

Reguera Nieto, Eduardo Agustín

Apego, cortisol y estrés, en infantes. Una revisión narrativa.

Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría, vol. 34, núm. 124, octubre-diciembre, 2014, pp. 753-772

Asociación Española de Neuropsiquiatría

Madrid, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=265032622009>



Revista de la Asociación Española de
Neuropsiquiatría,

ISSN (Versión impresa): 0211-5735

aen@aen.es

Asociación Española de Neuropsiquiatría
España

Apego, cortisol y estrés, en infantes. Una revisión narrativa.

Attachment, cortisol and stress in infants. A narrative review.

Eduardo Agustín Reguera Nieto ^a.

^aMédico Adjunto de Psiquiatría. Hospital Universitario La Paz. Madrid, España.

Correspondencia: Eduardo Agustín Reguera Nieto (e.reguera.nieto@gmail.com)

Recibido: 13/11/2013; aceptado: 24/11/2013

RESUMEN: En este artículo se presenta una revisión narrativa sobre la relación entre los procesos biológicos que median la respuesta al estrés – limitándonos en este caso al eje hipotálamo – hipófisis – corteza adrenal – y los modelos internos de trabajo derivados de las relaciones tempranas de apego en lo que respecta a los infantes. Se explican las sucesivas fases de la respuesta biológica frente a un evento estresante y se enfatiza la importancia de comprender cómo dichos modelos internos pueden correlacionarse con síntomas de estrés crónico, estados de disregulación del eje HHA y situaciones de hiper o hipocortisolismo funcional. En este sentido, se evidencian datos contradictorios al intentar relacionar disfunciones del eje HHA y estilos específicos de apego. Sí parece haber evidencia acerca de la importancia de la naturaleza del agente estresor como causante de diferentes patrones de respuesta y posterior sensibilización. Se requiere más investigación con el objeto de diseñar intervenciones más adaptadas.

PALABRAS CLAVE: apego a objetos, hidrocortisona, reactividad fisiológica al estrés, sistema hipotálamo-hipofisario, sistema hipófiso-suprarrenal ,infante, neurobiología, psicoterapia.

ABSTRACT: This article presents a narrative review of the relationship between the biological processes that mediate the stress response - in this case, limiting ourselves to the hypothalamic - pituitary - adrenal cortex - and internal working models derived from early attachment relationships in with respect to infants. It explains the successive phases of the biological response against a stressful event and emphasizes the importance of understanding how these internal models can be correlated with symptoms of chronic stress, states of dysregulation of the HPA axis and hyper-or hypocortisolism situations functional . In this sense, contradictory data are evident when trying to relate dysfunctions of said shaft and specific attachment styles. It does seem to be evidence of the relationship between the nature of the stressor and different patterns of response and subsequent sensitization. More research is needed in order to design more psychotherapeutic interventions tailored to different attachment styles.

KEY WORDS: object attachment, hydrocortisone, physiological stress reactivity, hypothalamo-hypophyseal system, pituitary-adrenal system, infant, neurobiology, psychotherapy.

Introducción

Hans Selye (1907-1982) definió ante la Organización Mundial de la Salud el término estrés – del griego *stringere*, tensión – como la respuesta no específica del organismo ante cualquier demanda del exterior (1). En este momento sentó las bases para la consideración de ciertas alteraciones como debidas a una situación de estrés prolongado que alteraría la homeostasis interna. No obstante, aunque se reconoce el avance que las tesis de Selye supusieron en la comprensión de dichos trastornos, la teoría ha sido ya parcialmente cuestionada debido a la supuesta inespecificidad de los agentes estresantes. En lo relativo al ser humano, el sentido por el sujeto del

