: Mililitros.

mm: Milímetros.

MT: 5-Metoxi-triptamina.

NA: Noradrenalina.

NAOH: Hidroxi-noradrenalina.

NAT: N-Acetiltransferasa.

NEW: New England Nuclear.

ng. Nanogramos.

NS: No significativo

P: Página.

RPM: Revoluciones por minuto.

PRL: Prolactina

RCPS: Retraso psicosocial del crecimiento.

REM: Rapid eyes movement

Rf: Referencia.

RIA: Radioinmunoensayo.

RN: Recién nacido.

SCA: Síndrome de carencia afectiva.

SCE: Suma cuadrados entre grupos.

SCT: Suma cuadrados total.

Seg: Segundos

SFA: Sufrimiento fetal agudo.

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia humana.

SNC: Sistema nervioso central.

TRH: Hormona liberadora de tiotropina.

TSH: Hormona estimulante del tiroides.

5-HT: Serotonina (5-hidroxi-triptamina).

μl: Microlitros.

6-OH-aMT: 6-Hidroxi-melatonina.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

El término “retraso del crecimiento”¹ es un concepto aplicable únicamente a la edad infantil, sin traducción a la edad adulta. Lo aplicamos a todo niño que posee una modificación persistente e inferior a su propia curva de crecimiento o que posee dos desviaciones estándar respecto a la media de peso en su población, en ocasiones en el retraso de crecimiento se ve afectada la talla y el perímetro craneal del paciente. No obstante, el retraso de crecimiento no ha de considerarse como un diagnóstico, si no como un síntoma, variando el cuadro clínico de acuerdo con la etiología del mismo.

El resultado del retraso del crecimiento de origen psicosocial es la aparición de un nanismo, en los niños que ya han adoptado la postura erecta o incluso en los niños mayores en pleno desarrollo se ve acompañado de otra serie de características que en su conjunto definen el problema. El síndrome resultante ha recibido una serie de denominaciones, por ejemplo, “nanismo por privación”, “nanismo psicosocial”, “cortedad de talla de origen psicosocial”, “síndrome de privación”, “privación emocional”, “privación de la madre”, “rechazo de los padres y retraso de crecimiento”², “retraso ponderostatural de causa no orgánica”³, “retraso de crecimiento emocional”, “nanismo por abuso”⁴ “hospitalismo”⁵, “retraso psicosocial del crecimiento” y diversas combinaciones de éstos.

Actualmente el término principalmente utilizado para designar este síndrome es el de “Retraso de crecimiento psicosocial”, término que engloba a todos aquellos casos en que la existencia de una baja estatura o retraso de la pubertad durante la infancia y adolescencia se asocian a una carencia afectiva y/o abuso psicosocial, y para el cual no existe otra explicación posible⁶.

De cualquier forma, consideramos que el término que más acertadamente describe el síndrome objeto de este estudio es el de

“Retraso de crecimiento y desarrollo de causa no orgánica”, ya que los problemas que se derivan de los déficits son de mayor rango que los planteados por los términos anteriormente enunciados, además la utilización de éste término posee un matiz pronóstico más importante ^{7,8}.

La comprensión clínica de las causas, evolución y pronóstico del retraso de crecimiento durante la infancia, ha cambiado durante los últimos años, aceptándose en la actualidad que la mayoría de los niños con retraso de crecimiento no padecen patología orgánica ⁶.

La incidencia de presencia de causas orgánicas frente a las retrasos de crecimiento de causa no orgánica, varía entre los diferentes estudios analizados. No obstante, predomina en todos ellos la existencia de etiología no orgánica, como ha sido referido en los trabajos realizados entre 1970 y 1978 por Hannaway, Barnes y Sill; y los más recientes de Berwick, Morice-Trejos, Powell y Drotar ^{9,10,11,12,13,14,15}. En una revisión posterior de Wilcox se ha demostrado la falta de unificación de criterios respecto a su definición, tanto en términos cualitativos como cuantitativos, por la falta de consenso para el uso de índices antropométricos, reforzando el hecho de la naturaleza dinámica de este síndrome como una de las causas de la ausencia de una definición estándar y científicamente aceptable ¹⁶.

El primer estudio cuyo objetivo se centra en el retraso de crecimiento se remonta a un estudio realizado por el rey Federico II de Prusia, en el siglo XVII. Este monarca centró su estudio en el lenguaje primario de los seres humanos, y para ello decidió aislar a unos niños recién nacidos con un ama de cría en una isla para observar cuál sería su lenguaje espontáneo. Durante el aislamiento las cuidadoras no mantuvieron contacto verbal alguno con los niños. Todos los niños murieron. La investigación del rey Federico II constituyó una clara demostración de los graves efectos que sobre los lactantes ejerció el estado de privación al que fueron sometidos ¹.

Chapin ¹⁷ en 1915, en la misma línea de argumentación anterior nos describe la alta tasa de mortalidad que se presenta en los hospitales de Nueva York en niños menores de un año. Su estudio diferenció entre niños ingresados por enfermedad aguda y aquellos que fueron abandonados. El autor indicó que “a no ser que el lactante sea dado de alta rápidamente después de que los síntomas hayan remitido, casi siempre se produce una pérdida de peso, lenta pero progresiva, que guarda relación inversa con la edad, siendo especialmente acusada por debajo de los 6 meses. Si esta atrofia llega más allá de cierto punto, no habrá cambio de ambiente o alimento que pueda salvar al paciente”.

Quince años después, Brenneman¹⁸ ya consideraba que la ausencia de la madre era un agente causal del retraso de crecimiento, y fue el propio Brenneman el que indicó la necesidad de una enfermera para cada dos lactantes. Asimismo, este autor observó la elevada incidencia de infecciones respiratorias altas en estos niños actualizando posteriormente las premisas enunciadas con anterioridad por Chapin.

Chapin (1915) ya había sugerido algunas medidas para paliar los efectos institucionales de la hospitalización de los lactantes, como por ejemplo, la remisión de los niños hacia hogares adoptivos y el incremento de los servicios sociales. Concretamente su tratamiento incluía enviar a los niños al cuidado de la *Sociedad Speedwell* tan pronto como fuera posible. Su argumento se basaba en que los hospitales e instituciones debían servir sólo como apoyo temporal en casos de enfermedad aguda y que, una vez que hubieran remitido los síntomas agudos, los niños debían ser dados de alta para su recuperación. La *Sociedad Speedwell* proporcionaba cuidados para el seguimiento del enfermo, permitiendo un alta temprana, lo que se tradujo en una notable disminución de la tasa de mortalidad respecto a los casos en los que no se hacía posible enviar a los niños a institución alguna u hogar adoptivo ¹⁹.

El término “retraso no institucional del crecimiento” fue utilizado por primera vez por Talbot (1947), utilizandolo para designar a aquellos pacientes cuyo retraso de crecimiento no era consecuente a su internamiento. Talbot utilizó este término ligando la falta de talla a un estado de privación, el autor considera que la falta de talla era debida a una ingesta calórica deficiente, que en general tenía relación con un rechazo del alimento. La conclusión de sus estudios nutricionales fue que “a pesar de que la ingesta de materiales, como proteínas, era probablemente adecuada para su crecimiento, la ingesta calórica total permanecía invariablemente baja”, atribuyendo la anorexia a una deficiencia de hidratos de carbono, lo cual produciría hipopituitarismo²⁰.

Coleman y Provence²¹ fueron los autores del primer estudio en el que describieron una alteración notable en el desarrollo de un niño secundario a retraso de crecimiento. Los autores atribuyeron el retraso de crecimiento a una falta de afecto, argumentando como causa del problema el estado de depresión de la madre, que conllevaría a la ejecución de su rol de estimulador primario del niño de forma deficiente. Una vez establecido que el retraso del crecimiento en hospitales, orfanatos e incluso en los hogares, se debía a causas no orgánicas, comenzaron a describirse las posibles etiologías.

Powell, Brasel y Blizzard realizaron un estudio en un grupo de niños de edades comprendidas entre 3 y 11 años, y describieron una serie de características principales que identificarían el nanismo por privación: baja talla, situación familiar anómala y malos hábitos dietéticos. Estas conclusiones se adelantaron a los trabajos de Patten y Gardner, que postularon que “un crecimiento inadecuado podría ser consecuencia de un déficit en la función hipofisaria”^{22,23}.

Siguiendo la misma línea de argumentación, Frasier²⁴ publicó un caso de “nanismo por privación” resistente a la acción de la hormona del crecimiento, el autor concluyó que tal resistencia sería un factor

adicional en el retraso de crecimiento. No obstante, la línea argumental anteriormente descrita, no ha sido mantenida por todos los autores, así Whitten, Pettit y Fischhoff, atribuyeron los casos por privación materna simplemente a la hipoalimentación ²⁵.

Patten y Gardner describieron la asociación de nanismos y privación psicosocial con los siguientes síntomas ²³: 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. 4. Déficit de hormona del crecimiento como hormona principal del mecanismo del retraso en el crecimiento.

Como se puede observar, el retraso de crecimiento no orgánico ha sido contemplado desde diversos puntos de vista, siendo el más destacable el “síndrome de privación materna” basado este en el papel que juega la madre en el pleno desarrollo afectivo, social e intelectual del niño. Un segundo punto de vista se centra en el análisis de la alimentación de la que disfrutaban estos niños, observándose que estos niños sufren a menudo una alimentación inadecuada, provocándose un crecimiento normalizado al suplementar la dieta; lo que llevó a distintos autores a proponer como causa necesaria y suficiente para la aparición de este síndrome la existencia de una desnutrición crónica. Un tercer aspecto considera las características individuales de los niños, atribuyendo la etiología del síndrome a una serie de características de base congénita o metabólica. El síndrome probablemente resulta de la interacción de varios factores causales; de lo que se deriva que la normalización aislada del aporte nutritivo, por ejemplo, no va a modificar el pronóstico del cuadro, que permanecerá mientras persistan las mismas condiciones socioambientales que lo originaron.

Desde principios del siglo XX conocemos la relación existente entre la institucionalización de un niño en centros de acogida y la

presencia de efectos negativos en el desarrollo afectivo. Así fue puesto de manifiesto por Bronte,²⁶ pero sobre todo gracias a los trabajos de Chapin,²⁷ Theis²⁸ y Aichron²⁹. Sin embargo, hasta la década de los años 30-40 no se tuvo conocimiento de los aspectos psicológicos y psiquiátricos alterados en los niños acogidos en instituciones. Diversos trabajos, entre los que cabe citar los de Powdermarker,³⁰ Lowrey,³¹ Bender³² y Goldfarb,³³ fueron avanzando en la descripción de los efectos del ingreso precoz en instituciones. Todos coincidían en señalar que los niños que habían sufrido experiencias de privación habían perdido la capacidad para establecer relaciones íntimas y duraderas.

A partir de 1940, diferentes autores ofrecen un análisis exhaustivo de los efectos psicológicos que tiene para el niño la institucionalización y el alejamiento de la madre durante el primer año de vida^{34,35,36}. Describieron como elementos fundamentales en los niños que sufrían una privación continua el embotamiento con una grave alteración intelectual, afectiva, social y física; y en los que quedaban separados de sus madres durante el final del segundo semestre de la vida, graves depresiones.

Otros autores, entre los que destacan Bender y Bowlby, ponen de manifiesto que en estos niños aparecían tardíamente importantes trastornos del carácter, que fácilmente se iban a manifestar como una conducta delictiva³⁷.

Posteriormente, Roudinesco y Fisher, centraron sus estudios en niños pequeños que estaban a la espera de ser adoptados, sus resultados apoyan la hipótesis de que en estos casos es probable el desarrollo de reacciones patológicas^{38,39}.

Por su parte, Bawkin,⁴⁰ centró sus estudios en los efectos nocivos que pudiera tener la institucionalización sobre el desarrollo físico y psicológico, considerando que los efectos se centran en la posibilidad de presentación de marasmo y aumento de la mortalidad y morbilidad por enfermedades infecciosas en niños pequeños sujetos a prolongadas hospitalizaciones. Este trabajo fue realizado en niños pequeños y lactantes

con enfermedades crónicas, por lo que sus resultados no son comparables a los obtenidos por Spitz y Wolf, que realizaron sus trabajos con niños sanos internados por dificultades en su hogar⁴¹.

Otros autores, analizan los efectos de separaciones transitorias y breves en instituciones, sobre todo en los hospitales^{42,43,44,45}. En general, los trabajos realizados en este campo, ponen de manifiesto la uniformidad en las reacciones de tipo depresivo, regresivo o de angustia. En la mayoría de los casos estas reacciones a una separación breve parecen transitorias, salvo en los niños de menos de cuatro años o que previamente presentaban alguna anormalidad y tenían relaciones poco satisfactorias con los padres⁴⁶.

El hecho de que las consecuencias de la hospitalización son variables y que dependen de diferentes factores individuales, es algo comunmente aceptado en el estudio de los efectos de la hospitalización, así las consecuencias varían desde la existencia de progresos considerables y relacionados con las condiciones de vida anteriores, pasando por progresos poco significativos o incluso la presencia de regresiones poco considerables en el nivel de desarrollo del niño. La heterogeneidad de estas consecuencias se deben a las diferentes causas que originaron el síndrome; entre las que cabe citar las condiciones de hospitalización, las características de la vida familiar previa o características personales de cada uno de los niños, entre las que destacaríamos entre otras el aspecto físico que influirá de forma notable en que el trato sea más o menos afectuoso por parte de los profesionales de la institución.⁴⁶

En el pasado existían dudas acerca de que un niño pudiera presentar retraso en su crecimiento por razones emocionales sin una causa orgánica discernible. En la actualidad el término “retraso de crecimiento” implica para muchos autores cierto factor emocional, como por ejemplo, la privación materna; sin embargo, antes de recurrir al factor emocional como causa del retraso de crecimiento, deben descartarse todas las

posibles causas orgánicas, y sólo en estas condiciones será posible establecer el factor emocional como causa del trastorno.

Un retraso de crecimiento de causa emocional puede deberse a depresión o ansiedad materna o familiar, pero también puede originarse por un mecanismo de sobreprotección. Aunque numerosos autores consideran que la principal razón en el retraso de crecimiento emocional es una madre privativa que no ama a su hijo, la negligencia intencional, materna o familiar, es actualmente una causa poco frecuente de privación.

Una dificultad especial que se puede presentar para el adecuado diagnóstico del síndrome es que muestre un síntoma inespecífico, como un déficit de crecimiento, bajo el que puede subyacer una grave causa primaria. La realización de un análisis amplio y heterogéneo del problema nos llevará en la mayoría de las ocasiones a descubrir deficientes relaciones familiares, un medio emocional pobre, mal cuidado del niño o, lo que es más frecuente, un mal conocimiento de los padres sobre las técnicas de alimentación ¹.

Cada uno de los factores implicados en el retraso de crecimiento de origen psicosocial presentan una serie de características que describiremos a continuación. Concretamente analizaremos a la madre, la familia y el niño:

a) La familia.- Evans y cols., describen tres clases de familias con hijos que presentan retraso de crecimiento por signos emocionales ⁴⁷. El primer tipo de familia se corresponde con el “síndrome del niño vulnerable” de Solnit y Green y presenta las siguientes características ⁴⁸:

a) Buenas condiciones de vida familiares a nivel social, económico y afectivo. b) El niño está bien cuidado. c) La madre sufre una grave depresión de inicio agudo. d) La interacción madre-hijo es insegura y con tensión. e) A la madre le parece que el niño está enfermo o retrasado y probablemente teme que muera. f) En los casos en que se requiere hospitalización hacia los 4 meses de hospitalización del niño la madre

sufre esta situación como una pérdida del mismo; ello puede producir una respuesta tan intensa como si se tratara de una pérdida real. g) La evolución del niño suele confirmar un buen pronóstico.

El segundo grupo de familias corresponde a formas más cronicadas de depresión; la aplicación de las medidas adecuadas llevará a una remisión de la sintomatología depresiva. Este tipo presenta las siguientes características: a) Condiciones de vida familiares muy deficientes. b) El niño carece de buenos cuidados físicos. c) El estado afectivo de la madre corresponde a una grave depresión. d) La relación madre-hijo puede ser calificada de insegura y tirante. e) La madre trata al hijo como si estuviera enfermo o retrasado. f) Para la madre las pérdidas acumuladas por el hijo son consideradas crónicas. g) La evolución indica un mal pronóstico a no ser que se produzcan los cambios necesarios en la vida familiar.

Finalmente, un tercer grupo de familias está encuadrado en una grave situación familiar, característica de estados de abuso, y comporta un pronóstico extremadamente malo. Usualmente encontraremos las siguientes características: a) Buenas condiciones de vida familiares. b) Negligente cuidado del niño. c) El estado afectivo de la madre es hostil y uraño. d) La relación madre-hijo es claramente desestructurada. e) La madre describe al niño como “malo” de forma permanente. f) Para la madre las pérdidas son vividas como crónicas. g) El control confirmará un mal pronóstico a no ser que el niño sea adoptado por una familia “normal”.

De lo expuesto hasta ahora surge una duda fundamental: ¿Por qué no presentan retraso de crecimiento todos los hijos de estas familias? ¿Por qué solamente hay uno o, a veces, como mucho dos hijos afectos en una familia?. Parece como si en el cuadro clínico interviniera una vulnerabilidad especial por parte del niño afectado y que no existiese esta en otros miembros de la familia. Aunque es posible que los otros hijos

sean lo suficientemente fuertes como para desarrollarse y prosperar bien, a pesar de la actitud materna; mientras que aquél que resulta afectado sería el que es psicológicamente más débil y en él se manifiestan los efectos somáticos.

Al realizar el análisis social puede revelarse el origen del trastorno ponderostatural y del desarrollo de algunos niños. Tan importante como las respuestas producidas en este análisis social del problema será la observación de la forma en que se expresan estas respuestas o bien ciertas afirmaciones indirectas. Los principales factores sociales causantes de una mala relación padres-hijo y, por tanto, del consiguiente retraso en el crecimiento pueden ser, entre otros, algunos de los siguientes: 1. Algunos hechos del pasado continúan actuando en el momento actual debido a que no están resueltos a nivel emotivo por los padres. Los padres del niño con retraso en el crecimiento son padres que muestran su propia carencia afectiva sufrida en la infancia, generalmente es producida por la pérdida de uno de los progenitores o por la existencia de la muerte de un hijo anterior, que aún no está elaborada emotivamente. 2. Una situación de alto riesgo se presenta en la familia que tiene un solo progenitor, en tanto que el otro ha desaparecido o está ausente emocionalmente en el contexto familiar. No suelen tener amistades y existen escasas o nulas relaciones sociales. 3. Los niños con retraso de crecimiento pueden ser niños no queridos, esta circunstancia puede expresarse bien abiertamente o bien puede no ser expresada abiertamente pero si mostrada en las interacciones de los padres con el hijo.

Además de estas características que definen diferentes modelos familiares, Barbero considera que existen circunstancias del pasado familiar que condicionarían las relaciones planteadas entre los niños con retraso no orgánico de crecimiento y las familias de origen, entre ellos cabe citar: circunstancias del pasado, entre las que se destacarían

privaciones de los padres en la infancia, pérdida prematura de los padres, enfermedad en la infancia de los padres ⁴⁹. Además aparecen circunstancias de la vida cotidiana, entre las que cabe destacar: tensiones matrimoniales, presencia de enfermedades mentales y/o físicas, problemas severos de índole económica y drogadicción.

b) La madre.- La madre de un niño con retraso no orgánico de crecimiento suele presentar una serie de características definitorias: suele ser una mujer con un alto nivel de inestabilidad emocional, que tiende a comportarse de forma pasiva en las relaciones familiares, suele presentar sentimientos de culpa y altos niveles de ansiedad, características todas ellas que se reflejan en las interacciones establecidas con su hijo. La relación madre-hijo es muy pobre y generadora de altos niveles de insatisfacción para cada uno de los miembros intervinientes. La interacción entre madre e hijo es deficiente y se manifiestan pocos comentarios favorables sobre el niño, muchos negativos, frecuentes castigos corporales, poca comunicación y mínimos signos exteriores de afecto (Tabla I).

Los elevados niveles de ansiedad de la madre provienen del retraso de crecimiento de su hijo provocando estos altos niveles de ansiedad una preocupación excesiva por sí misma y una despreocupación destacable por el estado del niño. Como consecuencia de la existencia de estos niveles de desatención provocará que falte a las revisiones médicas, olvide citas y a que su hijo esté deficientemente controlado en sus vacunaciones. Este tipo de madre ha sido descrita por Frontera Izquierdo (1978) bajo la denominación de “síndrome de incompetencia materna” ⁵⁰, por su incapacidad de proporcionar al niño los cuidados mínimos necesarios. Además según Barbero pueden aparecer en la madre problemas físicos o emocionales durante el embarazo, así como muerte o enfermedad grave de familiares cercanos ⁴⁹.

c) El niño.- Los padres de los niños con retraso de crecimiento no orgánico consideran que ya desde el nacimiento su hijo es diferente a los demás, algunos padres informan que ya desde el nacimiento están enfermos. Informan de la existencia de un cuadro marcado por irritabilidad, agitación, nerviosismo y presencia frecuente de cólicos, además refieren la existencia de un carácter marcado por niveles altos de actividad y agresividad, así como hipersensibilidad y no existencia de demandas de gratificación. Todo este cuadro nos llevará a considerar que estos niños “tranquilos” no son exigentes y aparentemente no reciben una adecuada estimulación de su entorno.

Además pueden aparecer una serie de circunstancias relevantes en el niño que contribuyan a la existencia de retraso emocional de crecimiento, entre las que Barbero destaca: complicaciones durante el parto, enfermedad aguda del niño, malformaciones congénitas, otras enfermedades del niño, etc.

Con frecuencia ocurre que el denominado por Solnit y Green como “niño vulnerable” se convierte con frecuencia en un niño con retraso ponderoestatural ⁴⁸. Las relaciones establecidas entre la madre y el hijo son relaciones altamente desadaptativas para ambos miembros, y están frecuentemente mediatizadas por los elevados niveles de ansiedad de la madre, a las que se ha llegado por circunstancias del embarazo, parto o bien por experiencias anteriores vividas por la madre (Tabla I).

Tabla I. Circunstancias significativas de los padres y del niño que contribuyen al retraso de crecimiento emocional.

<u>Circunstancias del pasado</u>
Privaciones de los padres en su infancia
Pérdida prematura de los padres
Enfermedad en la infancia de los padres
Muerte o enfermedad del hijo anterior
<u>Problemas durante el embarazo</u>
Enfermedad física o emocional prolongada
Muerte o enfermedad grave de los familiares cercanos
<u>Circunstancias perinatales</u>
Complicaciones del parto
Enfermedad aguda del niño o de la madre
Prematuridad
Malformaciones congénitas
Enfermedades
Separaciones yatrogénicas o institucionales
<u>Circunstancias de la vida cotidiana</u>
Tensiones matrimoniales
Enfermedad mental
Enfermedad física
Alcoholismo, drogadicción
Crísis económicas

*Tomado de Barbero*⁴⁹.

Fraiberg (1975) consideraba que las siguientes expectativas predisponen a este tipo de relación⁵¹: a) Se esperaba que el niño, debido a una grave enfermedad, muriera en el periodo neonatal o en el primer año de vida. b) La madre estuvo a punto de morir durante el embarazo o en el periodo neonatal por una grave enfermedad. c) Se consideraba próxima la muerte del niño, ya que uno de los padres identificaba a su

hijo con una figura del pasado ya fallecida. d) La madre esperaba la muerte del niño porque proyectaba en él el miedo a su propia muerte.

El comportamiento de estos niños suele ser descrito de formas diferentes. Con frecuencia su comportamiento suele ser difícil, el llanto puede ser excesivo o inconsolable y la alimentación dificultosa, rechazando la comida o vomitándola luego. Presentan un ritmo de sueño alterado. Los padres consideran que el niño es fácilmente excitable y llora ante cualquier clase de ruido o cambio súbito en el ambiente. Otros niños, por el contrario, son muy distraídos, apáticos e inactivos, o muestran hacia los padres una muy baja respuesta afectiva. La reacción materna tiende a la desesperación o, en el extremo contrario, a la fantasía.

El cuadro clínico que presentan los niños con retraso de crecimiento de causa no orgánica, del que nos ocupamos en este trabajo, viene descrito por una serie de signos, síntomas y conductas, entre los que se han incluido desde los descriptores más clásicos, 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 hipofisario. Las proporciones corporales son de tipo infantil, destacando unas piernas habitualmente muy cortas, una cabeza y cara normales para su edad y un tronco que oscila entre normal y levemente corto. Las proporciones del segmento inferior del cuerpo o longitud subisquiática (talla menos la altura del sentado), son inferiores a lo normal. Aunque los datos existentes sobre los resultados de mediciones de los miembros inferiores o del segmento inferior del cuerpo en el síndrome de privación son escasos, se dispone de los resultados de la longitud subisquiática en niños normales, a partir de los cuales puede orientarse el diagnóstico y los progresos obtenidos con el tratamiento^{52,53}. Empleando la cifra de la talla correspondiente a la edad como índice de valoración del crecimiento, ésta será igual o inferior al 70% (a menudo 50%, incluso hasta el 45%) de la

media.

2. *Un aire de abatimiento*, sumisión y apatía en el niño. Se trata de un signo característico en estos niños y que los diferencia de forma notable de casos normales.

3. *Malnutrición*. Los niños tienen un peso inferior al que le correspondería por la talla o por la longitud en posición supina de los lactantes. Habitualmente esta característica se interpreta como signo de la existencia de una alimentación inadecuada, debido a que se presentan déficits de masa muscular y de los pliegues grasa cutánea, pero el aspecto general de estos niños no nos muestra que el niño pase hambre.

4. *Adelgazamiento del cabello*, especialmente en el occipucio o placas de alopecia. El examen microscópico de un cabello de un niño con retraso de crecimiento psicosocial nos mostrará un descenso notable del grosor del cabello, el cual mejorará durante los procesos de recuperación; lo que podría considerarse un índice de recuperación del crecimiento producido por el tratamiento ⁵⁴. Este examen del cabello constituye en la actualidad una prueba útil en diversas afecciones y puede practicarse en los casos de privación en los que exista un deterioro o mejoría rápidos.

5. *Alteraciones circulatorias en los miembros*. Las manos y los pies se hallan fríos y sonrosados, incluso en verano, y en invierno están a veces cianóticos ⁵⁵. Asimismo pueden encontrarse pequeñas ulceraciones, sabañones y heridas que no se curan, tanto en las manos como en los pies. La acrocianosis (falta de aporte de oxígeno en regiones distales) no constituye un signo específico del síndrome de privación; éste sólo será considerado como un signo diagnóstico en los casos en los que el grado de aparición sea muy destacado. La presencia de niveles bajos de acrocianosis puede estar provocada por la tendencia de estos niños a permanecer de forma pasiva, sin hacer nada, circunstancia esta que provocaría más fácilmente un estancamiento de la circulación periférica.

6. *Catatonía.* Estos niños presentan un estado caracterizado por las siguientes características: pasividad, maleabilidad y excesiva cooperación en las exploraciones realizadas; si se les hace adoptar una actitud de estatua o una posición extraña, permanecerán en ésta un tiempo mayor del que habitualmente mantendría la postura un niño normal. Este estado de pasividad es interpretado por Mc Carthy 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 extrema⁵⁶. Aunque en algunas ocasiones presentan rabietas violentas, de hecho estos niños están en una actitud pasiva, son incapaces de contestar a una agresión y son intimidados o dominados por otros fácilmente.

7. *Alteraciones del apetito y de la conducta relacionada con la alimentación.* Esta alteración varía desde los casos marcados por una muy elevada ingesta de alimentos a casos en los que sus madres informan de niños que no comen “nada”. Existen casos en los que las madres refieren incapacidad para saciar a sus hijos ya que a la ingesta masiva de alimentos no siguen signos que así lo indiquen. Otra alteración característica se relaciona con la deglución de los alimentos, o con tragar los alimentos sin masticar. No obstante, el ingreso hospitalario en estos pacientes conlleva habitualmente episodios en los que los niños comen de una forma prodigiosa y no parecen estar saciados jamás.

8. *Distensión abdominal y heces sueltas de tipo celíaco.* Estos síntomas pueden ser la consecuencia de la glotonería o de las alteraciones del apetito anteriormente comentadas. Aunque el aspecto del niño es de un estado de malabsorción, los estudios realizados para la evaluación del problema desde este punto de vista nunca han concluído en la existencia de la misma.

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 entorno.

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 normalidad^{57,58}.

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

15. *Recáida 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”⁵⁹.

17. Signos de abuso. Estos niños presentan a menudo signos de abuso y de falta de cuidados. Sin embargo, los tipos más graves de abuso infantil, con fracturas de los huesos largos y traumatismos craneales, raras veces se observan en estos casos.

18. Trastornos del sueño. A algunos de estos niños se les etiqueta de “sonámbulos”. La liberación de hormona de crecimiento ocurre en el sueño tranquilo (EEG con ondas lentas), por lo cual puede perderse una parte de la secreción nocturna de hormona del crecimiento (GH).^{60,61,62}

Haciendo una revisión de la literatura es posible sistematizar las posibles explicaciones patogénicas de este síndrome en las siguientes hipótesis, que revisamos a continuación:

1. Hipótesis nutricional. Esta hipótesis se fundamenta en la creencia de que la falta de aporte nutritivo es el elemento inicial y desencadenante en los trastornos que presentan estos niños. En casos concretos y especialmente en otras épocas, probablemente la falta de aporte nutricional junto a la falta de actividad física, la inapetencia, etc, que presentaban estos niños pudo tener un papel importante en el desarrollo de la enfermedad, en la actualidad parece difícil que los elementos comentados anteriormente se puedan seguir presentando en las instituciones, debido al matiz terapéutico que la mayoría de ellas aplican en sus actuaciones. El autor más destacado en esta línea de pensamiento es Rutter, que ya en 1971^{63,64}, consideraba que el probable mecanismo de producción del síndrome incluye una disfunción endocrina, anorexia consecuente a depresión, distorsión de la dieta y malabsorción; todos estos factores jugarán un papel importante en casos individuales. La

evidencia del autor se plantea como contraria a la existencia de algún mecanismo constitucional y centra la explicación correcta en una alimentación inadecuada

Así en el retraso de crecimiento psicosocial la mayoría de los niños presentan una talla y edad ósea, como media, un 50% inferior a la esperada para su edad cronológica. La existencia de un bajo peso para la talla se encuentra en sólo un 60% de los casos cuando el niño es mayor, mientras que en la época de la lactancia éste va a ser el parámetro más afectado, y el crecimiento lineal se deteriorará si los factores causales se prolongan en el tiempo.

La discusión existente sobre el papel que juega la nutrición en el nanismo psicosocial puede provenir en gran medida de las diferentes poblaciones objeto de estudio. Los que atribuyen a la malnutrición la responsabilidad del fracaso del crecimiento lo hacen basándose en estudios sobre lactantes, que no son comparables, ni en edad ni en peso, a los niños mayores.^{65,66,67}

No obstante, desde la experiencia llevada a cabo por nuestro grupo de investigación se nos muestra cómo la mayoría de indicadores nutricionales suelen estar alterados, pero de forma aislada y, además, la valoración conjunta de todos los indicadores nutricionales no nos han aportado datos suficientes para justificar el retraso de crecimiento. En los trabajos realizados por nuestro grupo de investigación se han incluido aspectos nutricionales, no sólo para valorarlos en relación al retraso de crecimiento, sino siguiendo las recomendaciones de Bychkow, que relaciona estrechamente factores nutricionales y estrés emocional o psicoafectivo.⁶⁸

Conocida la hipótesis nutritiva, y las dificultades metodológicas anteriormente comentadas, la obligación profesional de nuestro grupo nos llevó a la confección de un menú que garantizase los requerimientos mínimos en un centro institucional, lo cual nos permitió resolver posibles

incógnitas que se plantean sobre el origen de esta carencia. Lo que en definitiva, y tal como plantean distintos autores, permite considerar que si bien la falta de aportes nutritivos en ciertas formas de retraso de crecimiento juega un papel fundamental, no ha de utilizarse ésta como elemento patogénico único o fundamental en la explicación de estos retrasos de crecimiento en el momento actual.

2. Hipótesis malabsortiva. Este intento de explicación patogénica pretende inculpar a una determinada forma de malabsorción los trastornos descritos⁶⁹. Pero esta posible causa ha sido reiteradamente analizada y los resultados negativos han sido una constante en las distintas publicaciones sobre el tema. De hecho, la normalización cuando se somete a estos niños a unos cuidados globales normales, constituye la mejor demostración.

3. Hipótesis neuroendocrina. Esta hipótesis postula que los trastornos emocionales presentados por los niños con retraso del crecimiento no orgánico ejercen una acción sobre el metabolismo intermedio, modificando las tasas de los procesos metabólicos. Esta activación se llevará a cabo a través de las vías cortico-hipotálamo-hipofisarias e implicaría sistemas neuroendocrinos o neurohormonas no conocidas con exactitud en la actualidad. Además esta hipótesis postula la posible influencia de ciertos mecanismos neurales sobre el metabolismo intermedio y que determinan las tasas de crecimiento.

Respecto al papel que juega la hormona del crecimiento en el retraso de crecimiento de origen psicosocial se han observado resultados dispares, así los niveles normales encontrados en los más pequeños contrastan con los niveles descendidos en muchos casos de niños con nanismo psicosocial y las concentraciones elevadas de las mismas que se hallan en la malnutrición^{70,71,72,73}.

En la línea anteriormente planteada, estudios recientes^{74,75} muestran cómo modificaciones en la dieta varían las tasas plasmáticas de

triptófano y de su biodisponibilidad al SNC, modificándose la secreción de serotonina cerebral, de acción moduladora comprobada.

4. Hipótesis psicosocial. Esta hipótesis tiene su origen en los principios enunciados por Bowlby de que experiencias tempranas en la vida pueden tener serios efectos en el desarrollo intelectual y psicosocial de las personas. Desde entonces se han modificado de forma notable los conocimientos que tenemos sobre la influencia que tiene en la infancia las experiencias anteriores. Bowlby, el autor que más influyó en la defensa de esta hipótesis, en 1973, advirtió que la frecuencia con que tanto la delincuencia como la psicopatía por falta de afecto, se hallaban asociadas con múltiples experiencias de separación y con la asistencia en instituciones.^{76,77,78,79}

Otras consecuencias de la institucionalización han sido descritas en los estudios llevados a cabo por Goldfarb,^{80,81} Pringle y Tanner,⁸² Provence y Lipton,⁸³ que describieron la presencia de un alto nivel de retraso lingüístico y de retraso mental en niños institucionalizados. Así mismo, los niños ya afectados por lesiones cerebrales orgánicas, como el síndrome de Down, progresan menos en instituciones que en sus casas. La misma línea argumental cabe citar en distintos estudios que muestran que los niños acogidos en instituciones generalmente no consiguen ganar peso de un modo adecuado,⁸⁴ investigaciones más recientes han señalado una relación entre el nanismo y la falta de desarrollo, por una parte, y una historia de rechazo materno y falta de cariño por otra.⁸⁵

Los estudios llevados a cabo dentro de esta teoría permiten considerar que la presencia de alteraciones en la vida familiar temprana de los niños podrían estar relacionada con alteraciones conductuales, de la cognición y el desarrollo; alteraciones que se han englobado bajo el término de deprivación materna. Como han descrito Rutter y otros^{86,87,88}, “consideramos que una correcta interpretación del síndrome sería entenderlo como un acontecimiento clínico de gran complejidad en el que

se han de tener en cuenta, en principio y hasta que no se identifiquen formas clínicas asociadas a causas concretas”.

La generación de trastornos afectivos por el efecto de la institucionalización es una evidencia puesta de manifiesto por las distintas experiencias expuestas hasta ahora. No obstante considerar únicamente los mecanismos psicológicos como generadores del retraso de crecimiento de origen psicosocial, nos parece una explicación reduccionista de un fenómeno tan amplio como el del objeto de estudio y que en la mayoría de los casos no justificaría los acontecimientos descritos.

5. Hipótesis de integración psiconeuroendocrina.

Consideramos esta hipótesis como un planteamiento incompleto. Se trata aún de una propuesta incompleta, puesto que de momento no han sido explicados de forma inequívoca los fenómenos que hemos descrito como intervinientes en el retraso de crecimiento psicosocial. Desde la filosofía que subyace a este trabajo y otros llevados a cabo por nuestro grupo de investigación, consideramos que esta explicación nos permitirá integrar el mosaico de acontecimientos de orden psicológico, nutricional, neurológico, endocrino y afectivo capaces de dar explicación a los fenómenos que hasta el momento se conocen en este síndrome. Mediante esta hipótesis se postularía que partiendo de una situación negativa en la esfera psicológica (“carencia de afecto en el sentido más amplio”), el niño experimenta una serie de cambios en la conducta (inhibición, retraimiento, etc.), que irán paulatinamente organizándose y traduciéndose en variaciones de las respuestas neuroendocrinas, con la posterior aparición de cambios hormonales y disminución de funciones.

Esta hipótesis define el retraso de crecimiento de origen psicosocial como una situación final a la que se puede llegar por distintos caminos, y en cada uno de ellos habrá uno u otro factor predominante, para abocar finalmente a un punto común que son las consecuencias

clínicas, nutricionales, psicoafectivas, etc., con un nexo común a nivel de áreas neurológicas centrales, en las que se produciría una estimulación/inhibición de mediadores neuroendocrinos que determinarían en última instancia este síndrome ⁽⁶⁾.

Los resultados de esta tesis, que se comentarán más adelante, avalan esta hipótesis al haberse comprobado un perfil neurosecretor propio de un estrés crónico, paralelo a una secreción disminuida de los metoxi-indoles (muy de acuerdo con la teoría indoleamínica de la depresión) y beta-endorfinas, actualmente considerados como los neuropéptidos de mayor importancia en este tipo de trastornos.

En el establecimiento del diagnóstico del retraso de crecimiento de causa no orgánica juegan un papel fundamental la historia clínica y la exploración física. Deberá huirse de una dependencia exclusiva de los estudios de laboratorio, ya que este tipo de análisis debe basarse en los datos obtenidos previamente a través de la historia y de la exploración.

La orientación diagnóstica de un retraso de crecimiento debe ser amplia, incluida la evaluación de laboratorio, sin apresuramientos, avanzando de forma escalonada sobre la base de datos ya conocidos. Ante todo y como elemento fundamental, se ha de confirmar la existencia de un retraso de talla o de peso para su edad; también que efectivamente el niño no se desarrolla de forma adecuada, y que no se trata de una excesiva preocupación familiar por sobreprotección o temor de los padres. Para enfocar de forma adecuada el problema que puede suponer el diagnóstico, debe conocerse previamente la frecuencia de cada forma de retraso de crecimiento y la incidencia de las causas orgánicas frente a los retrasos de crecimiento de causa no orgánica, aún sabiendo que la etiología no orgánica predominará siempre ^{89,90,91}.

La evaluación de cada uno de los casos de posible retraso de crecimiento de causa no orgánica deberá iniciarse con la realización de una historia clínica completa, que incluirá entre otros elementos recogida

de datos sobre: factores de crecimiento fetal, alimentación, desarrollo mental, historia familiar (talla, peso de padres, parientes y abuelos), enfermedades, descripción evolutiva del crecimiento del sujeto, historia social, revisión por sistemas. Esta historia clínica nos permitirá la determinación de la existencia de cualquier causa no orgánica en el retraso y nos conllevará un ahorro de tiempo y esfuerzo en la realización de análisis de otros tipos.

La realización de una historia clínica exhaustiva nos permitirá indagar en el tipo de relaciones mantenidas entre el niño y su entorno familiar; analizando la presencia de relaciones adaptativas entre los miembros de la familia o de relaciones no adecuadas para conseguir el desarrollo físico, afectivo, cognitivo, etc. del niño.

La intervención en los procesos de privación y de abuso infantil se ha movido en un círculo vicioso. Se trata de procesos que han funcionado probablemente durante siglos y son muy difíciles de romper. Un punto en el que se puede romper ese círculo vicioso es cuando se diagnostica el “retraso ponderostatural sin causa orgánica”. En algunos casos se podrían modificar los problemas personales de la madre, lo suficiente como para comenzar una relación afectuosa y adecuada con el niño y evitar la aparición del síndrome. Cuando se pone de manifiesto la detención del crecimiento, es demasiado tarde para reparar por completo el daño producido en el desarrollo emocional, pero éste puede mitigarse a través de una intervención adecuada.⁹²

Otro punto de intervención en el círculo es el momento en que el niño, recuperado más o menos de los efectos físicos del retraso e inmadurez del desarrollo, crece y tiene hijos a su vez. Los cuidados sociales o psicológicos debieran prolongarse para poder atender al niño privado emocionalmente cuando llega a ser adulto. Si esto puede realizarse con el tacto suficiente, y puede haber una persona enterada y comprensiva que ayude a la madre debiera realizarse, en caso contrario

puede hacerlo la abuela materna u otro pariente en quien se puede confiar.

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: médicos, psiquiatras, psicólogos, pedagogos, enfermeros, trabajadores sociales y juristas entre otros profesionales. De hecho, como señalabamos en el primer epígrafe de este capítulo, 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. Por tanto proponemos como anteriormente hemos comentado en la hipótesis de integración psiconeuroendocrina la intervención en el problema desde un punto de vista multidisciplinar.

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 cubrir una serie de necesidades básicas dirigidas a las personas acogidas en las instituciones, principalmente centradas en tres tipos de necesidades: afectivas, psicosociales y sanitarias.

a) Necesidades afectivas. Las instituciones de menores no cubren de forma natural las necesidades que en el ámbito afectivo presentan los niños institucionalizados, de lo que se deriva la necesidad

de orientar las acciones necesarias dirigidas a cubrir estas necesidades e incluirlas dentro de la programación de cada una de las instituciones. Es importante que la institución ofrezca a cada niño para su desarrollo adecuado ⁹³: 1. Un marco de vida organizado, con estabilidad de las personas que le cuidan y del entorno físico. Es importante tener en cuenta que estos niños tienen tras de sí, en muchos casos, rupturas, separaciones repetidas y una notable fragilidad en sus primeros vínculos, por lo que esta relación estable es fundamental para que se logren los procesos mentales y se construya una relación afectiva adecuada con el adulto. Esta relación significativa se logrará a partir del primer año y se manifiesta en la conducta de apego. 2) Respeto a la historia familiar y posibilidad de contactar con ellas. Actualmente, a diferencia de periodos anteriores, se considera fundamental en los casos en que sea posible ubicar a los niños en centros cercanos a su familia, y si existen hermanos deben ser ubicados en el mismo centro. Dentro de los objetivos de la institución ocuparán un papel prioritario los de implicar al entorno familiar en el tratamiento y se propone como objetivo básico, siempre que sea posible, la reunificación familiar, lo que posibilitará una mejor integración social ^{94,95}.

Según López ⁹⁶, las visitas y contactos familiares forman parte del plan integral de intervención con el niño por los siguientes motivos : a) Dan seguridad al niño, disminuyendo el sentimiento de abandono. b) Forman parte de la evaluación, ya que permiten observar el grado de implicación de los padres. c) Forman parte de la intervención, a través de las visitas los padres pueden aprender habilidades básicas de interacción y comunicación con sus hijos. d) Dan sentido de realidad a las relaciones, disminuyendo las fantasías inadecuadas del niño sobre su familia. e) Sirven para documentar las decisiones tanto de reunificación familiar como de separación definitiva. f) Favorecen la elaboración del duelo. Así, cada visita y despedida reactiva el proceso del niño permitiendo que exprese sus sentimientos.

b) Necesidades psicosociales. A nivel psicosocial las instituciones han de centrarse en crear las circunstancias para cubrir las siguientes necesidades: 1. Ofrecer una alternativa de vida normalizada. El planteamiento de una normalización posterior a la institucionalización deberá estar presente en cada una de las actuaciones de la institución. Este retorno, bien sea con su familia biológica, es la alternativa más deseable, aunque no siempre posible, acogimiento familiar o adopción; son criterios normalizadores en el desarrollo del niño, y deberán ser planteados desde el punto de vista del menor para que el retorno con su familia de origen, el acogimiento o la adopción sean siempre lo menos traumáticos posibles; ya que desde el prisma del niño tanto el acogimiento como la adopción representan siempre el resultado de un fracaso, de una pérdida, de la imposibilidad de la relación familiar natural, hechos que en la realidad o en su imaginación siempre estarán presentes⁹⁷. El acogimiento familiar y la adopción son instrumentos de integración familiar notablemente dificultosos para los niños que los viven, presentando una alto nivel de problemática, como fue puesto de manifiesto en los estudios llevados a cabo por Singer (1985) que demuestran que hasta el 60% de los niños no se sienten integrados en sus familias, frente al 30% de los no adoptados^{98,99}. La existencia de este nivel de dificultad hace que dentro del fenómeno de la institucionalización cobre cada vez más importancia el abordaje del desinternamiento. Este abordaje deberá incluir, siguiendo los principios marcados por Cortés (1992): a) Hablarle al niño de la nueva situación de manera positiva, aunque sea muy pequeño. b) Cuidar los pequeños detalles, como son sus fotos, juguetes, etc, que le acompañarán al salir. c) Hacer del acogimiento familiar un paso más en su biografía, un hecho que no elimine el pasado¹⁰⁰. 2. Adecuada reinserción social. Las instituciones habrán de fomentar la adecuada reinserción social de los sujetos institucionalizados, que según Van der Ploeg y Knorth (1993) habrá de incluir el fomentar la competencia social o capacidad de

comprender, explorar y manejar el mundo circundante con eficacia, y el apoyo social, favoreciendo la construcción de una red social o suma de relaciones, alrededor de cada persona, dentro y fuera de las instituciones, sin lo cual el pronóstico para el desarrollo al salir del centro será poco favorable ¹⁰¹.

c) Necesidades sanitarias. El examen médico deberá ser objetivo, evitando la utilización de conceptos y etiquetas que estigmatizen al niño afectado por retraso de crecimiento psicosocial de forma innecesaria, explicará los riesgos que presenta el niño, sin olvidar que a pesar de los antecedentes de riesgo estos niños son sanos.

Además de la atención a los problemas médicos, el personal sanitario de los centros, en unión al resto de profesionales del grupo multidisciplinar de intervención deberá asumir otras funciones entre las que cabe destacar: a) Participar en la formación continuada en temas de salud del colectivo de educadores del centro. b) Formación en temas específicos como el maltrato infantil y todos los aspectos psicosociales relacionados con los niños en conflicto social. c) Supervisión de normas de seguridad, higiene y alimentación, sobre todo en centros donde hay menores de dos años. d) Organización de actividades de educación sanitaria, como serían, en los centros de adolescentes, las relacionadas con prevención de abuso de drogas y embarazos no deseados. e) Participación en las reuniones del equipo directivo del centro, en las comisiones de orientación y en la elaboración del proyecto educativo individual de cada niño, con una valoración de la situación sanitaria y un seguimiento posterior. f) Evaluación médica de los niños que van a salir en acogimiento familiar o adopción ¹⁰².

Dentro de esta concepción integral del niño, propugnada anteriormente, es necesario aumentar la implicación de los distintos especialistas, al objeto de ir enriqueciendo el estado de conocimientos sobre el tema.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.