evento supuestamente estresante aparece como un elemento decisivo que debe ser considerado, ya que parece dar lugar a diferentes respuestas neuroendocrinas (2). De este modo, parece que los desafíos percibidos como asumibles desencadenarían un aumento del ratio noradrenalina/adrenalina, mientras que los percibidos como problemáticos disminuirían tal ratio al aumentar la angustia acompañante. Y en el caso de que el estrés asociado al evento continúe aumentando, parece que esto estaría relacionado con un incremento de las cifras séricas de ACTH y cortisol (3). Sterling y Eyer consideraron que esta ruptura continua de la homeostasis generaba allostasis y un aumento de la carga alostática. Definen allostasis como los procesos adaptativos e integrativos necesarios para mantener en esa situación la estabilidad total del organismo cuando el entorno es cambiante. Mientras que las respuestas alostáticas frente a los cambios del entorno son generalmente adaptativas, los estresores mantenidos acaban generando una carga alostática tóxica por hiperactividad o inactividad de ciertos mediadores biológicos. Dicha carga alostática daría lugar a una disfunción de una serie de sistemas que redundarían finalmente en diferentes síndromes médicos (4). El eje hipotálamo – hipófisis – corteza suprarrenal (HHA) es uno de los principales sistemas mediadores en la respuesta al estrés, junto con el sistema nervioso autónomo – noradrenalina/adrenalina –, el sistema opioide endógeno y diversos neurotransmisores, entre ellos el GABA, dopamina, glutamato y serotonina (5).

En el presente trabajo abordaremos el funcionamiento del eje hipotálamo – hipófisis – glándulas suprarrenales como principal sistema del ser humano en su respuesta a eventos estresantes, posibles disfunciones del mismo derivadas de experiencias continuadas de estrés en infantes y el modo en que todo ello interactúa con los modelos internos de trabajo derivados de las conductas de apego.

Metodología

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión narrativa sobre la relación entre los procesos biológicos que median las respuestas al estrés – limitándonos en este caso al eje hipotálamo – hipófisis – corteza adrenal – y los modelos internos de trabajo derivados de las relaciones tempranas de apego. Para realizar dicha revisión se realizó una búsqueda en Pubmed y Biblioteca Virtual en Salud mediante la combinación de los descriptores (incluidos en Medical Heading Subjects, MeSH) “object attachment”, “hydrocortisone”, “physiological stress reactivity”, “hypothalamo-hypophyseal system”, “pituitary-adrenal system”, “infant”, “neurobiology”, “psychotherapy” tanto en inglés como español entre los años 1986 y 2013, que se acompañó de una posterior búsqueda manual. Un total de 83 referencias fue-

ron incluidas para su revisión, entre las que se pueden destacar 3 metaanálisis, 21 ensayos clínicos, de los cuales 7 fueron aleatorizados, 7 estudios observacionales transversales, 8 estudios prospectivos de cohortes, 1 estudio de casos y controles y 1 estudio de serie de casos. Además se incluyeron independientemente de su año de publicación artículos generadores de hipótesis, artículos de revisión y capítulos de libros.

Etapas del estrés en relación al eje HHA:

La primera sería la reacción de alarma. Ante una circunstancia en el medio ambiente que el cerebro perciba como amenazante, éste estimula al hipotálamo – zona medial parvicelular del núcleo paraventricular – para que secrete la hormona liberadora de corticotrofina (CRH), liberación que está mediada por Noradrenalina (NAd), serotonina (5-HT), acetilcolina (ACh) y neropéptido Y. A su vez, la modulación inhibitoria del CRH viene dada en un delicado balance por el cortisol, ácido gamma-aminobutírico (GABA) y dinorfina. La CRH viaja por un sistema porta de capilares hasta las células corticotropas de la glándula hipofisis, lo que promueve la liberación de la hormona adreno-corticotrófica (ACTH) y β-endorfina. La ACTH a su vez viaja hasta la corteza suprarrenal, donde da lugar a la liberación de cortisol (6). Las funciones del cortisol en lo relativo a la respuesta al evento estresante serían entonces:

- Movilizar los almacenes de energía, a través de un estímulo de la gluconeogénesis. Se aumenta así la síntesis de glucosa mediante su acción sobre el metabolismo de proteínas, grasas e hidratos de carbono. De esta forma, aumenta el catabolismo proteico y los procesos de lipólisis, al mismo tiempo que inhibe la síntesis proteica.
- Mantener el tono cardiovascular, de tal forma que se eleva la frecuencia cardíaca, la tensión arterial y se redistribuye el flujo sanguíneo. El cortisol sería necesario para que las catecolaminas ejerzan su acción vasoconstrictora a nivel de las arteriolas.
- Potenciar la respuesta inmune durante un evento estresante a través de diversas citoquinas proinflamatorias: factor de necrosis tumoral alpha (TNF- α), interleuquina 1 (IL-1) e interleuquina 6 (IL-6) principalmente. A través de sus efectos inhibitorios sobre la vía del factor nuclear k β , los glucocorticoides son asimismo potentísimos antiinflamatorios y responsables así de la regulación y vuelta a la homeostasis de la respuesta inflamatoria tras estrés.
- Regular el sistema nervioso simpático (SNS) a través de la liberación o inhibición de la síntesis de catecolaminas. En las investigaciones más recientes

parece ser que dicha conexión tiene lugar de forma preferente a nivel de las neuronas sintetizadoras de CRF en el hipotálamo, muy implicadas teóricamente en la regulación del SNS (7, 2).

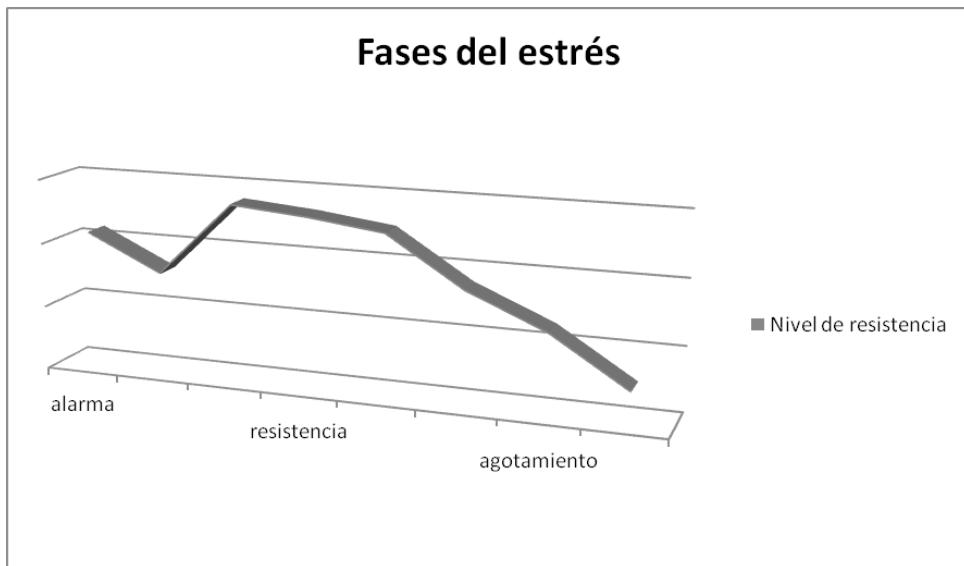
- Posibilitar el aprendizaje de nuevos patrones psíquicos y comportamentales, especialmente respecto a sucesos afectivamente condicionados. Esto se relaciona de forma preferente con las acciones del cortisol a nivel de amígdala e hipocampo, que será desarrollado posteriormente (8-9).

Dichas acciones se llevarían a cabo mediante la difusión a través de la membrana celular y nuclear, uniéndose a receptores que acaban dando lugar a una modificación de la transcripción del ADN celular y, con ello, de la expresión proteica de varios genes. Se cree que en condiciones basales son los mineralocorticoides los que median preferentemente los efectos de los glucocorticoides. Cuando tiene lugar el evento estresante, aumentar rápidamente los niveles de glucocorticoides, saturan los receptores mineralocorticoides y generan los efectos descritos (10). En este sentido, polimorfismos de ambos tipos de receptores corticoideos han sido asociados con variaciones interindividuales en la respuesta a estrés (11-12). En adultos sanos, las cifras de cortisol rápidamente retornarían al nivel basal gracias a los mecanismos de *feed-back*, a pesar de que las glándulas suprarrenales son capaces de seguir secretando glucocorticoides de forma continuada. Asimismo, otro hecho interesante es que tal retorno a los niveles basales se da normalmente incluso cuando otros parámetros - frecuencia cardíaca, adrenalina y noradrenalina – continúan alterados (9).