Como señaló Rutter en 1979,¹⁰³ los elementos utilizados para la clasificación de enfermedades en el niño y en el adulto deben ser diferentes. De hecho, en el DSM-IV,¹⁰⁴ 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 una 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 más de 15 años al descubrir en nuestro medio un importante número de niños en 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^{105,106,107,108,109} 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 e intensas 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.^{110,111}

Además, las monoaminas fueron implicadas en las depresiones, en especial a partir de la constatación^{112,113} 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 tener incidencia 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. Posteriormente a estos descubrimientos, se enunció la hipótesis de que los efectos antidepresivos de las drogas tricíclicas podían guardar relación con la potenciación de los mecanismos serotoninérgicos cerebrales. Seguidamente han sido numerosas las aportaciones que se han hecho en la literatura en las que se implica a la secuencia triptófano-serotonina-melatonina en aspectos patogénicos y terapéuticos concernientes a distintas formas de depresión.^{114,115,116,117}

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, SFA, prematuridad, etc.)^{118,119,120,121}. Tanto en la experiencia de nuestro grupo como en las aportaciones de la literatura, se han encontrado razones más que sobradas para considerar que la producción hormonal de la glándula pineal es una hormona antiestrés, sirvan como ejemplo las siguientes aportaciones:

a) 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 circulantes de catecolaminas.¹²²

b) Rivest (1991), en la misma línea de argumentación anteriormente expuesta demostró que existen ritmos circadianos tanto para la producción de cortisol (regulado por factores extrínsecos), como de aMT (regulada por factores intrínsecos), y que ambos tendrían un punto en común para su regulación, el cual estaría representado por los períodos de luz/oscuridad.¹²³

c) Finalmente Desir y cols. (1983) hallaron la producción de un aumento en la tasa de aMT al administrar ritodrina (β_2 estimulante de los

receptores adrenérgicos) a 6 mujeres embarazadas, volviendo tras una subida brusca inicial (30 minutos) a valores normales al finalizar el estímulo (2 horas).¹²⁴

No obstante, la existencia de un efecto antiestrés de la aMT no es un argumento comunmente aceptado por todos los autores, algunos indican que no siempre se puede poner de manifiesto este hipotético efecto antiestrés. Por otra parte, existen razones fundamentales para plantearse el empleo terapéutico de aMT en un futuro inmediato, ante determinadas situaciones estresantes para el niño, basadas, entre otros, en argumentos como los que a continuación describimos.¹²⁵

a) 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 anticonvulsionantes.

b) En el adulto una dosificación 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 anticonvulsionante previa.¹²⁶

c) Las aportaciones de Molina (1989) al observar alteraciones en la tasa y ritmo de secreción de aMT en niños epilépticos y con convulsiones febriles, con pérdida incluso del ritmo circadiano.¹²⁷

d) 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 corticoesteroides) o mediante la administración exógena de aMT.

En nuestro grupo de trabajo, tenemos la experiencia de haber tratado a una niña durante más de dos años, con melatonina, por presentar una epilepsia mioclónica progresiva, con grave deterioro de la situación neurológica, y hasta el momento con éxito, por haber disminuido de forma notable el número de episodios convulsivos.

En íntima relación con estos argumentos y en dependencia con otra vía del metabolismo del triptófano (vía de la kynurenina), se ha demostrado incluso en experiencias previas de nuestro grupo, la existencia de una secreción alterada de aMT en pacientes que se hallan bajo diversas situaciones de estrés.^{128,129}

Argumentándose como 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 y ampliación de una metodología que permita conocer las relaciones existentes entre los metabolitos mencionados: melatonina, 5-hidroxi-triptamina, β -endorfinas y catecolaminas.^{130,131}

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, consistente en ampliar los conocimientos que se tienen del retraso psicosocial del crecimiento, con la finalidad de desarrollar una mejor y más eficiente atención socio-sanitaria a esta población marginal. Objetivo que venimos persiguiendo desde hace años y que creemos que aunque modestamente hemos colaborado en el mismo.

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 otros proyectos ya finalizados en esta misma línea de trabajo, un tercer objetivo del presente proyecto fue 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 catecolaminas.

MATERIAL

MATERIAL

Para la realización de este proyecto fueron seleccionados 60 niños con edades comprendidas entre 4 y 14 años, los cuales fueron divididos en tres grupos de estudio diferentes (Figura 1), 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 adapten 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.

Un segundo grupo, (Grupo B) denominado “Grupo institucionalizado sin trastorno de crecimiento”, 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. La característica común de este grupo de niños es la de estar en régimen de acogida en una institución de carácter benéfico-social, sin presentar retraso de crecimiento (según parámetros somatométricos). En la (Tabla II) se recogen las causas globales de ingreso en las instituciones. En algunos casos, para el GB, eran coincidentes más de una de las circunstancias adversas descritas en la (Tabla II). Los niños de este grupo

presentaban una valoración somatométrica (peso y talla) dentro de la normalidad (valores comprendidos entre los percentiles 3 y 97).

Finalmente, un tercer grupo, (Grupo C), estaba 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 de carácter benéfico-social, 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 o RCNO.

Los niños de los GB (Grupo institucionalizado) y GC (Grupo con retraso de crecimiento no orgánico) procedían de las siguientes instituciones: Escuela de Solidaridad “El Bosque”, Hogar de San José, Centro de acogida “El Pilar”, Aldeas Infantiles “SOS”, Escuela Hogar Angel Ganivet, Hogar Escolar Nuestra Señora de la Cabeza, Casa Hogar San Juan de la Cruz y Residencia La Milagrosa. Circunstancias que han posibilitado finalmente obtener una muestra respresentativa y homogénea, aunque para ello ha sido necesario invertir mucho tiempo.

Los niños que formaron parte de los GB y GC fueron acogidos en las instituciones anteriormente comentadas por alguna de las siguientes circunstancias: Ser hijo de madre soltera, presentar retraso mental, prostitución y/o drogodependencia en progenitores, alcoholismo paterno, encarcelamiento de los padres, enfermedad psiquiátrica de padre o madre, falta de recursos económicos familiares, ser inmigrante irregular menor de edad, separación de progenitores y enfermedad. Las causas de ingreso en las instituciones, así como el número de niños ingresados por cada una de ellas, en los grupos B y C pueden consultarse en las (Tablas II y III) respectivamente.

Fig.- 1. Características de los participantes en el estudio

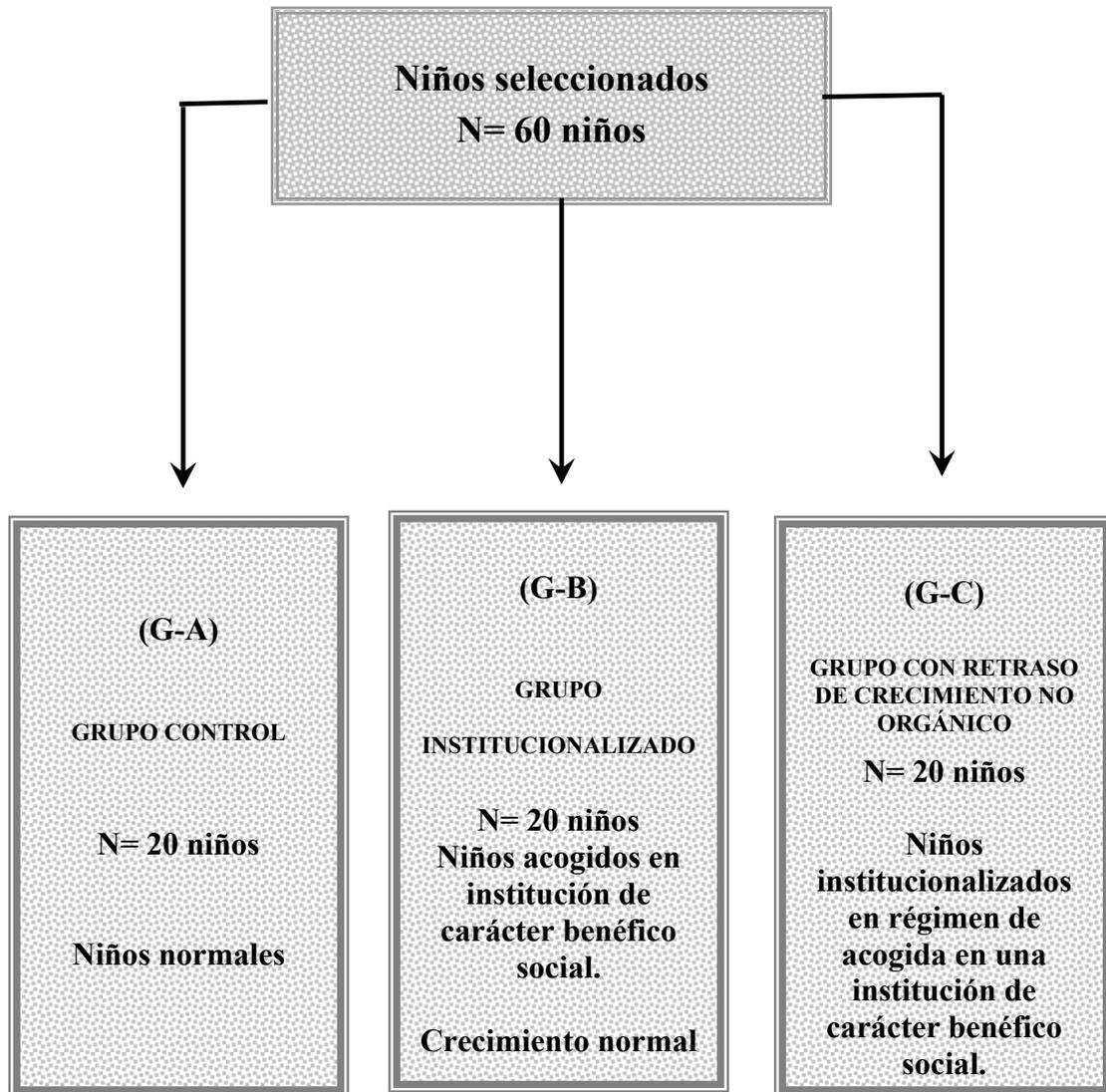


Tabla II. Causas de ingreso en las instituciones en el grupo institucionalizado sin retraso de crecimiento no orgánico

Causas del ingreso en las instituciones	Nº de casos	%
Drogadicción de padres	3	0.15
Alcoholismo de padres	2	0.1
Madre soltera	2	0.1
Encarcelamiento	3	0.15
Enfermedad psiquiátrica	2	0.1
Falta de recursos económicos	6	0.3
Separación/Divorcio	2	0.15
Prostitución	2	0.15
Orfandad	1	0.03
Inmigrante irregular	1	0.03

Número total de casos 20 niños

Número total de circunstancias adversas 24

Promedio de circunstancias adversas por niño 1.2

Tabla III. Causas de ingreso en las instituciones en el grupo institucionalizado con retraso de crecimiento no orgánico.

Causas del ingreso en las instituciones	Nº de casos	%
Drogadicción de padres	5	0.3
Alcoholismo de padres	3	0.15
Madre soltera	4	0.2
Encarcelamiento	4	0.2
Enfermedad psiquiátrica	5	0.25
Falta de recursos económicos	6	0.3
Separación/Divorcio	3	0.15
Prostitución	4	0.2
Orfandad	4	0.2
Inmigrante irregular	2	0.1

Número total de casos 20 niños

Número total de circunstancias adversas 41

Promedio de circunstancias adversas por niño 2.1

MÉTODOS

MÉTODOS

Por tratarse de una situación tan particular, con implicaciones no sólo sanitarias, sino también legales y éticas, antes de proceder al desarrollo del proyecto y en consonancia con los acuerdos de Helsinki, 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.

4.1. 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 permanente 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, despitaje de cuadro anémico, etc.) o examen de salud. El cumplimiento de estas condiciones hizo que el trabajo se alargase excesivamente en el tiempo - p. ej. se ha calculado que desde el inicio hasta la finalización se han empleado

unos 10 años-. Coincidiendo con el mismo día de extracción de las muestras, fue recogida una muestra de la orina recogida durante 24 horas para determinar algunas variables incluidas en el proyecto.

4.2. Método nutricional y antropométrico. En países con altos índices de desarrollo sanitario se ha observado que la exploración de los aspectos nutritivos debería ser realizada a niños pertenecientes a grupos de riesgo (p. ej. deficientes mentales, niños abandonados, hijos de familias marginadas o con enfermedades crónicas debilitantes, etc.). Para ello, se han venido elaborando índices, tablas y gráficas con las que se pudiera comparar el peso, la talla o velocidad de crecimiento de estos niños.

De las medidas antropométricas, sólo mencionaremos aquellas que siendo fáciles de realizar son lo suficientemente precisas y fiables. 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:

- **Peso.** El peso corporal debe medirse hasta el límite de 10 gramos en lactantes o 100 gramos en niños. Hay que comprobar netamente el cero de la balanza antes de cada sesión y siempre que se desplace dicho cero. La escala debe calibrarse periódicamente utilizando pesas de referencia. El peso cuidadoso puede proporcionar resultados muy precisos. Sin embargo, la variabilidad de un día a otro por causas no nutritivas, como contenido líquido e intestinal, puede ser hasta 10 veces (0'2 kg.) la del instrumento y medida.

- **Talla.** El sujeto deberá estar en pie, erecto, sus tobillos, nalgas y hombros han de estar en contacto con la pieza vertical del aparato medidor. Los tobillos deben situarse juntos, de tal manera que los maléolos internos contacten o estén muy próximos. Las manos y los

brazos deben estar relajados, con las palmas vueltas hacia dentro. La cabeza debe situarse con el plano paralelo al suelo. Se instruye al individuo para que haga una inspiración profunda y permanezca erguido. La pieza horizontal del tallímetro se desliza verticalmente hasta que toque la cabeza del sujeto, haciendo una ligera presión lo suficiente como para aplastar el pelo. Es en este momento cuando se lee la medida más cercana.

- Pliegues cutáneos. Actualmente considerado por distintos autores como el indicador más fiable del estado nutricional del niño. Se emplea para su medida el calibrador de presión constante de Holtain, por su sensibilidad y precisión, midiéndose de esta forma el grosor del tejido adiposo subcutáneo en las siguientes zonas: subescapular derecho e izquierdo, tricípital derecho e izquierdo, bicipital derecho e izquierdo y suprailíaco derecho e izquierdo. La necesidad de emplear la suma de los cuatro pliegues para la obtención de otros parámetros nutricionales hace imprescindible su medición en cada uno de los sujetos. En este sentido, en nuestro trabajo, han sido valorados los siguientes pliegues y perímetros:

a) Pliegue del tríceps. El individuo permanece de pie, de espaldas al explorador, con el brazo relajado, y con la palma mirando hacia el muslo. Se palpan el acromion y el olécranon y se marca en la piel el punto medio entre ambos. La piel se pellizca en la parte posterior del brazo en la zona del tríceps, aproximadamente 1cm. por encima de la marca y en la línea vertical que va del acromion al olécranon. El calibrador se coloca a nivel de la marca practicada manteniendo el pellizco con la mano izquierda durante el tiempo que dura la medición, aproximadamente 1-2 seg. La medición se estima hasta el último 0.1 mm. medido. Es conveniente recomendar que, previamente a realizar la medición, el individuo doble y luego estire el antebrazo sobre el brazo.

b) Pliegue del bíceps. El sujeto permanece de cara al explorador

con el brazo relajado y la palma de la mano mirando hacia delante. El pellizco se hace en el brazo a 1 cm. por encima de la línea marcada por la circunferencia y una línea vertical que une el centro de la fosa antecubital y la cabeza del húmero.

c) Pliegue subescapular. El sujeto permanece de pie con los hombros y los brazos relajados. El pliegue se toma inmediatamente por debajo del ángulo inferior de la escápula en la línea vertical que el mismo determina.

d) Pliegue suprailíaco. El sujeto está de pie con los miembros superiores doblados. El pliegue se realiza 1cm. por encima y 2 cms. por dentro de la espina suprailíaca anterior.

e) Perímetro y área muscular del brazo. Para medirlos el individuo ha de permanecer de pie con los brazos relajados. Se toma una línea perpendicular al eje del brazo, equidistante de los dos extremos del húmero: acromion-olécranon. La cinta debe tocar la piel en todo su recorrido, pero no debe comprimir los tejidos. La medida del perímetro del brazo es uno de los parámetros antropométricos más fácil de realizar. Mide indirectamente, la masa muscular subyacente y, por tanto, puede tomarse como un indicador general de masa proteica. Combinado con la determinación del pliegue de grasa del triceps también es un buen método para establecer cuantitativamente la masa de grasa y la muscular. Hay una alta correlación entre la circunferencia alta del brazo y el peso, aunque la diferencia observada sugiere que las dos medidas indican aspectos diferentes del estado nutricional.

4.3. Método analítico. Aunque finalmente no se incluyeron como variables en el presente proyecto, las determinaciones hematológicas y bioquímicas fueron realizadas en el laboratorio central (Servicios Generales) del Hospital Universitario de Granada, para lo cual fueron enviadas muestras obtenidas en ayunas y en el transcurso de las primeras horas de la mañana. Las muestras fueron procesadas y

analizadas en aparatos automatizados según técnicas y procedimientos propios de cada laboratorio: Coulter Electronic (Hematología) y Beckman-SMA-12 (Bioquímica).

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. Concretamente nos centraremos en el estudio de los siguientes elementos que son aquellos que consideramos más relevantes respecto a los trastornos afectivos: aMT (melatonina), 5-HT (serotonina), β -endorfinas, Kynureninas y catecolaminas.

Desarrollándose para su determinación los siguientes procedimientos:

4.3.1. Metodología de la determinación de N-acetil-5-metoxitriptamina (Melatonina)

Los antecedentes acerca del papel históricamente asignado a la glándula pineal, y posteriormente el concepto de melatonina como neurohormona, y su papel regulador en múltiples funciones, han hecho que sea de interés el estudio de las características de su secreción y acción en la patología psíquica y más en concreto en los trastornos afectivos.^{136,137}

La determinación de la melatonina se realizó mediante técnica de radioinmunoensayo. El procedimiento consta de tres partes fundamentales:

1. Incubación de la hormona contenida en las muestras problema en presencia de hormona marcada y del anticuerpo correspondiente.
2. Separación de la hormona libre de la unidad al anticuerpo.
3. Contaje de la radioactividad que contiene el complejo antígeno-anticuerpo, y cálculo matemático de los valores de la hormona

en las muestras, por la interpolación de los valores de radioactividad obtenidos sobre los correspondientes a los estándar.

Radioinmunoensayo de melatonina

El desarrollo de esta técnica (RIA), requiere los elementos básicos que seguidamente describimos ¹³⁴:

* **Melatonina-H₃**: N-acetil-5-metoxi-triptamina, N (2-aminoetil-2-H₃) proporcionada por New England Nuclear (NEW), con una actividad específica de 30 Ci/mmol. La hormona se presenta en solución etanol-agua (96:4). Esta solución se diluye para su uso de forma que se obtenga una radioactividad de alrededor de 1800 c.p.m. por 1001.

* **Melatonina estándar**: Se presenta liofilizada en un vial que contiene 2 ng. del estándar. Para su uso se reconstituye el vial con 2 ml. de agua destilada, lo que proporciona una solución madre de 1000 pg/ml. A partir de aquí se hacen sucesivas diluciones para la curva estándar.

* **Anticuerpo anti-melatonina**: Obtenido de conejo, se proporciona una solución lista para su uso de 150 ml., cantidad suficiente para 150 tubos de radioinmunoensayo. Esta solución se conserva congelada a -20°C durante varios meses.

* **Suero de referencia**: Se presenta liofilizado con una concentración de 348 pg. de melatonina por vial. Para su uso se reconstituye con 3 ml. de agua destilada, lo que proporciona una concentración de 116 pg/ml.

* **Gelatina**.

* **Fibra de vidrio**: Con un diámetro de 0.001-0.002 mm.

* **Tampón fosfato 0.05W, pH 7**: Se prepara primero una solución madre de la siguiente forma:

PO ₄ H ₂ Na x H ₂ O	69 g
Agua destilada	900 ml.

Se ajusta seguidamente el pH a 7 con NaOH₂H₃, y se lleva la solución a 1000 ml. con agua destilada, que es la solución lista para su uso. Ítem cloruro de metileno: Grado analítico de Merck.

* **Tampón fosfosalino.** 0.5W, pH 7.5 con 0.1% de gelatina: Se prepara de la siguiente forma:

PO ₄ H ₂ Na X H ₂ O	3.45 g.
ClNa	4.5 g.
Acido sódico N ₃ Na	0.5 g.
Gelatina	0.5 g.
Agua destilada	400.0 ml.

A continuación se ajusta el pH a 7.5 con la NaO 2 M y la solución ajustada se diluye hasta 500 ml con agua destilada.

* **Solución de sulfato amónico saturada:** Su preparación es la siguiente: se saturan 130 ml. de agua destilada con sulfato amónico (SO₄NH₄)₂ de Merck, se almacena a temperatura ambiente, se neutraliza con 0.5 ml. de (NaOH) 2M, se comprueba que el pH sea de 7.

* **Hidróxido sódico 0.1 M:** para ello, se disuelven 0.4 g de NaOH en 100 ml. de agua destilada.

* **Hidóxido sódico 2M:** se disuelven 8 g de NaOH (Merck) en 100 ml. de agua destilada.

* **Líquido de centelleo:** se utiliza para este radioinmunoensayo el Biofluor, obtenido de New England Nuclear (cat. N° NEF-961).

* **Melatonina.** El radioinmunoensayo de melatonina, de reciente aparición, fue obtenido de la casa Eurodiagnostic, y se caracteriza por presentar un anticuerpo muy específico para la melatonina, sin apenas reacción cruzada con sus metabolitos principales (6-hidroxi-melatonina y 6-sulfatoxi-melatonina), el cual debe seguir las siguientes etapas:

- Extracción de muestras.
- Procedimiento de radioinmunoensayo.
- Curva estándar y cálculo de los resultados.

Extracción de las muestras

Tanto las muestras de suero como las de orina necesitan una previa extracción con cloruro de metileno a pH 7. El procedimiento es el siguiente:

- Transferir 1 ml. de muestra (suero u orina), 2 ml. de tampón fosfato 0.05 M pH 7,5 ml. de cloruro de metileno (diclorometano, Merck) a los tubos de extracción correspondientes.
- Agitar en un agitador magnético durante 15 min. A un ritmo de 70 agitaciones por minuto.
- Centrifugar durante 10 min. a 3000 r. p.m.
- Aspirar la fase acuosa.
- Añadir 1 ml. de NaOH 0.1 M y agitar otros 15 min. En las mismas condiciones anteriores, antes de separar las capas de nuevo por centrifugación.
- Aspirar la fase acuosa.
- Filtrar la fase de cloruro de metileno a través de una pequeña malla de fibra de vidrio en una pipeta Pasteur.
- Lavar el tubo de centrifugar con 0.5 ml. de cloruro de metileno y volver a filtrar.

- Secar el cloruro de metileno filtrado en un baño a 37° C bajo una corriente de aire.

- Disolver el residuo seco en 0.5 ml. de tampón fosfosalino, 0.05M, pH 7.5, con 0.1% de gelatina.

Procedimiento del radioinmunoensayo

Se prepara una tanda de tubos por duplicado, como sigue:

- Actividad total: se añaden a los tubos correspondientes 100 µL de hormona marcada 0.2 ml. de NaOH 0.1M y 0.2 ml. de agua destilada. Esta solución se pasa directamente a los viales.

- Blanco: llevará 300 µL de tampón fosfosalino 0.05M, pH 7.5, con 0.1% de gelatina y 100 µL de hormona marcada.

- Estándar cero (B): está constituido por 200 µL de tampón, 100 ml de hormona marcada.

- Curva estándar: se agregan 100 µL de tampón fosfosalino con gelatina, 100 µL de hormona marcada, y 100 µL de cada estándar.

- Problemas que pueden surgir durante la realización del radioinmunoensayo: normalmente, además de los 100 µL de tampón fosfosalino con gelatina y 100 µL de hormona marcada, se agregan 100 µL del extracto. Sin embargo, a bajas concentraciones, se pueden agregar 200 µL del extracto, excluyendo entonces los 100 µL del tampón. Incluso, si el contenido de melatonina es muy bajo, la mezcla de incubación puede aumentarse a 600 µL agregando 400µL del extracto y eliminando el tampón. En este caso, el volumen del blanco y de la curva estándar se aumenta a 200 µL por adición del tampón. En estas circunstancias, se altera la concentración molar de la mezcla de reacción, aunque esto no afecta a los resultados.

- Añadir a cada tubo (excepto a la actividad total y al blanco) 100 µL de anticuerpo anti-melatonina.

- Incubar los tubos durante una hora en un baño a 37°C.
- Enfriar los tubos en un baño de hielo unos minutos y añadir a cada uno 0.4 ml de solución de sulfato amónico saturada. A continuación se incuban los tubos una hora en baño de hielo.
- Centrifugar en una centrífuga refrigerada (2-4°C), durante 10 min. a 3000 r.p.m.; a continuación se eleva la velocidad a 5000 r.p.m. durante otros 20 minutos.
- Decantar el sobrenadante y mantener los tubos boca abajo sobre un papel absorbente unos segundos.
- Disolver el precipitado en 0.2 ml. de NaOH 0.1M, y mantener los tubos 10 minutos en un baño a 37°C. Añadir entonces 0.3 ml. de agua destilada.
- Transferir el precipitado disuelto a los viales de contaje respectivos, y añadir 10 ml. de líquido de centelleo (Biofluor, NEW). Agitar los viales y medir la radioactividad.

Curva estándar y cálculo de los resultados

Para el cálculo manual se utilizan las DPM (desintegraciones por minuto), las cuales se pueden obtener directamente del contador.

Curva estándar: Para su trazado se calcula primero la siguiente expresión para todos los tubos del estándar.

$$\frac{\text{DPM}_{\text{St}}}{\text{DPM}_{\text{Bo}}} \times 100$$

St: Corresponde a los estándares, que muestran el tanto por ciento de unión de estándar con el anticuerpo. Estos resultados se

presentan en papel semilogarítmico en la escala lineal, frente a los valores respectivos de los estándares en la escala logarítmica.

- Cálculo de los resultados: para ello se calcula previamente la siguiente expresión para los tubos problema:

$$\frac{\text{DPMP}}{\text{DPMB}_0} \times 100$$

P: correspondiente a los problemas, que muestran el tanto por ciento de unión de la melatonina en las distintas muestras. Estos valores se interpolan en la curva estándar en su tramo recto.

El contenido de melatonina en la muestra en pg/ml se obtiene de la siguiente forma:

- Se divide la concentración en el extracto por 2, en el caso de utilizar 100 μL de muestra.
- Se divide la concentración en el extracto por 4, en caso de utilizar 200 μL de muestra.
- Se divide la concentración en el extracto por 8, en el caso de utilizar 400 μL de muestra.

4.3.2. Metodología de la determinación de β -endorfinas

La determinación de β -endorfinas se ha realizado mediante técnica de radioinmunoensayo, método basado en la unión de un antígeno (Ag) radiomarcado y de concentración conocida, con una cantidad de anticuerpo preestablecida de alta especificidad y avidéz para el Ag en cuestión.

La mezcla de Ag y Ac estándar da lugar a complejos Ag-Ac, que serán disociados por reacción competitiva con un Ag no marcado. La

cuantificación de esta reacción se utiliza para la medición de la sustancia no marcada (problema) que es añadida. Al establecerse esa competición por el “locus” antigénico del Ac estándar, tanto menor será, obviamente, la cantidad de Ag no marcado que ha sido unido a este último.

El RIA empleado por la determinación de β -endorfina en plasma consta de dos procedimientos. El primero comprende la extracción de la β -endorfina del plasma usando partículas de adsorción específica. Esta β -endorfina absorbida es luego eluída de forma fácil y rápida para la medida inmediata en un RIA sensible.

Para el RIA se usa un Ac de conejo frente a la β -endorfina humana sintética, seguido de una adición tardía de la β -endorfina marcada que mejora la sensibilidad del método. La muestra, el Ac de conejo y la β -endorfina marcada se incuban durante 16-24 horas a 4°C, y se provoca la precipitación al añadir un segundo Ac precipitante (Ac de carnero frente al Ac de conejo). Para realizar tal procedimiento se requiere el siguiente material:

A. Material incluido en el Kit-Plasma β -endorphin by RIA de Inmuno Nuclear Corporation (Sillwater, Minnesota):

Sefarosa anti β -endorfina. Columnas de cromatografía con tapones. Ácido clorhídrico 0.025N. Hidróxido sódico 0.1N. “Standard” 0. “Standards” de β -endorfina (17-277 pg/ml). Suero de conejo anti- β -endorfina (primer anti-cuerpo). β -endorfina-I¹²⁵. Precipitante del complejo Ag-Ac. (Segundo anticuerpo). Plasma control de β -endorfina.

B. Material necesario para la recogida de muestras:

Tubos de plástico de 5 ml. con EDTA dipótasio:

EUROTUBOKES EDTA. Tubos de polipropileno de 10 ml. (PP-10). Trasylol Bayer 200.000U/10 ml. Congelador.

Centrifugadora BECKMAN TJ-IO.

C. Material necesario para el procedimiento de extracción y concentración de β -endorfina:

Tubos de vidrio Corning (PYREX) 16 a 100 mm. Soporte para mantener las columnas de cromatografía en posición vertical. Motor selecta, r.p.m. con una inclinación de 45°. Suero salino (0.85%).

D. Material necesario para el procedimiento de RIA:

Tubos de vidrio Corning (PYREX), 12u75 Inm. Centrifugadora refrigerada JOVANK-101. Contador gamma LKB WALLAC 1280 ULTRAGAMMA. Agitador GRI-GEL. Mixtub. Mod. 30. Pipetas automáticas Transferpet tor Brand de 500 y 1000 μ L. Pipetas socorex de 0.2 y 1 ml.

El radioinmunoensayo de la β -endorfina debe seguir las siguientes etapas:

A. Extracción y concentración de β -endorfina.

1. Se etiqueta una columna para cada "standard", plasma del paciente y plasma control.

2. Se añaden 0.5 ml de suspensión de partículas de sefarosa anti β -endorfina a cada una de las columnas. Posteriormente se deja que el sobrenadante de la sefarosa drene a través de las columnas, forzando el paso del remanente a través de las mismas.

3. Se tapa fuertemente el fondo de cada columna con sus respectivos tapones, y se añade un ml de los "standards", plasma control y muestras de los pacientes a las columnas etiquetadas previamente.

4. Se centrifuga durante 4 horas a 2-8°C.

5. Se colocan las columnas en posición vertical, dispuestas ordenadamente para posteriores manipulaciones, y se retiran ambos

tapones (el del fondo y el superior).

6. Se deja al plasma drenar a través de las columnas, usando la pera de goma para forzar el paso del resto del plasma.

7. Seguidamente se procede al lavado de cada columna con tres alícuotas de 1 ml. de suero salino al 0.85%.

8. Se diluye la β -endorfina de las columnas con 250 μ L de ácido clorhídrico 0.0125N durante un minuto y posteriormente se fuerza la dilución a través de las columnas usando la pera de goma y recogiénola en tubos de 16 x 100 mm. Este procedimiento se repite nuevamente.

9. La dilución de β -endorfina da un volumen total aproximado de 0.5 ml. que se agitará suavemente.

10. Inmediatamente se procede al análisis radioinmunológico.

A. Radioinmunioanálisis:

Es preciso analizar todas muestras de un paciente con el mismo Kit y en el mismo procedimiento, que será el siguiente:

1. Se reconstituyen y se agitan suavemente los reactivos liofilizados a temperatura ambiente (20-25°C).

2. Se marcan tubos de 12 x 75 mm. convenientemente y por duplicado de acuerdo con el protocolo. Todos los volúmenes están referidos en μ L. Estos tubos se colocan en una gradilla sumergida en un recipiente o bandeja con hielo troceado.

3. Añadir los reactivos a los tubos de la forma siguiente:

- Tubos con actividad total: 100 μ L de β -endorfina- I^{125} (ya no se consideran hasta el paso 8)

- Unión específica (NSB): -200 μ L de "standard" 0 – 50 μ L de NaOH 0.1N.

- “Standard” 0: -200 μL de “standard” 0 – 50 μL de NaOH 0.1N
-100 μL de anti- β - endorfina de conejo.

- β -endorfina “standard” (de 5 a 80 pmol/l): -200 μL “standard” –
50 μL de NaOH 0.1N

- -100 μL de suero de conejo anti- β -endorfina.

4. A continuación se añaden 100 μL de β -endorfina- I^{125} a cada tubo, se agitan suavemente y se incuban durante 16-24 horas a 2-8°C.

5. Pasado ese tiempo de incubación, se añaden 500 μL de reactivo precipitante de los complejos Ag-Ac (GAR-PPT) a cada tubo, agitando suavemente sin hacer espuma y con una nueva incubación durante 15-25 minutos entre 2 y 81° C.

6. El sobrenadante se separa mediante decantación o aspiración suave.

7. Finalmente, se cuenta el precipitado de cada tubo y los tubos con actividad total en un contador gamma (CKG WALLAC 1280 ULTRAGAMMA), durante 60 segundos o más.

8. Cálculo de los resultados de RIA:

La cuantificación se realiza por comparación calculada:

- Media de los 2 valores de cada muestra, de la actividad total.

- El porcentaje de radioactividad del precipitado respecto a la radioactividad total.

Los valores obtenidos del gammacontaje de las muestras problema, se trasladan a la curva “standard” para cuantificar la concentración de β -endorfina.

4.3.3. Metodología de la determinación de serotonina

La concentración de serotonina en la glándula pineal es mayor que en cualquier otro órgano. Su valor fluctúa en más de un 50% cada día, con un máximo nivel poco después del mediodía y un descenso posterior hasta aproximadamente un 20% de la tasa previa, al anochecer.

Algunos estudios han demostrado un descenso de las concentraciones de serotonina en pacientes depresivos, así como un aumento significativo en el periodo de mejoría del estado anímico.

Las alteraciones de la serotonina cerebral, y el descenso de las concentraciones de 5-HIA (5-hidroxi-indol-acético) principal metabolito de la 5-HT (serotonina) se relacionaron inicialmente con la depresión y posteriormente con la mayoría de los problemas psiquiátricos. Según estudios más recientes una menor biodisponibilidad de serotonina no está presente en todas las formas de depresión.

Las alteraciones de la serotonina en los trastornos psiquiátricos no poseen una especificidad nosológica, sino que se correlaciona mejor con una determinada dimensión psicopatológica, específicamente con una alteración de la agresividad, incremento de la ansiedad y posteriormente con un humor encapotado. No obstante, hemos de considerar la participación de la serotonina y sus metabolitos en distintos trastornos psicoafectivos.

El RIA de Serotonina I¹²⁵ utiliza una preparación de la muestra específica (acetilación de la serotonina a N-acetil-serotonina), un combinado serotonina I¹²⁵-Bolton-Hunter como indicador, y un antisuero anti-N-acil-serotonina específico para determinar los niveles de especímenes de serotonina acetilados por la técnica del doble anticuerpo/PEG.

El paso de acetilación es parte de los estadios de dilución necesarios anteriores al radioinmunoanálisis.

Reactivos necesarios:

1. Antisuero.

Antisuero anti-N-acetyl-serotonina de conejo en 10.5 ml. de amortiguador de análisis.

2. Indicador I¹²⁵.

Aproximadamente 3mCi de indicador I¹²⁵ en 11 ml. de amortiguador de análisis y 0.1% etalomina.

3. Estándares.

N-Acetil-serotonina en amortiguador de análisis (2 ml) de las siguientes concentraciones: 0-25-75-225-625-1875 ng/ml.

4. Revelador.

Solución de 3% de anhídrido acético en acetona, 3 ml.

5. Reactivos precipitadores (dos frascos).

A. Componente IgG (Gamma globulina de cabra anti-conejo en 60 ml de amortiguador de análisis).

B. Componente PEG (60 ml de una solución de PEG 4000 en amortiguador de análisis.)

6. Amortiguador de análisis.

100 mmol/l amortiguador fosfatado, pH 7.6; conteniendo 0.1% ácido ascórbico y 0.02% de nitrato sódico como conservante.

7. Control serotonina.

Una probeta de suero de control liofilizado humano (no-reactante por test serológico del SIDA y la hepatitis).

Reconstituir 1 ml. de amortiguador de análisis antes del uso. El control disuelto es estable durante 48 horas a 4° C.

Para la realización del test se han de observar los siguientes aspectos:

Manejo de la muestra

Recogida del espécimen y almacenado.

Se recomienda la típica venipuntura. Se seguirán especiales precauciones para evitar fibra coagulada. Es preferible la monoveta para jeringas de suero. Tras el centrifugado el suero se puede almacenar a 4°C durante un día. Para almacenados más prolongados, el suero ha de congelarse a -20°C como mínimo para períodos de hasta seis meses. Se deberán evitar congelados y descongelados.

Preparación de la muestra.

La preparación de la muestra incluye un paso de dilución así como un paso de acetilación. Esto da como resultado una dilución de 1:236 de especímenes de suero. La curva de valores estándar ha sido recogida para tener en cuenta esta dilución.

Procesar los sueros como se detalla a continuación:

- Diluir 50 µL de suero del paciente o control con 0.5 ml de amortiguador de análisis y pasar cuidadosamente por el vórtex.
- Transferir 100 µL del suero diluido a una probeta de vidrio desechable.
- Añadir 50 µL del revelador y pasar cuidadosamente por el vórtex.
- Incubar durante 15 minutos a 37°C.
- Diluir aún más con 2 ml. de amortiguador de análisis.

- Eliminar las proteínas precipitadas por centrifugado (5 minutos a 1500 xg) y retirar 100 μ L de alícuotas para radioinmunoanálisis.

Estabilidad: Las muestras acetiladas son estables a 4-8°C por lo menos 2 meses.

Procedimiento de análisis

Fueron realizados los análisis de las muestras estándar y de los pacientes por series duplicadas, construyéndose una curva estándar con cada conjunto de especímenes clínicos. Subir todos los reagentes a la temperatura ambiente antes de usarlos y devolverlos a las condiciones recomendadas de almacenamiento inmediatamente después, a fin de minimizar el deterioro.

1. Etiquetar los tubos de vidrio o plástico como sigue:

TC (Totales contados)

NSB (Non-Specific Binding “enlazado”).

Bo (Estándar 1)

25-1875 ng/ml (Estándares 2-6).

2. Añadir 100 μ L de amortiguador de análisis y 100 μ L de estándar a los tubos NSB.

3. Añadir 100 μ L del estándar 1 a los tubos Bo.

4. Añadir 100 μ L de los estándares (2-6) a los tubos estándar respectivos.

5. Añadir 100 μ L de los controles o muestras de paciente diluidos y acetilados a los respectivos tubos.

6. Añadir 100 μ L de indicador I¹²⁵ a todos los tubos.

7. Añadir 100 μ L de antisuero a todos los tubos excepto TC y NSB.

8. Pasar por vortizador e incubar todos los tubos por 3 horas a temperatura ambiente o preferiblemente toda la noche entre 4-8°C.

9. Añadir 1 ml. del reagente precipitador (mezclar los componentes IgG y PEG 1+1 antes de usar) a todos los tubos excepto al TC (totales contabilizados) e incubar por 15 minutos a temperatura ambiente.

10. Centrifugar a 1.500 xg 15 minutos a temperatura ambiente.

11. Aspirar o decantar el líquido flotante de cada tubo excepto del Tc a un contenedor de desperdicios radioactivos adecuado. Secar el contorno superior del tubo con papel absorbente.

12. Contar la radioactividad de todos los tubos durante 1 min. en un contador gamma.

Cálculo de los resultados

1. Determinar los recuerdos medios para cada conjunto de tubos de prueba duplicados.

2. Restar los recuentos medios NSB (tubos 3 y 4) de los recuentos promedios de los Bo, los estándares, las muestras de control y del paciente para determinar las contabilizaciones medias netas de cada muestra.

3. Dividir las contabilizaciones (recuentos) netos promedios de los estándares, el control o muestra del paciente (Bx) entre promedio de recuentos netos Bo. Multiplicar esta cifra por 100 para dar el % Bo para cada muestra.

4. Trazar el % B/Bo para cada estándar contra las concentraciones estándar en ng/ml sobre el papel de gráficos semi-log.

$$\% B/Bo = \frac{\text{cpm (Bx)} - \text{cpm (NSB)}}{\text{cpm (Bo)} - \text{cpm (NSB)}} \times 100$$

El procedimiento se ha mostrado altamente sensible (4,7ng/ml) y específico.

Los resultados se resumen a continuación en la (Tabla IV):

Compuesto	Reacción Cruzada (%)
N-acetil –serotonina	100
Serotonina	> 0.01.
5-Hidroxi-indol-3-ácido acético	> 0.01
5-Hidroxi-triptofol	> 0.1
Melatonina	> 0.1
5-Metoxi-triptofol	> 0.001
L-DOPA	> 0.001
Dopamina	> 0.001
Triptofano	> 0.001
Tirosina	> 0.001
Triptamina	> 0.001
N-Acetil-triptamina	> 0.001

Reproductibilidad

a. Variación intra-prueba

Se analizaron tres diferentes muestras de suero diez veces en un estudio continuado. Los resultados aparecen resumidos en la siguiente tabla:

(Tabla V). Resultados obtenidos para las muestras de suero en la valoración intrapueba.

Muestra	n	Media (ng/ml)	d.t.	C.V. (%)
1	10	76	5.4	7.2
2	10	200	6.2	3.1
3	10	433	19.0	4.5

b) Valoración inter-prueba. Se analizaron dos muestras diferentes en cinco pruebas distintas. Los resultados aparecen resumidos en la siguiente tabla:

(Tabla VI). Resultados obtenidos para las muestras de suero en la valoración interprueba.

Muestra	n	Media (ng/ml)	d.t.	C.V. (%)
1	5	196	10.2	5.1
2	5	425	38.0	8.8

c) Linealidad.

La precisión del análisis se evaluó a base de diluciones en serie de suero de un paciente con un tumor carcinoide con plasma de serotonina. Los resultados se resumen en la siguiente tabla:

(Tabla VII). Resultados obtenidos para las muestras de suero en la valoración interprueba.

Dilución	Concentración Esperada (ng/ml)	Encontrada (ng/ml)	Recovery %
	-	-	1982
1:2	991	988	99
1:4	495	506	102
1:6	247	257	104
1:8	124	128	103

Procedimiento de análisis.

Debido a distintas diluciones de la muestra, los valores estándar han de enmendarse como sigue vease (Tabla VIII):

(Tabla VIII). Valores enmendados para el plasma producto de las diferentes diluciones.

	Suero	Valores enmendados para el plasma/CSF
Estándar 1	0 ng/ml	0.0 ng/ml
Estándar 2	0 ng/ml	0.6 ng/ml
Estándar 3	0 ng/ml	1.7 ng/ml
Estándar 4	0 ng/ml	5.2 ng/ml
Estándar 5	0 ng/ml	14.4 ng/ml
Estándar 6	0 ng/ml	43.1 ng/ml

4.3.4 Metodología de la determinación de Kynureninas

Hasta el momento presente, la excreción alterada de los metabolitos del triptófano por la vía de la kynurenina no ha sido puesta en relación de forma clara, e inequívoca, con mecanismo patogénico alguno; limitándose las publicaciones al respecto a poner de manifiesto una cierta anormalidad en diversos grupos de pacientes con deficiencias neurosensoriales¹³², trastornos convulsivos¹²⁷, etc.;

La existencia de episodios convulsivos tanto febriles como epilépticos en sujetos estudiados en las distintas experiencias ponen de manifiesto como estos episodios modifican claramente el ritmo de eliminación de algunos metabolitos del triptófano, pertenecientes tanto a la vía principal (kynurenina) como a la vía alternativa (ácido xanturénico)¹³³.

En las crisis convulsivas, y probablemente por la necesidad de atender otras demandas biológicas urgentes, desaparecen por completo las relaciones entre ambas vías del metabolismo del triptófano ¹³⁶

Para la determinación de la excreción urinaria de los metabolitos del triptófano se ha utilizado la cromatografía ascendente en capa fina de Coppini y Benassi, modificada por Nuñez-Narbona.

Los productos utilizados suministrados por la casa Sigma, son los siguientes: kynurenina, 3-hidroxi-kynurenina, ácido kynurénico, ácido xanturénico y ácido 3-hidroxi-antranílico.

Patrones

A partir de los citados productos se prepararon las siguientes soluciones patrón:

* **Patrón 1.** Solución de 20 mg % de cada uno de ellos separadamente, en acetona al 50%. De este modo obtenemos concentraciones de 4 g. en 0.02 ml. de solución.

* **Patrón 2.** Solución conjunta de 20 mg. % de cada uno de ellos en acetona al 50%, conteniendo 4 g. de cada producto en 0.02 ml. de solución.

Patrón	Rf	Color
Kynurenina	0.26	Azul claro brillante
3-OH-kynurenina	0.32	Amarillo verdoso
Acido kynurénico	0.45	Violeta
Acido xanturénico	0.52	Rojo pardo
Acido 3-OH-antranílico	0.90	Azul oscuro brillante

Técnica analítica.

La técnica analítica utilizada fue la cromatografía ascendente de capa fina, empleando como medio silicagel (Cromatofolios PL de silicagel 60 F254 de la casa Merck).

El eluyente utilizado, para darnos manchas más definidas y evidenciar una mejor separación, fue una mezcla de butanolido fórmico y agua destilada (40/5/55).

Siguiendo esta técnica, las muestras son aplicadas a la placa sin previa activación a una distancia de 3 cm. del borde inferior y con una pipeta de 0.02 ml. La cantidad utilizada fue de 0.02 ml. para los patrones (4 g. de cada producto) en una sola aplicación y 0.1 ml. para la orina, en 5 aplicaciones en forma alargada de 1.5 cms. de largo por 2-3 mm. de ancho.

Después de cada aplicación se procedía a su secado para evitar la difusión de las manchas y luego se introducía el cromatofolio en la cubeta que contenía el eluyente, sin necesidad previa de saturación de la cámara cromatográfica.

Manteniendo las placas 4 horas en la cubeta, el eluyente llega a una altura de 10 cm. medidos desde el sitio donde se colocaron las muestras. Posteriormente eran extraídas y sacadas en corriente de aire caliente para luego visualizar las manchas en luz ultravioleta a 360 nm, en el fotomático Uvatom 75 de la casa Atom.

1. Identificación. La identificación de las fracciones se hizo por la R_f y por las características de fluorescencia de cada una de ellas, comparada con el correspondiente patrón.

Primero se procedió a la cromatografía de cada patrón por separado en una misma placa, observándose que la mezcla de patrones dio las mismas características de fluorescencia y R_f que los patrones aislados.

Con objeto de que la identificación en las orinas fuese más efectiva, en cada experiencia se acompañaba la mezcla de patrones junto con las orinas problema.

2. Cuantificación. Se obtuvieron los registros fotográficos de cada placa mediante el auto scanner flur-vis de la casa Helena, de este modo se consiguen una serie de picos, cada uno de los cuales representa un metabolito.

Para la cuantificación se utilizó la técnica de Frerr y cols. modificada en el sentido de cambiar la fórmula por ellos aplicada (altura del pico por anchura de la horizontal a mitad de dicha altura), por la medida de la altura del pico al cuadrado.

3. Curva de calibración. De cada producto comercial se hicieron diluciones conteniendo: 20-15-10-5 y 2.5 mg % en acetona al 50%. Cada dilución de cada metabolito se aplicó en una misma placa: 0.02 ml. conteniendo respectivamente 0.25-0.50-1-2 y 4 mg. en la mancha.

Tras utilizar la técnica cromatográfica ya señalada, las manchas fluorescentes son registradas por el lector ultravioleta, obteniéndose picos de distinta altura según la concentración.

Posteriormente se mide la altura de los picos y se eleva al cuadrado hallándose entonces la ecuación de la recta. La relación existente entre la concentración y la altura del pico al cuadrado es perfectamente lineal, obteniéndose siempre coeficientes de correlación superiores a 0.99.

Las curvas de calibración de cada metabolito son las mismas.

Las concentraciones en la orina se calculan midiéndolo la altura de cada pico, previamente identificado el R_f y la fluorescencia, y mediante la ecuación de la recta deducimos la concentración en microgramos de la muestra puesta en la placa cromatográfica (0.1ml.).

4. Cálculo final. La cifra en micro gramos obtenida en la muestra, correspondiente a 0.1 ml. de orina, se multiplica por 10 y se divide por el peso del niño en Kg. De esta forma los resultados quedan expresados en $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{ml}$. Para calcular la cantidad total de metabolito que se ha eliminado en cada período de 8 horas, se multiplica por la diuresis de cada período.

4.3.5 Metodología para la determinación de catecolaminas.

Catecolaminas urinarias

Se utilizó el análisis de cromatografía líquida de alta presión (HPLC) para la determinación de las catecolaminas en la orina.

Para ello se ha procedido a recoger muestras de orina en un día. Se ha clasificado el volumen de orina total emitido en 24 horas de forma fraccionada e independiente: primeras 12 horas (a.m.), segundas 12 horas (p.m.) y, por último, la eliminación total diaria.

Componentes del equipo

Se usó un Kit Chromsystems para el análisis HPLC de catecolaminas en orina para 100 determinaciones.

Contenidos:

- Fase móvil
- Solución estándar para calibración
- Solución estándar interna
- Tampón de dilución
- Tampón de elución
- Columna de muestras limpias.

La eficacia en el equilibrio y separación de las catecolaminas está comprobada. Se dispone de un sistema de control endocrino urinario Chromosystems.

Fundamento:

Las catecolaminas adrenalina (A), noradrenalina (NA) y dopamina (DA) se sintetizan a partir de los aminoácidos L-fenilalanina o L-3,4-dihidroxifenilalanina, y juegan un papel central en el organismo como hormonas y neurotransmisores.

La determinación de las concentraciones de catecolaminas en plasma, orina y muestras de tejidos es clínicamente importante para el diagnóstico de feocromocitoma y otras enfermedades neoplásicas del sistema nervioso. La producción de catecolaminas en los tejidos afectados se eleva drásticamente y de forma concomitante en sangre y orina. Las concentraciones de catecolaminas y sus metabolitos son en estos casos muchas veces el valor de referencia. En el diagnóstico básico de un tumor productor de catecolaminas se prefiere la determinación en orina de 24 horas. Para localizar el tumor o en los test farmacológicos de provocación es necesaria la determinación en plasma.

Además de en el diagnóstico diferencial de la hipertensión arterial, la determinación de catecolaminas en plasma y orina es útil para elucidar otros muchos problemas clínicos y farmacológicos. La concentración de NA y A es también considerada como un indicador de la actividad del sistema nervioso simpático, como marcador de la existencia de insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria, diabetes mellitus, arteriosclerosis, asma agudo y otros.

La cuantificación de catecolaminas en diferentes fluidos corporales no es sólo de interés en condiciones patológicas. También en cuestiones científicas en el área del sistema simpático-adrenérgico, como por ejemplo en la investigación del estrés, en medicina deportiva o en la tesis que nos ocupa.

La HPLC con detección electroquímica ofrece un método rápido y fiable para el análisis de las catecolaminas. La NA, A y DA son extraídas de la matriz urinaria con una columna de intercambio iónico

antes de la prueba HPLC. La preparación de la muestra es muy fácil de manejar, debido a que el ajuste del pH de la muestra de orina para la precolumna de intercambio iónico no es necesario. Además, la preparación de la muestra requiere sólo un paso de lavado con agua.

Una columna HPLC seleccionada en combinación con una fase móvil óptima permite una determinación cromatográfica segura y fiable.

El principio más común de medida electroquímica en cromatografía líquida es la amperimetría con un potencial de trabajo. Los detectores amperimétricos convencionales trabajan con células de tres electrodos que consisten en un electrodo de trabajo, un electrodo de referencia y un electrodo contador.

El potencial necesario para las reacciones de oxidación o reducción (potencial de polarización) se aplica entre el electrodo de referencia (usualmente Ag/AgCl) y el electrodo de trabajo. El electrodo contador sirve para mantener así el potencial y previene la corriente en el electrodo de referencia. Una sustancia con actividad electroquímica que pasa a través de la célula detectora será oxidado o reducido. La transformación oxidativa o reductiva de esta sustancia conduce a una pérdida o ganancia de electrones. La corriente resultante es detectada por el instrumento de medida, amplificada y registrada como una señal cromatográfica.

Sólo ciertos grupos funcionales y estructuras químicas están disponibles para el proceso redox a un particular potencial de trabajo. De este modo, la detección electroquímica está caracterizada no sólo por su alta sensibilidad sino también por su alta selectividad.

La detección de catecolaminas se realiza así:

Procedimiento analítico

a.-Instalación y puesta en marcha del sistema HPLC:

Se conecta la columna analítica a la bomba-HPLC y se marca la correcta orientación. Permitir que aproximadamente 20 ml. de la fase móvil fluyan a través de la columna a 1 ml/min. Entonces se conecta la capilaridad de la columna de salida con la entrada de la célula detectora. Se sujeta al capilar descargado a la salida del detector celular. Se ajusta el ritmo de flujo al valor sugerido por la separación cromatográfica, generalmente 0.8-1.3 ml/min. Tan pronto como el sistema es equilibrado y la corriente de fondo llega a <3.0 nA la fase móvil puede dirigirse en el modo de reciclaje.

b.- Selección de condiciones de HPLC.

Detección: Se selecciona el potencial de trabajo para la detección electroquímica de catecolaminas a 600 mV contra el Ag/AgCl como electrodo de referencia. Después de la equilibración la corriente de fondo del sistema de detección no debe exceder de 3.5 nA.

Separación cromatográfica: Se ajusta el ritmo de flujo a 0.8-1.3 ml/min. La presión de fondo de la columna no debe exceder de 200 bar. La separación puede hacerse a la temperatura ambiente, pero esta temperatura debe ser tan constante como sea posible. Es esencial desgastar la fase móvil antes de su uso (por ejemplo con 10 minutos en un baño ultrasónico). Cuando el sistema se equilibra la fase móvil puede conducirse al modo de reciclaje.

Tiempo de retención: NA:4.5 minutos, NA:5.5 minutos; Estándar interno: 8.0 minutos; DA: 13 minutos. El tiempo total de análisis es de unos 15 minutos. La variación en los tiempos de retención es de $\pm 10\%$.

Verificación de la eficacia de separación: Para controlar esta eficacia se realiza un test de chequeo antes de analizar las muestras de orina. Para ello, una alícuota del estándar de calibración se inyecta de forma repetida.

Recogida y almacenamiento de las muestras de orina: La orina correspondiente al período estudiado se recoge en un vial que contiene 10 ml de HCL al 25%. La orina tratada de este modo es estable al menos durante 5 días a 2-8 grados centígrados. Para un almacenamiento más prolongado la orina debe congelarse a -20 grados centígrados.

Preparación de la muestra:

- Estabilización y predilución de las muestras de orina: Se transfieren 3 ml. de la orina a un recipiente apropiado, se añaden 100 microlitros del estándar interno y se diluyen con 6 ml. de la dilución tampón se ajusta el pH a 3.0-7.0 por adición de NaOH.

- Extracción de la muestra usando columnas de limpieza de intercambio catiónico: Agitar brevemente y marcar la columna de limpieza para cada muestra. Eliminar el sobrenadante. Permitir la completa equilibración con el tampón. Aplicar todas las muestras diluidas a la columna de intercambio preparada. Entonces se decanta el efluente: se aclara la columna con un volumen de agua (calidad-HPLC). Se rellena la columna de limpieza con agua-HPLC hasta la marca superior del embudo y se deja que el agua corra a su través. Para la elución se pone la columna de limpieza en un tubo de prueba correspondientemente marcado, y se añaden 6 ml. de la elución tampón, recogiendo el eluente.

- Análisis HPLC: Se inyectan 20 microlitros del eluido en el sistema HPLC ya preparado.

- Estabilidad de la muestra preparada: En la elución del Kit de las catecolaminas, se mantiene estable hasta 48 horas a 2-8 grados centígrados. Para mayor tiempo de almacenamiento las muestras deben congelarse a -20 grados centígrados.

Procedimiento general:

- Estabilización y predilución: 3 ml. de orina + 6 ml. de la dilución tampón + 100 microlitros de la solución estándar interna. Ajustar a un pH 3.0-7.0 con NaOH.

- Aplicación de la muestra de orina: Aplicar el volumen completo de la muestra de orina diluida a la columna de limpieza. Decantar el efluente.

- Aclaramiento de la columna: Rellenar la columna hasta la señal con agua-HPLC. Permitir que fluya completamente y se decanta el efluente.

-Elución: Añadir 6 ml. de la elución tampón. Recoger el eluido.

-Análisis HPLC: Inyectar 20 microlitros del eluido.

-Registro y cálculo de los datos.

Sistema de calibración con el estándar de calibración:

- Componentes del estándar:

NA: 25 ng/ml

A: 5 ng/ml

DA: 100 ng/ml

Estándar interno (DHBA): 50 ng/ml

- Concentración de la solución estándar interna:

3,4-dihidroxi-bencilamina: 1.5 ng/microlitro

Es mejor preparar una curva de calibración que contenga todos los componentes que interesan de la muestra antes del análisis cuantitativo de las muestras preparadas. Para ello, se inyecta una alícuota (20 microlitros) del estándar de calibración después de la estabilización de la línea base. Para asegurar la equilibración del sistema cromatográfico, se inyecta repetidamente el estándar de

calibración hasta que dos cromatogramas seguidos muestran idénticos valores en lo que se refiere a tiempos de retención, pico de separación y áreas de pico.

Cálculo con el estándar interno.

El sistema de análisis HPLC Chromosystems para muestras biológicas incluye esencialmente un estándar interno en el procedimiento de cálculo. Con la ayuda de este estándar interno las pérdidas que ocurran, por ejemplo, en la preparación de la muestra son compensadas.

Para este propósito una cantidad definitiva del estándar interno se añade a las muestras de orina. Así, la concentración del estándar interno en la muestra de orina se define y puede darse al integrador. Un pico de la calibración se refiere al estándar interno en la tabla del integrador. El sistema de evaluación directamente calcula las concentraciones de los componentes presentes en la muestra desconocida refiriéndolos como microgramos de sustancia por litro de orina. Para el cálculo de la excreción de catecolaminas en el tiempo medido los datos impresos obtenidos deben multiplicarse por la cantidad de orina.

e.- Datos de referencia: rango normal

NA: 136-620 nmol/24 horas

A: 22-109 nmol/24 horas

DA: 1260-2980 nmol/24 horas

4.4. Método estadístico.

4.4.1. Estadística Descriptiva.

Medidas de centralización

Se llaman medidas de centralización a aquellos valores que tienden a situarse en el centro del conjunto de datos ordenados respecto a su magnitud ¹²⁶.

En nuestro estudio hemos considerado la media aritmética como a continuación la detallamos:

Media aritmética: La media aritmética \bar{x} , de un conjunto de n números: x_1, x_2, \dots, x_n que se representan con frecuencias absolutas f_1, f_2, \dots, f_n , respectivamente es:

$$\bar{x} = \frac{\sum f_i x_i}{\sum f_i} = \frac{f_1 x_1 + f_2 x_2 + \dots + f_n x_n}{f_1 + f_2 + \dots + f_n} = \frac{\sum f_i x_i}{N}$$

Medidas de dispersión

En ocasiones el conocimiento de los valores centrales no es suficiente, y es preciso conocer en qué medida los datos numéricos están agrupados o no alrededor de la media. Este hecho se conoce como dispersión típica. En nuestro estudio hemos utilizado las siguientes medidas de dispersión:

1º Desviación típica: Se conoce también como desviación estándar o desviación cuadrática de la media. Se define la desviación típica como la raíz cuadrada de la media aritmética de los cuadrados de las desviaciones respecto a la media. Es decir:

$$s = \sqrt{\frac{\sum f_i (x_i - \bar{x})^2}{N}} = \sqrt{\frac{\sum f_i x_i^2}{N} - \bar{x}^2}$$

2º Varianza. Se define como el cuadrado de la desviación típica. Es decir:

$$s^2 = \frac{\sum f_i (x_i - \bar{x})^2}{N}$$

3º Coeficiente de variación. Es el cociente entre la desviación típica y la media aritmética. Es decir:

$$C.V. = \frac{S}{X}$$

el cociente de variación tiene escasa utilidad cuando la media se aproxima a cero ya que entonces toma valores infinitamente grandes.

Medidas de forma

Además de las medidas de centralización y de disposición conviene al estudiar una distribución, conocer su forma mediante un índice lo mas simplificado posible.

1. Momentos respecto al origen, respecto a la media y relación entre ellos. Llamaremos momento de orden r respecto al origen y representaremos por M_r a la siguiente expresión:

$$\alpha_r = \frac{\sum f_i x_i^r}{N}$$

Llamaremos momento de orden r respecto a la media y representaremos por m_r a la siguiente expresión:

$$m_r = \frac{\sum f_i (x_i - \bar{x})^r}{N}$$

El momento central o de primer orden, que consideramos en nuestro estudio, es nulo, ya que:

$$m_1 = \frac{\sum f_i (x_i - \bar{x})}{N} = \frac{\sum f_i x_i}{N} - \bar{x} \frac{\sum f_i}{N} = \bar{x} - \bar{x} = 0$$

El momento de segundo orden coincide con la varianza:

$$m_2 = \frac{\sum f_i (x_i - \bar{x})^2}{N} = \frac{\sum f_i x_i^2}{N} - \bar{x}^2 = \alpha_2 - \alpha_1^2 = s^2$$

El momento de tercer orden se calcula en base a la siguiente expresión:

$$m_3 = \frac{\sum f_i (x_i - \bar{x})^3}{N} = \frac{\sum f_i x_i^3}{N} - 3\bar{x} \frac{\sum f_i x_i^2}{N} + 3\bar{x}^2 \frac{\sum f_i x_i}{N} - \bar{x}^3 \frac{\sum f_i}{N} = \alpha_3 - 3\alpha_1 \alpha_2 + 2\alpha_1^3$$

Sesgo, asimetría y curtosis. Se denomina sesgo a la mayor o menor asimetría o simetría de una distribución. Al hablar de curtosis nos referimos al grado de “apuntamiento” de una distribución. Generalmente, se compara el mayor o menor apuntamiento de una distribución con la curtosis de la distribución normal. Por lo que viene expresado como:

$$\gamma^2 = \frac{m_4}{s^4} - 3$$

De esta forma el coeficiente de curtosis es nulo para una distribución normal. Si es negativo se trata de una distribución menos apuntada que la normal y recibe el nombre de planicúrtica. Si es positivo se trata de una distribución más apuntada que la normal y recibe el nombre de leptocúrtica. A las distribuciones con coeficientes de curtosis nulo se les denomina mesocúrticas.

4.4.2. Inferencia Estadística

4.4.2.1. Test de comparación de medias (test de la (t) de Student)

Test de comparación de dos medias

Aceptada la hipótesis de la normalidad, empleamos test paramétricos para la comparación de dos medias a partir de dos tipos de muestras diferentes:

Muestras independientes.

Dadas dos muestras de tamaño n_1 y n_2 , con \bar{X}_1 y \bar{X}_2 de medias muestrales; al tratarse de muestras independientes la variable $\bar{X}_1 - \bar{X}_2$ tendría por media la diferencia de las medias y por varianza la suma de las varianzas. Por tanto, se cumpliría que:

$$\bar{X}_1 - \bar{X}_2 \rightarrow (\mu_1 - \mu_2; \sqrt{\frac{\zeta_1^2}{n_1} + \frac{\zeta_2^2}{n_2}})$$

En consecuencia, puede resumirse la regla del test de la siguiente forma:

$$t_{\text{exp}} = \frac{|\bar{X}_1 - \bar{X}_2|}{\sqrt{\frac{\zeta_1^2}{n_1} + \frac{\zeta_2^2}{n_2}}}$$

Comparada con una t_α en la distribución T de Studen. Si la t_{exp} es menor o igual que t_α ...se acepta la hipótesis nula (las medias son iguales); si t_{exp} es mayor que t_α se acepta la hipótesis alternativa (las medias son distintas), y un error.

Muestras apareadas.

Cuando las variables son independientes como ocurre en el caso de muestras apareadas, consideramos la variable $d = X_1 - X_2$ (diferencias entre cada par de valores apareados de las dos muestras). Con ello, la hipótesis $H_0 = \mu_1 = \mu_2$ sólo se cumplirá si $\mu_d = 0$. En consecuencia la comparación de dos medias se convierte en un test de hipótesis para una media. De esta forma podemos calcular la siguiente expresión:

$$t_{\text{exp}} = \frac{|\bar{d}|}{\frac{Sd}{\sqrt{n}}}$$

comparada con una t_α en la distribución t de Student con n-1 grados de libertad. La regla de decisión es igual que en el apartado anterior.

4.4.2.2. Análisis de la Varianza de una Via (ANOVA I)

Dadas r muestras aleatorias e independientes, de tamaños cualesquiera, obtenidos de poblaciones normales, de media $\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_r$ y varianzas S^2 iguales. Donde n_i , \bar{x}_i y s_i^2 , son los tamaños, medias y varianzas muestrales respectivamente tras análisis de los datos y comparación de la homogeneidad de las varianzas muestrales.

$$S^2 = \frac{1}{n-1} \left[\sum x^2 - \frac{x^2}{n} \right]$$

En el caso de que las varianzas sean heterogéneas, se consigue su homogeneidad realizando una transformación logarítmica de datos. Notemos por S.C. la suma de cuadrados, M.C. medias cuadradas, refiriéndose a las estimadas de la varianza obtenidas por división de cada S.C., por sus correspondientes grados de libertad. Donde S.C. es Suma de Cuadrados Entre = $\sum E_i / n_i - R$. Suma de Cuadrados Dentro = $SCT - SCE$ y Suma de Cuadrados Total = $\sum x^2 - R$. Donde Medias Cuadrado (m.c.) son:

$$S_e^2 = \frac{SCE}{r-1}$$

$$S_D^2 = \frac{SCD}{n-r}$$

El test se resuelve de la siguiente forma:

$$F_{\text{exp}} = \frac{S_e^2}{S_D^2}$$

$$F_\alpha = (r-1; N-r)$$

En donde x_2 , es la suma de los cuadrados de todas las observaciones. La conclusión del test será:

Se acepta H_0 Si.

$$F_{\text{exp}} > F_{\alpha}(r-1; N-r)$$

Se rechaza H_0 Si.

$$F_{\text{exp}} < F_{\alpha}(r-1; N-r)$$

4.4.2.3. Recta de Regresión y Coeficiente de Correlación

$$y - \bar{y} = \frac{S_{xy}}{S_x^2}(x - \bar{x})$$

Partiendo de “n” valores pares de valores cuantitativos (x_1, y_1) , (x_2, y_2) , (x_n, y_n) pertenecientes a una muestra de n individuos, en los cuales (x_i) corresponden a una variable e (y_i) a otra, se puede obtener una nube de puntos sencillamente representando en un sistema de ordenadas, los valores correspondientes a cada uno de los pasos citados. Concuera la ecuación de la recta de regresión de y sobre x: en la que S^2_x es la varianza de los valores muestrales x_1, x_2, \dots, x_n , y , S_{sxy} la covarianza, que se obtiene según el cálculo siguiente:

$$S_{xy} = \frac{\sum (x_i - \bar{x})(y - \bar{y})}{n}$$

con una pendiente igual a:

$$\frac{S_{xy}}{S_x^2}$$

y un valor correspondiente a la ordenada en el origen, que se obtendrá adjudicando a x el valor cero, quedando la recta:

$$r = \frac{S_{xy}}{S_x^2 x}$$

Para medir el grado de relación entre las variables se utiliza el coeficiente de correlación de Pearson, que corresponde a la siguiente expresión:

$$r = \frac{S_{xy}}{S_x S_y}$$

Para conocer la dependencia/independencia de las variables a partir del coeficiente de correlación (r) se parte de un test de hipótesis en el que:

H0 r=0 (independiente)

H1 r≠0 (dependiente)

Obteniéndose una

$$t_{\text{exp}} = \sqrt{\frac{(n-2)r^2}{1-r^2}}$$

donde (n) es el número de parejas y (r) la correlación muestral, que se contrastará con una t_{α} . (teórica con (n-2) grados de libertad. De manera que si:

$$t_{\text{exp}} > t_{\alpha}; r=0$$

y las variables x e y son independientes en un error α

4.4.2.4. Contraste de la Diferencia de Coeficiente de Correlación (Transformación z de Fisher)

Se pretende contrastar la hipótesis nula, que consiste en afirmar que no existe diferencia alguna entre dos coeficientes de correlación $R_{1,2}$ y $R_{3,4}$ de las poblaciones (N_A) y (N_B):

$$H_0 = R_{1,2} = R_{3,4}$$

El primer paso consiste en transformar cada coeficiente en el estadístico z de Fisher, para lo cual se sigue el procedimiento indicado por Kilpatrick y Buchanan a partir de la expresión:

$$z = \frac{1}{2} [\ln(1+r) - \ln(1-r)]$$

Posteriormente se calculará el error típico de la diferencia de z, el cual será estimado mediante la siguiente expresión:

$$s_{d_z} = A(s_{x_1}^2 + s_{x_2}^2) = \sqrt{\frac{1}{\sqrt{N_A - 3^2}} + \frac{1}{\sqrt{N_B - 3^2}}}$$

Procediéndose finalmente a realizar el contraste de significación entre los dos valores de z el cual se obtendrá tras calcular:

$$z = \frac{z_1 - z_2}{S_{d_z}}$$

Si existe diferencia significativa entre los dos estadísticos z_1 y z_2 se puede deducir que también la hay entre los dos coeficientes de correlación de las dos poblaciones.

4.5. 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.

El objetivo central de este capítulo se concentra en la búsqueda, en las fuentes de documentación, de las referencias bibliográficas correspondientes al tema del trabajo.

El sistema utilizado pasa por la elaboración de las palabras clave del proyecto "Glándula Pineal", "Melatonina", "Metabolitos del Triptófano", "Triptófano" , "Indoleaminas" , "Serotonina", "Non-Organic Failure to Thrive" , "Síndrome de Carencia Afectiva" , "Estrés en el niño" , "Catecolaminas".

De acuerdo con Blanchard, R. los pasos seguidos en la investigación documental fueron los siguientes:

- Determinación genérica del área a investigar: Se llevó a cabo una primera consulta a las enciclopedias, diccionarios, tratados, manuales y textos en la parte referente a las materias que en un principio motivaron el tema de la tesis.

- Inicio de la formación bibliográfica: El proceso de consulta se va completando con la toma de notas y referencias que finalmente constituirán la bibliografía de la tesis.

- Considerar la actualidad e interés del tema objeto de la investigación: Para lo cual se seleccionaran del material documental encontrado las líneas de los autores que más próximamente investigan, considerando el estado actual de la línea de investigación, el interés social y sus posibilidades de desarrollo.

- Superado el punto anterior, y en la nueva línea, establecimos unos objetivos concretos como hipótesis del trabajo que desarrollaríamos.

- Consulta de las fuentes documentales en relación a los objetivos concretos elegidos: Determinando las fuentes primarias en: literatura organizada (monografías y tratados), y no organizada (revistas, etc) en las que encontramos la información necesaria, para lo cual fue necesario revisar los siguientes repertorios médicos: Index Medicus.- Current Content.- Excerpta Médica.- Índice Médico Español.

Posteriormente se consultaron los catálogos y ficheros de los Centros de Documentación existentes en Granada, utilizando para ello la lista formada previamente de los ficheros y palabras clave según se ha indicado. Realizando una investigación referente al material "no organizado", artículos de revista, conferencias, informes y boletines. Obteniéndose en conjunto con esta múltiple procedencia un total de 795 artículos originales, 14 números monográficos del "European Pineal Study Group" y 8 editoriales impresos en forma de libros.

Empleo de referencias bibliográficas.

Tras la reunión de Enero de 1978 el grupo de Vancouver (320) ha pasado a convertirse en el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. Son ya más de 150 las revistas que han acordado que los trabajos se remitan con las normas según el estilo "Vancouver" que textualmente en el capítulo de Referencias Bibliográficas dice así: "Las

referencias se han de numerar siguiendo el orden en que son mencionadas por primera vez en el texto. Señalar las citas, en el texto, las Tablas y los pies de las Figuras, por medio de numeración árabe (entre paréntesis). Las referencias que son citadas sólo en las Tablas o en los pies de las Figuras se numeraran de acuerdo con el orden que es correspondiente al referido en el texto por primera vez a la Tabla o las Figuras". Utilizar el modo de citar en el que se basa la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos empleado en el Index Medicus para lo cual se consultó el "List of Journal Indexed" que aparecen cada año en el número de Enero en el Index Medicus. Asimismo el resto de las recomendaciones en la confección de tablas y ficheros fueron tomadas en consideración para la elaboración del proyecto de Tesis Doctoral, de los cuales queremos destacar el siguiente texto: las "Figuras deberán ser de calidad profesional, tanto los dibujos como las reproducciones fotográficas, siendo inaceptable marcarlas con letras hechas a mano o con máquinas de escribir.

RESULTADOS

5.1.- Estadística descriptiva y presentación de los datos.

Por su propia definición la estadística se considera ligada a los métodos científicos en la toma, organización, recopilación, presentación y análisis de los datos, tanto para la deducción de conclusiones como para tomar decisiones razonables de acuerdo con tales análisis. La parte de estos resultados que pretende sencillamente describir y analizar una serie de datos sin sacar conclusiones o hacer inferencias sobre un grupo mayor se llama “estadística descriptiva o deductiva”, considerada como aspecto básico para desarrollar posteriormente inferencias sobre los valores de las variables pertenecientes a la muestra y extrapolarlas a la población.

5.1.1. Medidas de tendencia central.

Un promedio es un valor que es típico o representativo de un conjunto de datos. Como tales valores tienden a situarse en el centro de un conjunto de datos ordenados según su magnitud, los promedios se conocen también como “*Medidas de Centralización*”. Se pueden definir de varios tipos de estas medidas: la considerada en esta experiencia fue la media aritmética (muestral).

5.1.2. Medidas de dispersión.

A veces no basta con conocer los valores centrales, siendo preciso determinar en que medida los datos numéricos están agrupados o no alrededor de la media. Al grado en que los datos numéricos tienden a extenderse alrededor de un valor medio se le denomina *Variación o dispersión de los datos*. En esta experiencia se emplearon las siguientes medidas de dispersión o variación:

(a)Rango. Definido como la variación entre el mayor y el menor representante de una distribución.

(b)Desviación típica (DS). De todas las medidas de dispersión es el estadígrafo que más se utiliza en la práctica, siendo necesaria su comprensión para la definición de otros muchos estadígrafos. Se define la desviación típica como la raíz cuadrada de la media aritmética de los

cuadrados de las desviaciones con respecto a la media. En nuestro proyecto se han utilizado la desviación típica muestral y poblacional, según el caso.

(c) Varianza. Otro estadígrafo de gran experiencia en el desarrollo de esta experiencia es la varianza, que se define como el cuadrado de la desviación típica. De su análisis en distintos modelos de diseño fueron obtenidas importantes conclusiones.

(d) Coeficiente de variación. Estadígrafo empleado fundamentalmente para determinar la fiabilidad de las técnicas y la homogeneización de los datos seleccionados. Se expresa mediante un porcentaje (en consecuencia independiente de las unidades utilizadas) y se define por el cociente entre la desviación estándar y la media.

(e) Error estándar de la media. El error típico de la media es un estadígrafo que viene expresado por el cociente entre la desviación típica y la raíz cuadrada del número de individuos que componen la muestra. En términos conceptuales, el error típico de la media es un estadígrafo que indica la fiabilidad del mismo. Cuando el error típico es pequeño respecto de las unidades de medida, el estadígrafo considerado presenta una variación menor de muestra a muestra, por lo cual se puede tener mayor confianza en los resultados obtenidos.

5.1.3. Medidas de forma.

5.1.3.1. Momentos. Los dos estadígrafos más importantes anteriormente señalados (media y desviación típica) pertenecen a un grupo de estadígrafos que se denominan momentos. En esta experiencia se consideraron los tres primeros momentos de la distribución.

$$M_1 = \frac{\sum w_s}{N} = 0$$

$$M_2 = S^2$$

$$M_3 = \frac{W_x^3}{N}$$

5.1.3.2. Asimetría-Curtosis. En términos corrientes, este concepto hace referencia a un desplazamiento de la curva de distribución en un sentido positivo o negativo; mientras la curtosis va a definir el perfil de la curva en relación a un eje de coordenadas.

5.1.4. Bondad de ajuste (χ^2)

Empleando una de las aplicaciones de la distribución χ^2 para conocer la normalidad de una distribución mediante el contraste de la bondad de ajuste, se aplicaron en cada una de las variables analizadas un test estadístico con esta finalidad.

En el proyecto que presentamos, los datos correspondientes a la estadística básica de cada una de las variables estudiadas, en cada uno de los grupos se recogen en las (Tablas IX-XXV) las cuales se exponen a continuación.

5.1.5. Resultados de estadística básica.

Tabla IX. Valores de las medidas de tendencia central, dispersión, forma, asimetría y curtosis correspondientes a las determinaciones de Melatonina (N-acetil-metoxi-triptamina/aMT).

Estadígrafos	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Nº de casos	20	20	20
Media	32.950	26.865	19.515
E.T. de la media	3.037	1.698	1.561
Mediana	33.500	26.850	19.700
Moda	17.00	24.2	12.10
D. S.	13.582	7.593	6.982
Varianza	184.471	57.664	48.760
Asimetría	.155	.005	.241
E. T. de asimetría	.512	.512	.512
Curtosis	-.890	4.074	.166
E. T. de curtosis	.992	.992	.992
Rango	49.00	26.90	29.20
Mínimo	10.00	13.40	6.40
Máximo	59.00	40.30	35.60
Suma	659.00	537.30	390.30

Nº de casos: Número de casos. E.T.: Error típico. D.S.: Desviación estándar.

Tabla X. Valores de las medidas de tendencia central, dispersión, forma, asimetría y curtosis correspondientes a las determinaciones de β -endorfina.

Estadígrafos	Grupo A	Grupo B	Grupo C
N° de casos	20	20	20
Media	33.880	30.240	25.775
E.T. de la media	1.198	2.399	1.825
Mediana	33.600	30.600	26.550
Moda	35.00	17.30	12.40
D. S.	5.358	10.729	8.164
Varianza	28.714	115.115	66.666
Asimetría	.162	.034	-.130
E. T. de asimetría	.12	.051	.512
Curtosis	-.671	-1.110	-1.107
E. T. de curtosis	.992	.992	.992
Rango	20.00	37.00	27.00
Mínimo	24.00	12.30	12.40
Máximo	44.00	49.30	39.40
Suma	677.60	604.80	515.50

N° de casos: Número de casos. E.T.: Error típico. D.S.: Desviación estándar.

Tabla XI. Valores de las medidas de tendencia central, dispersión, forma, asimetría y curtosis correspondientes a las determinaciones de 5-Hidroxi-triptamina/serotonina (5-HT).

Estadígrafos	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Nº de casos	20	20	20
Media	72.550	123.850	255.500
E.T. de la media	7.419	10.050	29.007
Mediana	72	124.5	260
Moda	105	87	240
D. S.	33.179	44.948	129.723
Varianza	1.100	2.020	16.828
Asimetría	.040	.066	-.108
E. T. de asimetría	.512	.512	.512
Curtosis	-1.577	-1.374	-1.277
E. T. de curtosis	.992	.992	.992
Rango	96.00	141.00	406.00
Mínimo	23.00	55.00	59.00
Máximo	119.00	196.00	465.00
Suma	1.451	2.477	5.110

Nº de casos: Número de casos. E.T.: Error típico. D.S.: Desviación estándar.

Tabla XII. Valores de las medidas de tendencia central, dispersión, forma, asimetría y curtosis correspondientes a las determinaciones de kynurenina.

Estadígrafos	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Nº de casos	20	20	20
Media	5.685	4.675	5.650
E.T. de la media	.684	.665	.798
Mediana	4.750	4.750	5.600
Moda	3.80	1.10	5.60
D. S.	3.061	2.977	3.570
Varianza	9.371	8.865	12.746
Asimetría	.474	.277	.247
E. T. de asimetría	.512	.512	.512
Curtosis	-.947	-1.429	-1.313
E. T. de curtosis	.992	.992	.992
Rango	10.60	8.50	11.40
Mínimo	1.20	.90	.70
Máximo	11.80	9.40	12.10
Suma	113.70	93.50	113.00

Nº de casos: Número de casos. E.T.: Error típico. D.S.: Desviación estándar.

Tabla XIII. Valores de las medidas de tendencia central, dispersión, forma, asimetría y curtosis correspondientes a las determinaciones de hidroxikynurenina (OH-KYN).

Estadígrafos	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Nº de casos	20	20	20
Media	15.145	14.410	19.125
E.T. de la media	2.049	1.696	1.787
Mediana	13.750	12.750	17.100
Moda	3.20	6.40	8.40
D. S.	9.164	7.586	7.993
Varianza	83.992	57.559	63.894
Asimetría	.400	.517	.206
E. T. de asimetría	.512	.512	.512
Curtosis	-1.238	-.981	-1.344
E. T. de curtosis	.992	.992	.992
Rango	29.40	25.30	23.00
Mínimo	3.20	4.10	8.40
Máximo	32.60	29.40	31.40
Suma	302.90	288.20	382.50

Nº de casos: Número de casos. E.T.: Error típico. D.S.: Desviación estándar.

Tabla XIV. Valores de las medidas de tendencia central, dispersión, forma, asimetría y curtosis correspondientes a las determinaciones de ácido kynurénico (AK).

Estadígrafos	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Nº de casos	20	20	20
Media	16.965	15.290	18.970
E.T. de la media	1.905	1.564	1.611
Mediana	14.450	14.250	18.800
Moda	5.90	7.40	7.20
D. S.	8.521	6.994	7.208
Varianza	72.619	48.918	51.964
Asimetría	.599	.893	.103
E. T. de asimetría	.512	.512	.512
Curtosis	-.902	1.048	-.360
E. T. de curtosis	.992	.992	.992
Rango	27.90	27.30	27.00
Mínimo	5.90	6.70	7.20
Máximo	33.80	34.00	34.20
Suma	339.30	305.80	379.40

Nº de casos: Número de casos. E.T.: Error típico. D.S.: Desviación estándar.

Tabla XV. Valores de las medidas de tendencia central, dispersión, forma, asimetría y curtosis correspondientes a las determinaciones de ácido xanturénico (AX).

Estadígrafos	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Nº de casos	20	20	20
Media	17.190	12.815	19.605
E.T. de la media	1.581	1.104	1.371
Mediana	15.800	13.300	20.000
Moda	9.60	20.40	9.60
D. S.	7.072	4.939	6.133
Varianza	50.019	24.395	37.624
Asimetría	.422	-.098	-.015
E. T. de asimetría	.512	.512	.512
Curtosis	-1.147	-1.056	-.21
E. T. de curtosis	.992	.992	.992
Rango	21.90	15.90	20.60
Mínimo	8.30	4.50	9.60
Máximo	30.20	20.40	30.20
Suma	343.80	256.30	392.10

Nº de casos: Número de casos. E.T.: Error típico. D.S.: Desviación estándar.

Tabla XVI. Valores de las medidas de tendencia central, dispersión, forma, asimetría y curtosis correspondientes a las determinaciones de ácido antralínico (AA).

Estadígrafos	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Nº de casos	20	20	20
Media	2.445	2.170	2.619
E.T. de la media	.370	.298	.307
Mediana	1.900	1.700	2.300
Moda	.75	.70	4.20
D. S.	1.656	1.332	1.375
Varianza	2.744	1.775	1.893
Asimetría	.592	.543	.236
E. T. de asimetría	.512	.512	.512
Curtosis	-1.035	-1.119	-1.540
E. T. de curtosis	.992	.992	.992
Rango	5.20	4.20	4.30
Mínimo	.60	.50	.50
Máximo	5.80	4.70	4.80
Suma	48.90	43.40	52.38

Nº de casos: Número de casos. E.T.: Error típico. D.S.: Desviación estándar.

Tabla XVII. Valores de las medidas de tendencia central, dispersión, forma, asimetría y curtosis correspondientes a las determinaciones de Acido 5-hidroxi-indol-acético (5HIAA).

Estadígrafos	Grupo A	Grupo B	Grupo C
N° de casos	20	20	20
Media	4.640	2.370	1.161
E.T. de la media	.669	.372	.177
Mediana	4.300	2.200	1.005
Moda	7.30	2.30	2.10
D. S.	2.991	1.663	.794
Varianza	8.950	2.767	.630
Asimetría	.29	.263	.443
E. T. de asimetría	.512	.512	.512
Curtosis	-1.76	-1.618	-1.052
E. T. de curtosis	.92	.992	.992
Rango	8.90	4.70	2.44
Mínimo	.90	.30	.16
Máximo	9.80	5.00	2.60
Suma	92.80	47.40	23.22

N° de casos: Número de casos. E.T.: Error típico. D.S.: Desviación estándar.

Tabla XVIII. Valores de las medidas de tendencia central, dispersión, forma, asimetría y curtosis correspondientes a las determinaciones de Adrenalina.

Estadígrafos	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Nº de casos	20	20	20
Media	14.650	11.505	7.940
E.T. de la media	2.111	1.666	1.293
Mediana	11.000	8.400	6.600
Moda	7.00	5.60	1.20
D. S.	9.443	7.453	5.785
Varianza	89.186	55.547	33.467
Asimetría	.04	.88	.55
E. T. de asimetría	.12	.12	.12
Curtosis	-1.94	-1.55	-1.42
E. T. de curtosis	.92	.92	.92
Rango	29.00	22.00	16.70
Mínimo	4.00	3.60	.50
Máximo	33.00	25.60	17.20
Suma	293	230.10	158.80

Nº de casos: Número de casos. E.T.: Error típico. D.S.: Desviación estándar.

Tabla XIX. Valores de las medidas de tendencia central, dispersión, forma, asimetría y curtosis correspondientes a las determinaciones de Noradrenalina.

Estadígrafos	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Nº de casos	20	20	20
Media	36.900	17.535	9.760
E.T. de la media	3.425	1.833	.989
Mediana	33.500	15.500	10.100
Moda	16.00	13.00	4.30
D. S.	15.320	8.198	4.425
Varianza	234.726	67.217	19.584
Asimetría	.405	.419	.28
E. T. de asimetría	.512	.512	.512
Curtosis	-1.271	-1.156	-1.43
E. T. de curtosis	.992	.992	.992
Rango	47.00	27.00	15.00
Mínimo	16.00	7.00	2.40
Máximo	63.00	34.00	17.40
Suma	738	350.70	195.20

Nº de casos: Número de casos. E.T.: Error típico. D.S.: Desviación estándar.

Tabla XX. Valores de las medidas de tendencia central, dispersión, forma, asimetría y curtosis correspondientes a las determinaciones de Metanefrina.

Estadígrafos	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Nº de casos	20	20	20
Media	116.800	56.100	53.300
E.T. de la media	12.255	8.636	10.664
Mediana	104.000	54.500	38.000
Moda	67.00	10.00	17.00
D. S.	54.806	38.623	47.693
Varianza	3.003	1.491	2.274
Asimetría	.353	.199	1.970
E. T. de asimetría	.512	.512	.512
Curtosis	-1.596	-1.645	5.447
E. T. de curtosis	.992	.992	.992
Rango	147.00	105.00	204.00
Mínimo	54.00	10.00	7.00
Máximo	201.00	115.00	211.00
Suma	2336	1122	1066

Nº de casos: Número de casos. E.T.: Error típico. D.S.: Desviación estándar.

Tabla XXI. Valores de las medidas de tendencia central, dispersión, forma, asimetría y curtosis correspondientes a las determinaciones de Normetanefrina.

Estadígrafos	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Nº de casos	20	20	20
Media	116.9	58.650	28.35
E.T. de la media	11.596	8.198	4.451
Mediana	104.5	59.5	21
Moda	94.00	15.00	21
D. S.	51.859	36.663	19.905
Varianza	2.689	1.344	396.239
Asimetría	.385	.163	.477
E. T. de asimetría	.512	.512	.512
Curtosis	-1.412	-1.453	-1.39
E. T. de curtosis	.992	.992	.992
Rango	151	113	58
Mínimo	50	12	3
Máximo	201	125	61
Suma	2338	1173	567

Nº de casos: Número de casos. E.T.: Error típico. D.S.: Desviación estándar.

Tabla XXII. Valores de las medidas de tendencia central, dispersión, forma, asimetría y curtosis correspondientes a las determinaciones de Metoxitriptamina.

Estadígrafos	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Nº de casos	20	20	20
Media	130.9	117.3	93.1
E.T. de la media	11.887	9.061	10.683
Mediana	114	116.5	88.5
Moda	201	154	92
D. S.	53.161	40.524	47.775
Varianza	2.282	1.642	2.282
Asimetría	.262	.167	.104
E. T. de asimetría	.512	.512	.512
Curtosis	-1.617	-1.555	-1.394
E. T. de curtosis	.992	.992	.992
Rango	144	121	146
Mínimo	63	59	17
Máximo	207	180	163
Suma	2618	2346	1862

Nº de casos: Número de casos. E.T.: Error típico. D.S.: Desviación estándar.

Tabla XXIII. Valores de las medidas de tendencia central, dispersión, forma, asimetría y curtosis correspondientes a las determinaciones de Dopamina.

Estadígrafos	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Nº de casos	20	20	20
Media	225.7	164.4	152.27
E.T. de la media	27.967	15.823	14.9804
Mediana	201.5	163.5	136.6
Moda	115	79	55
D. S.	125.074	70.766	66.994
Varianza	15.643	5.007	4.488
Asimetría	.542	.122	.3
E. T. de asimetría	.512	.512	.512
Curtosis	-1.068	-1.532	-1.493
E. T. de curtosis	.992	.992	.992
Rango	388	205	205
Mínimo	87	65	55
Máximo	475	270	260
Suma	4514	3288	3045.4.

Nº de casos: Número de casos. E.T.: Error típico. D.S.: Desviación estándar.

Tabla XXIV. Valores de las medidas de tendencia central, dispersión, forma, asimetría y curtosis correspondientes a las determinaciones de ácido homovanílico (AHV).

Estadígrafos	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Nº de casos	20	20	20
Media	4.49	3.292	2.726
E.T. de la media	.589	.565	.378
Mediana	4.25	2.8	2.35
Moda	1.5	.9	2.40
D. S.	2.635	2.526	1.692
Varianza	6.944	6.384	2.864
Asimetría	.136	.433	.409
E. T. de asimetría	.512	.512	.512
Curtosis	-1.782	-1.499	-1.251
E. T. de curtosis	.992	.992	.992
Rango	7.1	6.8	5.4
Mínimo	1.3	.6	.4
Máximo	8.4	7.4	5.8
Suma	89.8	65.85	54.53

Nº de casos: Número de casos. E.T.: Error típico. D.S.: Desviación estándar.

Tabla XXV. Valores de las medidas de tendencia central, dispersión, forma, asimetría y curtosis correspondientes a las determinaciones de ácido vanilmandélico (AVM).

Estadígrafos	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Nº de casos	20	20	20
Media	4.81	3.125	2.674
E.T. de la media	.553	.396	.311
Mediana	4.55	2.6	2.55
Moda	6.9	3.8	1.01
D. S.	2.476	1.772	1.392
Varianza	6.133	3.139	1.939
Asimetría	.273	.716	.664
E. T. de asimetría	.512	.512	.512
Curtosis	-1.179	-.295	-.198
E. T. de curtosis	.992	.992	.992
Rango	8.1	6	4.99
Mínimo	1.7	.9	1.01
Máximo	9.8	6.9	6
Suma	96.20	62.50	53.48

Nº de casos: Número de casos. E.T.: Error típico. D.S.: Desviación estándar.

5.2.- Análisis estadístico inferencial.

5.2.1. Análisis comparativo entre grupos: ANOVA-I.

Como ha sido descrito en el método estadístico, los procedimientos seguidos para obtener conclusiones teóricamente aplicables a poblaciones mayores, se pueden sintetizar en los siguientes apartados: 1) Comparación múltiple de medias (ANOVA I), mediante este procedimiento en cada uno de los grupos se desarrolla un análisis de la varianza de una vía (previa comprobación de la conclusión previa para su aplicación; normalidad, aleatoriedad y homogeneidad de la varianza). 2) Análisis y valoración del grado de relación entre pares de variables.

Definidas las características previas de aleatoriedad, normalidad y homogeneidad de las varianzas, se procedió a realizar un análisis de la varianza (FISHER), cuyo fundamento en última instancia pretende demostrar posibles diferencias entre medias de varias poblaciones.

En principio desarrollamos un análisis de la varianza de una vía para cada una de las variables fundamentales incluidas en el diseño experimental, obteniéndose como resultado de este análisis un valor de F (Tablas: XXVI-XLII), la cual tras consulta en la tabla de la distribución F de Snedecor para V_1 y V_2 grados de libertad, permitió afirmar si $F_{exp} > F_{\alpha}$ diferencia significativa; si $F_{exp} < F_{\alpha}$ no diferencia significativa.

En aquellas variables en las que se obtuvo, como mínimo un valor de $p < 0.05$ (nivel crítico aceptado), se procedió a la búsqueda entre las distintas medias participantes, de sus diferencias, para lo cual y teniendo en cuenta las características de las mismas y la comparación numérica de cada uno de los grupos (igual número de casos), fue aplicado un test de TUKEY, a través del cual se obtuvieron tantas t_{exp} como posibles comparaciones se hacían para cada variable, procediendo por último a consultar estos valores en las tablas teóricas de la distribución “t” de TUKEY, igualmente se comparó cada una de las t_{exp} con la correspondiente t teórica (con F-número de casos- y K-número de tratamientos que se va a hacer en grados de libertad).

Cuyos resultados quedan recogidos en las (Tablas XXVI a XLII) y Figs. 2 a 17. En cada una de las tablas y siguiendo el modelo descrito por FISHER, se recogen en la parte superior los datos previos al análisis y en la parte inferior la variabilidad dentro y entre grupos, y el valor de la F de SNEDECOR. Aceptándose un valor de F_{exp} como significativo cuando sea superior al F_{α} teórico al nivel del 98%. Para las comparaciones posteriores (en el caso de significación estadística) se empleó un test de comparación de medias aplicable a los modelos de análisis con igual número de casos, describiéndose gráficamente en cada una de las figuras los tres pares de comparaciones a las que dan lugar modelos con tres medias, reflejándose en cada uno de los contrastes el valor de (t), la existencia o no de significación estadística y el nivel de ésta. Resultados que más detalladamente y referidos a cada una de las variables pasamos a comentar.

5.2.2. Tablas de resultados.

Tabla XXVI. Melatonina (aMT).