Posteriormente tendría lugar la segunda etapa en la cascada del estrés, el estado de resistencia. Cuando el organismo se ve sometido prolongadamente a la acción de agentes lesivos, puede ocurrir que se adapte progresivamente a esta situación o bien que disminuyan sus capacidades de respuesta al estrés. Dicho de otro modo, puede suceder que el sistema de allostasis consiga una readaptación medio externo – medio interno. En caso contrario, tiene lugar la progresión a la siguiente etapa.

Por último tendríamos la fase de agotamiento. La disminución progresiva de la capacidad de respuesta al estrés produce un estado de gran deterioro y de pérdida de capacidades fisiológicas. En este momento, el organismo sucumbe ante nuevas exigencias del medio, con importantes consecuencias en la patología (figura 1).

Figura 1



Sustrato neurobiológico.

Para el estudio del sustrato neurobiológico del estrés, es fundamental explorar los procesos neuropsicológicos subyacentes a la percepción de emociones. En este sentido, tras un estímulo emotivamente significativo, se produciría primero la evaluación e identificación de dicho estímulo, la producción de estados afectivos como respuesta corporal (autonómica, neuroendocrina, músculo-esquelética) y, por último, la regulación de los estados y comportamientos emotivos, para lo cual es necesaria una inhibición o modulación de los procesos anteriores (13). Mientras que en la identificación y producción de estados afectivos estarían más implicadas las áreas ventrales (amígdala, ínsula, estriado ventral y las regiones ventrales del giro cingulado y la corteza prefrontal), las áreas dorsales (hipocampo, regiones dorsales del giro cingulado y de la corteza prefrontal) estarían más encargadas de integrar las tareas ejecutivas y otros procesos cognitivos con las memorias autobiográficas (13).

Así, un área esencial en todas estas respuestas a nivel del Sistema Nervioso Central es la amígdala, quien envía referencias al hipotálamo y a los núcleos autonómicos del tallo cerebral. La amígdala se relaciona con el procesamiento emocional, principalmente de emociones negativas como el miedo o la ira (13). Transforma así los *inputs* sensoriales en señales con significado emocional. Al mismo tiempo, la amígdala facilita la potenciación a largo plazo en el hipocampo, lo que fundamenta

el aprendizaje de sucesos afectivamente condicionados, especialmente en la consolidación de la memoria a largo plazo. De forma experimental esto ha podido ser corroborado, en tanto se ha objetivado una activación amigdalar en caso de sucesos emotivos autobiográficos, pero que no tenía lugar cuando estas memorias eran ficticias (14). En este sentido, es muy interesante que en una investigación reciente con resonancia magnética funcional se ha encontrado una asociación significativa entre la activación de la amígdala y el hipocampo y el estilo de apego desorganizado cuando a los sujetos se les sometía a un test proyectivo que evaluaba su estilo de apego (15), asociación que no se encontró para los restantes tres estilos. Tanto el hipocampo como la corteza prefrontal son áreas esenciales en la regulación del eje hipotálamo – hipófisis - glándulas suprarrenales, conexión que se establece en los primeros años de vida y de forma muy relacionada con la calidad del cuidado parental (16).