GRUPOS	TAMAÑO	MEDIAS	D.S.
Control	20	32.990	13.582
S.C.A.	20	26.865	7.593
R.C.PS	20	19.515	6.982
FUENTE	G.L.	S.C.	M.C.
Entre	2	1810.326	905.163
Dentro	57	7329.228	128.582
F exp = 7.039 (p < 0.001)			

El test de comparación múltiple de medias (ANOVA), ofreció diferencias significativas entre las determinaciones realizadas, encontrándose un valor de F experimental de 7.039. Estos datos demuestran la existencia de diferencias en los niveles de aMT en las determinaciones realizadas en cada uno de los grupos tratados.

Tabla XXVII. β -Endorfinas.

GRUPOS	TAMAÑO	MEDIAS	D.S.
Control	20	33.80	5.358
S.C.A.	20	30.24	10.729
R.C.PS	20	25.775	8.164
FUENTE	G.L.	S.C.	M.C.
Entre	2	659.179	329.589
Dentro	57	3998.757	70.154
F exp = 4.697 (p < 0.05)			

La realización de un análisis de la varianza ofreció un valor de F(experimental) de 4.697, superior al de la F(x) teórica, lo que permite afirmar que entre los grupos analizados existen diferencias significativas.

Tabla XXVIII. 5-Hidroxi-triptamina (5HT)

GRUPOS	TAMAÑO	MEDIAS	D.S.
Control	20	72.550	33.179
S.C.A.	20	123.850	44.948
R.C.PS	20	255.550	129.723
FUENTE	G.L.	S.C.	M.C.
Entre	2	356227.5	178113.75
Dentro	57	2737876.50	48032.921
F exp = 26.784 (p < 0.001)			

En esta tabla observamos que el test de comparación múltiple de medias (ANOVA), ofreció diferencias significativas entre las determinaciones realizadas, encontrándose un valor de F experimental de 26.784. Estos datos demuestran la existencia de diferencias en los niveles circulantes de serotonina en las determinaciones realizadas en cada uno de los grupos tratados.

Tabla XXIX. Kynurenina.

GRUPOS	TAMAÑO	MEDIAS	D.S.
Control	20	5.685	3.061
S.C.A.	20	4.675	2.977
R.C.PS	20	5.650	3.570
FUENTE	G.L.	S.C.	M.C.
Entre	2	13.146	6.573
Dentro	57	588.692	29.43
F exp = 0.636 (p = N.S.)			

Los resultados de la tabla nos muestran que el test de comparación múltiple de medias (ANOVA), no ofreció diferencias significativas entre las determinaciones realizadas, encontrándose un valor de F experimental de 0.636. Estos datos demuestran la similitud en las concentraciones urinarias de kynurenina en las determinaciones realizadas en cada uno de los grupos tratados.

Tabla XXX. Hidroxi-kynurenina (OH-KYN).

GRUPOS	TAMAÑO	MEDIAS	D.S.
Control	20	15.145	9.164
S.C.A.	20	14.410	7.586
R.C.PS	20	19.125	7.993
FUENTE	G.L.	S.C.	M.C.
Entre	2	257.412	128.706
Dentro	57	3903.485	68.482
F exp = 1.879 (p = N.S.)			

Como puede apreciarse en la tabla, el test de comparación múltiple de medias (ANOVA), no ofreció diferencias significativas entre las determinaciones realizadas, encontrándose un valor de F experimental de 1.879. Estos datos demuestran la similitud en las concentraciones urinarias de hidroxi-kynurenina en las determinaciones realizadas en cada uno de los grupos tratados.

Tabla XXXI. Ácido kynurénico (AK).

GRUPOS	TAMAÑO	MEDIAS	D.S.
Control	20	16.965	8.521
S.C.A.	20	15.29	6.994
R.C.PS	20	18.97	7.208
FUENTE	G.L.	S.C.	M.C.
Entre	2	135.788	67.894
Dentro	57	3296.405	57.832
F exp = 1.174 (p = N.S.)			

Como puede apreciarse en la tabla, el test de comparación múltiple de medias (ANOVA), no ofreció diferencias significativas entre las determinaciones realizadas, encontrándose un valor de F experimental de 1.174. Estos datos demuestran la similitud en los coeficientes de variación de ácido kynurénico en las determinaciones realizadas en cada uno de los grupos tratados.

Tabla XXXII. Ácido xanturénico (AX).

GRUPOS	TAMAÑO	MEDIAS	D.S.
Control	20	17.900	7.072
S.C.A.	20	12.815	4.939
R.C.PS	20	19.605	6.133
FUENTE	G.L.	S.C.	M.C.
Entre	2	473.846	236.879
Dentro	57	2128.753	37.3465
F exp = 6.342 (p < 0.001)			

En esta tabla observamos que el test de comparación múltiple de medias (ANOVA), ofreció diferencias significativas entre las determinaciones realizadas, encontrándose un valor de F experimental de 6.342. Estos datos demuestran la existencia de diferencias en las concentraciones urinarias de ácido xanturénico en las determinaciones realizadas en cada uno de los grupos tratados.

Tabla XXXIII. Ácido antranílico (AA).

GRUPOS	TAMAÑO	MEDIAS	D.S.
Control	20	2.445	1.656
S.C.A.	20	2.170	1.332
R.C.PS	20	2.619	1.375
FUENTE	G.L.	S.C.	M.C.
Entre	2	2.050	1.0250
Dentro	57	121.858	2.138
F exp = 0.479 (p = N.S.)			

Los resultados de la tabla nos muestran que el test de comparación múltiple de medias (ANOVA), no ofreció diferencias significativas entre las determinaciones realizadas, encontrándose un valor de F experimental de 0.479. Estos datos demuestran la similitud en las concentraciones urinarias de ácido antranílico en las determinaciones realizadas en cada uno de los grupos tratados.

Tabla XXXIV. Acido 5-hidroxi-indol-acético (5HIAA)

GRUPOS	TAMAÑO	MEDIAS	D.S.
Control	20	4.640	2.991
S.C.A.	20	2.370	1.663
R.C.PS	20	1.161	.794
FUENTE	G.L.	S.C.	M.C.
Entre	2	124.786	62.393
Dentro	57	234.631	4.116
F exp = 15.157 (p < 0.001)			

Como puede apreciarse en la tabla, el test de comparación múltiple de medias (ANOVA), ofreció diferencias significativas entre las determinaciones realizadas, encontrándose un valor de F experimental de 15.157. Estos datos demuestran la existencia de diferencias en las concentraciones de 5-HIA en las determinaciones realizadas en cada uno de los grupos tratados.

Tabla XXXV. Adrenalina.

GRUPOS	TAMAÑO	MEDIAS	D.S.
Control	20	14.650	9.443
S.C.A.	20	11.505	7.453
R.C.PS	20	7.940	5.785
FUENTE	G.L.	S.C.	M.C.
Entre	2	450.829	225.414
Dentro	57	3296.405	57.832
F exp = 3.898 (p < 0.05)			

Como puede apreciarse en la tabla, el test de comparación múltiple de medias (ANOVA), ofreció diferencias significativas entre las determinaciones realizadas, encontrándose un valor de F experimental de 3.898. Estos datos demuestran la existencia de diferencias en los niveles de adrenalina en las determinaciones realizadas en cada uno de los grupos tratados.

Tabla XXXVI. Noradrenalina.

GRUPOS	TAMAÑO	MEDIAS	D.S.
Control	20	36.900	15.320
S.C.A.	20	17.535	8.198
R.C.PS	20	9.760	4.425
FUENTE	G.L.	S.C.	M.C.
Entre	2	10813.556	5406.778
Dentro	57	14330.433	251.411
F exp = 36.452 (p < 0.001)			

En esta tabla observamos que el test de comparación múltiple de medias (ANOVA), ofreció diferencias significativas entre las determinaciones realizadas, encontrándose un valor de F experimental de 36.452. Estos datos demuestran la existencia de diferencias en los niveles de Noradrenalina en las determinaciones realizadas en cada uno de los grupos tratados.

Tabla XXXVII. Metanefrina.

GRUPOS	TAMAÑO	MEDIAS	D.S.
Control	20	116.800	54.806
S.C.A.	20	56.100	38.623
R.C.PS	20	53.300	47.693
FUENTE	G.L.	S.C.	M.C.
Entre	2	51497.200	25748
Dentro	57	128633.200	2256.723
F exp = 11.409 (p < 0.001)			

Como puede observarse en la tabla, el test de comparación múltiple de medias (ANOVA), ofreció diferencias significativas entre las determinaciones realizadas, encontrándose un valor de F experimental de 11.409. Estos datos demuestran la existencia de diferencias en los niveles de Metanefrina en las determinaciones realizadas en cada uno de los grupos tratados.

Tabla XXXVIII. Normetanefrina.

GRUPOS	TAMAÑO	MEDIAS	D.S.
Control	20	116.900	51.859
S.C.A.	20	58.650	36.663
R.C.PS	20	28.350	19.905
FUENTE	G.L.	S.C.	M.C.
Entre	2	81051.040	40507.52
Dentro	57	84166.900	1476.612
F exp = 27.433 (p < 0.001)			

El test de comparación múltiple de medias (ANOVA), ofreció diferencias significativas entre las determinaciones realizadas, encontrándose un valor de F experimental de 27.433. Estos datos demuestran la existencia de diferencias en los niveles de Normetanefrina en cada uno de los grupos tratados.

Tabla XXXIX. Metoxitriptamina.

GRUPOS	TAMAÑO	MEDIAS	D.S.
Control	20	130.900	53.161
S.C.A.	20	117.300	40.524
R.C.PS	20	93.100	47.775
FUENTE	G.L.	S.C.	M.C.
Entre	2	14662.940	7331.47
Dentro	57	128265.800	2250.277
F exp = 3.258 (p < 0.05)			

Como puede apreciarse en la tabla, el test de comparación múltiple de medias (ANOVA), ofreció diferencias significativas entre las determinaciones realizadas, encontrándose un valor de F experimental de 3.258. Estos datos demuestran la existencia de diferencias en los niveles de metoxitriptamina en las determinaciones realizadas en cada uno de los grupos tratados.

Tabla XL. Dopamina

GRUPOS	TAMAÑO	MEDIAS	D.S.
Control	20	225.700	125.074
S.C.A.	20	164.400	70.766
R.C.PS	20	152.270	66.994
FUENTE	G.L.	S.C.	M.C.
Entre	2	33718.001	30989.306
Dentro	57	477655.562	8379.992
F exp = 3.698 (p < 0.05)			

En esta tabla observamos que el test de comparación múltiple de medias (ANOVA), ofreció diferencias significativas entre las determinaciones realizadas, encontrándose un valor de F experimental de 3.698. Estos datos demuestran la existencia de diferencias en los niveles de DOPA en las determinaciones realizadas en cada uno de los grupos tratados.

Tabla XLI. Ácido homovanílico (AHV)

GRUPOS	TAMAÑO	MEDIAS	D.S.
Control	20	4.490	2.632
S.C.A.	20	3.292	2.526
R.C.PS	20	2.726	1.692
FUENTE	G.L.	S.C.	M.C.
Entre	2	19.458	9.729
Dentro	57	307.660	5.398
F exp = 1.802 (p = N.S.)			

Como puede apreciarse en la tabla, el test de comparación múltiple de medias (ANOVA), no ofreció diferencias significativas entre las determinaciones realizadas, encontrándose un valor de F experimental de 1.802. Estos datos demuestran la similitud en los niveles de ácido homovanílico en las determinaciones realizadas en cada uno de los grupos tratados.

Tabla XLII. Ácido-vanil-mandélico (AVM).

GRUPOS	TAMAÑO	MEDIAS	D.S.
Control	20	4.810	2.476
S.C.A.	20	3.125	1.772
R.C.PS	20	2.674	1.392
FUENTE	G.L.	S.C.	M.C.
Entre	2	50.700	25.350
Dentro	57	213.040	3.738
F exp = 6.782 (p < 0.001)			

Como puede apreciarse en la tabla, el test de comparación múltiple de medias (ANOVA), ofreció diferencias significativas entre las determinaciones realizadas, encontrándose un valor de F experimental de 6.782. Estos datos demuestran la existencia de diferencias en los niveles de AVM en las determinaciones realizadas en cada uno de los grupos tratados.

5.2.3. Representación gráfica de los datos más significativos.

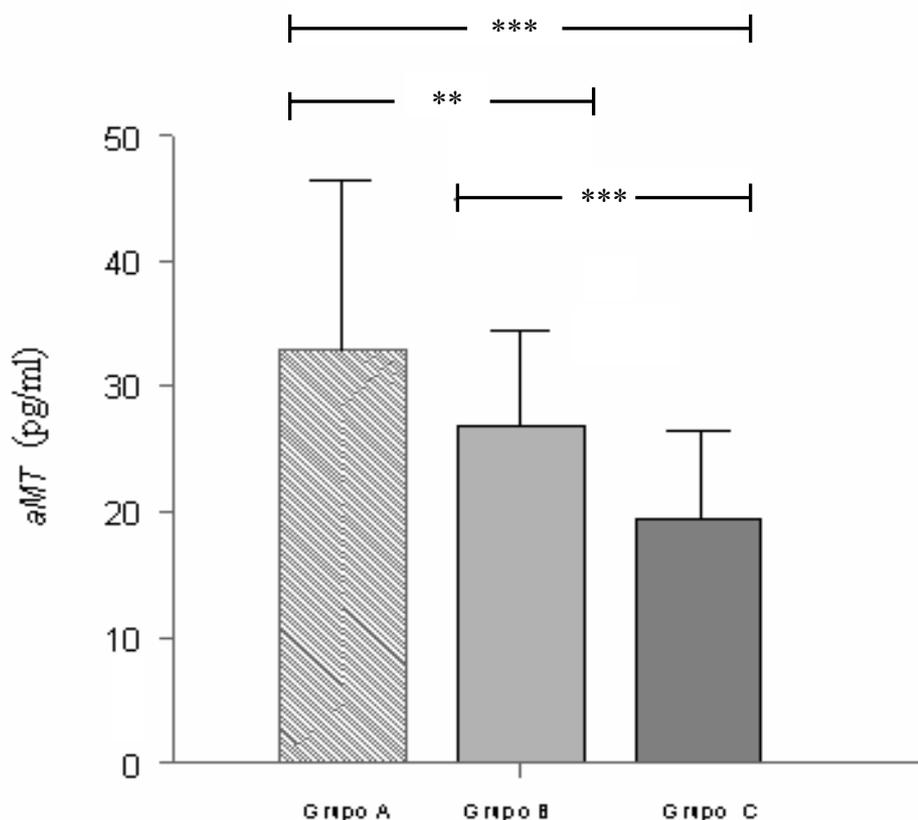


Fig.-2. Análisis de la varianza de una vía (ANOVA) entre los distintos grupos de estudio para la variable Melatonina.

En la (Figura 2) representamos mediante histogramas los datos que se han obtenido al estudiar la variable aMT. La realización del test de comparación de medias ofreció un valor de (F/experimental) de 7.039 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; ($t = 3.058$; $p \leq 0.05$). 2) Contraste entre los grupos A y C ($t = 15.506$; $p \leq 0.001$) y 3) Contraste entre los grupos B y C ($t = 10.193$; $p \leq 0.001$).

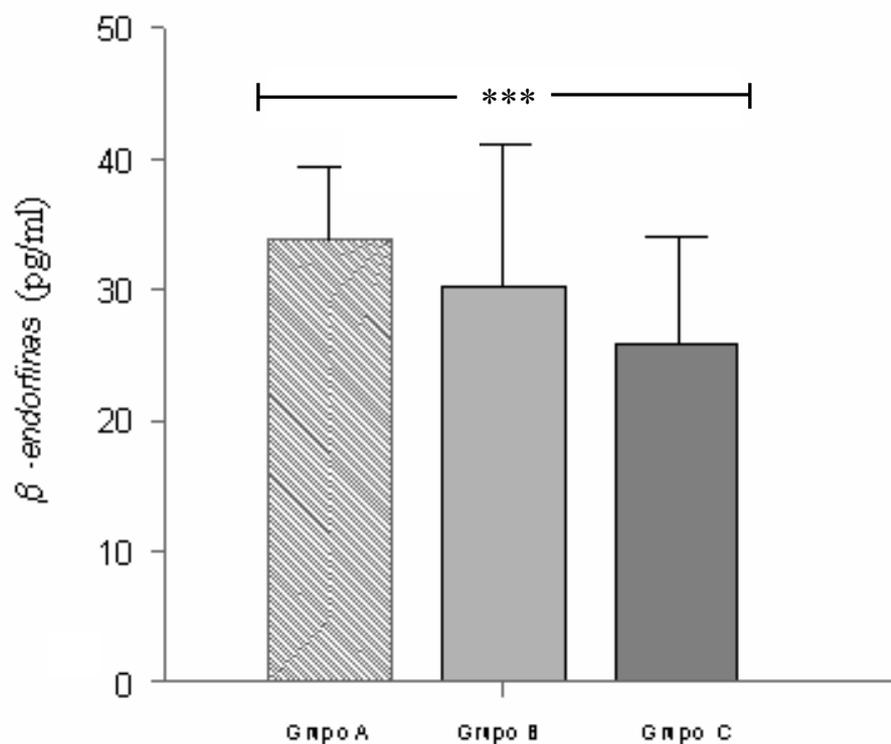


Fig.-3. Análisis de la varianza de una vía (ANOVA) entre los distintos grupos de estudio para la variable β -endorfinas.

En la (Figura 3) representamos mediante histogramas los valores medios y desviaciones estándar correspondientes a cada uno de los grupos analizados en este estudio. 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 $p \leq 0.001$. 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 ($t = 8.105$; $p \leq 0.001$) y 3) Contraste entre los grupos B y C ($t = 4.465$; N.S.).

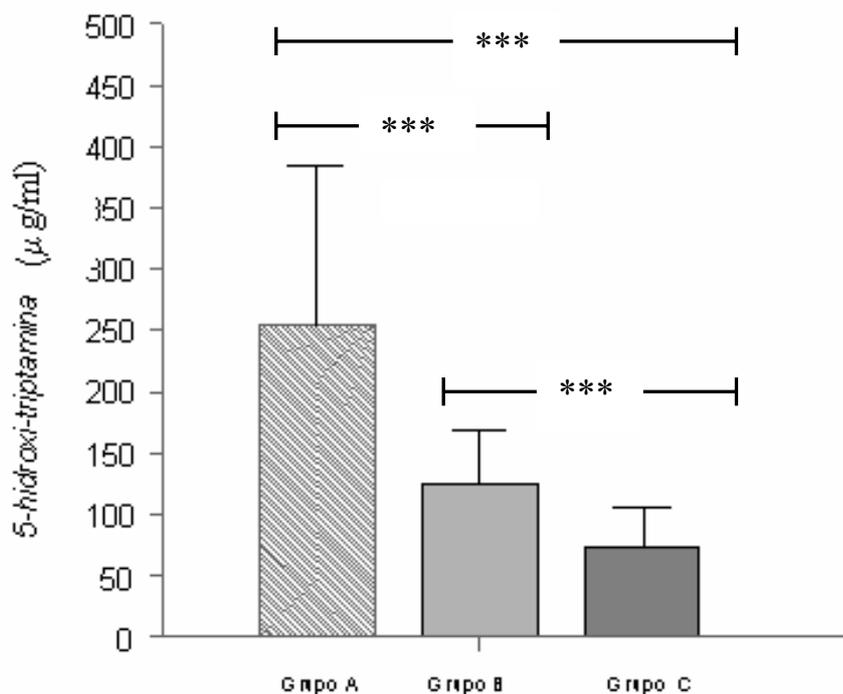


Fig.-4. Análisis de la varianza de una vía (ANOVA) entre los distintos grupos de estudio para la variable 5 hidroxi-triptamina (5HT).

En la (Figura 4) representamos mediante los histogramas correspondientes los datos que se han obtenido al estudiar la variable 5-HT. Como se puede apreciar, en el test global análisis de la varianza de una vía (ANOVA), 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 $p \leq 0.001$. Lo que ha de ser interpretado como expresión de existencia de diferencias entre las poblaciones estudiadas. 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; ($t = 131.650$; $p \leq 0.001$). 2) Contraste entre los grupos A y C ($t = 182.950$; $p \leq 0.001$) y 3) Contraste entre los grupos B y C ($t = 51.300$; $p \leq 0.001$).

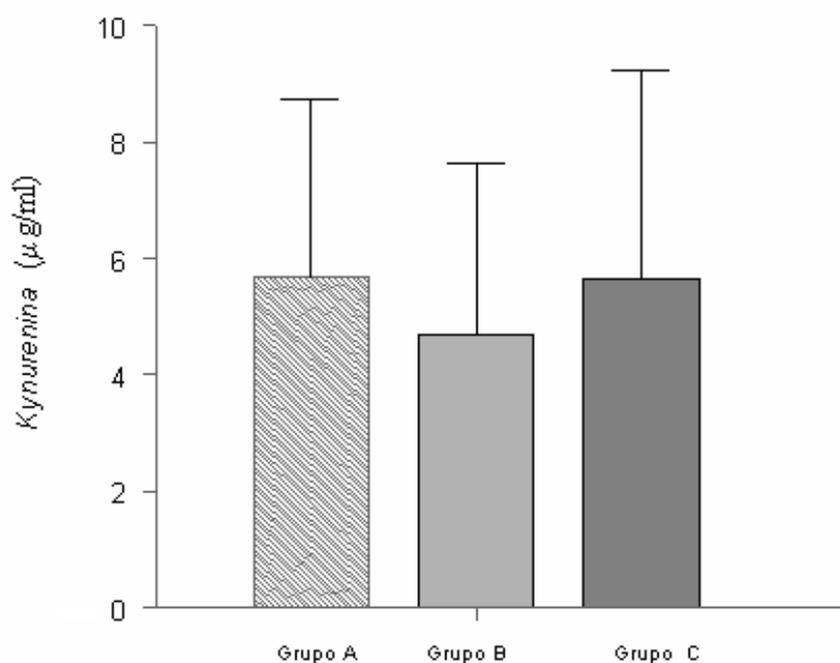


Fig.-5. Análisis de la varianza de una vía (ANOVA) entre los distintos grupos de estudio para la variable KYN.

En la (Figura 5) representamos gráfica y numéricamente, mediante los histogramas correspondientes, los datos que se han obtenido al estudiar la variable KYN. En el test global análisis de la varianza de una vía (ANOVA), el valor de la (F/experimental) fue de 0.636, valor inferior al de la (F) teórica y en consecuencia estadísticamente no significativa. Lo que ha de ser interpretado como expresión de no existencia de diferencias entre las poblaciones estudiadas.

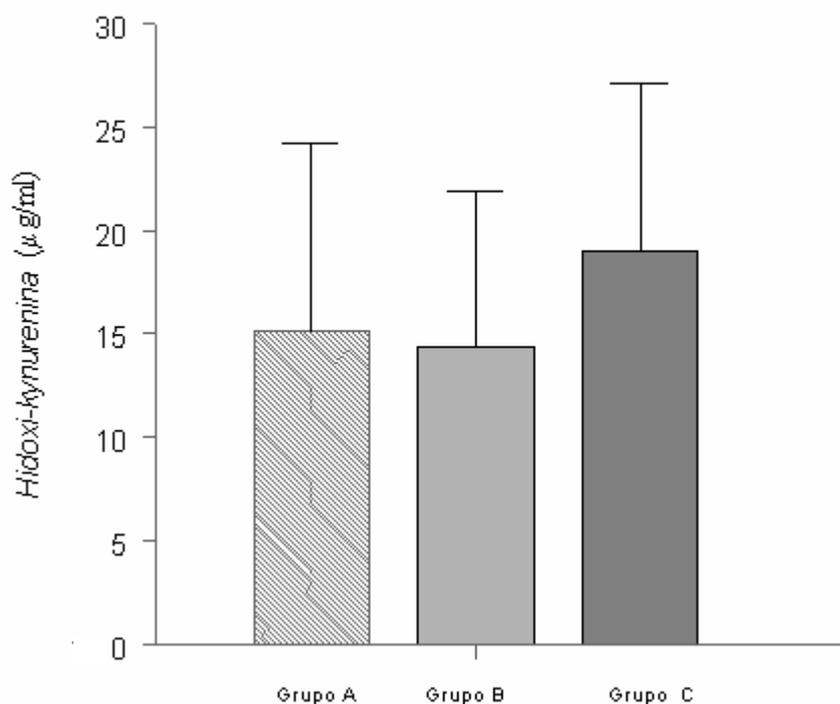


Fig.-6. Análisis de la varianza de una vía (ANOVA) entre los distintos grupos de estudio para la variable OH-KYN.

Con respecto a la variable OH-KYN en la (Figura 6) se han representado mediante histogramas los valores medios y la desviación estándar que corresponden a cada uno de los grupos tratados. Como se puede apreciar, en el test global análisis de la varianza de una vía (ANOVA), el valor de la (F/experimental) fue de 1.879, inferior al de la (F) teórica, en consecuencia estadísticamente no significativo.

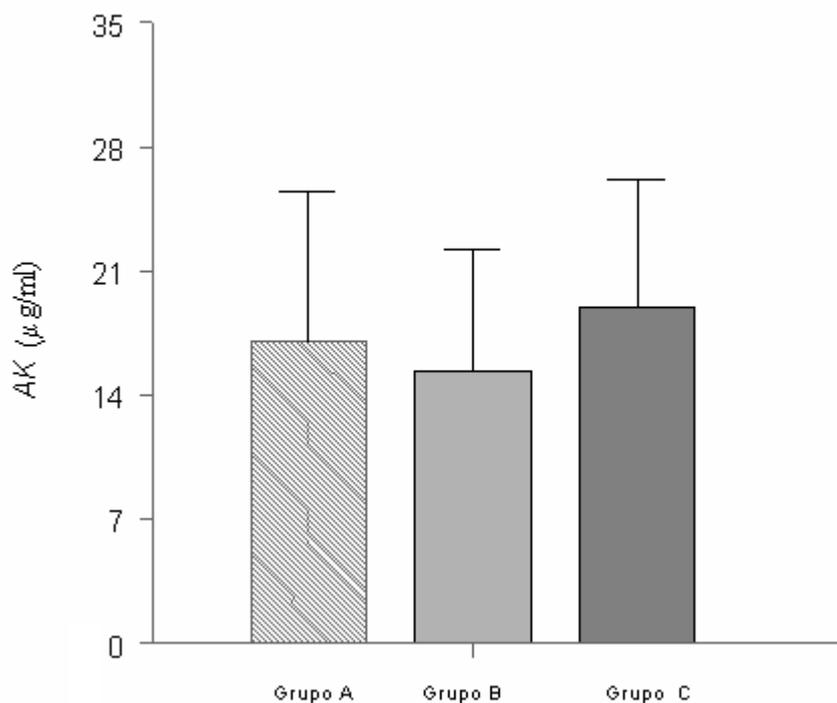


Fig.-7. Análisis de la varianza de una vía (ANOVA) entre los distintos grupos de estudio para la variable Acido kynurénico (AK).

La (Figura 7) nos muestra mediante los histogramas correspondientes los datos que se han obtenido al estudiar la variable AK. En el test global análisis de la varianza de una vía (ANOVA), el valor de la (F/experimental) fue de 1.174, inferior al de la (F) teórica y en consecuencia estadísticamente no significativa. Lo que ha de ser interpretado como expresión de no existencia de diferencias entre los distintos grupos considerados en este estudio.

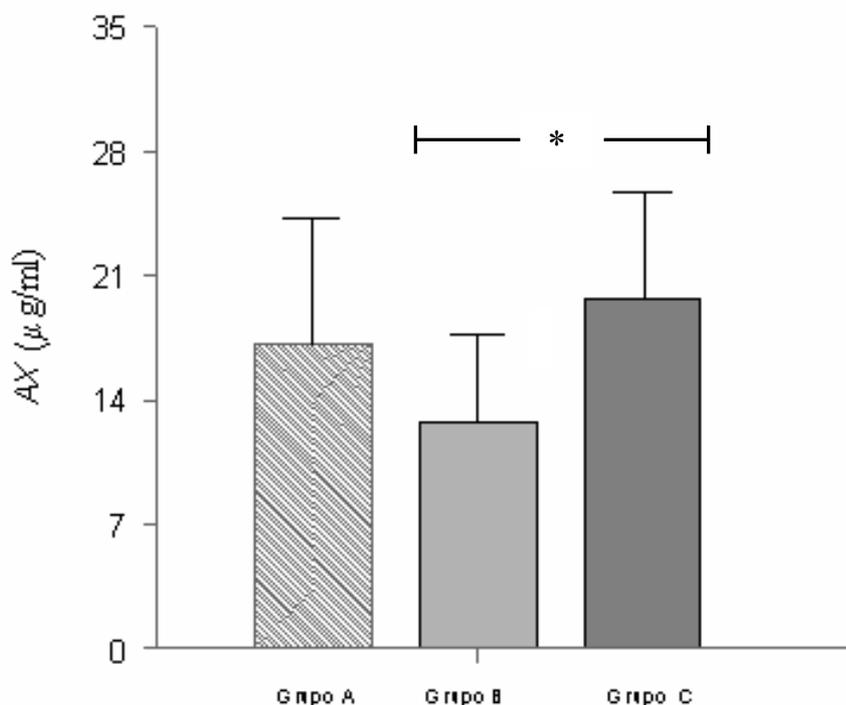


Fig.-8. Análisis de la varianza de una vía (ANOVA) entre los distintos grupos de estudio para la variable Acido xanturénico (AX).

En la (Figura 8) representamos mediante los histogramas correspondientes los datos que se han obtenido al estudiar la variable AX. El análisis de la varianza de una vía (ANOVA), ofreció un valor de (F/experimental) de 6.342, superior al de la (F) teórica y en consecuencia estadísticamente significativa, con un nivel de significación de $p < 0.001$. Lo que será interpretado como expresión de existencia de diferencias entre las poblaciones estudiadas. Siguiendo el procedimiento de Newman-Keuls realizamos las comparaciones posteriores al ANOVA, mediante el tes de Tukey.

La aplicación de este análisis ofreció los valores obtenidos fueron los siguientes: 1) Contraste entre los grupos A y B; ($t = 4.375$; N.S.) 2) Contraste entre los grupos A y C ($t = -2.415$; N.S.) y 3) Contraste entre los grupos B y C ($t = -6.790$; $p \leq 0.05$).

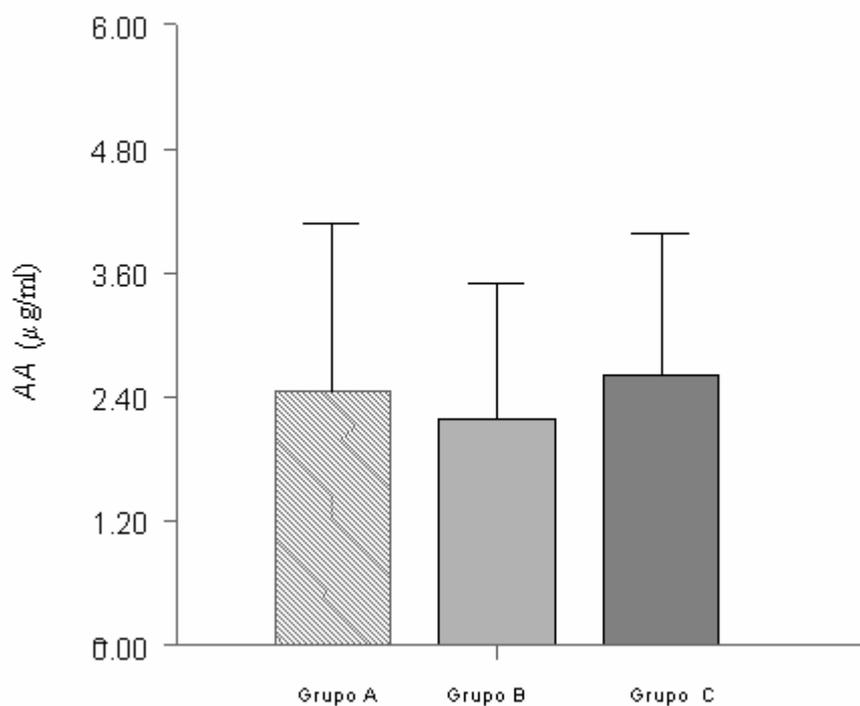


Fig.-9. Análisis de la varianza de una vía (ANOVA) entre los distintos grupos de estudio para la variable Acido antranílico (AA).

En la Figura 9 representamos gráfica y numéricamente los datos hallados en el estudio de la variable aMT. El test global análisis de la varianza de una vía (ANOVA), ofreció un valor de (F/experimental) de 0.479, inferior al de la (F) teórica y en consecuencia estadísticamente no significativa. Lo que ha de ser interpretado como expresión de igualdad entre las poblaciones estudiadas respecto al parámetro analizado.

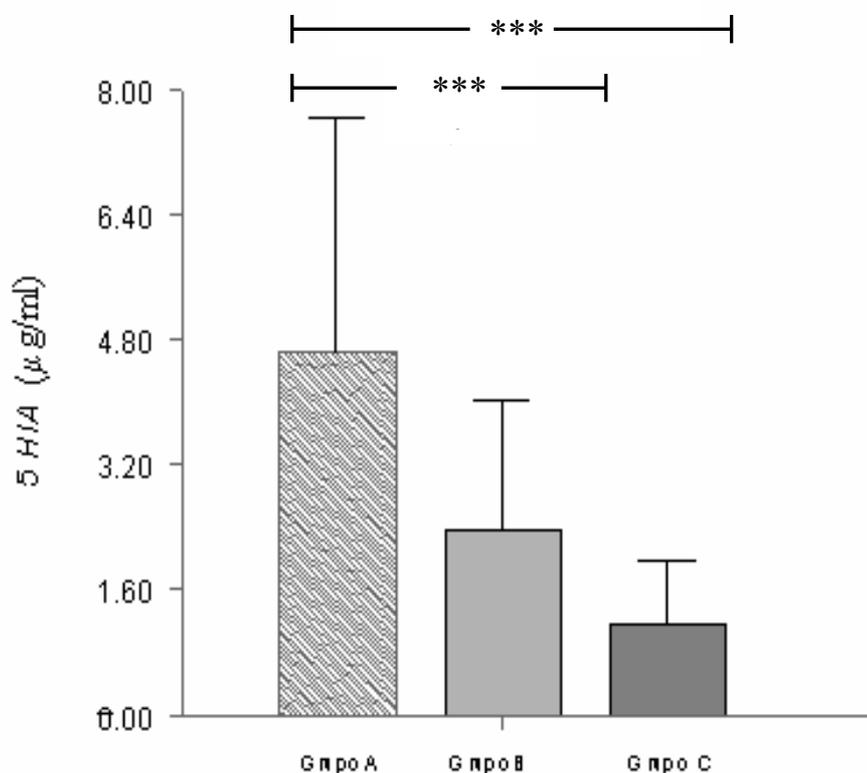


Fig.-10 Análisis de la varianza de una vía (ANOVA) entre los distintos grupos de estudio para la variable 5 hidroxindolacético (5HIAA)

En la (Figura 10) se han representado mediante los histogramas correspondientes los valores medios y desviación estándar correspondientes a cada uno de los grupos de estudio. La realización del test de comparación de medias ofreció un valor de $(F/\text{experimental}) = 15.157$, superior al de la (F) teórica, en consecuencia estadísticamente significativo, con un valor de $p < 0.001$. En el análisis posterior al ANOVA, en cada uno de los contrastes realizados se obtuvieron los siguientes resultados: 1) Contraste entre los grupos A y B; ($t = 2.270$; $p \leq 0.001$). 2) Contraste entre los grupos A y C ($t = 3.479$; $p \leq 0.001$) y 3) Contraste entre los grupos B y C ($t = 1.209$; N.S.).

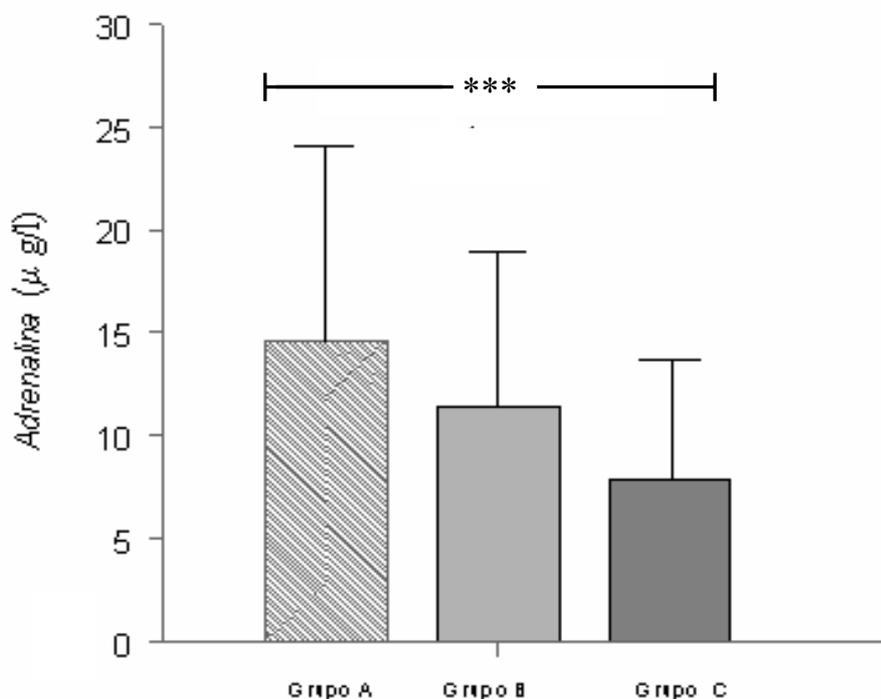


Fig.-11. Análisis de la varianza de una vía (ANOVA) entre los distintos grupos de estudio para la variable Adrenalina

Respecto a la variable Adrenalina en la (Figura 11) representamos mediante los histogramas correspondientes los valores medios y desviación estándar que corresponden a cada uno de los grupos analizados. El ANOVA, 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 $p < 0.05$. Lo que ha de ser interpretado como expresión de existencia de diferencias entre las poblaciones estudiadas. El 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; ($t = 3.145$; N.S.). 2) Contraste entre los grupos A y C ($t = 6.710$; $p \leq 0.001$) y 3) Contraste entre los grupos B y C ($t = 3.565$; N.S.).

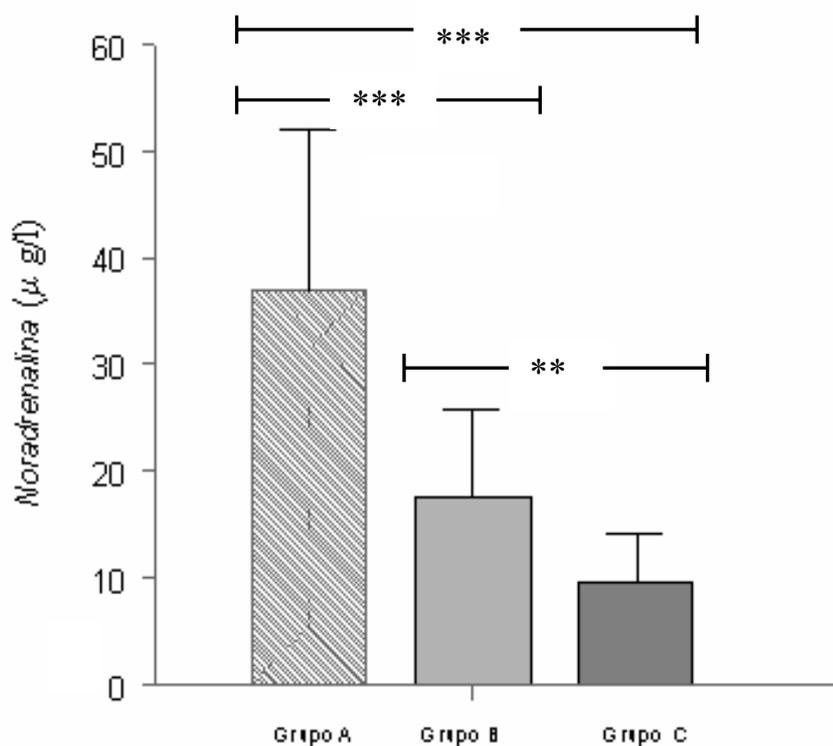


Fig.-12. Análisis de la varianza de una vía (ANOVA) entre los distintos grupos de estudio para la variable Noradrenalina.

En la (Figura 12) representamos mediante los histogramas correspondientes los valores medios y la desviación estándar para cada uno de los grupos de estudio. En el análisis de la varianza de una vía (ANOVA), el valor de la (F/experimental) fue de 36.452, superior al de la (F) teórica y en consecuencia estadísticamente significativa, con un nivel de significación de $p < 0.001$. Lo que ha de ser interpretado como expresión de existencia de diferencias entre las poblaciones estudiadas. El análisis posterior al ANOVA ofreció para cada contraste los valores que se indican a continuación: 1) Contraste entre los grupos A y B; ($t = 19.365$; $p \leq 0.001$). 2) Contraste entre los grupos A y C ($t = 27.140$; $p \leq 0.001$) y 3) Contraste entre los grupos B y C ($t = 7.775$; $p \leq 0.01$).

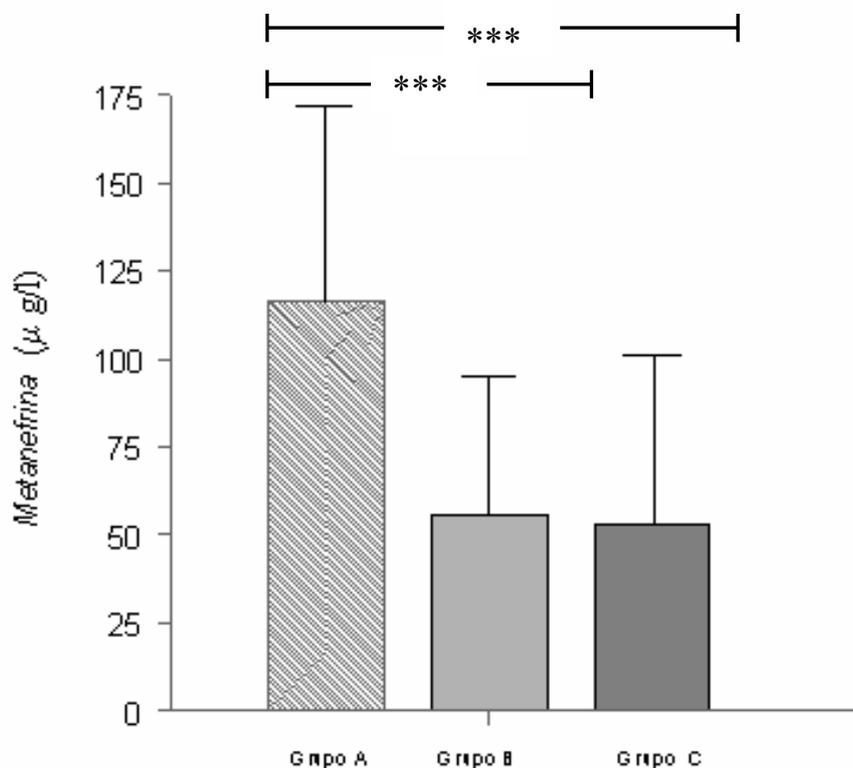


Fig.-13. Análisis de la varianza de una vía (ANOVA) entre los distintos grupos de estudio para la variable Metanefrina.

En la (Figura 13) representamos mediante los histogramas correspondientes los valores medios y la desviación estándar de los distintos grupos de estudio. En análisis de la varianza de una vía (ANOVA), ofreció un valor de la (F/experimental) de 11.409, valor que al consultar en la tabla de referencia de la distribución (F) de Snedecor, fue superior al de la (F) teórica y en consecuencia estadísticamente significativa, con un nivel de significación de $p < 0.001$. Lo que ha de ser interpretado como expresión de existencia de diferencias entre las poblaciones estudiadas. Las comparaciones posteriores al ANOVA, en este caso mediante el test de Tukey ofreció los valores que se indican en la gráfica y que numéricamente fueron los siguientes: 1) Contraste entre los grupos A y B; ($t = 60.700$; $p \leq 0.001$). 2) Contraste entre los grupos A y C ($t = 63.500$; $p \leq 0.001$) y 3) Contraste entre los grupos B y C ($t = 2.800$; N.S.).

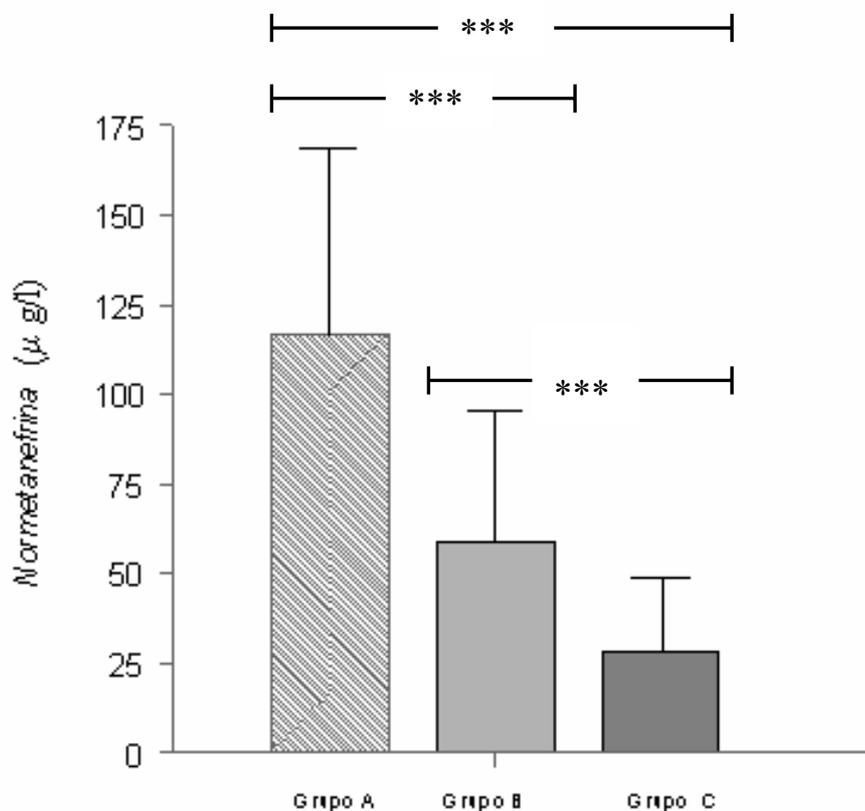


Fig.-14. Análisis de la varianza de una vía (ANOVA) entre los distintos grupos de estudio para la variable Normetanefrina.

Respecto a la variable Normetanefrina en la (Figura 14) representamos mediante histogramas los datos que se han obtenido al estudiar dicha variable. Como se puede apreciar, en el test global análisis de la varianza de una vía (ANOVA), el valor de la (F/experimental) fue de 27.433, valor superior al de la (F) teórica y en consecuencia estadísticamente significativa, con un nivel de significación de $p < 0.001$. Lo que ha de ser interpretado como expresión de existencia de diferencias entre las poblaciones estudiadas. Las comparaciones posteriores al ANOVA, en cada uno de los contrastes realizados ofrecieron los siguientes resultados: 1) Contraste entre los grupos A y B; ($t = 58.250$; $p \leq 0.001$). 2) Contraste entre los grupos A y C ($t = 88.550$; $p \leq 0.001$) y 3) Contraste entre los grupos B y C ($t = 30.300$; $p \leq 0.01$).

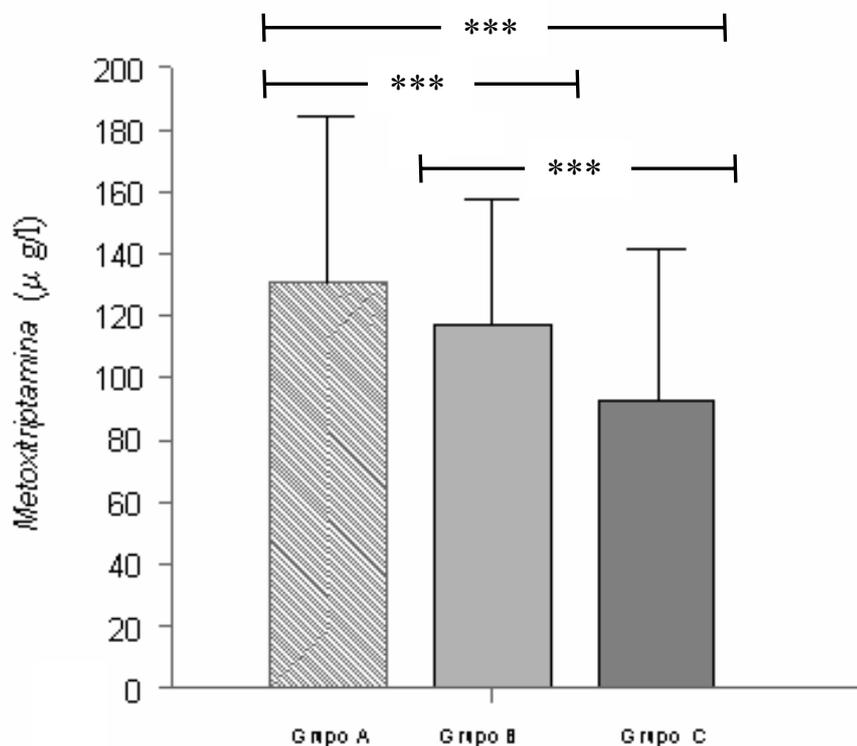


Fig.-15. Análisis de la varianza de una vía (ANOVA) entre los distintos grupos de estudio para la variable Metoxitriptamina.

En la (Figura 15) representamos mediante los histogramas correspondientes los valores medios y las desviaciones estándar de cada uno de los grupos de la estudio para la variable Metoxitriptamina. El análisis de la varianza ofreció un valor de (F/experimental) de 3.258, valor que al consultar en la tabla de referencia de la distribución (F) de Snedecor, fue superior al de la (F) teórica y en consecuencia estadísticamente significativa, con un nivel de significación de $p < 0.05$. Lo que ha de ser interpretado como expresión de existencia de diferencias entre las poblaciones estudiadas. En el análisis posterior al ANOVA, en cada uno de los contrastes realizados se obtuvieron los siguientes resultados: 1) Contraste entre los grupos A y B; ($t = 13.600$; $p \leq 0.001$). 2) Contraste entre los grupos A y C ($t = 37.800$; $p \leq 0.001$) y 3) Contraste entre los grupos B y C ($t = 24.200$; $p \leq 0.001$).

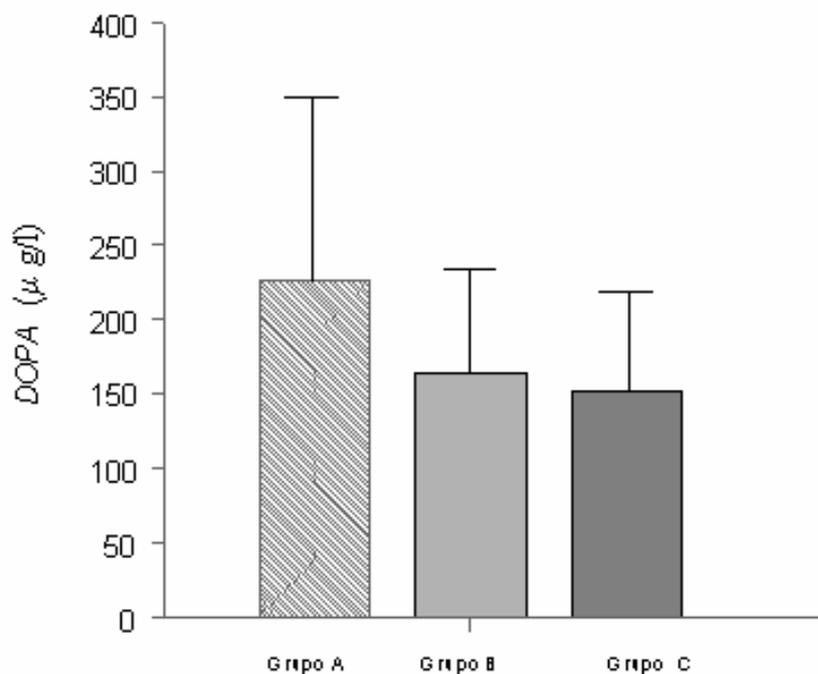


Fig.-16. Análisis de la varianza de una vía (ANOVA) entre los distintos grupos de estudio para la variable DOPA.

En la (Figura 16) representamos gráfica y numéricamente los datos que se han obtenido al estudiar la variable DOPA. Como se puede apreciar, en el test global análisis de la varianza de una vía (ANOVA), el valor de la (F/experimental) fue de 3.698 valor que al consultar en la tabla de referencia de la distribución (F) de Snedecor, fue inferior al de la (F) teórica y en consecuencia estadísticamente no significativa. Lo que ha de ser interpretado como expresión de no existencia de diferencias entre las poblaciones estudiadas.

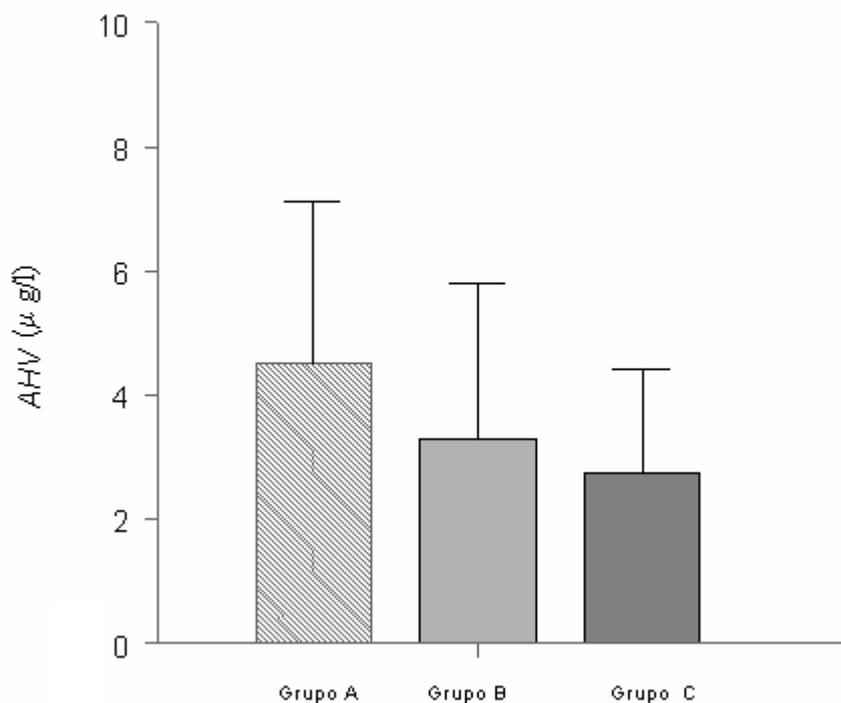


Fig.-17. Análisis de la varianza de una vía (ANOVA) entre los distintos grupos de estudio para la variable Acido homovanílico (AHV).

En la (Figura 17) representamos mediante los histogramas correspondientes los resultados obtenidos al estudiar la variable AHV. En el test global análisis de la varianza de una vía (ANOVA), el valor de la (F/experimental) fue de 1.802, valor inferior al de la (F) teórica y en consecuencia estadísticamente no significativa. Lo que interpretamos como expresión de no existencia de diferencias entre las poblaciones estudiadas.

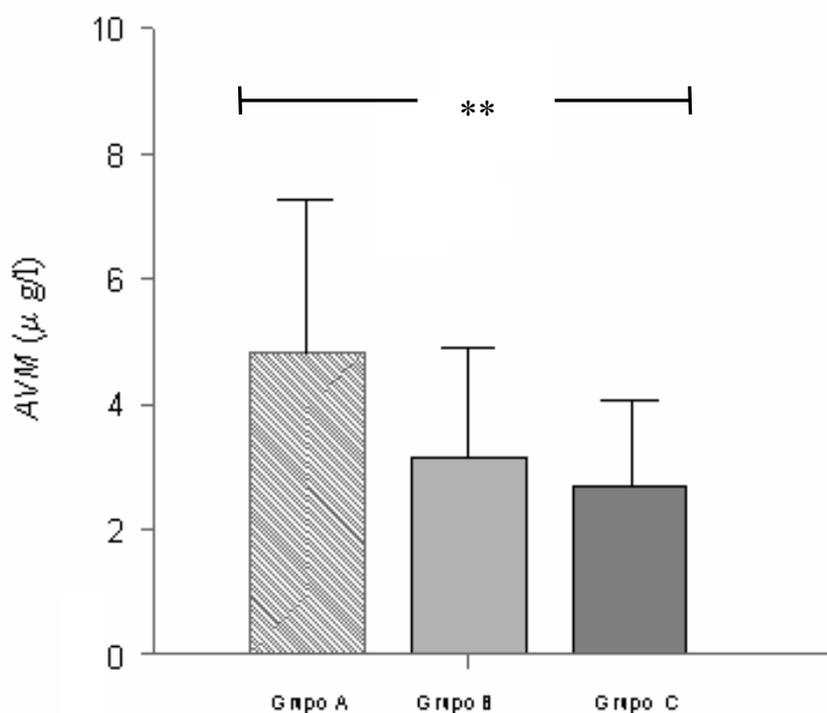


Fig.-18. Análisis de la varianza de una vía (ANOVA) entre los distintos grupos de estudio para la variable Acido-vanil-mandélico (AVM).

En la (Figura 18) representamos mediante histogramas los valores medios y desviación estándar correspondientes a cada uno de los grupos de estudio. El test global análisis de la varianza de una vía (ANOVA), ofreció un valor de (F/experimental) de 6.782, valor superior al de la (F) teórica y en consecuencia estadísticamente significativa, con un nivel de significación de $p < 0.001$. Lo que ha de ser interpretado como expresión de existencia de diferencias entre las poblaciones estudiadas. Las comparaciones posteriores 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; ($t = 1.685$; N.S.) 2) Contraste entre los grupos A y C ($t = 2.136$; $p \leq 0.001$) y 3) Contraste entre los grupos B y C ($t = 0.451$; N.S.).

5.3.- Estudio de correlación y regresión entre las variables.

Interpretación del coeficiente de correlación. El coeficiente de correlación es una medida de la relación entre dos variables. En la práctica un coeficiente de correlación igual o superior a 0.80 se considera grande, un coeficiente de correlación de 0.50 es moderado, y un coeficiente de correlación igual o menor de 0.30 se considera pequeño. Se ha de considerar que este coeficiente de correlación no es una medida de causalidad, aunque pueda existir en ciertos casos una relación causal entre ambas variables, por lo que se debe ser cauto en su interpretación.

Conceptualmente hablando, lo más importante en la interpretación del coeficiente de correlación es situar y entender el fin para el que se utiliza, porque en ciertos casos se espera obtener un coeficiente de correlación elevado y no se encuentra, pero en cambio sí tienen interés valores más pequeños. ¿Cuál sería pues el coeficiente de correlación que aún es significativo?. En un contraste de este tipo, se determina la probabilidad de que el coeficiente de estudio proceda de una población en la que el valor del parámetro es distinto de cero; o lo que es más sencillo, se halla la probabilidad de que el citado coeficiente sea distinto del que podía esperarse por azar o si no existiera correlación alguna entre las variables. En sentido inverso volvemos a hacer hincapié en el hecho de que un coeficiente de correlación aunque fuese significativo, puede tener poca o ninguna importancia práctica. Como sabemos, el coeficiente de correlación de Pearson es un valor comprendido entre +1 y -1. Por ello, su distribución no suele ser normal, de manera que a medida que aumenta "r" la distribución es más simétrica y el grado de esta asimetría depende entre otros factores del tamaño de la muestra: a menor tamaño mayor grado de asimetría. El contraste de hipótesis se realiza mediante el estadígrafo "t" (definido como la razón entre la desviación y una desviación típica; la desviación en este caso es el coeficiente "r", mientras que la desviación típica es el error típico de "r"). El valor obtenido finalmente con (n-2) grados de libertad se contrasta con una "t" teórica de la distribución "t" de Student.

Evaluación de la consistencia de la relación lineal. La utilidad de la regresión parte del supuesto de que la “linealidad sea apropiada”, por lo que surge la necesidad de acudir a un método analítico para determinar la bondad del ajuste de la línea de datos puntuales. En este trabajo hemos seleccionado dos, de los que comentamos su interpretación:

- **Coefficiente de determinación.** Viene determinado mediante el estadístico (R^2), que en la práctica se expresa como el coeficiente entre la variación de Y debida a la linealidad y la variación total del Y. Si multiplicamos (R^2) por 100 obtendremos el porcentaje de la variación de Y que puede atribuirse a la relación lineal entre X e Y. Si el coeficiente de determinación es grande, se concluirá que hay una asociación lineal fuerte entre X e Y, y que las producciones obtenidas utilizando la ecuación de regresión ajustada serán bastante buenas.

- **Análisis de la varianza para la regresión.** Se utiliza para demostrar si una línea recta muestra una cantidad significativa de la variabilidad observada de Y. Como en cualquier proceso de análisis de la varianza la idea es dividir la variabilidad total de Y, S_{yy} en componentes que puedan ser atribuidos a orígenes reconocibles, lo que se puede hacer fácilmente ya que se ha establecido que la variabilidad aleatoria en torno a la línea de regresión ajustada puede escribirse en la forma ($S_{se} = S_{yy} - b \cdot S_{xy}$). Resolviendo la ecuación en S_{yy} , vemos que: $S_{syy} = b \cdot S_{sxy} + SSE$.

SSE distinto de la suma de cuadrados de los errores o residuales es un medida de la variabilidad de Y aleatoria o inexplicable. La primera componente de la derecha $b \cdot S_{sxy}$ en la suma de cuadrados de la regresión, mide la variabilidad de Y atribuible a la asociación entre X e Y. La suma de cuadrados de la regresión se designa por SSR, de esta manera, hemos dividido S_{yy} en dos componentes. Lógicamente si el supuesto de regresión lineal es válido, entonces SSR explicará la mayor parte de la variabilidad de Y, siendo aleatoria o inexplicable sólo una cantidad pequeña. De manera que estaremos en condiciones de utilizar los tamaños relativos de SSR y SSE para predecir de alguna manera si el supuesto de regresión lineal es

razonable.

En cumplimiento de los objetivos propuestos, y según se puede comprobar en el diseño explicativo, resulta especialmente interesante poder analizar las relaciones y dependencias existentes entre cada uno de los grupos de variables (análisis intervariables, correspondientes a cada uno de los momentos de desarrollo del test estímulo con clonidina), cuya finalidad última consiste en poner de manifiesto las leyes que rigen las relaciones anteriormente descritas, y entre cada variable consigo misma en momentos distintos del desarrollo del test (análisis intravariabes).

Para el desarrollo de las ideas y propósitos anteriormente expresados, se ha desarrollado una metodología estadística suficientemente conocida y de la que existe contrastada experiencia, en ella se incluye un estudio de correlación (al objeto de conocer el grado de relación entre pares de variables o entre distintos momentos de la misma variable) y regresión cuya finalidad es poder establecer leyes que permitan predecir los cambios de una variable dependiente en función de la otra (independiente).

Como se podrá comprobar este apartado de los resultados están organizados de la siguiente manera:

a) En un primer grupo se presentan mediante las tablas XLII, XLIII y XLIV los datos de mayor interés en el análisis de los resultados 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. Para ampliar aún más esta idea quizás convenga recordar algunas aclaraciones en torno a errores corrientes en la interpretación de la correlación.

(i) El que exista una correlación entre dos variables no implica una relación causa-efecto entre ellas. Puede ser que ambas sean dependientes de una tercera (circunstancia que recomienda tener en cuenta el desarrollo de una correlación múltiple).

(ii) Para que el coeficiente de correlación lineal de una buena idea de la correlación entre las variables es necesario que la relación entre éstas sea aproximadamente lineal.

En otro orden de ideas, en el trabajo que presentamos, como era de esperar fueron encontradas las relaciones entre las variables en cada uno de los grupos estudiados. Pero esto son evidencias que se deducen del conocimiento de la metabolización del triptófano, el cual tras diversos pasos enzimáticos se va a ir degradando a: 5HT, aMT y Kynureninas respectivamente. Resultados, que en definitiva, ya han sido descritos, al menos en parte, por nuestro propio grupo.

Como se puede apreciar, hemos resumido en las tablas los datos de mayor interés: 1) En la primera se resumen las correlaciones pertenecientes al grupo control. 2) En la segunda tabla los del grupo institucionalizado, y en el 3) las del grupo con retraso psicosocial del crecimiento.

Finalmente, han sido incluidas las representaciones gráficas más relevantes, las cuales se expresan en las Figuras 19 a 36.

5.3.1. Tablas de regresión.

Tabla XLIII. Estudio de correlación y regresión entre las variables aMT, β -endorfinas, 5HT, 5HIA y KYN en el grupo control.

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	0.987	0.001	0.97	0.001	$y = -48.186 + 2.544 x$
aMT /5-HT	0.668	0.001	0.45	0.05	$y = -45.420 + 6.325 x$
aMT/5-HIA	0.974	0.001	0.95	0.001	$y = -2.431 + 2.146x$
aMT/KYN	0.981	0.001	0.96	0.001	$y = -1.602 + 0.221 x$
5HT/5HIA	0.659	0.001	0.43	0.01	$y = 0.754 + 0.015 x$
5HT/KYN	0.690	0.001	0.48	0.01	$y = 1.526 + 0.016 x$
KYN/5HIA	0.980	0.001	0.96	0.001	$y = -0.802 - 0.957 x$

Resultados obtenidos en el estudio de correlación y regresión, y de las funciones del grupo A (Grupo CONTROL) para las variables aMT, β -endorfina, 5HT, 5-HIA y KYN.

En la primera columna se recogen los valores de “r”, que oscilan entre un valor máximo de 0.987 que corresponde a la aMT- β -endorfina y un valor mínimo de 0.659 que corresponde a la 5-HIA-5-HT.

En la segunda columna aparecen reflejados los valores del “coeficiente de correlación”, “p” que alcanza significación estadística en todos los casos.

En la tercera columna aparecen reflejados los valores correspondientes al “coeficiente de determinación”, “R” que oscila entre 0.97 para las variables aMT- β -endorfina y 0.43 para las variables 5-HIA-5-HT.

En la cuarta columna aparecen los valores de “p”, que en todos los casos alcanza significación estadística

Tabla XLIV. Estudio de correlación y regresión entre las variables aMT, β -endorfinas, 5HT, 5HIA y KYN en el grupo institucionalizado.

ESTUDIO DE CORRELACIÓN Y REGRESIÓN ENTRE LAS VARIABLES aMT, β -endorfinas, 5HT, 5HIA y KYN en el GRUPO INSTITUCIONALIZADO					
VARIABLES	r	p	R	p	Ecuación de regresión
aMT/ β -endorfinas	0.997	0.001	0.99	0.001	$y = -6.492 + 0.713 x$
aMT /5-HT	0.994	0.001	0.99	0.001	$y = -60.418 + 6.882 x$
aMT/5-HIA	0.980	0.001	0.96	0.001	$y = -0.396 - 0.214 x$
aMT/KYN	0.976	0.001	0.95	0.001	$y = -6.492 + 1.019 x$
5HT/5HIA	0.986	0.001	0.97	0.001	$y = -2.1505 + 0.0365 x$
5HT/KYN	0.985	0.001	0.97	0.001	$y = -3.402 + 0.0652 x$
KYN/5HIA	0.991	0.001	0.98	0.001	$y = -0.2175 + 0.5535 x$

Resultados obtenidos en el estudio de correlación y regresión , y de las funciones del grupo B (Grupo INSTITUCIONALIZADO) para las variables aMT, β -endorfina, 5HT, 5-HIA y KYN.

En la primera columna se recogen los valores de “r” , que oscilan entre un valor máximo de 0.997 que corresponde a la aMT- β -endorfina y un valor mínimo de 0.976 que corresponde a la aMT/KYN.

En la segunda columna aparecen reflejados los valores del “coeficiente de correlación”, “p” que alcanza significación estadística en todos los casos.

En la tercera columna aparecen reflejados los valores correspondientes al “coeficiente de determinación”, “R” que oscila entre 0.99 para las variables aMT- β -endorfina y aMT-5-HT valor mínimo de 0.95 para las variables aMT-KYN.

En la cuarta columna aparecen los valores de “p”, que en todos los casos alcanza significación estadística

Tabla XLV. Estudio de correlación y regresión entre las variables aMT, β -endorfinas, 5HT, 5HIA y KYN en el grupo con retraso psicosocial del crecimiento.

ESTUDIO DE CORRELACIÓN Y REGRESIÓN ENTRE LAS VARIABLES aMT, β-endorfinas, 5HT, 5HIA y KYN en el GRUPO CON RETRASO DE CRECIMIENTO PSICOSOCIAL					
VARIABLES	r	P	R	p	Ecuación de regresión
aMT/ β-endorfinas	0.963	0.001	0.93	0.001	$y = -9.270 + 1.422 x$
aMT /5-HT	0.893	0.001	0.80	0.001	$y = -45.420 + 6.325 x$
aMT/5-HIA	0.870	0.001	0.70	0.001	$y = -9.270 - 4.590 x$
aMT/KYN	0.926	0.001	0.86	0.001	$y = -1.602 + 0.221 x$
5HT/5HIA	0.978	0.001	0.96	0.001	$y = -0.537 + 0.023 x$
5HT/KYN	0.986	0.001	0.97	0.001	$y = -2.045 + 0.106 x$
5-HIA/KYN	0.983	0.001	0.97	0.001	$y = 0.970 + 4.211 x$

Resultados obtenidos en el estudio de correlación y regresión, y de las funciones del grupo C (Grupo con RETRASO DE CRECIMIENTO PSICOSOCIAL) para las variables aMT, 5HT, β -endorfina, 5-HIA y KYN.

En la primera columna se recogen los valores de “r”, que oscilan entre un valor máximo de 0.986 que corresponde a la 5-HT-KYN y un valor mínimo de 0.870 que corresponde a la aMT/5-HIA.

En la segunda columna aparecen reflejados los valores del “coeficiente de correlación”, “p” que alcanza significación estadística en todos los casos.

En la tercera columna aparecen reflejados los valores correspondientes al “coeficiente de determinación”, “R” que oscila entre 0.97 para las variables 5HT-KYN y 5-HIA-KYN y un valor mínimo de 0.70 para las variables aMT-5-HIA.

En la cuarta columna aparecen los valores de “p”, que en todos los casos alcanza significación estadística

5.3.2.- Representación gráfica del estudio de correlación y regresión.

GRUPO CONTROL

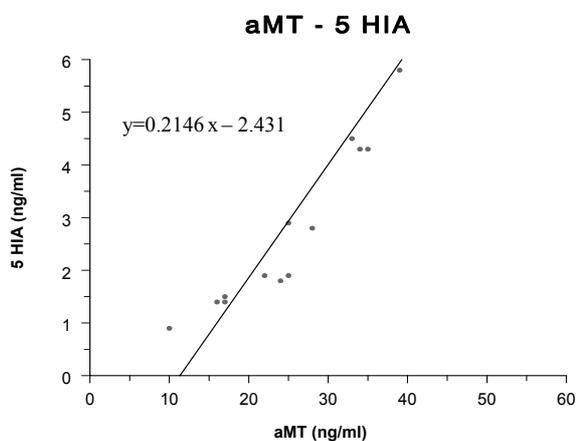


Fig.- 19. En esta representación gráfica aparecen reflejadas las relaciones entre las variables melatonina y 5 hidroxindolacético para el grupo control, destacando: los coeficientes de correlación y determinación fueron respectivamente de 0.974 y 0.95, con $p < 0.001$; la ecuación que representa la función es $y = 0.2146x - 2.431$, mostrando el diagrama de dispersión una cierta relación lineal y positiva.

GRUPO CONTROL

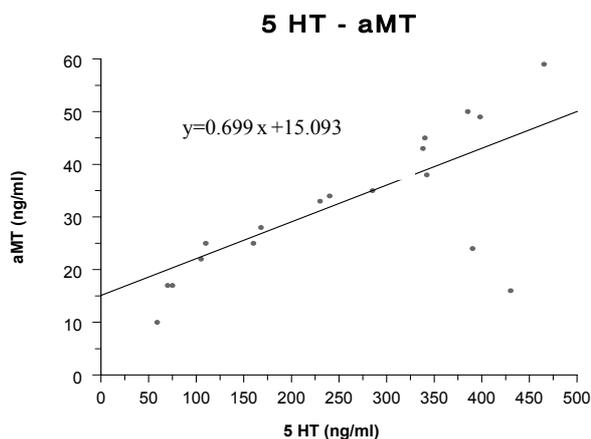


Fig.- 20. En esta representación gráfica aparecen reflejadas las relaciones entre las variables serotonina y melatonina del grupo control, destacando: los coeficientes de correlación y determinación fueron respectivamente de 0.668 y 0.45 con $p < 0.001$ y $p < 0.01$ respectivamente; la ecuación que representa la función es $y = 0.699x + 15.093$.

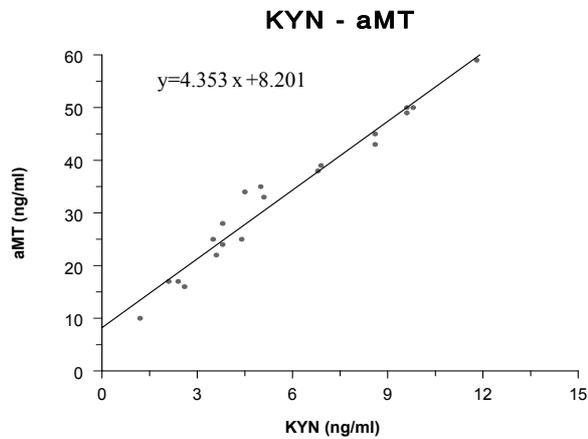
GRUPO CONTROL

Fig.-21. En esta representación gráfica aparecen reflejadas las relaciones entre las variables kynurenina y melatonina para el grupo control, destacando: los coeficientes de correlación y determinación fueron respectivamente de 0.981 y 0.96, con $p<0.001$; la ecuación que representa la función es $y = 4.353x + 8.201$, mostrando el diagrama de dispersión una cierta relación lineal y positiva.

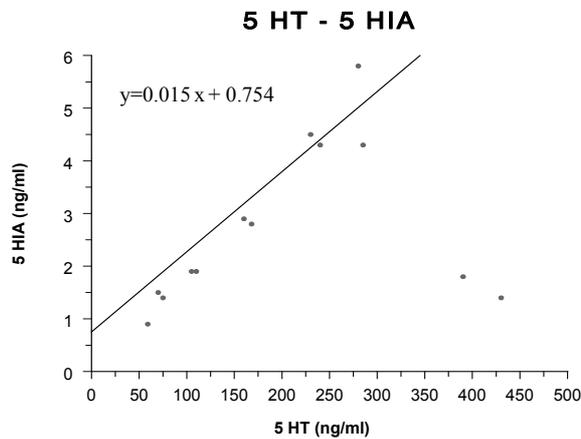
GRUPO CONTROL

Fig.- 22. En esta representación gráfica aparecen reflejadas las relaciones entre las variables serotonina y 5 hidroxindolacético del grupo control, destacando: los coeficientes de correlación y determinación fueron respectivamente de 0.659 y 0.43, con $p<0.001$ y $p<0.01$ respectivamente; la ecuación que representa la función es $y = 0.015x + 0.754$.

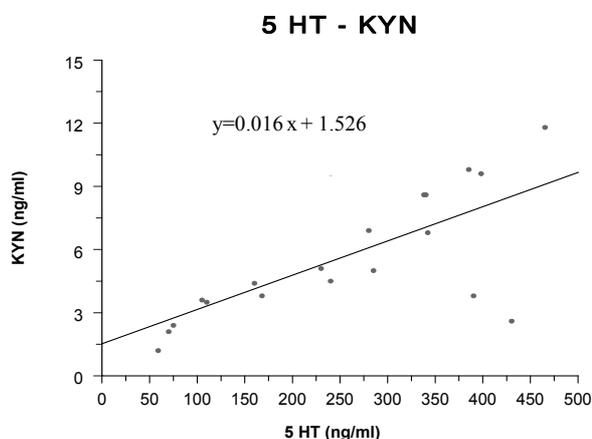
GRUPO CONTROL

Fig.- 23. En esta representación gráfica aparecen reflejadas las relaciones entre las variables serotonina y kynurenina del grupo control, destacando: los coeficientes de correlación y determinación fueron respectivamente de 0.690 y 0.48, con $p < 0.001$ y $p < 0.01$ respectivamente; la ecuación que representa la función es $y = 0.016x + 1.526$.

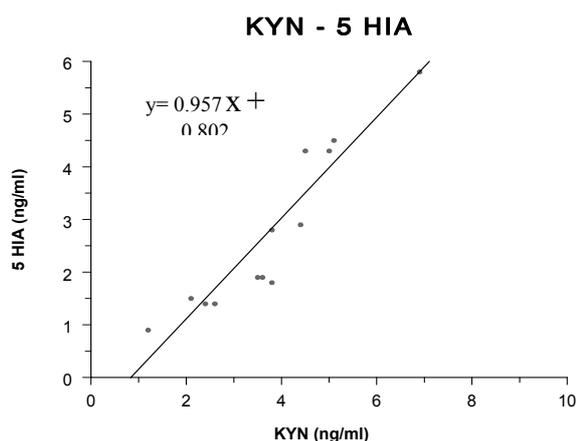
GRUPO CONTROL

Fig.- 24. En esta representación gráfica aparecen reflejadas las relaciones entre las variables kynurenina y 5 hidroxindolacético para el grupo control, destacando: los coeficientes de correlación y determinación fueron respectivamente de 0.980 y 0.96, con $p < 0.001$; la ecuación que representa la función es $y = 0.957x + 0.802$, mostrando el diagrama de dispersión una cierta relación lineal y positiva.

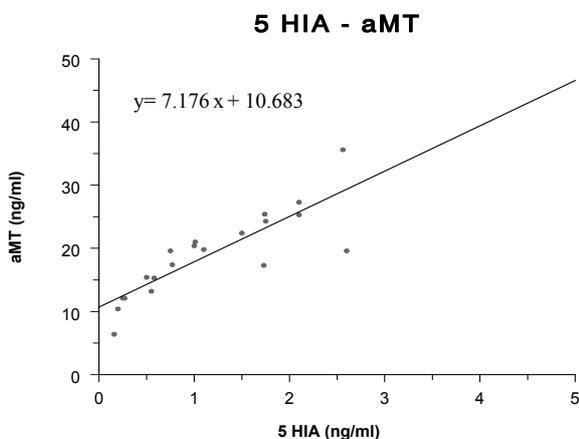
GRUPO CON RCPS

Fig.- 25. En esta representación gráfica aparecen reflejadas las relaciones entre las variables 5 hidroxí-indol-acético y melatonina para el grupo con retraso psicosocial del crecimiento, destacando: los coeficientes de correlación y determinación fueron respectivamente de 0.870 y 0.70, con $p < 0.001$; la ecuación que representa la función es $y = 7.176x + 10.683$, mostrando el diagrama de dispersión una cierta relación lineal y positiva.

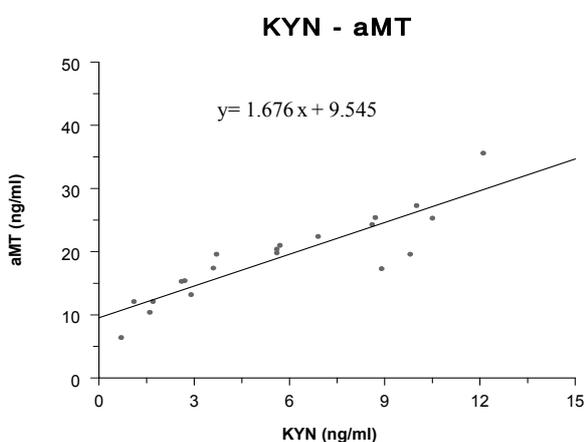


Fig.- 26. En esta representación gráfica aparecen reflejadas las relaciones entre las variables kynurenina y melatonina para el grupo con retraso psicosocial del crecimiento, destacando: los coeficientes de correlación y determinación fueron respectivamente de 0.926 y 0.86, con $p < 0.001$; la ecuación que representa la función es $y = 1.676x + 9.545$, mostrando el diagrama de dispersión una cierta relación lineal y positiva.

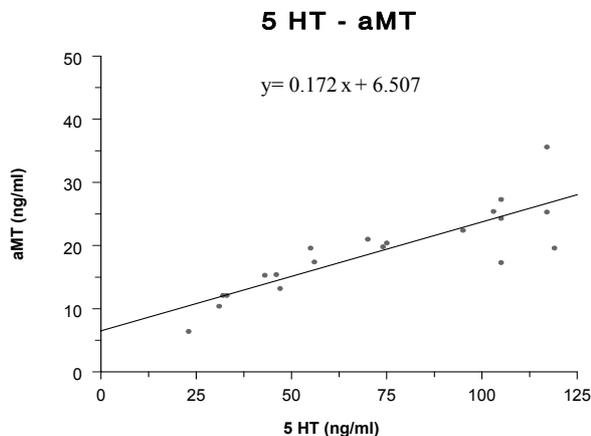
GRUPO RCPS

Fig.- 27. En esta representación gráfica aparecen reflejadas las relaciones entre las variables serotonina y melatonina para el grupo con retraso psicosocial del crecimiento, destacando: los coeficientes de correlación y determinación fueron respectivamente de 0.893 y 0.80, con $p < 0.001$; la ecuación que representa la función es $y = 0.172x + 6.507$, mostrando el diagrama de dispersión una cierta relación lineal y positiva.

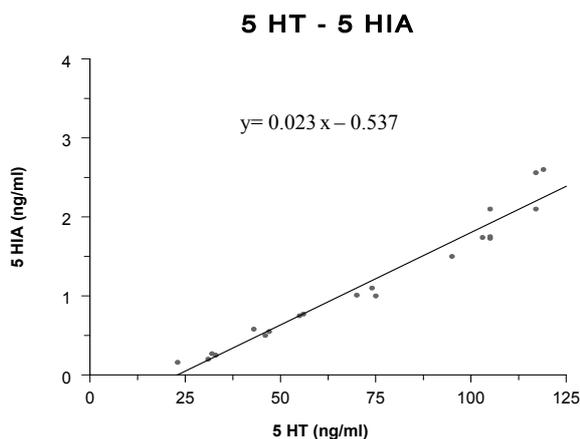
GRUP CON RCPS

Fig.- 28. En esta representación gráfica aparecen reflejadas las relaciones entre las variables serotonina y 5 hidroxí-indol-acético del grupo con retraso psicosocial del crecimiento, destacando: los coeficientes de correlación y determinación fueron respectivamente de 0.978 y 0.96, con $p < 0.001$; la ecuación que representa la función es $y = 0.023x - 0.537$, mostrando el diagrama de dispersión una cierta relación lineal y positiva.

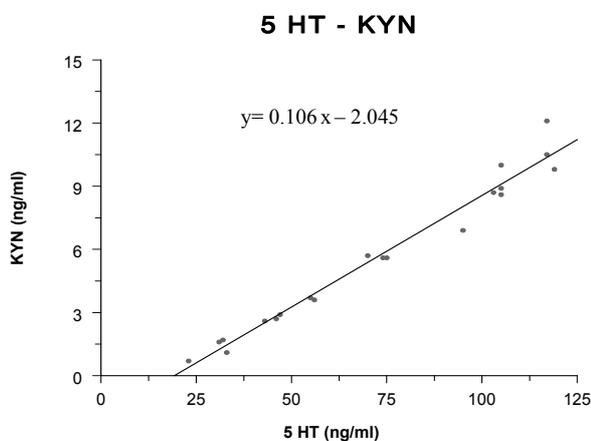
GRUPO CON RCPS

Fig.- 29. En esta representación gráfica aparecen reflejadas las relaciones entre las variables serotonina y kynurenina del grupo con retraso psicosocial del crecimiento, destacando: los coeficientes de correlación y determinación fueron respectivamente de 0.986 y 0.97, con $p < 0.001$; la ecuación que representa la función es $y = -0.106x - 2.045$.

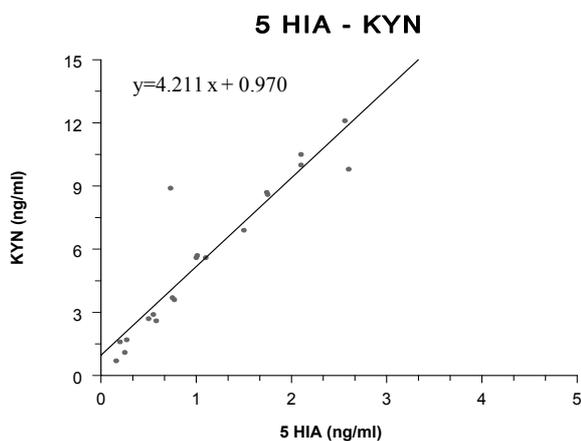
GRUPO RCPS

Fig.- 30 En esta representación gráfica aparecen reflejadas las relaciones entre las variables 5 hidroxindolacético y kynurenina del grupo con retraso psicosocial del crecimiento, destacando: los coeficientes de correlación y determinación fueron respectivamente de 0.983 y 0.97, con $p < 0.001$; la ecuación que representa la función es $y = 4.211x + 0.970$.

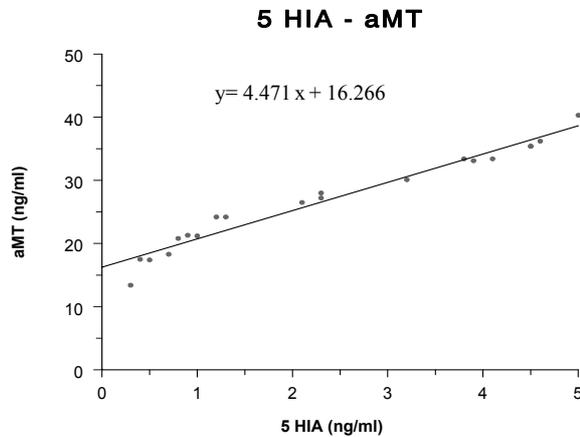
GRUPO CON SCA

Fig.- 31. En esta representación gráfica aparecen reflejadas las relaciones entre las variables 5 hidrox-indol-acético y melatonina para el grupo con síndrome de carencia afectiva, destacando: los coeficientes de correlación y determinación fueron respectivamente de 0.980 y 0.96, con $p < 0.001$; la ecuación que representa la función es $y = 4.471x + 16.266$, mostrando el diagrama de dispersión una cierta relación lineal y positiva.

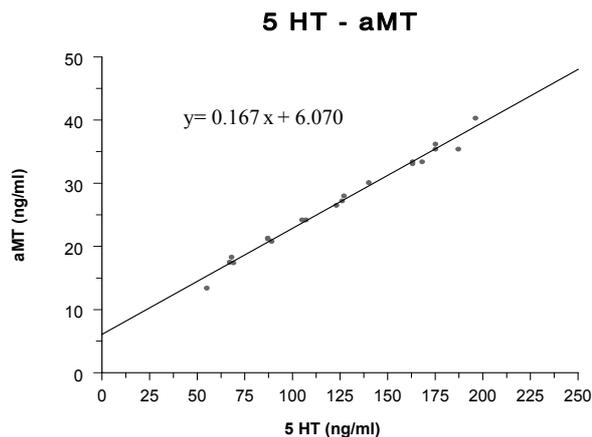
GRUPO CON SCA

Fig.- 32. En esta representación gráfica aparecen reflejadas las relaciones entre las variables serotonina y melatonina del grupo con síndrome de carencia afectiva, destacando: los coeficientes de correlación y determinación fueron respectivamente de 0.994 y 0.99, con $p < 0.001$; la ecuación que representa la función es $y = 0.167x + 6.070$, mostrando el diagrama de dispersión una cierta relación lineal y positiva.

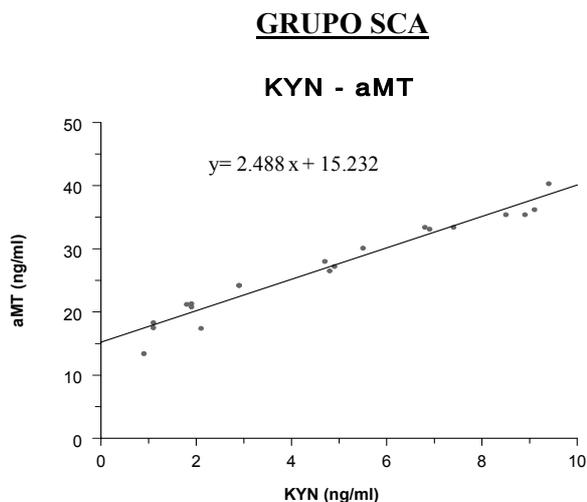


Fig.- 33. En esta representación gráfica aparecen reflejadas las relaciones entre las variables kynurenina y melatonina para el grupo con síndrome de carencia afectiva , destacando: los coeficientes de correlación y determinación fueron respectivamente de 0.978 y 0.96, con $p < 0.001$; la ecuación que representa la función es $y = 2.488x + 15.232$, mostrando el diagrama de dispersión una cierta relación lineal y positiva.

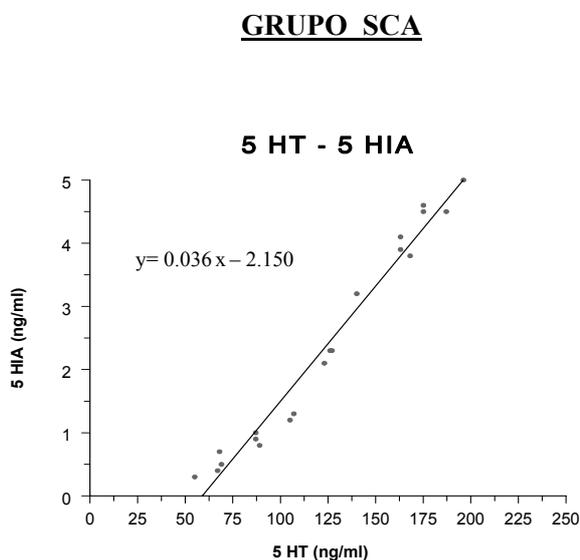


Fig.- 34. En esta representación gráfica aparecen reflejadas las relaciones entre las variables serotonina y kynurenina del grupo con síndrome de carencia afectiva, destacando: los coeficientes de correlación y determinación fueron respectivamente de 0.986 y 0.97, con $p < 0.001$; la ecuación que representa la función es $y = 0.036x - 2.150$, mostrando el diagrama de dispersión una cierta relación lineal y positiva.

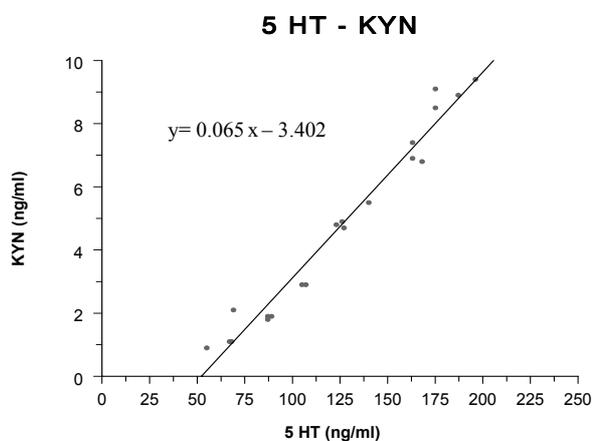
GRUPO CON SCA

Fig.- 35. En esta representación gráfica aparecen reflejadas las relaciones entre las variables serotonina y kynurenina del grupo consíndrome de carencia afectiva, destacando: los coeficientes de correlación y determinación fueron respectivamente de 0.978 y 0.96, con $p < 0.001$; la ecuación que representa la función es $y = 0.065x - 3.402$, mostrando el diagrama de dispersión una cierta relación lineal y positiva.

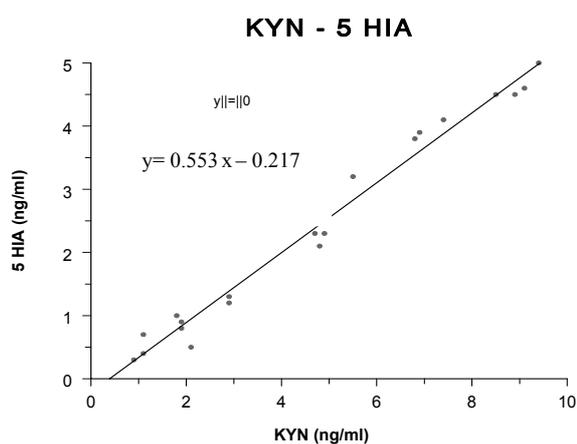
GRUPO SCA

Fig.- 36. En esta representación gráfica aparecen reflejadas las relaciones entre las variables kynurenina y 5 hidroxindol-acético para el grupo con síndrome de carencia afectiva, destacando: los coeficientes de correlación y determinación fueron respectivamente de 0.991 y 0.98, con $p < 0.001$; la ecuación que representa la función es $y = 0.553x - 0.217$.

5.4.- Contraste entre coeficientes de correlación.

Siguiendo el procedimiento metodológico descrito anteriormente, en el presente apartado desarrollamos una técnica estadística conocida como “Transformación (Z) de Fisher”, con el objeto de conocer como varían los coeficientes de correlación en determinados pares de variables.

En las (Tablas VLVI, VLVII y XLVIII) recogemos los datos fundamentales de este análisis, al comparar los resultados obtenidos para la variable aMT. Donde queremos destacar por su interés los resultados que se destacan en fondo gris; (aMT-5HIA: $Sdz = 0.342$; $z = 2.491$ $p < 0.05$; grupo control-grupo con retraso psicosocial del crecimiento), (aMT-5HIA: $Sdz = 0.342$; $z = 1.973$, $p < 0.05$; grupo control-grupo retraso psicosocial del crecimiento), (aMT-5HT: $Sdz = 0.342$; $z = -3.459$; grupo control-grupo con síndrome de carencia afectiva); (aMT- β -endorfina. $Sdz = 0.342$; $z = 2.865$, $p < 0.05$; grupo con síndrome de carencia afectiva-grupo con retraso psicosocial del crecimiento), (aMT-5HIA: $Sdz = 0.342$; $z = 2.529$; $p < 0.05$; grupo con síndrome de carencia afectiva-grupo con retraso psicosocial del crecimiento), (aMT-5HT: $Sdz = 0.342$; $z = 4.523$; $p < 0.001$; grupo con síndrome de carencia afectiva-grupo con retraso psicosocial del crecimiento). Por otra parte, en las (Tablas IL, L,LI) se recogen los datos correspondientes a la variable 5HT, en los cuales los datos de mayor interés son: (5HT- β -endorfina: $Sdz = 0.342$; $z = -3.318$ $p < 0.001$; grupo control-grupo con retraso psicosocial del crecimiento), (5HT-KYN: $Sdz = 0.342$; $z = -4.663$ $p < 0.001$; grupo control-grupo con retraso psicosocial del crecimiento), (5HT-5HIA: $Sdz = 0.342$; $z = -4.400$ $p < 0.001$; grupo control-grupo con retraso psicosocial del crecimiento), (5HT- β -endorfina: $Sdz = 0.342$; $z = -5.368$; $p < 0.001$; Grupo control-Grupo con síndrome de carencia afectiva), (5HT-KYN: $Sdz = 0.342$; $z = -4.663$; $p < 0.001$; grupo control-grupo con síndrome de carencia afectiva), (5HT-5HIA: $Sdz = 0.342$; $z = -4.824$; $p < 0.001$; grupo control-grupo con síndrome de carencia afectiva).

Finalmente, en las (Figuras 37-54) representamos la nube de puntos, recta y ecuación de regresión de las figuras más interesantes.

Tabla XLVI. 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 XLVII. 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 XLVIII. Transformación “z” de Fixher para los coeficientes de correlación de la variable aMT para los grupos con síndrome de carencia afectiva y grupo con retraso psicosocial del crecimiento.

Variables	Za	Zb	Sdz	z	p
aMT/OH-KYN	2.185	1.354	0.342	2.429	P < 0.05
aMT/AK	1.783	0.984	0.342	2.336	P < 0.05
aMT/AX	0.725	1.274	0.342	-1.576	N.S
aMT/AA	2.092	1.557	0.342	1.564	N.S.
aMT/AHV	1.946	1.557	0.342	1.137	N.S.
aMT/AVM	1.238	1.623	0.342	-1.125	N.S.
aMT/Metanefrina	2.298	0.640	0.342	4.847	P < 0.001
aMT/Normetanefrina	1.298	1.354	0.342	1.397	N.S
aMT/Metoxitriptamina	2.647	1.472	0.342	3.435	P < 0.001
aMT/NA	2.092	1.658	0.342	1.269	N.S.
aMT/DOPA	2.443	1.499	0.342	2.760	P < 0.01
aMT/Adrenalina	1.783	1.528	0.342	0.745	N.S.
aMT/β-endorfinas	2.994	2.014	0.342	2.865	P < 0.05
aMT/KYN	2.185	1.623	0.342	1.643	N.S
aMT/5HIA	2.198	1.333	0.342	2.529	P < 0.05
aMT/5HT	2.994	1.447	0.342	4.523	p < 0.001

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

Variables	Za	Zb	Sdz	z	p
5HT/OH-KYN	2.298	2.443	0.342	-0.423	N.S.
5HT/AK	1.738	1.354	0.342	1.122	N.S.
5HT/AX	0.775	1.589	0.342	-2.380	p < 0.05
5HT/AA	2.185	2.443	0.342	-0.754	N.S.
5HT/AHV	2.185	2.185	0.342	0	N.S.
5HT/AVM	1.256	1.697	0.342	-1.289	N.S.
5HT/Metanefrina	2.443	0.563	0.342	5.497	p < 0.001
5HT/Normetanefrina	2.443	2.092	0.342	1.026	N.S.
5HT/Metoxitriptamina	2.647	2.647	0.342	0	N.S.
5HT/NA	2.092	2.298	0.342	-0.602	N.S.
5HT/DOPA	2.647	2.298	0.342	1.020	N.S.
5HT/Adrenalina	1.832	2.185	0.342	-1.032	N.S.
5HT/β-endorfinas	2.647	1.946	0.342	2.049	p < 0.05
5HT/KYN	2.443	2.443	0.342	0	N.S.
5HT/5HIA	2.443	2.298	0.342	0.423	N.S.
5HT/aMT	2.994	1.447	0.342	4.523	p < 0.001

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

Variables	Za	Zb	Sdz	z	p
KYN/OH-KYN	2.647	2.298	0.342	1.020	N.S.
KYN/AK	2.994	1.256	0.342	5.081	p < 0.001
KYN/AX	2.092	1.557	0.342	1.564	N.S.
KYN/AA	2.443	2.443	0.342	0	N.S.
KYN/AHV	1.886	2.647	0.342	-2.225	p < 0.05
KYN/AVM	1.697	2.092	0.342	-1.154	N.S.
KYN/Metanefrina	2.298	0.570	0.342	5.052	p < 0.001
KYN/Normetanefrina	2.185	2.443	0.342	-0.754	N.S.
KYN/Metoxitriptamina	1.313	2.647	0.342	-3.900	p < 0.001
KYN/NA	2.443	2.298	0.342	0.423	N.S.
KYN/DOPA	2.443	2.443	0.342	0	N.S.
KYN/Adrenalina	2.443	2.647	0.342	-0.596	N.S.
KYN/β-endorfinas	2.185	2.014	0.342	0.5	N.S.
KYN/5HT	0.840	2.443	0.342	-4.687	p < 0.001
KYN/5HIA	2.298	2.443	0.342	-0.423	N.S.
KYN/aMT	2.298	1.623	0.342	1.973	N.S.

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

Variables	Za	Zb	Sdz	z	p
KYN/OH-KYN	2.647	2.298	0.342	1.020	N.S.
KYN/AK	2.994	1.623	0.342	4.008	p < 0.001
KYN/AX	2.092	0.750	0.342	3.923	P < 0.001
KYN/AA	2.443	2.298	0.342	0.423	N.S.
KYN/AHV	1.886	2.647	0.342	-2.225	p < 0.05
KYN/AVM	1.697	1.274	0.342	1.236	N.S.
KYN/Metanefrina	2.298	2.443	0.342	-0.423	N.S.
KYN/Normetanefrina	2.185	2.185	0.342	0	N.S.
KYN/Metoxitriptamina	1.313	2.647	0.342	-3.900	p < 0.001
KYN/NA	2.443	1.886	0.342	1.628	N.S.
KYN/DOPA	2.443	2.647	0.342	-3.520	p < 0.001
KYN/Adrenalina	2.443	1.886	0.342	1.628	N.S.
KYN/β-endorfinas	2.185	2.298	0.342	-0.330	N.S.
KYN/5HT	0.848	2.443	0.342	-4.683	p < 0.001
KYN/5HIA	2.298	2.647	0.342	-1.020	N.S.
KYN/aMT	2.298	2.185	0.342	0.330	N.S.

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

Variables	Za	Zb	Sdz	z	p
KYN/OH-KYN	2.298	2.298	0.342	0	N.S.
KYN/AK	1.256	1.623	0.342	-1.073	N.S.
KYN/AX	1.557	0.750	0.342	2.359	p < 0.05
KYN/AA	2.443	2.298	0.342	0.423	N.S.
KYN/AHV	2.647	2.647	0.342	0	N.S.
KYN/AVM	2.092	1.274	0.342	2.396	p < 0.05
KYN/Metanefrina	0.570	2.443	0.342	-5.476	p < 0.001
KYN/Normetanefrina	2.443	2.185	0.342	0.754	N.S.
KYN/Metoxitriptamina	2.647	2.647	0.342	0	N.S.
KYN/NA	2.298	1.886	0.342	1.204	N.S.
KYN/DOPA	2.443	2.647	0.342	-0.596	N.S.
KYN/Adrenalina	2.647	1.886	0.342	2.225	p < 0.05
KYN/β-endorfinas	2.014	2.298	0.342	-0.830	N.S.
KYN/5HT	2.443	2.443	0.342	0	N.S.
KYN/5HIA	2.443	2.647	0.342	-0.596	N.S.
KYN/aMT	1.623	2.185	0.342	-1.643	N.S.

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

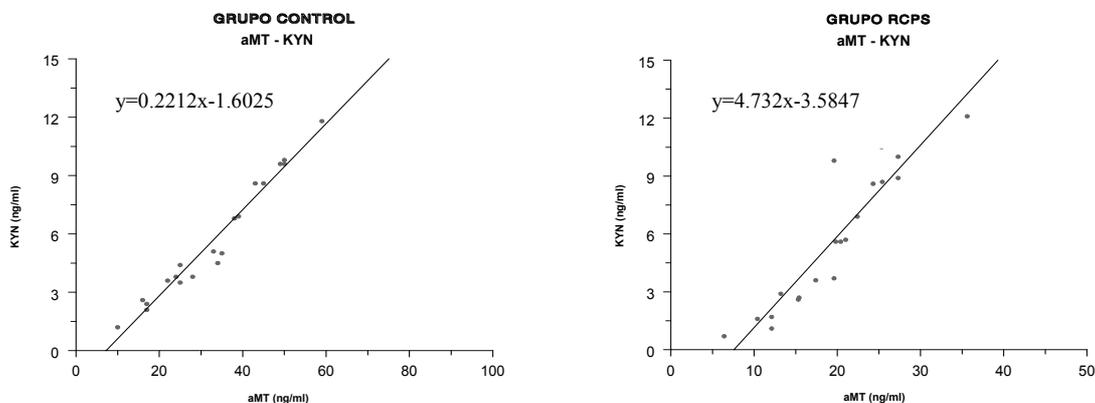
Variables	Za	Zb	Sdz	z	p
5HIA/OH-KYN	2.994	2.443	0.342	1.611	N.S.
5HIA/AK	2.298	1.447	0.342	4.523	p < 0.001
5HIA/AX	1.946	1.697	0.342	0.728	N.S.
5HIA/AA	2.647	2.092	0.342	1.622	N.S.
5HIA/AHV	2.443	2.443	0.342	0	N.S.
5HIA/AVM	1.886	1.886	0.342	0	N.S.
5HIA/Metanefrina	2.994	0.563	0.342	7.108	p < 0.001
5HIA/Normetanefrina	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 LVI. 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.

Variables	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.

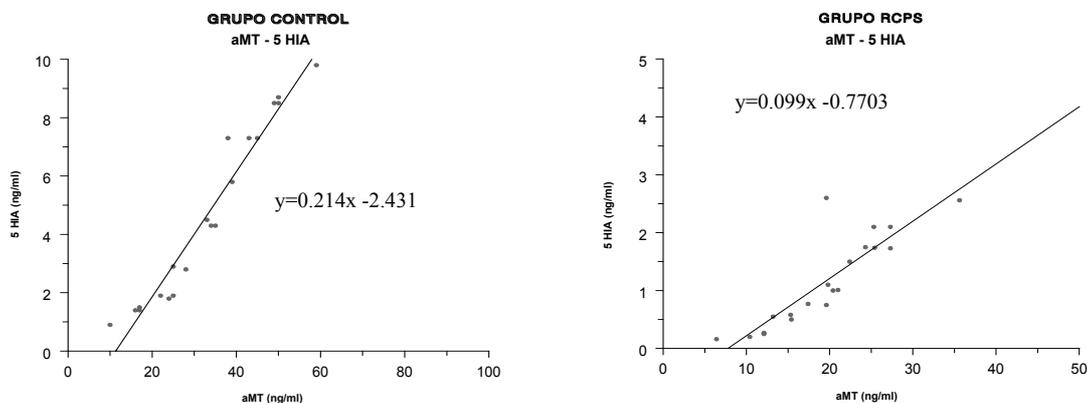
Tabla LVII. Transformación “z” de Fisher para los coeficientes de correlación de la variable 5-HIA para los grupos con síndrome de carencia afectiva y grupo con retraso psicosocial del crecimiento.

Variables	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 RCPS**Variable aMT**

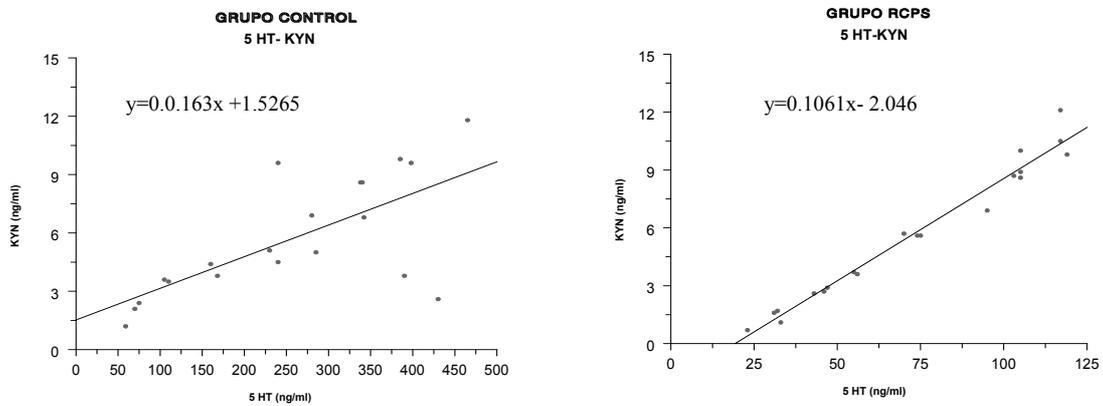
$$\begin{aligned} Z_a &= 2.185 \\ Z_b &= 1.623 \\ S_{dz} &= 0.342 \\ Z &= 1.973 ; p < 0.05 \end{aligned}$$

Fig.- 37. En esta figura se realiza 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.



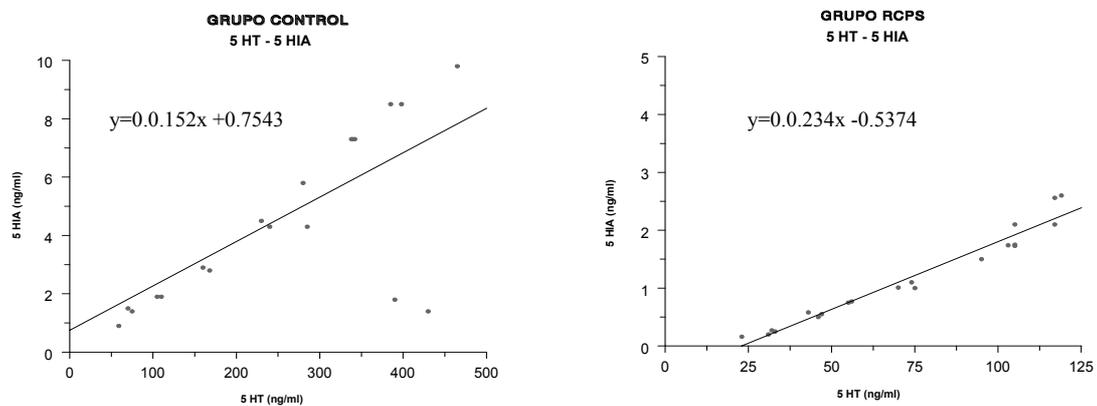
$$\begin{aligned} Z_a &= 2.185 \\ Z_b &= 1.333 \\ S_{dz} &= 0.342 \\ Z &= 2.491 ; p < 0.05 \end{aligned}$$

Fig.- 38. En esta figura se realiza el estudio conjunto de los coeficientes de correlación de los pares de variables aMT-5 HIA para el grupo control (Z_a) y para el grupo con retraso de crecimiento psicosocial (Z_b). La transformación Z de Fisher demuestra la existencia de diferencias significativas.

GRUPO CONTROL – GRUPO RCPS**Variable 5 HT**

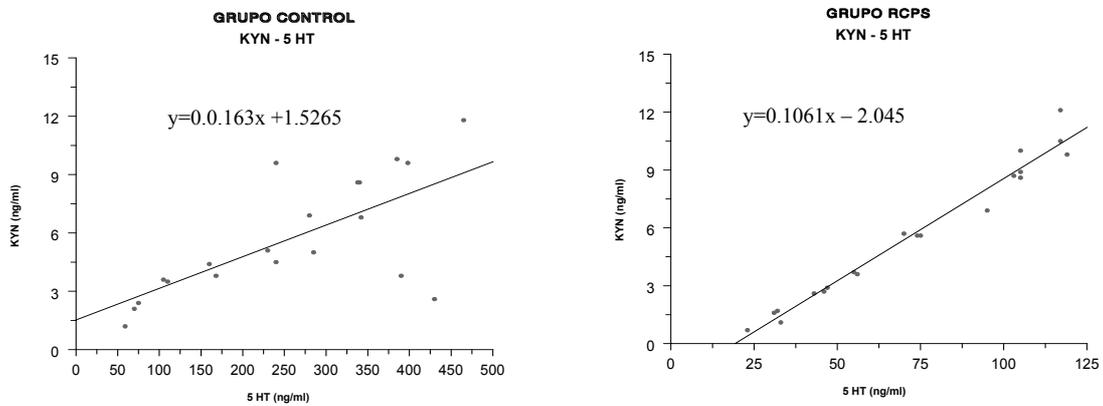
$$\begin{aligned} Z_a &= 0.848 \\ Z_b &= 2.443 \\ S_{dz} &= 0.342 \\ Z &= -4.663 ; p < 0.001 \end{aligned}$$

Fig.- 39. 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 (Z_a) y para el grupo con retraso de crecimiento psicosocial (Z_b). La transformación Z de Fisher demuestra que hay diferencias significativas.



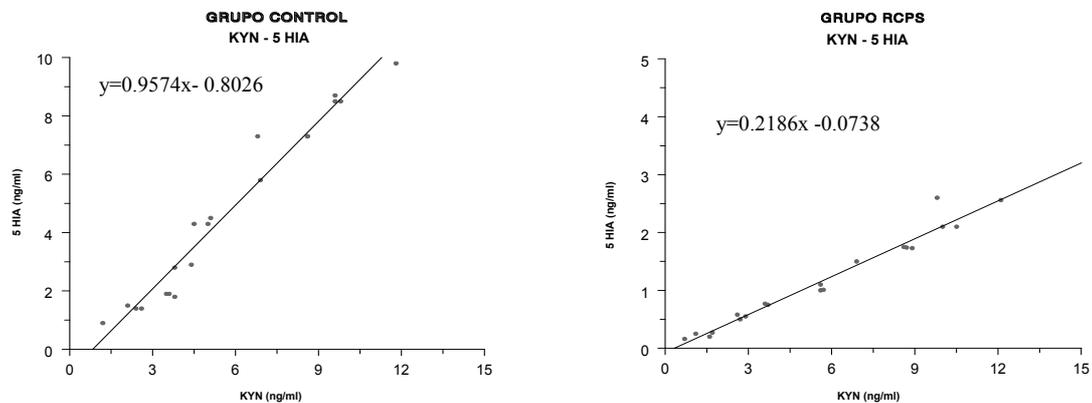
$$\begin{aligned} Z_a &= 0.793 \\ Z_b &= 2.298 \\ S_{dz} &= 0.342 \\ Z &= -4.400 ; p < 0.001 \end{aligned}$$

Fig.- 40. 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 (Z_a) y para el grupo con retraso de crecimiento psicosocial (Z_b). La transformación Z de Fisher demuestra la existencia de diferencias significativas.

GRUPO CONTROL – GRUPO RCPS**Variable KYN**

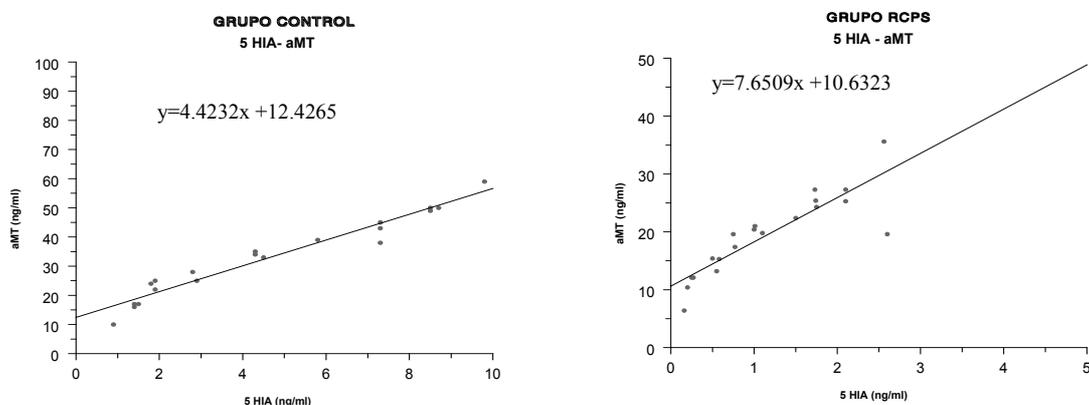
$$\begin{aligned} Z_a &= 0.840 \\ Z_b &= 2.443 \\ S_{dz} &= 0.342 \\ Z &= -4.687 ; p < 0.001 \end{aligned}$$

Fig.- 41. En esta figura se realiza el estudio conjunto de los coeficientes de correlación de los pares de variables KYN-5 HIA 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.



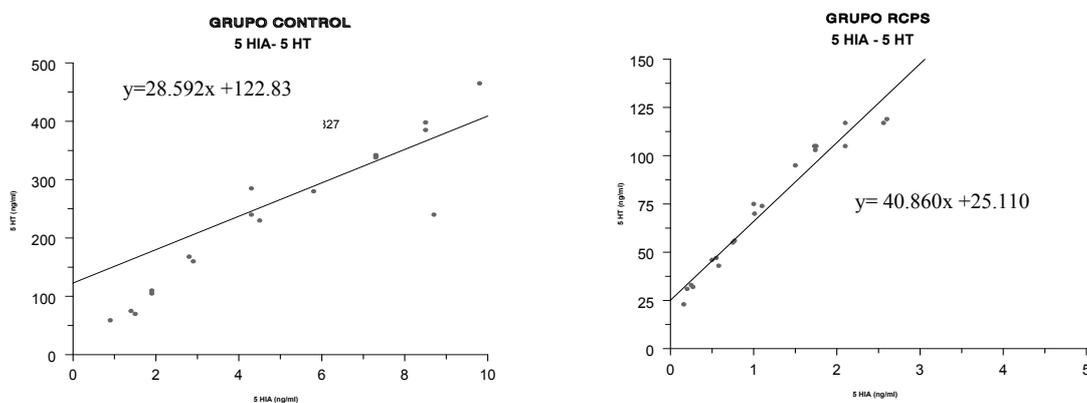
$$\begin{aligned} Z_a &= 0.829 \\ Z_b &= 2.443 \\ S_{dz} &= 0.342 \\ Z &= -4.719 ; p < 0.001 \end{aligned}$$

Fig.- 42. En esta figura se realiza el estudio conjunto de los coeficientes de correlación de los pares de variables KYN-5 HIA para el grupo control (Z_a) y para el grupo con retraso de crecimiento psicosocial (Z_b). La transformación Z de Fisher demuestra la existencia de diferencias significativas.

GRUPO CONTROL – GRUPO RCPS**Variable 5-HIAA**

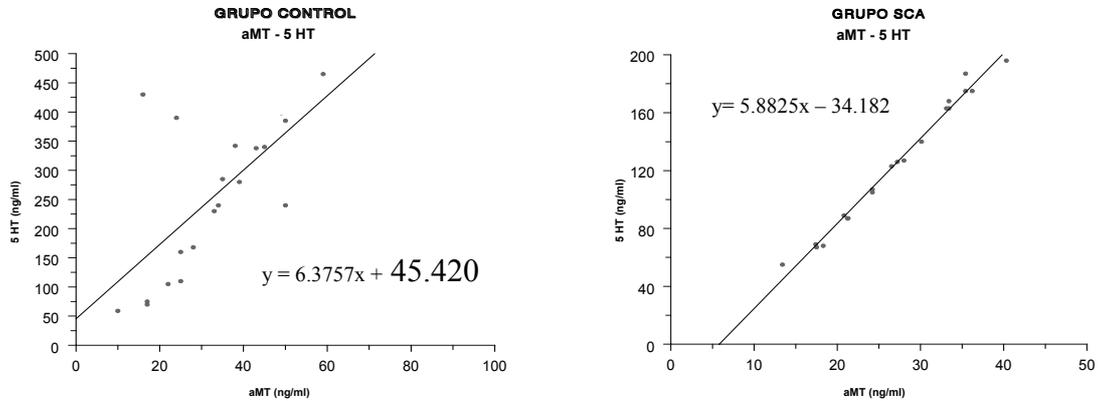
$$\begin{aligned} Z_a &= 2.185 \\ Z_b &= 1.333 \\ Sdz &= 0.342 \\ Z &= 2.491 ; p < 0.05 \end{aligned}$$

Fig.- 43. 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 (Z_a) y para el grupo con retraso de crecimiento psicosocial (Z_b). La transformación Z de Fisher demuestra que hay diferencias significativas.



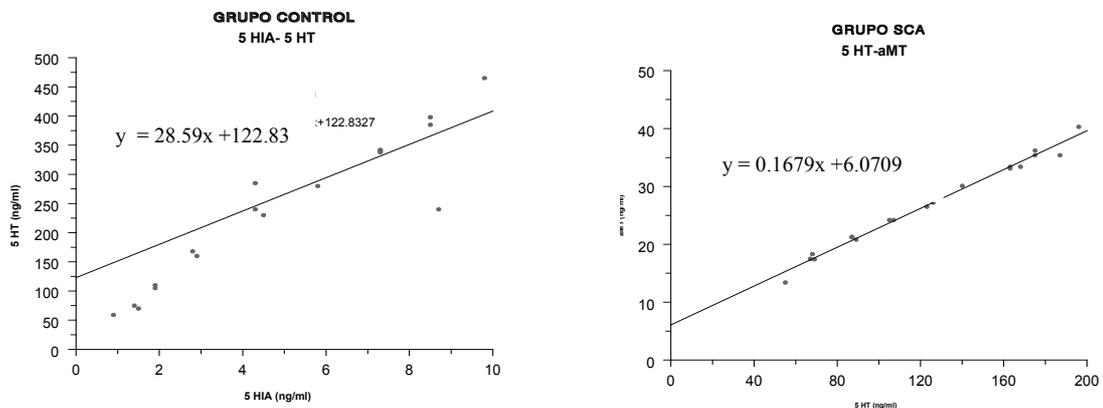
$$\begin{aligned} Z_a &= 0.793 \\ Z_b &= 1.333 \\ Sdz &= 0.342 \\ Z &= 2.491 ; p < 0.01 \end{aligned}$$

Fig.- 44. 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 (Z_a) y para el grupo con retraso de crecimiento psicosocial (Z_b). La transformación Z de Fisher demuestra la existencia de diferencias significativas.

GRUPO CONTROL – GRUPO SCA**Variable aMT**

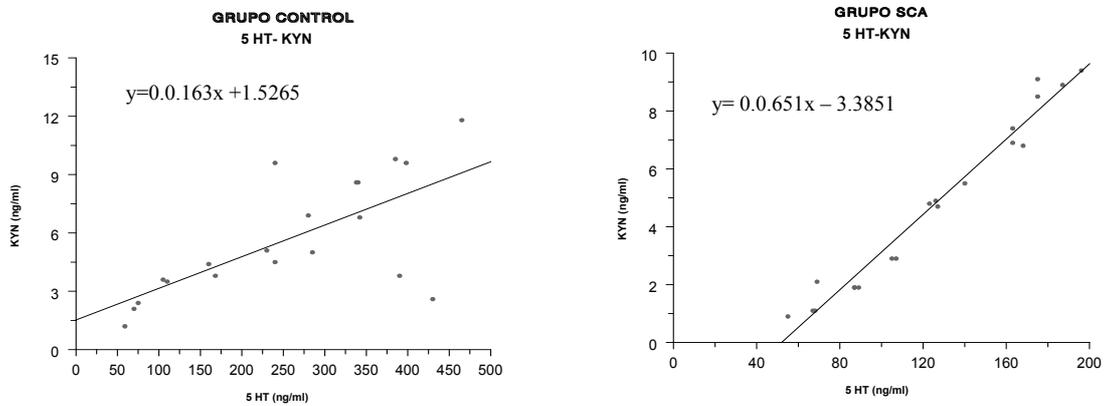
$$\begin{aligned} Z_a &= 1.020 \\ Z_b &= 2.198 \\ S_{dz} &= 0.342 \\ Z &= -5.771 ; p < 0.001 \end{aligned}$$

Fig.- 45. En esta figura se realiza el estudio conjunto de los coeficientes de correlación de los pares de variables aMT-5 ht para el grupo control (Z_a) y para el grupo con síndrome de carencia afectiva (Z_b). La transformación Z de Fisher demuestra que hay diferencias significativas.

Variable 5 HT

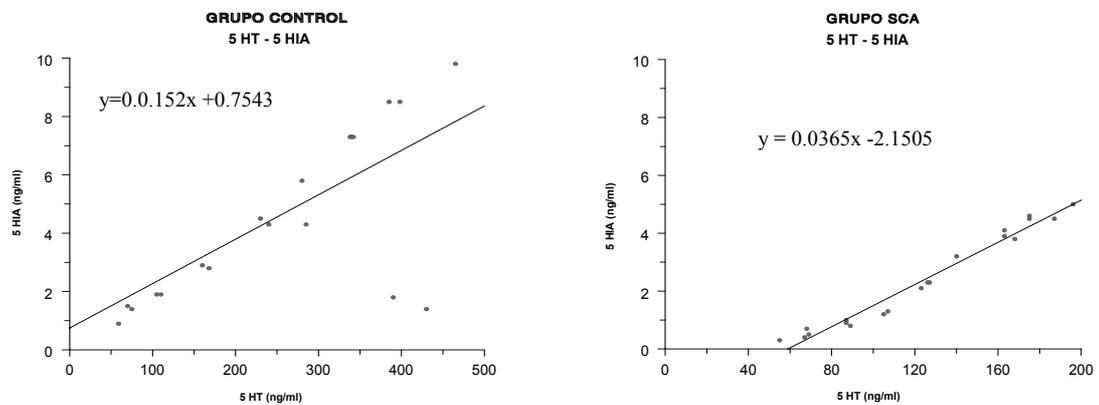
$$\begin{aligned} Z_a &= 0.811 \\ Z_b &= 2.994 \\ S_{dz} &= 0.342 \\ Z &= -6.383 ; p < 0.001 \end{aligned}$$

Fig.- 46. En esta figura se realiza el estudio conjunto de los coeficientes de correlación de los pares de variables 5 HT-aMT para el grupo control (Z_a) y para el grupo con síndrome de carencia afectiva (Z_b). La transformación Z de Fisher demuestra que hay diferencias significativas.

GRUPO CONTROL – GRUPO SCA**Variable 5 HT**

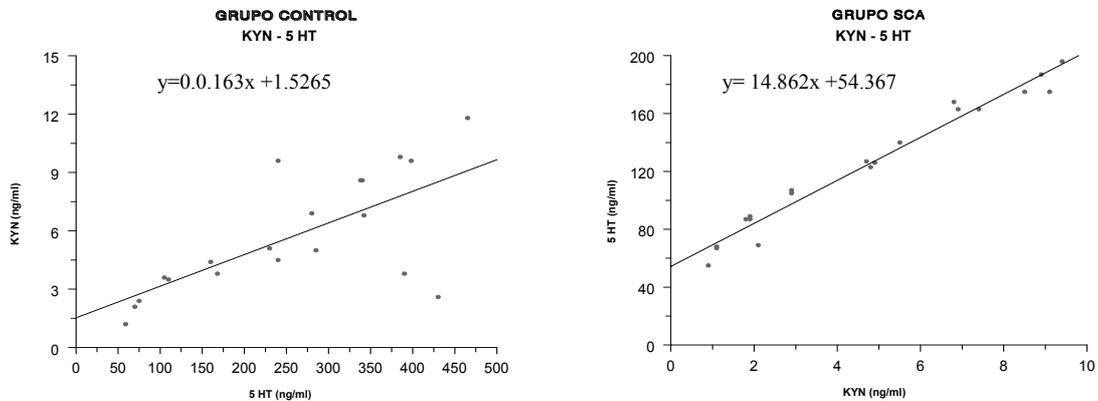
$$\begin{aligned} Z_a &= 0.848 \\ Z_b &= 2.443 \\ Sdz &= 0.342 \\ Z &= -4.663 ; p < 0.001 \end{aligned}$$

Fig.- 47. 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 (Z_a) y para el grupo con síndrome de carencia afectiva (Z_b). La transformación Z de Fisher demuestra que hay diferencias significativas.



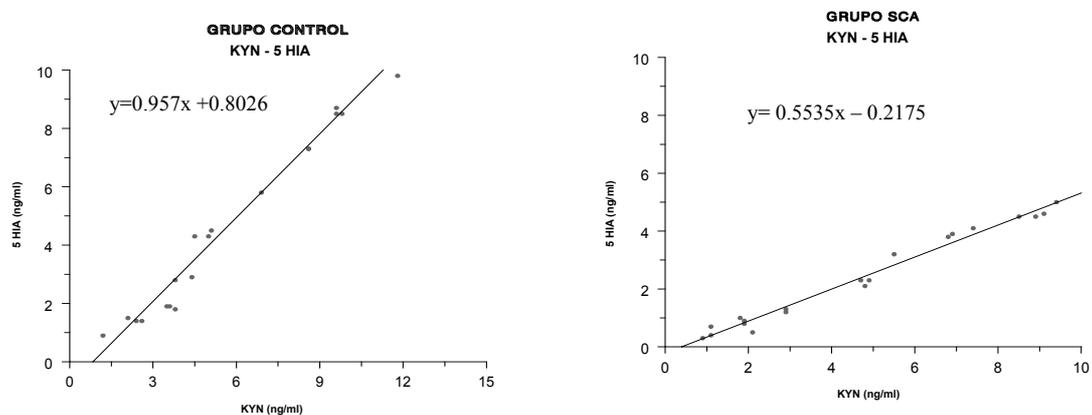
$$\begin{aligned} Z_a &= 0.793 \\ Z_b &= 2.443 \\ Sdz &= 0.342 \\ Z &= -4.824 ; p < 0.001 \end{aligned}$$

Fig.- 48. 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 (Z_a) y para el grupo con retraso de crecimiento psicossocial (Z_b). La transformación Z de Fisher demuestra la existencia de diferencias significativas.

GRUPO CONTROL – GRUPO SCA**Variable KYN**

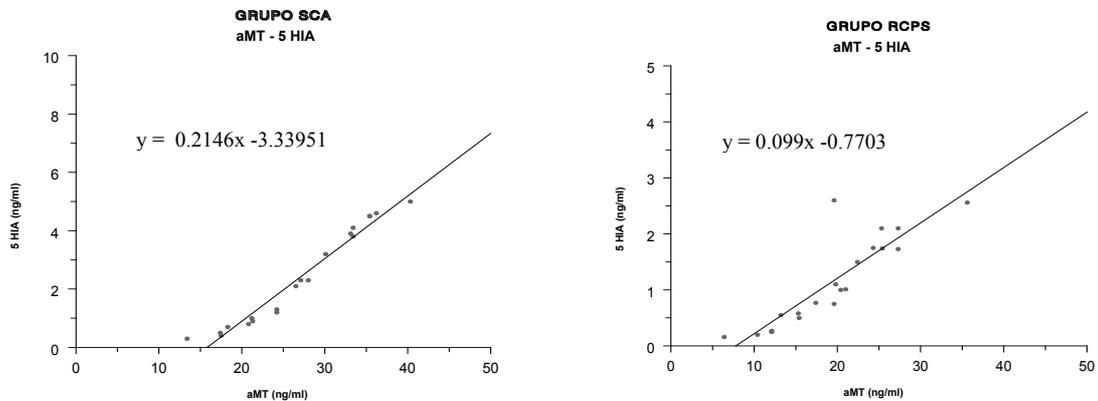
$$\begin{aligned} Z_a &= 0.840 \\ Z_b &= 2.443 \\ S_{dz} &= 0.342 \\ Z &= -4.687 ; p < 0.001 \end{aligned}$$

Fig.- 49. En esta figura se realiza el estudio conjunto de los coeficientes de correlación de los pares de variables KYN-5 HT para el grupo control (Z_a) y para el grupo con retraso de crecimiento psicossocial (Z_b). La transformación Z de Fisher demuestra que hay diferencias significativas.



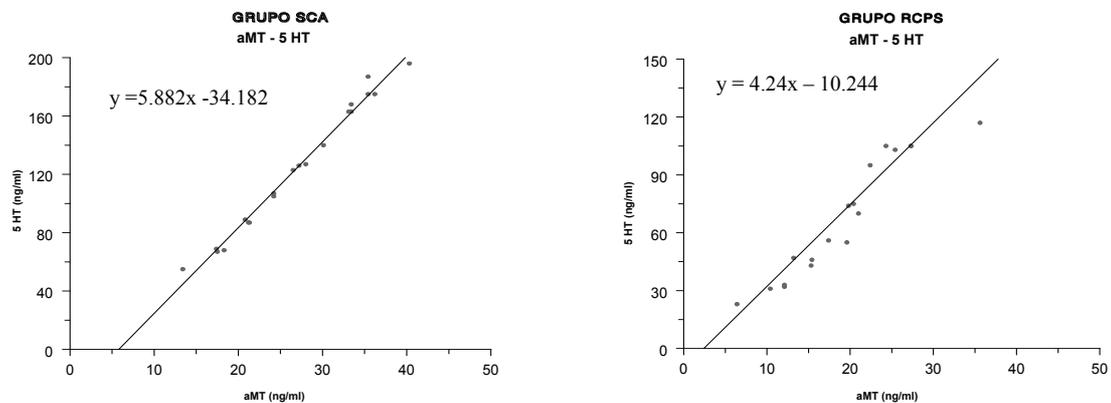
$$\begin{aligned} Z_a &= 0.829 \\ Z_b &= 2.647 \\ S_{dz} &= 0.342 \\ Z &= -5.315; p < 0.001 \end{aligned}$$

Fig.- 50. En esta figura se realiza el estudio conjunto de los coeficientes de correlación de los pares de variables KYN-5 HIA para el grupo control (Z_a) y para el grupo con retraso de crecimiento psicossocial (Z_b). La transformación Z de Fisher demuestra la existencia de diferencias significativas.

GRUPO SCA – GRUPO RCPS**Variable aMT**

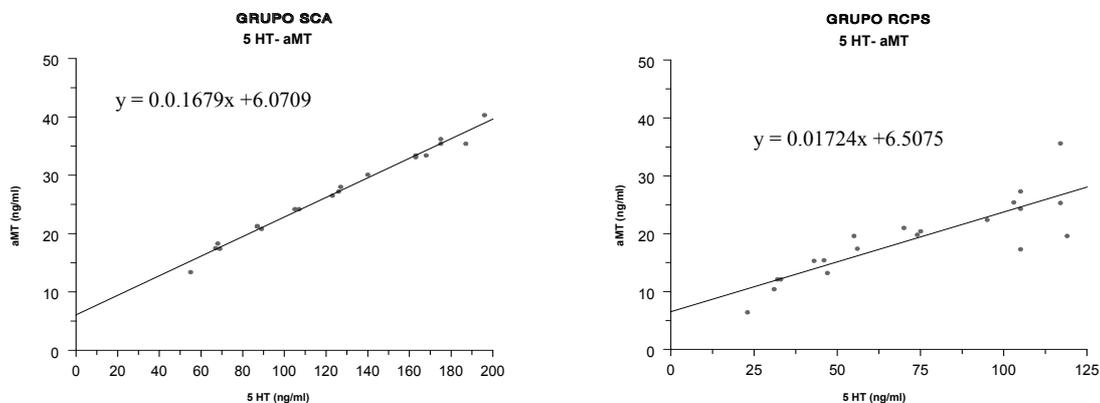
$$\begin{aligned} Z_a &= 2.198 \\ Z_b &= 1.333 \\ Sdz &= 0.342 \\ Z &= 2.529 ; p < 0.05 \end{aligned}$$

Fig.- 51. En esta figura se realiza el estudio conjunto de los coeficientes de correlación de los pares de variables aMT-5 HIA para el grupo con síndrome de carencia afectiva (Z_a) y para el grupo con retraso de crecimiento psicosocial (Z_b). La transformación Z de Fisher demuestra que hay diferencias significativas.



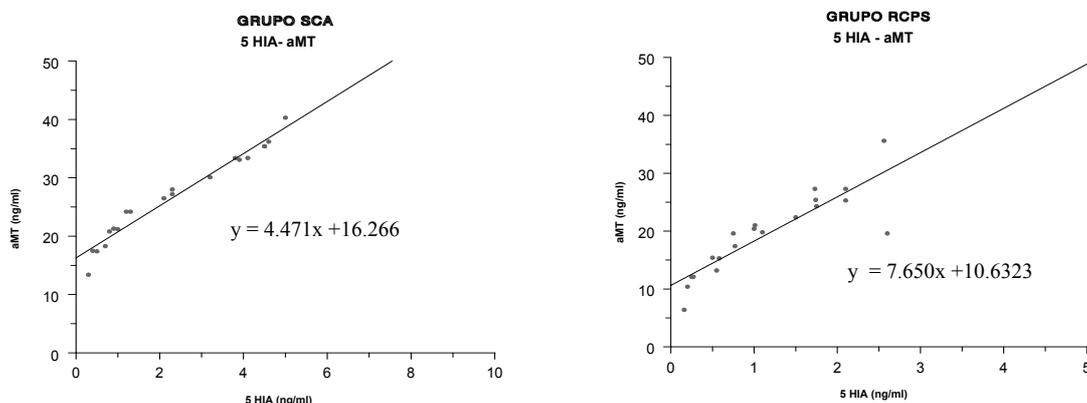
$$\begin{aligned} Z_a &= 2.198 \\ Z_b &= 1.447 \\ Sdz &= 0.342 \\ Z &= 2.195 ; p < 0.05 \end{aligned}$$

Fig.- 52. En esta figura se realiza el estudio conjunto de los coeficientes de correlación de los pares de variables aMT-5 HT para el grupo con síndrome de carencia afectiva (Z_a) y para el grupo con retraso de crecimiento psicosocial (Z_b). La transformación Z de Fisher demuestra la existencia de diferencias significativas.

GRUPO SCA – GRUPO RCPS**Variable 5 HT**

$$\begin{aligned} Z_a &= 2.994 \\ Z_b &= 1.447 \\ Sdz &= 0.342 \\ Z &= 4.523 ; p < 0.001 \end{aligned}$$

Fig.- 53. 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 (Z_a) y para el grupo con retraso de crecimiento psicosocial (Z_b). La transformación Z de Fisher demuestra que hay diferencias significativas.

Variable 5-HIA

$$\begin{aligned} Z_a &= 2.185 \\ Z_b &= 1.333 \\ Sdz &= 0.342 \\ Z &= 2.491 ; p < 0.05 \end{aligned}$$

Fig.- 54. 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 (Z_a) y para el grupo con retraso de crecimiento psicosocial (Z_b). La transformación Z de Fisher demuestra que hay diferencias significativas.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

En principio y dado que hemos presentado una introducción resumida y no son muy numerosos los trabajos con los que pueden ser discutidos algunos aspectos del proyecto que presentamos, vamos a desarrollar a continuación un capítulo que más correctamente debería llamarse discusión y comentarios.

En los últimos años se han producido importantes cambios en la dinámica de las relaciones interfamiliares y en relación al trabajo que nos ocupa, en las relaciones entre padres e hijos. Se da por hecho que a través de las relaciones familiares se crea un sistema que influencia y determina las relaciones entre el niño y los padres, condicionando el estilo de vida de ambos y ejerciendo efectos relevantes sobre la vida del adulto y la ecología psicosocial que les rodea. En definitiva, y en palabras de Rojas Marcos ¹³⁹ “no se puede negar el papel de los niños como actores sociales por derecho propio”

Según De Mause, ¹⁴⁰ “la historia de la infancia es una pesadilla de la que hemos empezado a despertar hace poco tiempo. Cuanto más se retrocede en el pasado más expuestos estaban los niños a la muerte violenta, al abandono, los golpes, el terror y los abusos sexuales, y más bajo era el nivel de la puericultura”.

Podemos considerar, siguiendo a De Mause, ¹⁴¹ y a modo indicativo, la existencia de seis períodos en la historia de la infancia, períodos que nos muestran seis formas distintas de abordar las relaciones entre padres e hijos. La elección de los períodos de De Mause no nos plantea la obligación de asumir los postulados planteados por el autor, pero a efectos de sistematizar la historia del problema fundamental que se trata en el presente proyecto, si que nos va a ser útil. En consecuencia, vamos a utilizarlos de forma didáctica y esquemática, como elementos de discusión.

En este marco conceptual, distinguimos por tanto, los siguientes periodos:

1. Infanticidio (Desde la antigüedad hasta el siglo III). El infanticidio en la antigüedad era un hecho cotidiano y aceptado, especialmente en las niñas y fundamentalmente centrado en aquellos niños que presentaban problemas de forma o tamaño, en aquellos niños que fueran diferentes a los parámetros marcados en las obras ginecológicas.¹⁴²

Como consecuencia de la utilización del infanticidio, especialmente en niñas, se generó un desequilibrio en la población con predominio del sexo masculino, que se mantuvo hasta la Edad Media.

El infanticidio se muestra a través de distintos hechos en la Biblia¹⁴³: sacrificio de Isaac; ¹⁴⁴ Moisés es salvado de la muerte por la hija del faraón que lo acoge y lo adopta (Exodo); matanza de los niños menores de 2 años (inocentes) ordenada por Herodes; ¹⁴⁵ Yaveh reprueba el sacrificio de los niños a los dioses (al dios Molek en el valle de Ben-Hinnón en Jerusalén); ¹⁴⁶ como la denuncia de esta situación, la defensa de los niños, supuso al profeta Jeremías ser azotado y encarcelado (Jeremías, 20).¹⁴³

La aparición del cristianismo supone un cambio fundamental en toda la historia de la infancia y en el reconocimiento de sus derechos y, por tanto, en la reducción del infanticidio; no obstante, la oposición al infanticidio por parte de la iglesia cristiana puede estar basada más en la preocupación por el alma de los padres que por la vida del niño.

En definitiva, se podría calificar para la infancia a esta etapa como una etapa terrorífica. La posición del niño ante la fuerte presión y peligro que padecerá de una forma permanente debió ser frustrante. Probablemente estos fenómenos condicionan la forma de ser y de pensar de los futuros adultos, en los que además el eje de sus vidas se construirá sobre la base del peligro y la supervivencia.¹⁴⁷

2. Abandono (Desde el siglo IV hasta el siglo XIII). La expansión del cristianismo provoca una disminución del infanticidio. Así, durante esta época se considera al niño como un ser humano con alma, pero las dificultades que aparecen para su crianza hacen que hasta el siglo XIII los niños pasaran sus primeros años, mayoritariamente, en casa de un ama de cría, volvieran a su casa para permanecer al cuidado de otros sirvientes y salieran de ella a la edad de 7 años para servir, aprender un oficio o ir a la escuela, por lo que el tiempo que los padres dedicaban al cuidado de sus hijos era mínimo.

Extrapolar estos estilos de vida a nuestros días, nos puede llevar a pensar que, de alguna manera, la historia podría volver a repetirse. Pero, en realidad las cosas son bien diferentes, porque no sólo ha cambiado el medio económico, desarrollo cultural, etc., sino también la concepción vital que ocupa el niño en la estructura social actual.

La forma de abandono más extrema, desde el siglo IV hasta el siglo XIII, es la venta directa de los niños; otras formas menos extremas, pero igualmente utilizadas en esta época eran las de utilizar a los niños como rehén políticos, como materia de pago por deudas o enviarlos a vivir con otras familias, entre otras. Además de las prácticas de abandono anteriormente comentadas, existen otras prácticas de abandono como la simple entrega de los hijos a otras personas por distintas razones, el envío de los hijos a la casa de amas de cría en los que permanecerán de 2 a 5 años, etc. Otra forma de abandono consistió en el internamiento de los niños en un monasterio, fundando el Papa Inocencio III la primera institución de este tipo, para recoger a niños de padres desconocidos. Empieza así, una preocupación social por el niño desvalido o abandonado.¹⁴⁸

3. Ambivalencia (Desde el siglo XIV hasta el siglo XVII). Durante este período aún persisten las ideas de siglos anteriores. No obstante, a través de distintas referencias, se vislumbra el inicio de la consideración del niño como un elemento más de los que actúan en la

vida afectiva de la familia, apareciendo incluso instituciones para la protección y educación de los menores, así como manuales de instrucción infantil, que resaltan la idea de la capacidad de aprendizaje de los niños.

En esta época la distinción entre niños y adultos no se plantea tan claramente trazada como en épocas anteriores. Así, se les prohíben explícitamente distintas actividades en función de distintas razones de tamaño, experiencia y madurez, pero se les considera dotados de una serie de habilidades que les permiten su inclusión en distintos momentos de la vida familiar. Gran parte de estos cambios están influídos por la expansión del cristianismo. La influencia de la iglesia en esta época lleva a conferir a los párrocos la potestad de la instrucción de los niños huérfanos e hijos de padres indigentes, así como de la institucionalización de los mismos. Por tanto, los convierte en elementos fundamentales del proceso de aprendizaje. Aparecen también en esta etapa las primeras consideraciones de influencia pedagógica en el niño, lo que pone de manifiesto que ya se perfilan otras dimensiones del pensamiento adulto que denotan preocupación por el niño y su desarrollo personal y social¹⁴⁹.

En esta época, concretamente en 1337, se crea la *Institución del Padre de Huérfanos*, antecesor del Defensor del Pueblo de Menores, que recoge a niños huérfanos y abandonados ayudando a su sustento, educación, procurándoles colocación en servicios manuales o domésticos y juzgando sus delitos si fuera necesario. En 1407, Martín “El humano” refuerza la Institución y se convierte en *Padre y Protector de Menores*. Esta institución actuaría en Valencia hasta 1794.¹⁵⁰

4. Intrusión (Desde finales del siglo XVII hasta el siglo XVIII).

Desde finales del siglo XVII y a lo largo del siglo XVIII aparece un modelo en las relaciones paternofiliales guiado por la empatía. Durante esta época se considera fundamental dirigir los aprendizajes de los niños mediante acciones no violentas.

Hay que destacar la importancia fundamental en la instauración de este modelo de las aportaciones de Tomás Moro,¹⁵¹ autor que reprueba el castigo corporal y considera la necesidad de fundamentar las relaciones entre padres e hijos en un modelo basado en el respeto hacia el niño. Otro autor fundamental en esta línea de pensamiento es J.J. Rousseau,¹⁵² que al publicar su obra “El Emilio”, establece las bases de la nueva pedagogía de la infancia e impulsa un concepto moderno de la familia.

Rousseau pone de relieve las necesidades de los niños. Por primera vez en la historia logró que un grupo de personas creyera que la infancia estaba necesitada de la atención de los adultos inteligentes, fomentando el interés por el proceso de crecimiento y no sólo por el resultado del mismo. Rousseau consideraba que la educación de los niños era parte del interés por el progreso, idea ésta destacada entre las tendencias intelectuales de la época.

En este siglo XVIII se promulga la primera Declaración Universal de los Derechos del Hombre y del Ciudadano, elemento fundamental en la nueva orientación de las relaciones entre padres e hijos. En España, con la creación de los hospicios se da una respuesta asistencial a la pobreza. Son innumerables los escritos que durante el siglo XVIII se plantean el problema del ordenamiento del mundo de la miseria. La solución propuesta por unanimidad es la recogida, encierro y severo control de los pobres en establecimientos específicos. El hospicio, institución que prolonga las casas de misericordia del siglo anterior, es la respuesta de todo el despotismo ilustrado.¹⁵³

5. Socialización (Desde el siglo XIX hasta la primera mitad del siglo XX).

Durante esta época se considera fundamental el papel de los padres en la formación y guía de los niños, lo que lleva a que el padre se interese por el cuidado de los hijos de forma continuada.

En esta época de la Revolución Industrial, el aumento de la sociedad urbana y el trabajo de los niños provocó la aparición de las

primeras leyes de protección de la infancia. Un ejemplo de ello es la promulgación en España de la primera *Ley de Protección a la Infancia* en 1904 (Ley Tolosa) que crea el *Consejo Superior de Protección a la Infancia*, estableciendo en su artículo 2º la protección de los niños menores de 10 años.¹⁵⁴

La llamada *Carta de los Niños Ingleses* de 1889 introduce la idea de que los menores también tienen sus derechos, ya que sólo se conocían los de los padres. Con *la Ley del Niño* de 1900, en Inglaterra se otorga al Estado el derecho de intervenir en las relaciones entre padres e hijos y de suplir a aquellos si fuese necesario. Durante el siglo XIX otros países legislaron en cuanto a la protección a la infancia, entre los que cabe citar Austria, Francia y Alemania. En Inglaterra se promulga la 1ª *Factory Act*, una ley que se aplicaba a los aprendices huérfanos bajo la tutela del Estado, y que tenía por objetivo procurar bienestar a un grupo de ciudadanos simplemente porque eran jóvenes. Así fue extendiéndose y potenciándose la sensibilidad pública hacia los más pequeños con la adopción de una serie de medidas cada vez de más amplio contenido.¹⁵⁵

En España en este período se produce la fundación de la Sociedad Protectora de la Infancia (1878), fundada por los Duques de Veragua, que realiza distintas actividades, entre las que destaca la publicación de un boletín llamado “Proinfancia” y la creación del “Refugio de la Protectora” que acogía niños huérfanos.¹⁵⁶ Un hecho fundamental en España, que marca un punto de inflexión, en el abordaje de la relación con la infancia se produce en el año 1887, en el que tiene lugar el Primer Congreso Proteccionista de la Infancia, que centró sus trabajos en temas como la protección de los niños abandonados, la explotación laboral de los menores, las casas de acogimiento, la recaudación de ingresos para el mantenimiento de los asilos infantiles, etc. En el Primer Congreso Proteccionista de la Infancia, destacó el papel de Concepción Arenal, que influyó decisivamente en la creación de una legislación adecuada que amparase a la infancia; su obra, entre otras, dieron lugar a la

promulgación en 1876 de un Real Decreto que regularía el funcionamiento de los Jardines de Infancia.¹⁵⁷ Este Real Decreto hace hincapié en la responsabilidad del estado sobre la infancia, dotando a ésta de un carácter protector sobre la misma, además del regulador que venía ejerciendo hasta el momento. Este cambio en los planteamientos mantenidos hacia el niño llevó a la creación de diferentes residencias para la infancia, en la que se acogieron, en primera instancia, a niños huérfanos de la guerra y posteriormente a huérfanos o abandonados.

Podemos encontrar una primera reseña fundamental en este período de la historia. En 1915 Chapin¹⁵⁸, pediatra de Nueva York, ponía en alerta a sus compañeros sobre los problemas que se presentan en los niños institucionalizados, centrados en la falta de crecimiento y desarrollo de los niños. Este autor señalaba los elevados índices de mortalidad en las instituciones de los EEUU, que variaban entre el 30-75% y se acercaban al 100% en los niños menores de 12 meses.

Estos datos se correspondían con los que ya había descrito en nuestro país A. Arteta de Monteseuro, que centró sus estudios en el Hospicio del Hospital Real Nuestra Señora de Gracia de Zaragoza, señalando la existencia de una mortalidad del 100% en niños menores de un año^{159,160}. No obstante, estos datos han de considerarse y analizarse dentro de su contexto histórico, ya que en este período la tasa de mortalidad infantil era también elevada, la alimentación no era adecuada y no existía una atención satisfactoria desde los poderes públicos para estas instituciones, con el consiguiente deterioro de las mismas y sus consecuencias para la salud.¹⁶¹

Posteriormente a esta época estas instituciones sufren un descenso en sus tasas de mortalidad ya que se produce un desarrollo de la antibioterapia y de la pediatría, así como la aparición de la dietética infantil. Estos elementos solucionan la problemática orgánica de la infancia institucionalizada, si bien no se inicia aún el abordaje de los trastornos psicoafectivos y de desarrollo que padecen estos niños.

6. Ayuda (Desde la 2ª mitad del siglo XX hasta la actualidad).

En este periodo se reconoce que el niño tiene necesidades que puede expresar, que deben ser expresadas y atendidas, y que implican la plena participación de los padres en el desarrollo de la vida del niño. Al mismo tiempo, se refuerzan las necesidades básicas y de crecimiento. El niño no recibe, en teoría, golpes. En esta época se plantea la necesidad de que los padres dediquen gran cantidad de tiempo y energía a los niños, sobre todo en los primeros seis años de vida, ya que ayudar a los niños a satisfacer sus necesidades cotidianas representa jugar con ellos, tolerar sus agresiones, estar a su servicio, interpretar sus conflictos emocionales y proporcionarles los objetos adecuados a sus intereses. El resultado de la crianza de los niños con estos métodos es un niño amable, sincero, no depresivo, no agresivo, con voluntad firme, no intimidado por la autoridad, etc. Estas consideraciones demuestran lo importante que era para la sociedad cambiar sus propios esquemas y concepciones.

Además de las características peculiares de las relaciones paternofiliales que en diferentes momentos han limitado el desarrollo integral de las personas, en el caso de los niños institucionalizados han existido otra serie de características propias de las instituciones de acogida que han limitado su desarrollo y que describimos más adelante.²⁴

La atención benéfico-asistencial de la infancia ha tenido su claro exponente en el internamiento y hasta los años sesenta no se intentó avanzar en nuevos modelos de atención para la población marginada. En especial a partir de la *Escuela de Boston*, la aparición de la antipsiquiatría y de la psicología comunitaria fueron el inicio de una crítica sistemática de las instituciones totales,¹⁶² que promovió el análisis crítico del concepto de la institucionalización mantenido hasta la época.

El objetivo fundamental de la institucionalización hasta este momento se centra en producir una ruptura del niño con su pasado para lo que se utiliza el aislamiento completo y la eliminación de cualquier

referencia de su ambiente de procedencia; se intenta a través de este método establecer las condiciones para una reeducación satisfactoria del niño que permita en el momento adecuado una reinserción en la sociedad.

Con estos planteamientos diferentes estudios muestran la presencia de dos tipos de procesos en el niño ¹⁶³: a) Procesos de pérdida del sentido de la seguridad personal y despersonalización originados por las prohibiciones, limitaciones físicas, imposibilidad de tomar decisiones, ausencia de privatización, organización del espacio, etc. b) Procesos de degradación, originados por la rutina impuesta, nula intimidad, obligatoriedad de la convivencia con las mismas personas, imposibilidad de contactos con el exterior, etc. Éstos y otros procesos originan en el interno situaciones de apatía generalizada, sentimiento de estigmatización, de deterioro, de intransigencia, rebeldía, negativismo, etc. ¹⁶⁴

En definitiva, las corrientes de pensamiento dominantes consolidan la idea de que la crianza de un hijo consiste tanto en dominar su voluntad como en forzarlo y guiarlo por el buen camino, enseñarlo a adaptarse y, en definitiva, a que se convierta en un ser social, elementos estos que difícilmente se alcanzan en niños insitucionalizados.

La institucionalización genera un cuadro clínico característico, que si bien en los últimos años ha mejorado sustancialmente en muchos aspectos las características comunes hasta épocas muy recientes dejaban mucho que desear y serían definidas por las siguientes características: 1) Son edificaciones de gran tamaño y muy masificadas, lo que dificulta en gran medida la personalización del niño, y al mismo tiempo provoca su deshumanización y la pérdida de identidad. 2) En ellas fundamentalmente predomina el carácter de custodia sobre el carácter educativo. 3) Se construyen, por lo general, en los extrarradios de las ciudades, por lo que además de dificultar al niño su integración en actividades sociales, destila una filosofía de marcado “ghetto”. 4) Los niños apenas salen de las instituciones, ya que incluso su educación y formación escolar se

realiza en el centro, marginándolos y estigmatizándolos aún más. 5) La distribución de los niños en estas insituciones se basa unicamente en criterios de edad y sexo. 6) La dotación de personal era escasa y con una baja o nula cualificación profesional.¹⁶⁵

En la actualidad, en este sentido existen tres situaciones de desatención en las que un menor debe ser objeto de protección¹⁶⁶.

a) Situaciones derivadas del imposible ejercicio de los deberes de protección:

- Orfandad.
- Prisión de ambos padres.
- Enfermedad incapacitante de los padres.

b) Situaciones derivadas del incumplimiento de los deberes de protección:

- Falta de reconocimiento del niño, y de la maternidad o paternidad por parte de ningún adulto.
- Abandono total del niño y desentendimiento completo de su compañía y cuidado (en sentido literal, no entendido como un acto de negligencia).

c) Situaciones derivadas del inadecuado cumplimiento de los deberes de protección:

- Maltrato físico o emocional.
- Abandono físico o emocional.
- Abuso sexual.

Actualmente la existencia de Instituciones Infantiles, en España, se deriva de la aplicación de las leyes sobre Protección del Menor; especialmente de la ley de 21/87 del Código Civil, “la entidad pública que en el respectivo territorio tuviera encomendada la protección de menores, tiene por ministerio de la ley la tutela de los que se encuentren en situación de desamparo”.

De esto se deduce que la mayor parte de las personas institucionalizadas permanecen en los centros contra su propia voluntad y

la de sus familias, y tras la aplicación de unas medidas excepcionales que inevitablemente le segregan de la población infantil en general.¹⁶⁷

La población atendida en estos centros, será la formada por niños cuya situación no puede atenderse mediante intervenciones en su propio medio social y familiar, contemplando ésta con un carácter transitorio y provisional, permaneciendo en el centro el menor tiempo posible hasta que pueda resolverse la problemática que origina la institucionalización y que permita al niño volver a su familia de origen o incorporarse a una familia sustitutoria de forma temporal o definitivamente.¹⁶⁸ Por tanto, la intervención debe centrarse como primer elemento en el contexto del menor y no en el menor propiamente, ya que no es el niño el problema, sino la víctima de un problema social o familiar.

En España, desde los años 80, las instituciones han sufrido cambios muy importantes a todos los niveles, debido a la implantación de un nuevo concepto de los principios básicos en los que debía basarse la atención residencial. Como puede verse en la (Tabla LVIII), estos principios básicos son, según Fuertes y Fernández del Valle los siguientes¹⁶⁹: 1) Frente al concepto actual de recurso planificado y sólo utilizable por personas para los que sea *estrictamente* necesario, las instituciones antiguas recibían ingresos poco discriminados, lo que permitiría facilitar el ingreso de una forma fácil e inmediata, pero al mismo tiempo sin un estudio previo adecuado de la posibilidad de adaptación de la persona al recurso y viceversa. 2) La institución antigua era grande y cerrada con el fin de permitir cubrir cualquier necesidad del niño prescindiendo de cualquier contacto con el exterior. Los centros actuales que están formados, preferentemente, por grupos pequeños, abiertos con criterio normalizador a los servicios de la comunidad donde los niños acuden de forma regular y en igualdad de condiciones con los niños de familias normalizadas. 3) Las instituciones antiguas tenían un concepto de lo educativo como instrucción (aprendizaje escolar o de alguna profesión) donde lo afectivo y la relación con iguales

normalizados no era objeto de intervención; en oposición a las actuales que utilizan un concepto de educación integral de todos los aspectos de la personalidad. 4) En las instituciones antiguas la atención es benéfica y poco profesionalizada a cargo de personas voluntarias y poco cualificadas; en oposición al concepto actual de profesionalización absoluta del personal a cargo de los niños. Frente a este concepto en las instituciones actuales se crea la figura del educador, que será un profesional de la educación, que trabaja con un grupo de niños y un programa de trabajo, en el marco de una institución.

Actualmente, la red pública de recursos está formada por distintos modelos de centros que atienden diferentes perfiles de niños con problemática social. Estos centros pertenecen a los siguientes tipos:

1. Pisos tutelados, hogares o mini residencias. Son centros que ofrecen un modelo de convivencia semejante a la familia, atienden generalmente a pocos niños y están ubicados en zonas socialmente normalizadas.

2. Centros de acogida. Son centros que tienen como objetivo prioritario atender los casos de emergencia social, analizando posteriormente cada caso al objeto de ofrecer la mejor solución: internamiento, regreso a su entorno familiar o familia sustituta.

3. Centros de protección. Acogen menores separados de su familia, en los que no se prevé un regreso inmediato a su entorno.

4. Centros de reforma. Acogen menores con problemas de conducta antisocial o por orden judicial, fundamentalmente.

La institucionalización se ha traducido hasta esta época en un deterioro de la conducta humana, cuya intensidad ha dependido principalmente de dos variables: el período de internamiento y la edad de inicio de la misma. Hoy en día las causas de la institucionalización han variado sustancialmente, ya que si bien ha desaparecido como causa el abandono tal y como se ha concebido hasta este momento histórico, el aumento de la problemática psicosocial, la prostitución, toxicomanías,

inmigración; etc. genera la existencia de una gran bolsa de marginación social y por tanto generen frecuentes casos de abandono en nuestro país, que por sí mismos son razones suficientes y necesarias para justificar la existencia de los centros de acogimiento.

Tabla LVIII. Características de las instituciones.

INSTITUCIONES	
ANTIGUAS	ACTUALES
Ingresos poco discriminados	Recurso social para casos necesarios
Institución grande y cerrada	Centros pequeños y abiertos
Educación como instrucción	Educación integral y normalizada
Atención benéfica y poco profesionalizada	Profesionalización (figura del educador)

Tomado de Martínez y Díaz. El niño que vive en una institución.

Como señala Seva,¹⁷⁰ la solución que se da para muchos de los niños institucionalizados es el abandono en la institución en la que su futuro psicológico inmediato está en peligro. Este futuro psicológico está marcado, en general, por la presencia de un cuadro clínico característico de la institucionalización como ya hemos comentado. Actualmente, los

estudios demuestran que las consecuencias clínicas del proceso están mediatizadas por diferentes factores entre los que cabe destacar la edad del niño, la duración del conflicto afectivo, el nivel económico de la familia, si la hubiera, las características de la relación madre-hijo, las características psicológicas de la madre y el temperamento del niño.

Nuestro grupo de trabajo, en el curso de los últimos 20 años, ha tenido la suerte de asistir a un cambio legal e institucional, que ha transformado por completo el panorama que presentamos aunque todavía existen importantes problemas sin resolver.

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 privación 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 nuestro grupo de investigación.

Como fruto de la experiencia que nuestro grupo de trabajo ha venido desarrollando en el transcurso de los últimos años en el niño institucionalizado, hemos podido comprobar la influencia negativa que el entorno socio-familiar y la institucionalización tenían sobre las diferentes facetas del niño, que describimos a continuación:

1. Repercusiones sobre el crecimiento. La afectación del crecimiento cambiará en función de diferentes variables relacionadas con factores personales, de los distintos elementos que interactúan con el niño. No obstante, en los casos establecidos claramente la talla es inferior al percentil 3, aunque la talla se ve menos afectada y más tardíamente que el peso. ¹⁷²

Una característica del retraso en la talla es su recuperación una vez que desaparecen las condiciones generadoras y relacionadas con el problema, experimentando el niño una vuelta a sus percentiles tras un tiempo variable en función de la edad y del tiempo de carencia. Hemos llegado a considerar incluso que esta regresión somática final era la máxima expresión clínica de un proceso que se desarrollaba con el tiempo. La demostración más fehaciente de estos fenómenos se comprueba por la reversibilidad de los mismos cuando desaparecen las condiciones desfavorables.¹⁷³

De todas formas, afortunadamente, como han descrito Muñoz y cols.,¹⁷⁴ en los últimos años la influencia de las instituciones sobre el niño es menos desfavorable.

2. Repercusiones sobre el estado nutritivo. En los niños institucionalizados el peso suele sufrir un retraso significativo, si bien el grado de afectación puede variar sustancialmente de unos casos a otros en función de distintas variables.

Además se pueden encontrar otros indicadores nutricionales claramente inferiores a los valores correspondientes para su edad, como sucede en el perímetro braquial, la medición de los pliegues cutáneos y los índices antropométricos y nutricionales.

3. Repercusiones sobre el desarrollo. En general, los niños institucionalizados presentan un retraso en el desarrollo intelectual en comparación con los niños mantenidos en familias estructuradas, aunque los diferentes estudios neurológicos no indican la existencia de deficiencias.¹⁷⁴

La deficiencia se muestra de forma más destacada en niños menores de 2 años en el aspecto motor, debido entre otras razones a que los niños institucionalizados pasan un mayor tiempo en la cuna. Buhler¹⁷⁵ mostró que los niños institucionalizados presentan una conducta motora

relativamente menos retrasada que la conducta verbal, la adaptativa y otros elementos del desarrollo.

A partir de los 4 años los niños institucionalizados presentan un retraso más acentuado en el desarrollo intelectual que se centra en el desarrollo del lenguaje, las relaciones sociales y la abstracción.¹⁷⁶

Existen claras muestras de que la continuidad en las relaciones familiares no tiene en el desarrollo intelectual el papel tan influyente que desempeña en el desarrollo social. Caldwell y Clarke^{177,178} muestran cómo se relacionan las medidas de estimulación en el hogar o institución con el coeficiente intelectual alcanzado por los niños, o cómo éstos experimentan considerables incrementos intelectuales al modificar la calidad del estímulo ambiental.

De todas formas, asistimos a un proceso dinámico y multifactorial, en el que es difícil realizar estudios prospectivos mediante la selección de una cohorte adecuada. Pero creemos que los importantes cambios ocurridos en la última década, justo en el ámbito institucional (p.ej., presencia de mayor número de cuidadores, exigencia de personal especializado, psicólogos, asistentes sociales, etc.), están disminuyendo las consecuencias de la carencia afectiva sobre el desarrollo infantil.

De hecho, los datos que aportamos en este trabajo, hablan claramente de una secuencia de hechos que necesitan básicamente de dos condiciones: Factores psico-afectivos y ambientales negativos, por una parte, prolongación de la situación en el tiempo por otra. De forma comparativa hemos de mencionar en un trabajo previo al que presentamos, que los datos eran bastante más desalentadores que los encontrados en los últimos trabajos de nuestro grupo de investigación.^{179,180}

4. Repercusiones psicoafectivas. Bowlby¹⁸¹ considera que a partir de los 6-9 meses de vida la privación prolongada o aguda del cuidado

materno o la separación brusca de la madre habitual (y durante los 3 primeros años) tiene, a menudo, consecuencias muy graves sobre el desarrollo del niño. El estudio del niño institucionalizado ofrece la posibilidad de considerar la existencia de una secuencia de respuestas: a) Respuestas de protesta, como elemento característico de la ansiedad generada por la separación de la madre. b) Respuestas de desesperación, provocada por el dolor que supone la pérdida de un ser querido; y c) Respuestas de desapego, como respuesta defensiva del niño. Los estudios llevados a cabo por Bowlby ¹⁸² le llevan a considerar que el estado de inseguridad, ansiedad o zozobra de un niño está determinado en gran medida por la accesibilidad de su principal figura generadora de afecto.

Igualmente Spitz ¹⁸³ considera que la ausencia de la madre, real o sustituta, en los primeros 8 meses de la vida de un niño, provoca un desequilibrio psicológico y emocional. Según este autor inicialmente el niño es incapaz de diferenciarse de su medio ambiente. Spitz denomina a esta situación “*estado preobjetal*”. Posteriormente aparecerá la sonrisa como reacción ante una señal, esta reacción es denominada por el autor “*estado del objeto precursor*”, y consideraba Spitz la presencia de la madre en este momento del desarrollo como condición indispensable para garantizar un desarrollo adecuado en épocas posteriores. Seguidamente, el niño distinguirá a las personas conocidas de las desconocidas, reaccionando negativamente ante éstas últimas, esto constituye para Spitz ^{184,185} la primera manifestación de angustia, y muestra signos evidentes de la vinculación del niño con el entorno familiar. Estos hallazgos llevarán al autor a describir lo que denominó “*depresión anaclítica*” en lactantes separados de su madre, siendo condición indispensable para que ésta ocurra la existencia de una buena relación previa con la madre y cuya intensidad y consecuencias se verán mediatizadas por el nivel de relación del niño con la madre, y sus consecuencias serán influenciadas por el tiempo que se prolongue la separación: al mes de separación, ésta generará un retraso global del cociente de desarrollo mostrándose estos niños como

llorones y exigentes. A los 2 meses presentan ya respuestas de huida del ambiente, angustia ante el acercamiento de personas, pérdida de apetito, disminución del peso y detención del cociente de desarrollo. A los 3 meses aparecerá regresión en el desarrollo, rechazando todo contacto humano, insomnio, disminución de la motilidad y descenso grave del peso (distrofia y disergia).

La reversión de la institucionalización entre los 3 y 5 meses de separación provoca que los retrocesos desaparezcan rápidamente, pero a partir de los 5 meses de separación el proceso se hace más persistente, llegando el niño a permanecer en posición de decúbito supino, facies rígidas e inexpresivas, coordinación ocular defectuosa, aparición de espasmos y movimientos atetoideos.

En nuestro proyecto, no se ha podido evaluar este aspecto del desarrollo infantil, pero creemos que ofrecemos datos de gran interés en este sentido. 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, se comprueba un claro protagonismo bioquímico mediatizado por un descenso de ciertas monoaminas (5HT y 5HIAA). Abundando más en estas ideas, recientemente Moreno y cols.¹⁸⁶ 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. A cualquier edad la institucionalización genera una serie de alteraciones emocionales que incluyen dificultad para establecer comunicación con los demás, depresión, apatía y retraso en el desarrollo.

Estos niños son sensibles al rechazo y tienden a retraerse o a pelear. La falta de afecto provoca que el niño rechace todo lo relacionado con la

expresión de afectos, por lo que se refuerza el estado de soledad, provocando un fortalecimiento del sentimiento de abandono.

El comportamiento de estos niños oscila desde la fanfarronería a la timidez, pero siempre presenta incapacidad para la respuesta afectiva. Un elemento orientador del diagnóstico del niño con carencia es la triada sintomática: angustia, agresividad y falta de autoestima.

De forma consecuente con la privación afectiva generada por la institucionalización, se presentan las alteraciones psicorreactivas. La situación de institucionalización provoca que los niños se hagan obstinados, los más pasivos se tornan cohibidos y deprimidos, retrayéndose en sí mismos.

En el DSM IV ¹¹² se refleja cómo la carencia de afecto es capaz de conducir a retraso mental, llanto débil, sueño excesivo, falta de interés por el ambiente, hipomotilidad, respuestas de aislamiento, coordinación débil, etc.

Otra aportación objetiva y de gran interés fue la referida por Aguilar ¹⁸⁷ que pasó cuestionarios validados (p.ej. Cuestionario de ansiedad estado/rasgo para niños y Cuestionario de depresión infantil) a niños institucionalizados y no institucionalizados, encontrando diferencias significativas en este sentido. Como se puede comprobar, estamos describiendo una población infantil que sufre las consecuencias negativas de su medioambiente familiar y social, hasta el punto de convertirse en una situación que puede tener muy diversas facetas clínicas.

A menudo forman parte del cuadro clínico las conductas anómalas en la alimentación como rumiación, polidipsia, bulimia, ingestión de alimentos y bebidas extrañas. ^{188, 189} Hasta el momento no se han podido explicar de forma convincente los mecanismos fisiopatológicos que demuestren cómo se pasa desde una situación, en principio, psicológica a las distintas alteraciones anteriormente comentadas. Posibles explicaciones a lo anterior pueden estar originadas por diferentes razones:

a) La no existencia de estudios suficientemente homogéneos con una selección de variables psicológicas, biológicas y clínicas bien definidas; b) La aceptación de que diferentes tipos de privación (psicológica, social y biológica) tienden a coexistir; c) El plantearse éste como un problema bastante complejo respecto a su estudio y a su interpretación.

El estudio de la causas del nanismo psicosocial se ha abordado desde distintos puntos de vista, así es destacable, como hemos indicado anteriormente, la relación establecida entre nanismo psicosocial y desnutrición.

La importancia de la desnutrición se ha demostrado de forma más clara en un estudio de Whitten Pettit y Fischhoff ¹⁹¹. Se investigaron trece niños privados de su madre con talla y peso por debajo del tercer percentil. Los cuidados maternos inadecuados fueron simulados en el hospital manteniendo a los niños confinados durante dos semanas en una habitación sin ventanas, pero con una dieta abundante. A pesar de la privación sensorial y emocional continuada todos menos dos tuvieron una ganancia de peso acelerada. A continuación de este período de baja estimulación, a los niños se les suministraron cuidados maternos y estimulación sensorial pero manteniendo la dieta como antes. Esto no provocó cambios en sus niveles de ganancia de peso.

En primer lugar, confirmando los estudios anteriores de Davenport; Kerr, Chamove y Harlow ¹⁹⁰ demostraban que cuando a las crías de monos rhesus se las criaban en condiciones de total aislamiento social pero con una dieta normal se desarrollaban anomalías groseras en su conducta pero sus niveles de crecimiento eran completamente normales.

Los hallazgos encontrados por los diferentes autores mencionados plantean que en casos individuales pueden estar implicados varios mecanismos, pero el balance de evidencias sugiere que, en conjunto, el factor más importante es una ingesta alimentaria alterada, que puede deberse a que se le suministra poca comida al niño o a que éste come poco por falta de apetito. ¹⁹²

A continuación de este estudio se investigaron otros tres niños. Estos no fueron admitidos en el hospital ni se les comunicó a los padres la sospecha diagnóstica de deprivación materna. En cambio, bajo la apariencia de investigar la ingesta calórica, la alimentación fue suministrada por las madres en presencia de un observador, sin hacer ningún intento de modificar los cuidados de la madre o las circunstancias sociales. Todos los niños ganaron peso rápidamente y las madres admitieron que los niños comían más durante el período de la experimentación que previamente, a pesar de que se duplicó la dieta sobre lo que las madres reclamaban para sus hijos. Otra evidencia también sugería que la recogida de información sobre las dietas de las madres era muy inexacta.¹⁹³

Los hallazgos comentados anteriormente no son concluyentes, en la medida en que se estudiaron más las garantías de peso a corto plazo que el aumento de talla a largo plazo y que los niños fueron más jóvenes que en la mayoría de los casos de nanismo por deprivación. En casos individuales, pueden operar varios mecanismos, pero el balance de evidencias sugiere que, en conjunto, el factor más importante es una ingesta alimentaria inadecuada. Esta ingesta alimentaria alterada puede ser debida a que se le suministra al niño poca comida o a que éste come poco por falta de apetito. Por tanto, el término “privación” es más adecuado que el de “deprivación” y en este caso sugiere Rutter, el adjetivo más adecuado debería ser “nutricional” más que “materna”.¹⁹⁴

Es posible que en el Reino Unido esto sea de otra manera, pero lo que podemos afirmar es que la “teoría nutricional” es claramente insuficiente para explicar el retraso de crecimiento de origen psicosocial. Además, al parecer en ese mismo país ha sido emitido un informe relativo a los 8000 centros de acogida que allí existen, en el que se define a los centros como zonas de “terror” donde además son muy frecuentes los abusos y agresiones sexuales. Esto contrasta de forma clara con las

experiencias encontradas en el presente trabajo, así como en los trabajos precedentes realizados igualmente por nuestro grupo de investigación.¹⁹⁵

Además de los argumentos mencionados anteriormente, el funcionamiento de las instituciones en las que se ha realizado nuestra investigación está regido por el punto II de la Orden de 28 de Julio de 2.000 de la Consejería de Presidencia y de Asuntos Sociales (Requisitos materiales y funcionales de obligado cumplimiento para los servicios y centros sociales ubicados en la Comunidad Autónoma Andaluza). Esta orden dispone que la carta mensual de los menús de las comidas será supervisada por un médico a fin de garantizar el aporte dietético y calórico adecuado. Lo que nos permite descartar la falta de aporte dietético y calórico como origen del síndrome presentado por los pacientes de nuestro estudio.¹⁹⁶

Conocida la hipótesis nutritiva, que sigue atribuyendo la etiología ya obsoleta de la falta de aportes nutricionales como causa única del retraso de crecimiento de origen psicosocial, al menos en nuestra experiencia hemos podido demostrar como esta teoría queda descartada como posible etiología de dicho síndrome para lo cual realizamos un trabajo que conllevaba la confección de un menú que garantizase los requerimientos mínimos en un centro institucional, hecho este que nos permitió resolver posibles incógnitas que se plantean sobre el origen de esta carencia. Lo que en definitiva, y tal como plantean distintos autores,^{197,198} permite considerar que si bien la falta de aportes nutritivos en ciertas formas de retraso de crecimiento juega un papel fundamental, no ha de utilizarse ésta como elemento patogénico único o fundamental en la explicación de estos retrasos de crecimiento, pudiendo incluso afirmar que en la mayoría de nuestros pacientes el apetito suele ser excelente. 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.

No obstante, en otras épocas la falta de aportes nutricionales, junto a la falta de actividad física, inapetencia, etc. que presentaban los niños institucionalizados pudo considerarse un factor importante en el desarrollo de la enfermedad; pero con el tiempo se ha demostrado que este factor nutricional ni es el único presente ni justifica por sí mismo el cuadro. Como señala Clements,¹⁹⁹ un elemento que puede aportar una nueva perspectiva al análisis del objeto de estudio, es la consideración de la nutrición como un acontecimiento complejo de factores culturales, emocionales y bioquímicos; que en distintos momentos podría estar relacionado con estrés emocional o psicoafectivo¹⁹⁸ y abre la puerta al estudio de la nutrición dentro de una teoría más amplia y que de una respuesta más adecuada al retraso de crecimiento de causa no orgánica.

Además del punto de vista que propugna la etiología nutricional como única explicación válida del retraso de crecimiento psicosocial, se ha propuesto una teoría psicosocial del retraso de crecimiento de origen psicosocial, en este sentido los trabajos de Bolwby, son los más complejos y revolucionarios. En su obra “Los cuidados maternos y la salud mental”²⁰⁰, resume de forma clara sus conclusiones afirmando que “Existe una relación específica entre privación durante los primeros años de la existencia en el desarrollo de un carácter psicopático y antiafectivo inclinado a la delincuencia habitual y extremadamente difícil de tratar”. A pesar de la advertencia del propio Bolwby, ha habido diferentes autores que han exagerado la situación afirmando que cualquier separación entre el niño pequeño y la madre da lugar necesariamente a una grave privación afectiva, en la cual jugarían un papel importante distintos factores individuales y que frecuentemente concluirían en períodos de institucionalización. Esta se contemplaría como una etapa final de una situación negativa vivida por el niño en alguno de los aspectos relevantes considerados anteriormente.

No obstante, se sabe desde principios de siglo que la institucionalización de un niño en una institución de acogida 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 1847,²⁰¹ y posteriormente por Chapin, el cual ya refería en 1908 como aparecían ciertas atrofas en niños que habían permanecido durante mucho tiempo en instituciones. Posteriormente han surgido nuevas aportaciones que definen con mayor amplitud la idea anteriormente comentada Theis,²⁰² Aichhorn²⁰³ como trabajos iniciales; y ya de forma más sistemática los trabajos de Powdermarker,²⁰⁴ Lowrey,²⁰⁵ Bender,²⁰⁶ Goldfarb,²⁰⁷ Bowlby,²⁰⁸ y Levy,²⁰⁹ los cuales fueron avanzando 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 ha aumentado mucho el conocimiento sobre las respuestas psicológicas y sus condicionantes en la vida infantil. Bender, Bowlby^{210,211} y otros advirtieron la frecuencia con que tanto la delincuencia como la psicopatía por falta de afecto se hallaban asociadas con múltiples 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 objeto de estudio, no aportando evidencias significativas a gran parte de la sintomatología comentada anteriormente como definitoria del problema, y que además,

desde nuestra evidencia no ofrece una explicación válida para el mismo²¹².

Las dos hipótesis más repetidas acerca del retraso de crecimiento o falta de peso de causa no orgánica son las que aluden a un déficit nutricional o a un trastorno endocrino. Este debate se origina porque son muchos los estudios que recogen una nutrición inadecuada en los niños, por la tendencia a igualar el nanismo psicosocial en niños mayores con la falta de medro en los más pequeños y por la extrapolación de los datos hormonales de la malnutrición severa a niños con este síndrome.

La hipótesis que alude a la causa del retraso de crecimiento de causa no orgánica a un trastorno endocrino propone la implicación de vías cortico-hipotalámo-hipofisarias que implicarían sistemas endocrinos o neurohormonales no conocidos suficientemente todavía.

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.²¹³

De igual manera se han encontrado alteraciones en determinadas respuestas a los 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 Ritvo²¹⁴ 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.^{215,216} Rubin y cols.,²¹⁷ Sachar y cols.²¹⁸ y Beck-Friss y cols.²¹⁹.

Por su parte, Ryan y cols.²²⁰ 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 otros anteriores llevados a cabo por nuestro grupo de investigación,^{221,222,223} han puesto de manifiesto como, si bien el origen del síndrome se sitúa en el plano psicológico (strés 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 psicológicos) y de otros que a continuación expondremos (factores neuroendocrinos).

Otra explicación posible sobre el síndrome de carencia afectiva, trata de explicar mediante la participación de factores hormonales cómo los trastornos emocionales que caracterizan a los niños con privación afectiva, ejercen una acción sobre el metabolismo intermedio y procesos anabólicos, hasta el punto de modificar el crecimiento orgánico y finalmente el desarrollo. Esta hipótesis propone la integración de los distintos componentes implicados en el retraso de crecimiento de origen no orgánico, proponiendo que las vías córtico-hipotálamo-hipofisarias implicarían sistemas endocrinos o neurohormonales no bien conocidos todavía. La producción y liberación de hormonas hipofisarias (FSH, LH, ACTH, PRL) están influenciadas por los centros hipotalámicos y también sería posible que ciertas influencias neurales más directas sobre el metabolismo intermedio tuvieran importancia sobre la determinación de las tasas de crecimiento.

Junto a estos argumentos, la literatura también ofrece evidencias claras de la relación entre los trastornos afectivos y los neurotransmisores:

A) En primer lugar existe una hipótesis de la desensibilización de receptores β -adrenérgicos. Esta hipótesis propone que la existencia de un déficit de noradrenalina y/o serotonina a nivel de receptores funcionalmente importantes en el SNC, y se complementaría con una hipótesis alternativa o “Hipótesis del receptor”, que explicaría la menor transmisión monoaminérgica, debido a un déficit de amplificación de la señal por fallo del receptor.²²⁴

En este sentido hay que remarcar, que el mecanismo patogénico de la depresión, según esta “hipótesis del receptor”, se podría explicar según el mecanismo de acción del tratamiento antidepresivo, el cual actuaría a través de una desensibilización del receptor β -adrenérgico. Situación o hechos corroborados porque un significativo número de antidepresivos provocan un descenso de receptores serotoninérgicos HT₂ y afectan a los receptores presinápticos α_1 y α_2 .

Fernández y cols.²²⁵ 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 están implicados como mediadores de la depresión.

Siever²²⁶ 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 hipótesis de un avance de fase de los ritmos circadianos. Esta hipótesis se basa en la observación de la naturaleza cíclica de los trastornos afectivos.

Rosenthal,²²⁷ Healy²²⁸ y Wallace²²⁹ consideran que la desimipramina, antidepresivo tricíclico, consigue un retraso en la fase parcial de 3-metoxi-4-OH-fenilglicol (MHPG), un metabolito de la noradrenalina, y una mejoría clínica.

Von Zerssen²³⁰ 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 hipótesis 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.

Siever²³¹ 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.

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 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.²³²

La 5-hidroxitriptamina o serotonina (5HT) 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 (A5HIAA). Estos pasos son mediados por enzimas que tienen importantes cofactores como la piridoxina, el ácido ascórbico y las tetrahidrobioproteínas fólico-dependientes.

El triptófano es uno de los 20 aminoácidos esenciales. 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.^{233,234} 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.²³⁵ Se ha demostrado que la máxima concentración de triptófano es entre las 16.00 y las 23.00 horas.

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.^{236,237}

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 está 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 el 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.

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 cambiando de serotonina y catecolaminas se correlaciona mejor con la actividad antidepresiva.²³⁸

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.

En un estudio realizado por Thompson²³⁹ se encontraron valores anormales para HT en un 54% de los casos (25 pacientes con RCNO); valores similares fueron encontrados por Parra,²⁴⁰ no ocurrió así con la revisión realizada por Greene,²⁴¹ que encontró valores normales de GH, tanto los basales como tras un estímulo farmacológico.

Resultados encontrados en nuestra propia investigación, en un estudio que intentaba determinar 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 pudimos comprobar la disminución en las concentraciones plasmáticas de ACTH y β -endorfinas, y no así de GH, que no estaba alterado; datos estos que coinciden con los hallados por Greene.²⁴¹

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.²⁴² Investigaciones recientes han identificado que distintas alteraciones en la función serotoninérgica están involucrados en la patogénesis de la depresión y de la ansiedad, lo que ha facilitado el desarrollo de nuevos agentes farmacológicos con un buen potencial terapéutico en la depresión, así por ejemplo los agentes inhibidores de la recaptación de serotonina (SSRIs) se muestran efectivos en el tratamiento de determinados estados de ansiedad.

Ryan, Birmaher, Perel, Dahl, Meyer, al-Shabbout, Iyengar, Puig-Antich;²⁴³ observaron que la administración del precursor de la serotonina, L-OH-triptófano, incrementaba el “turnover” de serotonina a

nivel del sistema nervioso central. 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.²⁴⁴

Las alteraciones de la serotonina en los trastornos psiquiátricos no poseen una especificidad nosológica, sino que correlaciona mejor con una determinada dimensión psicopatológica, específicamente con una alteración de la agresividad, incremento de la ansiedad. No obstante, hemos de considerar la participación de la serotonina y sus metabolitos en distintos trastornos afectivos. Coplan, Gorman, Klein²⁴⁵ 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 desórdenes 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 desórdenes de conducta que entra en estado depresivo pero no en pacientes con trastornos obsesivos.²⁴⁶

Hanna y col.,²⁴⁷ 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 desórdenes 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.

Se ha relacionado el papel de la serotonina con la presencia de conductas agresivas, así 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 diferentes cometidos funcionales, abre la posibilidad de que se puedan relacionar con las distintas facetas de una 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 ella.²⁴⁸

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 noradrenérgica.²⁴⁸

Además de la implicación de las modificaciones propuestas a nivel de la serotonina, se ha demostrado que el 5-HIAA (ácido 5-hidroxi-indolacético), metabolito de la serotonina está significativamente disminuido en pacientes con problemática afectiva.^{249,250,251,252,253,254,255,256} Resultados que coinciden con los hallados en nuestro trabajo en el que obtuvimos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y los grupos institucionalizados en el estudio de este metabolito. Además se obtuvo una disminución de los niveles de 5-HIAA entre los grupos control e institucionalizado.

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 posteriores ^{257,258,259} 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 afectados 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 si 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 merece atención.

Con respecto al papel de la noradrenalina, se ha encontrado que existe una disminución de sus niveles, únicamente durante los episodios²⁶⁰ y especialmente en los pacientes con marcado retardo psicomotor e insomnio tardío,²⁶¹ pero sin ser un hallazgo constante en todos los pacientes, lo que le hace un débil marcador biológico de estado^{262,263}. Resultados estos 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 matropilina.^{262,264,265,266}

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 depresivos.²⁶⁷ Esta hipótesis es igualmente aportada por algunos estudios que informan de una disminución del ácido homovanílico (HVA), el metabolito de la dopamina, en el líquido cefaloraquídeo de pacientes con depresión²⁶⁸. 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. Igualmente nuestros resultados ponen de manifiesto la no existencia de diferencias significativas entre los distintos grupos objeto de estudio en los niveles de dopamina.

La consideración de los estudios anteriores^{269,270,271} 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.²⁷²

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.

La melatonina es una neurohormona que se sintetiza en la glándula pineal, ésta pesa en los humanos alrededor de 150 mg. y ocupa la depresión entre el colículo superior y la parte posterior del cuerpo calloso. Aunque existen conexiones entre la glándula pineal y el cerebro, aquella 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, serotonina N-acetiltransferasa, convierte la serotonina en N-acetilserotonina, que es convertido a melatonina por medio de la enzima 5-hidroxitriptófano-O-metiltransferasa, que utiliza como donante el grupo metil a la S-adenosil-metionina.

Desde el 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 enfermos.²⁷³ No obstante, los resultados de las distintas experiencias son contradictorios. Wetterberg²⁷⁴ 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.²⁷⁵

Wetterberg señala la determinación de melatonina y los niveles de cortisol como marcadores biológicos de depresión en adultos, En sentido contrario Shaffi, McMillan, Derrick, Kaufman²⁷⁶ 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.

Thompson²⁷⁷ 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 encontraron diferencias significativas en relación a los picos de aMT entre sujetos depresivos y sujetos controles. Rubin, Heist, McGreogy, Hannada, Lesse²⁷⁸ tampoco encontraron diferencias significativas 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.

Jimerson²⁷⁹ y Watermann, Ryan, Perel, Dahl, Birmaher, Williamson, Thomas, Puig-Antich,²⁸⁰ no 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 Brown²⁸¹ 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,²⁸² observaron cómo en mujeres con depresión bipolar los niveles de aMT descienden durante la mañana. Kennedy,²⁸³ en 29

mujeres con depresión bipolar, observó un aumento hasta el doble en las tasas de aMT comparandolo con otras fases de la depresión. En niños, tanto Contreras como Palmero^{284, 285}, 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,^{286,287} Wehr y cols.²⁸⁸ 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 sí podría serlo en la terapia. Sobre este último aspecto no existen datos confirmatorios.

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-depresivas^{289,290}. 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^{291,292}.

Yocca y col.²⁹³ 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-depresiva.²⁹⁴ 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 luz²⁹⁵ podrían contribuir a un adelanto en la fase de aquellos ritmos que están 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 afectivos.²⁹⁶

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.²⁹⁶

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).^{297,298}

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.²⁹⁹

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.³⁰⁰

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 al eje hipotalámico-hipofisario-adrenal y al sistema nervioso autónomo, los cuales a su vez ejercen influencia sobre el sistema inmune; lo anterior 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.³⁰¹

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,²⁹⁷ 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.³⁰²

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. Así, pequeñas lesiones en áreas hipotalámicas, especialmente en regiones preóptica y anterior, en estructuras límbicas del prosencéfalo, como la amígdala, el hipocampo y el septum; en las regiones autónomas o reticulares del tallo cerebral, incluidos los núcleos del rafe, diversas

alteraciones, ya sea aumento o disminución de respuestas inmunes específicas. Estas variaciones en la respuesta inmune pueden ser transitorias o crónicas, según el sitio y extensión de la lesión.³⁰¹

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, 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 hipofisoadrenal, 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 trastornos 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.³⁰³

En este sentido y aludiendo a los resultados de nuestra propia investigación,³⁰⁴ hemos podido observar cómo existía una mayor eliminación de los metabolitos del triptófano, vía de la kynurenina, 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 la “teoría de la 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

CONCLUSIONES

1. Atendiendo a la realidad social del tipo de niño 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 han cambiado sustancialmente.

2. Aún admitiendo que las condiciones medioambientales, pedagógicas, sanitarias e incluso legales del niño en régimen de acogida han mejorado de forma sustancial, debemos seguir admitiendo que se trata de una población de riesgo a la que habría que atender de forma preferente.

3. Tomando como punto de partida la definición de psiconeuroendocrinología propuesta por Ader, 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.

4. Considerando los datos obtenidos en cada uno de los grupos de niños estudiados, así como las experiencias previas de nuestro grupo de trabajo a pesar de admitir la favorable evolución existente en los centros de acogida, el hecho institucional (acogimiento) debe valorarse como una forma de estrés mantenido y en consecuencia deberá evitarse siempre que sea posible para favorecer el desarrollo armónico del niño.

5. En el paciente institucionalizado la degradación y metabolización del aminoácido esencial triptófano tiene un perfil sustancialmente 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.

6. 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 apoya la anteriormente mencionada teoría de integración psiconeuroendocrina.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Cupoli MD, Hallock JA, Barness LA. Retraso de crecimiento de origen psicosocial. *Current problems in pediatrics* (ed. Española) 1982; 2-4.
- (2) MacCarthy D and Booth HM. Parental rejection and stunting of growth. *Journal Psychosomatics Research*. 1970; 14 :259.
- (3) Hufton IW, Oates RK. Nonorganic failure to thrive: A long-term follow-up. *Pediatrics*. 1977; 59: 73-77.
- (4) Money J. The syndrome of abuse dwarfism. *American Journal Disorders Child*. 1977; 131: 508-513.
- (5) Spitz R. Hospitalism, a follow-up report. *Psychoanalytical study of children*. 1946; 2: 113-117.
- (6) Galdó G., Muñoz A. Síndrome de carencia afectiva. *Fundamentos neuroendocrinos. Anales Españoles de Pediatría*. 1996; 52: 339-343.
- (7) 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.
- (8) Palmero G. Contribución al retraso de crecimiento de origen psicosocial: Valoración clínica, nutricional, somatométrica y neuroendocrina. Premio Nutrición Infantil. Barcelona. Latros. 1995.
- (9) Hannaway PJ. Failure to thrive. A study of 100 infants and children. *Clinical Pediatrics*. 1970; 58: 325-329.
- (10) Barness LA. Failure to thrive. *Medical Journal Dallas*. 1972; 58: 325-327.
- (11) Sill RH. Failure to thrive. *American Journal Disorders*. 1978; 132: 967-969.
- (12) Berwick DM, Levy JC, Kleinerman R. Failure to thrive: Diagnostic yield of hospitalization. *Archives of Diseases in Childhood*. 1982; 57: 347-351.
- (13) Morice-Trejos AC, Fernández R, Fonseca R. Etiology of growth retardation (failure to thrive). *Boletín Médico Hospital Infantil de Mexico*. 1989; 46: 158-162.
- (14) Powell GF, Brasel JA, Blizzard RM. Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism. I clinical evaluation of the syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1967; 276: 1271-1278.
- (15) Drotar D. The family context nonorganic failure to thrive. *American Journal Orthopsychiatry*. 1991; 61: 23-24.
- (16) Wilcox WD, Nieburg P, Miller DS Failure to thrive. A continuing problem of definition. *Clinical Pediatrics (Philadelphia)*. 1989 Sep; 28 (9): 391-394. Review.
- (17) Chapin HD. Are institutions for infants necessary? *JAMA*. 1915; 64; 1.
- (18) Brenneman J. The infant ward. *American Journal Disorders Child*. 1932; 43: 557.

-
- (19) Chapin HD. A plea for accurate statistics in infants institutions. *Arch Pediatrics*. 1915; 32: 724.
 - (20) Talbot NB, Sobel EH, Burke BS, Lindeman E, Kaufman SB. Dwarfism in healthy children: its possible relation emotional, nutritional and endocrine disturbances. *New England Journal of Medicine*. 1947; 236: 783-793.
 - (21) Coleman R, Provence S. Environmental retardation (hospitalism) in infants living in families. *Pediatrics*. 1957; 19: 285.
 - (22) Powell GF, Brasel JA, Blizzard RM. Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism. I clinical evaluation of the syndrome. *New England Journal of Medicine*. 1967; 276: 1271-1278.
 - (23) Patten R, Gardner L. Influence of family environment on growth: The syndrome of maternal deprivation. *Pediatrics*. 1962; 30: 957.
 - (24) Frasier SD, Rallison ML. Growth retardation and emotional deprivation: Relative resistance to treatment with human growth hormone. *Journal Pediatrics*. 1972; 80: 603.
 - (25) Whitten C, Pettit MG, Fischhoff J. Evidence that growth failure from maternal deprivation is secondary to underrearing. *Journal of the American Medical Association*. 1969; 209: 1675-1682.
 - (26) Bronte C. *Jane eyre*. London. Smith. Elder. 1847
 - (27) Chapin HD. A plan of dealing with atrophic infants and children. *Arch Pediatrics*. 1908; 25: 491.
 - (28) Theis SVS. How foster children turn out. New York. States charities Aid Association nº 165. 1924
 - (29) Aichron A. *Wayward youth*. New York. Vikings Press. 1951 (Edition revised).
 - (30) Powdewmarker F, Levis HT, and Touraine S. Psychopatology and treatment of delinquent girls. *American Journal Orthopsychiatry*. 1951; 7: 58.
 - (31) Lowrey LG. Personality distortion and early institutional care. *American Journal Orthopsychiatry*. 1940; 10: 576.
 - (32) Bender L and Yarnell H. An observation nursery. *American Journal Orthopsychiatry*. 1941; 97: 1158.
 - (33) Goldfarb W. Infant rearing and problem behavior. *American Journal Orthopsychiatry*. 1943; 13: 249.
 - (34) Burligan D. And Freud A. *Infants without families*. London Allen and Unwin. 1944.
 - (35) Edelston H. Separation anxiety in young children: study of hospital cases. *Genetical Psychology Monography*. 1943; 28: 3.
 - (36) Spitz R, Wolf K. Anaclitic depression. In: *Psychoanalytic study of the child*. New York. International Universities Press. 1946; 2: 313.
 - (37) Bender and Yarnell H. An observation nursery. A study of 250 children in the psychiatric division of Bellevue Hospital. *American Journal of Psychiatry*. 1947: 1158-1174.

-
- (38) Roudinesco D, David M, and Nicholas J. Responses of young children to separation from their mothers. *Courrier*. 1952; 2: 66.
- (39) Fisher LA. Corticotropin releasimg factor: endocrine and automatic integration of responses to stress. *Trends Pharmacology Science*. 1989; 10: 189-193.
- (40) Bawkin H. Loneliness in infants. *American Journal Disorders Child*. 1942; 43: 577.
- (41) Spitz R. Hospitalism an inquiry into the genesis of psychiatric conditions in early childhood. *Psychoanalytical Study of Children*. 1946; 1: 53-74.
- (42) Bowlby J. Some pathological processes set in train by early mother child separation. *Journal Mental Sciences*. 1953; 99: 265
- (43) Levy D. Psychic trauma of operation in children and a note on combat neurosis. *American Journal Disesse Child*. 1945; 69: 7.
- (44) Moncrief A. *Social Pediatrics*. *Courrier*1951; 1(3): 3.
- (45) Schaffer HF. Objective observations of personality development in early infancy. *British journal Medical Psychology*. 1958; 31: 1974.
- (46) Muñoz A, Aguilar M.J., Ruiz C, Molina A, Uberos J, Molina JA. Affective deprivation syndrome and the indoleamine theory of depresión: Posible correlation. *European correlation of clinical Investigation*. 1995; 25(S): A20.
- (47) Evans SL, Reinhart JB, Succop RA. Failure to thrive. A study of 45 children and their families. Presented at 22nd annual Meeting of the American Asocciation of Psychiatric Services for Children. Philadelphia. Noviembre. 1970.
- (48) Solnit AJ, Green M. Reactions to the threatened loss of child: A vulnerable child syndrome. III. *Pediatrics*. 1964; 7: 58.
- (49) Barbero GB. Failure to thrive: Maternal attachment and mothering disorders: A round table, Oct. 18-19, 1974. Sausalito. California.
- (50) Frontera-Izquierdo P, Pedro-Gil J. Síndrome de incompetencia materna. *Anuario Español de Pediatría*. 1978: 11-23.
- (51) Fraiberg S, Adelson E, Shapiro V. Ghost in the nurse. *American Journal Disorders Child Psychiatry*. 1975; 14(3): 387.
- (52) MacCarthy D. "Deprivation dwarfism viewed as a form of child abuse". In the Callenge of Child abuse. Chap. 8. London Academic Press; New York.Grune and Stratton. 1977.
- (53) Forfar J and Arneil GA. "Sub-iachial Length" in *Text Book of Paediatrics*, 2nd edn. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1978.
- (54) Marshall, WA. *Human Growth and its Disorders*. New York: Academic Press. 1977.
- (55) Baum JD, Harris DA. Scalp hair and aid to clinical diagnosis. *Oxford Medical School Gazetta*.1977. 29. N° 1.
- (56) Mac Carthy D, Boothy HM. Parental rejection and stunting of growth. *Journal Psychosomatic Res*. 1970; 14: 259.
- (57) Charcot JM.. "Loedéme Blue des hystériques". *Le progress medical*, 1890; 12: 259-277.

- (58) 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.
- (59) Martín HP, Beezley P, Conway EF and Kempeb CH. The Development of Abused Children. II. A review of the literature. In advances in Pediatrics, Vol. 21 (I. Schulman, Ed.) Chicago: Year book Medical. 1974.
- (60) Krieger I and Sargent DA. "A postural sign in the sensory deprivation syndrome in infants". Journal Pediatrics. 1967; 70: 332-339.
- (61) Gardner L.I. Deprivation dwarfism. Science American. 1972; 227: 76-82.
- (62) Heremans, GF, Frolich M, Vander Boogard A, and Van Gelderen HH. "Growth Hormone in Blood Sampled Continuously during Pentobarbitone Induced Sleep" In Children. Hormonal Research F. 6. 1976: 36-72.
- (63) 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.
- (64) Rutter M. La privación materna. Madrid. Morata. 1990.
- (65) Witten CF, Pettit MG, Fischhoff J. Evidence that growth failure from maternal deprivation is secondary to underrearing. Journal American Medical. 1969; 209: 1675-1682.
- (66) Krieger I, Whitten CF. Energy metabolism in infants with growth failure due to maternal deprivation, under-nutrition, or causes unknown. Journal of Pediatrics. 1969; 75: 374-379.
- (67) Powell GF, Brasel JA, Blizzard RM. Emotional deprivation and growth retardation simulating idiopathic hypopituitarism. I clinical evaluation of the syndrome. New England Journal of Medicine. 1967; 276: 1271-127.
- (68) Bychkow VP, Mosiakina LJ, Khokova OS. 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.
- (69) Casado J, Díaz JA, Martínez C. Niños maltratados. Ed. Diaz de Santos. Madrid. 1997.
- (70) Thompson RG, Parra A, Schultz RB, Blizzard RM. Endocrine evaluations in patients with psychosocial dwarfism. American Federation of Clinical Research. 1969; 17: 592 (abstract).
- (71) Greene WH, Campbell M, David R. Psychosocial dwarfism: A critical review of the evidence. Journal American Academy Child Psychiatry. 1984; 23: 39-48.

-
- (72) Blizzard R, Bulatovic A. Psychosocial short stature: a syndrome with many variables. *Baillière Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1992; 6: 687-712.
- (73) Howse PM, Rayner PH, Williams JM et al. Nyctohemeral secretion of growth hormone in normal children of short stature and in children with hypopituitarism and intrauterine growth retardation. *Clinical Endocrinology*. 1997; 6: 347-359.
- (74) Thopson C. Melatonin and seasonal affective disorder. In: A. Miles, D.R.S Philbrick, Thompson (eds.): *Melatonin clinical perspectives*. Oxford: Oxford University Press. 1997.
- (75) Parra A. Discussion of psychosocial dwarfism. In: L.I. Gardner, P.Amacher (Eds.): *Endocrine aspects of malnutrition marasmus, kwashiorkor and psychosocial deprivation*. 1973. P155. Santa Ynez, C.A.: Kroc Foundation.
- (76) Bowlby J. Grief and mourning in infancy and early childhood. *The Psychoanalytic Study of the Child*. 1960; 15: 9-52.
- (77) Bowlby J. *Separation: Anxiety and anger*. New York: Basic Books. 1973.
- (78) Bowlby J. *La separación afectiva*. Buenos Aires. Paidós. 1976.
- (79) Bowlby J. The nature of a child's tie to his mother. *International Journal Psychoanalysis*. 1985; 39: 350.
- (80) Goldfarb W. Effects of psychological deprivation in infancy and subsequent simulation. *American Journal of Psychiatry*. 1945; 102: 18-33.
- (81) Goldfarb W. Psychological privation in infancy and subsequent adjustment. *American Journal Orthopsychiatry*. 1945; 15: 247
- (82) Tanner JH. Resistance to exogenous human growth hormone in psychosocial short stature (emotional deprivation). *Journal Pediatrics*. 1973; 82: 171-172.
- (83) Lipton SA, Kater SB. Neurotransmitter regulation of neuronal outgrowth, plasticity, and survival. *Trends in Neuroscience*. 1989; 12: 265-270.
- (84) Bawkin H. Emotional deprivations in infants. *Journal Pediatrics*. 1949; 35: 512.
- (85) Patton RG, Gardner LI. Influence of family environment on growth: The syndrome of maternal deprivation. *Pediatrics* 1962; 30: 957-962.
- (86) 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.
- (87) Rutter M. A children's behavior questionnaire for completion by teachers preliminary findings. *Journal Child Psychol Psychiatry* 1967: 8-11.
- (88) Rutter M. *La privación materna*. Madrid. Morata. 1990.
- (89) Muñoz A. *Melatonina: Realidad actual y posibilidades futuras en pediatría*. Ed. Alcalá. Madrid. 2002.

- (90) Hannaway PJ. Failure to thrive. A study of 100 infants and children. *Clinical Pediatrics*. 1970; 58: 325-329.
- (91) Barness LA. Failure to thrive. *Medical Journal Dallas*. 1972; 58: 325-327.
- (92) Diaz Huertas J, Ordovás M, Durán M et al. Screening tuberculínico en niños atendidos en centros de menores protegidos de la Comunidad de Madrid. En: Oñorbe M. García M. Díaz Huertas J. (eds.) *Maltrato infantil, prevención, diagnóstico e intervención desde el ámbito sanitario*. Madrid. Consejería de salud. 1995: 294-298.
- (93) Fraiberg S, Adelson E, Shapiro V. Ghost in the nursery. *American Journal Disorders Child Psychiatry*. 1975; 14(3): 387.
- (94) Ferrandis A, García E, Lobo E et al. *El trabajo educativo en los Centros de menores*. Madrid: Consejería de Educación y Cultura, 1993: 11-42.
- (95) Smit M, Knorth EJ. Implicación de los padres en la atención residencial: ¿realidad o ficción?. *Bienestar y protección infantil*. FAPMI. Madrid. 1996; 2: 52.
- (96) López F, López G, de Cádiz B. Necesidades de la infancia y protección infantil. *Actuaciones frente a los malos tratos y desamparo de menores*. Madrid: Ministerio de Asuntos Sociales. 1995: 169-175.
- (97) Mardomingo M, Matos J. Evolución del concepto de institución. V Simposio Español de Pediatría Social. Tenerife, 1981: 213-214.
- (98) Singer L, Drotar D. Psychological practice in a pediatric rehabilitation hospital. *Journal of Pediatric Psychology*. 1989; 14(4): 479-489
- (99) Singer LM., Brodzinski DM., Ramsay. Mother-infant attachment in adoptive families. *Child Development*, 1985; 56:1543-1551.
- (100) Cortés M. Reflexiones sobre la adopción y el acogimiento familiar. I Jornadas sobre Infancia Maltratada en la Comunidad de Madrid. Madrid: Asociación Madrileña para la Prevención de los Malos Tratos en la Infancia, 1992: 57-64.
- (101) Van der Ploeg J, Knorth E.J. Competencia social y apoyo social en la atención residencial. *Revista de Psicología Aplicada*, 1993; 3: 85-99.
- (102) Comité on Early Childhood. *Adoption & Dependent Care. Initial Medical Evaluation of Adopted Child*. *Pediatrics*, 1991; 88: 642-644.
- (103) Rutter M. Separation experiences. A new look at an old topic. *Journal of Pediatrics*. 1979; 95:147-154.
- (104) DSM-IV. *Manual diagnóstico y estadístico de las enfermedades mentales*. Asociación Americana de Psiquiatría. Barcelona. Masson. 1983.
- (105) Schildkraut J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review for supporting evidence. *American Journal Psychiatry*. 1965; 122: 509-522.
- (106) Goodwin P, Bunney K. Depression following reserpine: a reevaluation. *Seminars in Psychiatry*. 1971; 3: 435-448.
- (107) Van Praag H. *Journal Affective disorders*. 1982; 4: 275-290..

- (108) Van Praag H, Lkahn R, Asnis G et al. *Journal Affective Disorders*. 13 :1-8..
- (109) Van Praag H, Plutchnik R, Conte H.. *Annuary New York. Academy Science*. 150-167..
- (110) Edwards D, Soriso A. Effects of imipramine on tyrosine and tryptophan are mediatized by adrenoreceptor stimulation. *Life Science* 1988; 42: 853-862.
- (111) Mendlewicz J. Pineal beta-adrenoreceptor down –regulation by desipramine in depression. *Lancet*. 1983; 283.
- (112) Murphy DE, Campbell I, Costa J. Estado actual de la hipótesis indoleamínica de los trastornos afectivos. En Costa J. (ed): *Psicofarmacología*. Madrid; 1983: 1381-1395.
- (113) Van Praag H. Indoleamines in depression and suicide . *Program Brain Research*. 1986; 65: 59-71.
- (114) Winokur A, Lindberg N, Lucki I, Philips J, Amsterdan J. Hormonal and behavior effects associated with intravenous L-tryptophan administration. *Psichofarmacology*. 1986; 88: 213-219.
- (115) Smythe G, Lazarus L. Supresion in human growth hormone secretion by melatonin and cytproheptadine. *Journal Clinical Investigation*. 1974; 54: 116-121.
- (116) Mess B, Ruzsas C. Relationship between supraquiasmatic nuclei and rithmic actiyity of the pineal gland. *Adv Pineal research* . 1986; 1: 149-158.
- (117) Edward D, Soriso D. Effects of imipramine on tyrosine and tryptophan are mediatized by adrenoreceptor stimulation. *Life Science*. 1988; 42: 853-862.
- (118) Stockmeier C, Blask D. Neuropharmacological ,modifications of central catecholamines: effects on pinealectomy-induced convulsions. *Journal Pineal Research* 1986; 3: 67-76.
- (119) Philo R, Reiter R, McGill J. Chanages in brain dopamine, norepinephrine and serotonin asociated with convulsions induced by pinealectomy in the gerbil. *Journal Neural Transmission*. 1979; 46: 239-25.
- (120) Jimenez Tallón M. Estudio del estrés psicosocial en una muestra de niños institucionalizados. *Anales de psiquiatría* 1982; 4: 193-197.
- (121) Irwin M, Belndiuk K, Mc Closkey K, Freedman D. Tryptophan metabolism in children with attentional deficit disorders. *American Journal Psychiatry*. 1981, 138: 1082-1085..
- (122) Lynch H.J, Deng MH. Pineal responses to stress. *Journal Neural Transmission*. 1986; 21: 461-474.
- (123) Rivest RW, Lynch H.J, Ronsheim PM, Wurtman R.J. Effect of light intensity on regulation of melatonin secretion and drinking behavior in the albino rat. In: N. Birau, W. Schloot (eds.): *Melatonin: Current status and perspectives*. Pergamon Press. 1981. Pp. 119-121. New York
- (124) Desir D, Kirkpatrick C, Feure-Montange M., Tourniaire J. Ritodrine increases plasma melatonina in woman. *Lancet*. 1983; 1: 184-185.
- (125) Muñoz A, Hernández MV, 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.

(126) 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.

(127) Molina A. Glándula pineal y trastornos convulsivos en el niño: interrelaciones neuroendocrinas en función del ciclo circadiano. Tesis doctoral. Granada. 1989.

(128) Muñoz A, Acuña D, Martín E, Palmero G, Molina A, Rodríguez T. Pituitary neuropeptides ACTH and β -endorphin in the failure to thrive síndrome. *Journal Endocrinology Investigation*. 1989; 12 (suppl.2-5): 102.

(129) Moreno F, Martín E, Muñoz A, Molina A, Rodríguez T, Palmero G. Assessment of pineal function in the non organic failure to thrive syndrome. *Journal Endocrinology Invest*. 1991,14 (suppl 9):200.

(130) 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.

(131) 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.

(132) Narbona E, Bayés R, Maldonado J, Robles C, Muñoz A, Galdó G, Nuñez J. Trastornos en la excreción urinaria de metabolitos del triptófano en niños con asfixia intraparto y anomalías psiconeurológicas. *Laboratorio*. 1986; 81: 321-337.

(133) Rodríguez T, Muñoz A, Molina A, Narbona E, Jaldo F, Bonillo A, Molina Font JA. Urinary excretion of kynurenine and melatonin metabolites of tryptophan in convulsive disorders in children. *Pediatrics Res* 1990. 28; 3:304.

(134) Contreras G. Conocimiento patogénico del retraso de crecimiento de causa no orgánica. Tesis doctoral. Granada. 1997:71.

(135) Saiz A. Aspectos preventivos, clínicos y catecolaminérgicos en el síndrome de carencia afectiva. Tesis doctoral. Granada. 1999: 121.

(136) Cardinalli D. Melatonin a mammalian pineal hormone. *Endocrine rev*. 1981;2 (3): 327-345.

(137) Benson B, Larsen B, Findel P. Melatonin and other pineal products. In: Birau N, Schloot W. *Melatonin: Currents status perspectives*. *Advances in the Biosciences*, vol. 29. New York: Pergamon Press; 1981: 55-64.

(138) Saiz A. Aspectos preventivos, clínicos y catecolaminérgicos en el síndrome de carencia afectiva. Tesis doctoral. Granada. 1999: 126.

(139) Rojas L. Abuso en la intimidad. En: *Las semillas de la violencia*. Madrid. Ed. Espasa. 1995: 29-50.

(140) De Mause LI. *Historia de la infancia*. Madrid: Alianza Universidad. 1991: 15-92.

- (141) De Mause LI. Historia de la infancia. Madrid: Alianza Universidad. 1991: 92-112.
- (142) Aries P. El niño y la vida familiar en el Antiguo Régimen. Madrid. Yaurus. 1987: 542-544.
- (143) Diaz JA. En: Diaz de Santos (eds.) Niños maltratados. Madrid. 1997: 1-10.
- (144) Aries P. El niño y la vida familiar en el Antiguo Régimen. Madrid. Yaurus. 1987: 536-539.
- (145) Aries P. El niño y la vida familiar en el Antiguo Régimen. Madrid. Yaurus. 1987: 546-549.
- (146) Aries P. El niño y la vida familiar en el Antiguo Régimen. Madrid. Yaurus. 1987: 565.
- (147) Bonderies-Guereña J. Niños y niñas en familia. En: Borrás J.M. (ed.). Historia de la infancia en la España contemporánea (1834-1936). Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales, 1996: 21-99.
- (148) Rabdill SX. Children in a world of violence: a history of child abuse. En: Helfer R.E., Kempe R.S. (eds.). The battered child. University of Chicago Press. 1987: 3-22.
- (149) Diaz Huertas JA, Asyuga MD. Los derechos de los niños. En: Maltrato infantil: prevención, diagnóstico e intervención desde el ámbito sanitario. Madrid: Consejería de Salud. 1995: 218-224.
- (150) Díaz JA. El maltrato infantil en la historia. En: Niños maltratados (ed) Diaz de Santos. Madrid. 1997.
- (151) Boasch Marín J. Puericultura social. Madrid: Ed. Gráficas González, 1964; 1-23: 181-200; 245-308.
- (152) Rousseau J. El Emilio. Bruguera (eds.) Barcelona. 1976.
- (153) Fernández V, Lorenzo L. El niño y el joven en España (siglos XVIII-XX) Anthropos, 1989: 31-65.
- (154) Informe UNICEF. (España). Alternativas al niño sin familia. Madrid. 1982.
- (155) Rabdill SX. Children in a world of violence: a history of child abuse. En: Helfer R.E., Kempe R.S. (eds.). The battered child. University of Chicago Press, 1987: 3-22.
- (156) Verdugo MA, Soler-Sala V. (eds.). La Convención de los Derechos del Niño hacia el siglo XXI. Ediciones Universidad de Salamanca, 1996.
- (157) Concepción Arenal. Congreso de Infancia y adolescencia. 1876.
- (158) Chapin HD. A plan for accurate satisfacts in infants institutions. Arch Pediatrics. 1915; 32: 724.
- (159) Rubio Larrosa V. Estudios de carencia afectiva y la posible influencia negativa futura. Dirección General de Protección Jurídica del Menor. Ministerio de Justicia. Madrid. 1985.
- (160) Byosa F, Fernández A, Martínez A y Miqueo C. Los niños expósitos en el Aragón del Antiguo Régimen. Congreso sobre el niño abandonado. Zaragoza. 1984.

- (161) Rabdill SX. Children in a world of violence: a history of child abuse. En: Helfer RE, Kempe RS (ed.). The battered child. University of Chicago Press. 1987: 23.-27.
- (162) Yarrow LJ. Maternal deprivation: towards and empirical conceptualre-evaluation. Psychol Bul. 1961; 58: 459-490.
- (163) Spitz R. Hospitalism a follow report psychoanalytical study of children. 1946; 2: 113-117.
- (164) Caldwell BM. The effects of psychosocial deprivation on human development in infancy. Merrill Palmer . 1970; 16: 260-277.
- (165) Rubio Larrosa V. Estudios de carencia afectiva y la posible influencia negativa futura. Dirección General de Protección Jurídica del Menor. Ministerio de Justicia. Madrid. 1985.
- (166) De Paul J. Diferentes situaciones de desprotección infantil. En: De Paul J, Arruabarrena M. (eds.). Manual de protección infantil. Barcelona. Masson. 1996: 3-23.
- (167) Martínez A, Paul J. Maltrato y abandono en la infancia. Barcelona: Martínez Roca. 1993: 31-33.
- (168) Ferrandis A, García E, Lobo E. El trabajo educativo en los Centros de Menores. Madrid: Consejería de Educación y cultura. 1993: 11-42.
- (169) Fuertes J, Fernández del Valle J. Recursos residenciales para menores. En: De Paul J., Arruabarrena M.I. (eds.). Manual de protección infantil. Barcelona: Masson, 1996: 3-23.
- (170) Seva A. Psiquiatría clínica. Espaxs (Eds.) Barcelona. 1979.
- (171) Clasificación Internacional de Enfermdades. 9ª revisión. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
- (172) Blizzard R, Bulatovic A. Psychosocial short stature: a syndrome with many variables. Bailliére Clinical Endocrinology and Metabolism. 1992; 6: 687-712.
- (173) Lazoritz S. Whatever happened to Mary Ellen ?. Child Abuse Negl, 1990; 14: 143-149.
- (174) Muñoz A, Ruiz C, Molina A, Galdó G. y Molina J.A. Nuevas perspectivas de los trastornos afectivos en el niño. Anales Españoles de Pediatría. Mesa redonda. 1995.
- (175) Buhler K. Crisis de la psicología. Madrid: Ed. Morata, 1996.
- (176) Tarrow L.J. Separation from parents during early childhood. In: Review of Child Development Research. ((Ed.). Hoffman ML, Hoffman L.W.. Vol 1. Russell Sage Foundation, New York. 1964.
- (177) Caldwell BM. The effects of psychosocial deprivation on human development in infancy. Merrill Palmer. 1970; 16: 260-277.
- (178) Clarke-Stewart KA. Interactions between mothers and their young children: characteristics thers and their young children: characteristics and consequences. Soc Res Child Devel. 1978; 38: 153.
- (179) Martín E. Diagnostico de salud y valoración de la función pineal en un grupo infantil sometido a una situación de stréss mantenido. Tesis doctoral. Universidad de Granada. 1990.

- (180) Palmero SG. Valoración de los neuropéptidos hipofisarios (ACTH y β -endorfinas) y del metabolismo del triptófano (vía metoxi-endoles y kynurenina) en el Síndrome de Carencia Afectiva. Tesis Doctoral. Universidad de Granada. 1994.
- (181) Bolwby J. La separación afectiva. Paidós. Buenos Aires. 1976.
- (182) Bowlby J. Childhood bereavement and psychiatric illness. In: Aspects of Psychiatric Research (Ed.). Ritcher D., Tanner J.M., Taylor L., Zangwill O.C. Oxford University Press, London. 1962.
- (183) Spitz R. Hospitalism a follow report psychoanalytical study of children. 1946; 2: 113-117.
- (184) Spitz R. Hospitalism in inquiry into the genesis of psychiatric conditions in early childhood psychoanalytical study of children. 1946; 1: 53-74.
- (185) Spitz R. Analitic depression. The psychoanalytic study of the child. 1946; 2: 313-317.
- (186) Moreno F, Martín 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.
- (187) Aguilar M. Evaluación de la ansiedad en sujetos institucionalizados. Anales de psiquiatría. 1995; 26: 567.
- (188) Rutter M. Parent-child separation: effects on the children. Journal Child Psychology Psychiatry. 1971; 12: 223-260.
- (189) Rutter M. Separation experiences. A new look at an old topic. Journal of Pediatrics. 1979; 95: 147-154.
- (190) Kerr GR, Chamove AS, Harlow HF. Environmental deprivation: its effect on the growth of infant monkeys. Journal Pediatrics. 1969; 75: 833-837.
- (191) Witten CF, Pettit MG, Fischhoff J. Evidence that growth failure from maternal deprivation is secondary to underrearing. Journal American Medical American. 1969; 209: 1675-1682.
- (192) Kerr G, Chamove A Harlow H. Environmental Deprivation: Its effect of Infant Monkeys . Journal pediatrics. 1969; 75: 861.
- (193) Witten CF, Pettit MG, Fischhoff J. Evidence that growth failure from maternal deprivation is secondary to underrearing. Journal American Medical American. 1969; 209: 1690.
- (194) Rutter M. La privación materna. Madrid. Morata. 1990.
- (195) Masegosa MC. Tesis doctoral. Granada. 1997.
- (196) B.O.E. de 28.07.2000.
- (197) Bychkow VP, Mosiakina L.J, Khokova OS. 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.
- (198) Clements F. Nutrition in maternal and infant feeding proceeding of the 5th International Congress of Nutrition. Fed Proc. 1961; 20:165.
- (199) Clements F. Nutrition in maternal and infant feeding proceeding of the 5th Internacional Congress of Utrition. Fed proc. 1961; 20 167.

- (200) Bowlby J. Los cuidados maternos y la salud mental. O.M.S. Washington. 1989. Serie Monográfica. N° 2.
- (201) Bronte C. Jane eyre. Smith-Elder. London.1847.
- (202) Theis S. How foster children turn out. New York States Charities Aid Associattion. N° 165.1924.
- (203) Aichron A. Wayward youth. Viking Press. New York.1935.
- (204) Powdermarker F., Levis H.T., Touraine S. Psychophatology and treatment of delinquent girls. American Journal Orthopsychiatry. 1937; 7: 58.
- (205) Lowrey L. Personality distortion and early institutional care. American Journal Orthopsychiatry. 1940; 10: 576.
- (206) Bender L, Yarnell H. An observation nurse. American Journal Psychiatry. 1941; 97:1158.
- (207) Golfard W. Effects of psychological deprivation in infancy and subsequent simulation. American Journal of Psyquiatry. 1945; 102: 18-33.
- (208) Bowlby J. The influence of environment in the development of neurosis and neurotic character. International Journal Psychology Annual. 1940; 21:154.
- (209) Levy D. Primary affect hunger. American Journal Psychiatry. 1937; 94: 643.
- (210) Bender J. Childhood schizophrenia. Clinical study of 100 children. American Journal Orthopsychiatry. 1947; 17: 40-56.
- (211) Bowlby J. Grief and mourning in infancy and early childhood. The Psychoanalytic Study of the Child. 1960; 15: 9-52.
- (212) Bawkin H. Emotional deprivation in infants. Journal Pediatrics. 1949; 35: 512.
- (213) Van Ree J, De Wield D. Neuropeptides and affective disorders. In B. Lerrer, S. Gershon (eds): New directions in affective disorders. Springer-Verlag. New York. 1989: 25-28.
- (214) Geller E, Yuwiler A, Freeman BJ, 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.
- (215) Wetterberg L, Aperia B, Beck-Friis J, Kjellman BF, Ljunggren JG, Petterson U, Sjolin A, Tham A. Phineal-Hyphotalamic-pituitary function in patients with depressive illness. In: K. Fuxee, J.A. Gustafsson, L. Wetterberg (eds.): Steroid hormone regulation of the brain. Pergamon Press. Oxford. 1981: 397-403.
- (216) Wetterberg L, Beck-Friis J, Kjelman BF, Ljunggren JG.. Circadian rhythm in melatonin and cortisol secretion in depression. In: E. Usdin, H. Asbe, L. Bertilsson, Sjoqvist (Eds.): Frontiers in biochemical and pharmacological research in depression. Raven Press. New York. 1984: 197-205.
- (217) 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.

- (218) Sachar E.J, Helman L, Roffwarg HP, Halpern FS, Fukushima DK Gallagher TF. Disrupted patterns of cortisol secretion in psychotic depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1973; 28: 19-24.
- (219) Beck-Friss J, Kjellman BF, Aperia B, Uden F, Von Rosen D, Ljunggren JG, 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.
- (220) Ryan ND, Puig-Antich J, Ambrosini P. The clinical picture of major depression in children and adolescents. *Archives General Psychiatry*. 1987; 44: 854-861.
- (221) Molina JA, Muñoz A. Retraso de crecimiento de causa no orgánica. En: Diaz. Los niños maltratados. Ed. Díaz de Santos. Madrid. 1977.
- (222) Muñoz A, Acuña D, Martín E, Molina A. Pituitary neuropeptides ACTH and Beta-endorphin in the failure to thrive syndrome. *Journal Endocrinology Investigation*. 1989; 12(S2-5): 102.
- (223) 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.
- (224) 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.
- (225) 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.
- (226) Siever LJ, Coccaro EF, Silverman S, Greenwald S, Davis KL.. 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.
- (227) Rosenthal EN, Sack DA, Gillin JC, Lewy A.J, Goodwin FK, Davenport Y, Mueller PS, Newsome DA, Wehr TA. Seasonal affective disorder: A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Arch Gen Psychiatry*. 1984; 41: 72-80.
- (228) Healy D, Waterhouse M. The circadian system and the therapeutics of the affective disorders. *Pharmacology Therapy*. 1995; 65: 241-263.
- (229) Wallace C, Duncan Jr. Circadian rhythms and the pharmacology of affective illness. *Pharmacological Therapy*. 1996; 71(3): 253-312.
- (230) Von Zerssen D, Dirlich G, Zulley J. Circadian rhythm disturbances in affective disorders: facts and fictions. In: B. Lerer, S. Gershon (Eds.). *New directions in affective disorders*, Springer Verlag. New York. 1989: 243-250.
- (231) Siever LJ, Coccaro EF, Silverman S, Greenwald S, Davis KL.. 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.
- (232) Kleinman D. Converging circadian rhythms could explain effects of the pineal gland: implications for psychiatric disease. In: Wehr T, Goodwin F

- (eds): Circadian rhythms in psychiatry, vol 2. Boxwood Press, Pacific Grove, 1983: 221-224.n
- (233) Wurtman J, Wurtman J. Mechanisms of action and tolerance. In: S. Garattini (eds). Anorectic agents. 1981.
- (234) Wurtman R, Wurtman R. Association for research in nervous and mental diseases. In: A.J. Stunkard and e. Stellar eds. Eating and its disorders. Raven Press. New York. 1984: 77-86
- (235) Vacas M, Ritta M, Cardinali D. La glándula pineal. En: Unidad Hipotálamo-Hipofisaria. Neuroendocrinología Clínica. Guitelman, A. Edimed. Bs. As. 29-34.
- (236) 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. 1999; Pp:461-469.
- (237) Jacobs B, Formal C. Serotonin and behavior.. A general hypothesis. In: Psychopharmacology: The Fourth generation of Progress. Ed by Bloom F., and Kupfer D. Raven Press. New York. 2000; pp.461-469.
- (238) Van Praag HM.. 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.
- (239) Thopson C. Melatonin and seasonal affective disorder. In: A. Miles, D.R.S Philbrick, Thompson (Eds.): Melatonin clinical perspectives. Oxford: Oxford University Press. 1987.
- (240) Parra. A. Discusion of psychosocial dwarfism. In Gardner I., Amacher (eds): Endocrine aspects of malnutrition: marasmus, kwashiorkor and psychosocial deprivation. Kroc Foundation, Santa Ynez. 1973: 155.
- (241) Greene WH, Campbell M, David R. Psychosocial dwarfism: A critical review of the evidence. Journal American Academy Child Psychiatry. 1984; 23: 39-48.
- (242) Hanna GL, Yuwiler A, Cantwell DP. Whole blood serotonin in juvenile obsessive-compulsive disorders. Biological Psychiatry. 1991; 29(8): 738-744.
- (243) Ryan N, Puig-Antich J, Rabinovich H, Robinson D, Nelson B, Iyanger S, Twonett J. The clinical picture of major depression in children and adolescents. Arch General Psychiatry. 1987; 44: 854-861.
- (244) Baldwin D, Rudge S. The role of serotonin in depression and anxiety. International Clinical Psychopharmacology. 1995; 9 (suppl 4): 41-45.
- (245) Coplan JD, Gorman JM, Klein DF. Serotonin related functions in panic-anxiety: a critical overview. Neuropsychopharmacology. 1992; 6(3): 189-200.
- (246) Kruesi MJ, Swedo S, Leonard H, Rubinow DR, Rappaport JL. CRF somatostatin in childhood psychiatric disorders: a preliminar investigation. Psychiatry Reviews. 1990; 33(3): 277-284.

- (247) Olivier B, Moss J. Aspectos serotoninérgicos del comportamiento angustioso. En B. Lerer, S. Sgershon (Eds.): *New directions in affective disorders*. Springer-Verlag. New York. 1989: 40-44.
- (248) Katz L, Nathan L, Kuhn C, Schanberg S. Inhibition of GH in maternal separation may be mediated through altered serotonérgica actividad en 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} receptores. *Psychoneuroendocrinology*. 1985; 10 (2): 173-186.
- (249) Coopen A, Prange A, Whybrow P. Abnormalidades de indoleamínicos en trastornos afectivos. *Arch General Psychiatry*. 1972; 26: 474-478.
- (250) Asberg M, Thoren P, Traskam. Serotonina en la depresión: un subgrupo dentro de los trastornos afectivos. *Science*. 1976; 191: 478-480.
- (251) Asberg M, Bertilsson L, Matensson B. CSF monoamino metabolitos en melancolía. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 1984; 69: 201-219.
- (252) Traskman L, Asberg M, Bertilsson L. Monoamino metabolitos en CSF y comportamiento suicida. *Arch General Psychiatry*. 1981; 38: 631-636.
- (253) Brown G. Agresión, suicidio y serotonina: relación con los metabolitos de aminas en el líquido cefalorraquídeo. *American Journal Psychiatry*. 1982; 139: 741-746.
- (254) Mann J, Stanley M, McBride P. Aumento de los receptores 5-HT₂ y b-adrenérgicos en la corteza frontal de víctimas de suicidio. *Arch General Psychiatry*. 1986; 43: 954-959.
- (255) Kleinman J and Hyde T. Fundamentos estructurales de la enfermedad mental y su tratamiento. In: Dunner D. L. *Current Psychiatry therapy*. W.B. Saunders Company. Philadelphia. 1993.
- (256) Pandey G. Receptores de serotonina-2 en plaquetas de pacientes con depresión y comportamiento suicida. XIX CINP Congress. Washington DC. 1994.
- (257) Siever L, Uhde T. Nuevos estudios y perspectivas sobre el sistema de receptores no adrenérgicos en la depresión: efectos del agonista adrenérgico alfa clonidina. *Biology Psychiatry*. 1984; 19: 131-156.
- (258) Kafka M and Paul S. Receptores alfa₂ adrenérgicos en plaquetas de pacientes con depresión. *Arch General Psychiatry*. 1986; 43: 91.
- (259) Piletz J. Desipramina reduce la unión tritioada de para-aminoclonidina en plaquetas de pacientes con depresión. *Arch General Psychiatry*. 1991; 48: 9.
- (260) Post R, Gordon E, Goodwin F. Metabolismo central de norepinefrina en enfermedad afectiva: MHPG en el líquido cefalorraquídeo. *Science*. 1973; 173: 1002-1003.
- (261) Samson J, Mirin S, Griffin M. MHPG en orina y síntomas en pacientes con depresión unipolar. *Psychiatry Research*. 1994; 51: 157-165.
- (262) Maas J, Fawcett, J, Dekirmenjian H. Metabolismo de catecolamina, enfermedad depresiva y respuesta a fármacos. *Arch General Psychiatry*. 1972 ;26: 252-262.
- (263) Gerner R, Fairbanks L, Anderson G. Neuroquímica en el líquido cefalorraquídeo en depresión, manía, y pacientes esquizofrénicos comparados con controles normales. *American Journal Psychiatry*. 1984; 141: 1533-1540.
- (264) Janicak P. Falta de niveles de MHPG en orina para predecir la respuesta al tratamiento en pacientes con depresión unipolar. *American Journal Psychiatry*. 1986; 143: 1398-1402.

- (265) Hollister L, Berger P, Ogle F. Protirelin (TRH) in depression. *Arch General Psychiatry*. 1974; 31: 468-470.
- (266) Rosenbaum A. MHPG as a predictor of antidepressant response to imipramine and maprotiline. *American Journal Psychiatry*. 1980; 137: 1090-1092.
- (267) D.Haenen H. and Bossuyt A. Dopamine receptor density in depression measured with single photon emission computed tomography. *Biological Psychiatry*. 1994; 35: 128-132.
- (268) Kasa K, Otsuki S, Yamamoto M. Cerebrospinal fluid α -aminobutyric acid and homovanilic acid in depressive disorders. *Biological Psychiatry*. 1982; 17: 877-883.
- (269) Gold B, Bowers M, Roth R. Gaba levels in CSF of patients with psychiatric disorders. *American Journal Psychiatry*. 1980; 137: 362-364.
- (270) Gerner R, Hare T. CSF GABA in normal subjects and patients with depression, schizophrenic, amnia aqnd anorexia nervosa. *American Journal Psychiatry*. 1981; 138: 1098-1101.
- (271) Gerner R. Psychiatric effects of nonpsychiatric medications. In: Dunner D. L. *Current Psychitric Therapy*. W.B. Saunders Company. Philadelphia. 1993.
- (272) Akiskal H.. Mood disorders. In: Kaplan H. Sadock B. *Comprehensive Textbook of Psychitry*. 6th edn W. W. Baltiore. 1995.
- (273) Beck-Friss J, Kjellman BF, Aperia B, Uden F, Von Rosen D, Ljunggren JG, Wetterberg L. Serum melatonin in relation to clinical variables in patients with major depressive disorders: a hypothesys of a low melatonin syndrome. *Acta Psychiatryca Scandinavica* . 1985; 71: 319-330.
- (274) Wetterberg L. Melatonin in humans. Physiological and clinical studies. *Journal Neural Transmission* 1978; 13 (Suppl): 289-310.
- (275) 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.
- (276) Shaffi M, McMillan AR, Derrick AM, Kaufman N. Nocturnal serum melatonin profile in major depression in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatric*. 1996; 53(11): 1009-1013.
- (277) Thompson C, Childs PA, Martin NJ, Rodin J, Smythe PJ. Effects of morning phototherapy on circadian warkers in seasonal affective disorders. *Brain Journal Psychiatry*. 1997; 170: 431-435.
- (278) Rubin RT, Heist EK, McGeoy SS, 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.
- (279) Jimerson DC, Jynch HJ, Post RM, Wurtman RJ, Bunney WE Jr. Urinary melatonin rythms during sleep deprivation in depresses patients and normal. *Life Science*. 1977; 20(9): 1501-1508.
- (280) 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 disorder. *Biology Psychiatry*. 1992; 31(6): 582-590.
- (281) Brown GM.. Day-night rhythm disturbance pineal function and human disease. *Hormonal Res*. 1992; 37(Suppl. 3p): 105-111.
- (282) Leibenluft E, Fiero PL, Rubinow DR. Effects of menstrual cycle on dependent variables in mood disorder research. *Arch Gen Psychiatry*. 1994; 51(10): 761-781.
- (283) Kennedy S, Brown G. Effect of chronic antidepressant treatment with adinazolam and desimipramine on melatonin output. *Psychiatry Research*. 1992; 43(2): 177-185.
- (284) Contreras G. Contribución al conocimiento patogénico del retraso de crecimiento de causa no orgánica. tesis doctoral. Granada. 1997.
- (285) 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.
- (286) 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.
- (287) Levy A, Nurnberger J, Wher T, PaCK D, Becker L, Powell R, Newsome D. Supersensitivity to light: possible trait marker to manic-depressive illness. *American Journal Psychiatry*. 1985; 142: 725-727.
- (288) Wehr TA, Moul DE, Barbato G, Giesen HA, Seidel JA, Barker C, Bender C. Conservation of photoperiod-responsive mechanism in humans. *American Journal Physiology*. 1993; 265: 846-857.
- (289) Sachar EJ, Helman L, Roffwarg HP, Halpern FS, Fukushima DK, Gallagher TF, Disrupted patterns of cortisol secretion in psychotic depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1973; 28: 19-24.
- (290) Wehr TA, Goodwin FK.. Desynchronization of circadian rhythms as possible source of manic-depressive. *Psychopharmacology Bulletin*. 1980; 16: 19-20.
- (291) Wetterberg L, Beck-Friis J, Kjelman BF, Ljunggren JG. Circadian rhythm in melatonin and cortisol secretion in depression. In: E. Usdin, H. Asbe, L. Bertilsson, Sjoqvist (Eds.): *Frontiers in biochemical and pharmacological research in depression*. Raven Press. New York. 1984: 197-205.
- (292) Rosenthal EN, Carpenter CJ, James SP, Parry BL, Rogers SL, Wehr TA. Seasonal affective disorder in children and adolescents. *American Journal Psychiatry*. 1986 Mar; 143 (3): 356-358.
- (293) Yocca FD, 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.
- (294) Boyce PM. 6-Sulphatometoxymelatonin in melancholia. *American Journal Psychiatry*. 1985; 142: 125-127.

- (295) Seggie J, Wrstiuk E. Lithium and melatonin and rhythms. Implications for depression. IN brown G, Wainwright (eds). Advances in the biosciences. The pineal gland. Endocrine aspects. Pergamno press Oxford. 1985; 333-338.
- (296) Perez Aranu J. Catecolamines function and the mecanism of antidepressant action: Reversal of antidepressant induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. Arch Gen Psychiatry. 2003; 47: 411-418.
- (297) Felten D. Neural influence on immune responses: underlying suppotions and basic principles of neural immune signaling. Program Brain Research. 2000; 122: 381-389.
- (298) Kemeny M. Gruenewald T. Affect, cognition, the immune system and health Program brain Research. 2000; 122: 291-308.
- (299) Heinze G. Mente-cerebro: sus señales y su repercusión el sistema inmunológico. Salud Mental. 2001; 24:3-9.
- (300) Gómez B, Escobar A. La psiconeuroinmunología: bases de la relación entre los sistemas nervioso, endocrino e inmune. Monografía. 2004.
- (301) 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.
- (302) Ader R, Felten D, Cohen N. Eds. Psychoneuroimmunology. 2nd ed. San Diego: Academic Press, 1991.
- (303) Muñoz A, Aguilar M, Ruiz C, Molina A, Uberos J, Molina J. Affective deprivation syndrome and the indoleamine theory of depression: Possible correlations European Journal of Clinical Invest. 1995; 25(S): A20
- (304) 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.