Se ha evidenciado en esta línea un papel cada vez más preponderante del cortisol en estos procesos de consolidación, a través de los receptores gluco y minera-locorticoides presentes especialmente en hipocampo, amígdala y corteza prefrontal (17), así como un bloqueo en los procesos de recuperación debido a tratamientos con glucocorticoides (8). En esta línea, se ha llegado a constatar experimentalmente una disminución de las emociones de miedo-alarma cuando se administraba hidrocortisona a veteranos con o sin TEPT en comparación con aquellos a los que administraba placebo, lo cual apoya el papel modulador de los corticoides sobre los circuitos neurales de alarma (18). Por otro lado, en las investigaciones recientes se ha ido otorgando un papel cada vez más decisivo a la función de la corteza prefrontal derecha a la hora de procesar una situación como estresante, por ejemplo, en las diádicas madre-hijo (3, 19-20).

Otros estudios enfatizan el momento en que una experiencia se procesa como estresante y cómo la disociación de ambos hemisferios cerebrales podría estar involucrada a nivel neuropsicológico en la sensación de falta de sentido de la misma (21). De este modo, todas las mencionadas estructuras neurales estarían implicadas en lo que ha sido definido como conciencia autonoética (22), en la que el yo del individuo actual reconoce como esencialmente el mismo al yo del pasado al evocar un determinado suceso. Que dicha conciencia se desarrolle de forma coherente en relación con una adecuada sintonía afectiva con las figuras de apego parece estar cada vez más relacionado con la futura regulación del eje HHA.

Aspectos relevantes desde la Teoría del Apego

Durante un gran lapso de tiempo, las teorías psicoanalíticas sobre la patología infantil habían sido exclusivamente intrapsíquicas. Había entonces una práctica

exclusividad en el énfasis en las pulsiones y sus metas (psicoanálisis freudiano y postfreudiano) o en las relaciones de objeto internalizadas (psicoanálisis kleiniano). Apareció la “tercera vía” (23) de Donald W. Winnicott, que enfatizaba la importancia de la madre suficientemente buena (24).

John Bowlby fue el primer psiquiatra psicoanalista que estudió la conducta del infante desde una perspectiva interaccional; es decir, la conducta de apego hacia figuras primarias como meta fundamenta del desarrollo más temprano (25). Dicho comportamiento de apego tendría, según este autor, un carácter básicamente diferente del fin nutricio y sexual, a los cuales no estaría supeditado de entrada (26). Desde esta perspectiva, se podría definir el apego como una conducta del bebé (y de otros animales superiores) instintiva, activada y modulada en la interacción con una figura vincular principal a lo largo del tiempo. Esto se posibilitaría a través de la sincronización psicobiológica entre bebé y cuidador, enlazando sus estados internos. Definió esta conducta como una función evolutiva inherente a la naturaleza humana que confería evidentes ventajas al recién nacido en tanto le proveía de un medio para la supervivencia, más importante en el momento inmediato que la obtención de comida (27-28).

En un principio Bowlby describió el apego como un sistema que tenía dos objetivos: la búsqueda de seguridad y la exploración del entorno (25). Posteriormente, Peter Fonagy propuso que este sistema proveería al infante de otra función, la de posibilitar la decodificación de las intenciones de las figuras significativas y, consecuentemente, la actuación en relación a dichas inferencias (29-31). Fonagy propone pues que el paso del comportamiento a la representación interna no es, como ha sido clásicamente contemplado, debido al desarrollo cognitivo, sino que es el propio apego seguro el que propicia tal desarrollo cognitivo (32). A través de estas conductas se iría produciendo la construcción progresiva de los modelos internos de trabajo (*internal working models*) durante el primer año de vida, muy ligados a un funcionamiento posteriormente automático y a la memoria procedimental. Por esta razón, en cuanto se establecen, tienen una gran tendencia al funcionamiento automático y al margen de la conciencia (25, 29-31, 33).

Un estilo de apego seguro generaría entonces una progresiva capacidad del infante para la autorregulación emocional. Tanto desde la teoría del desarrollo como desde el psicoanálisis contemporáneo se ha concedido cada vez más importancia en este sentido a los procesos especulares por parte de los padres (*mirroring*) (34), previamente designada también como capacidad de *reverie* por Bion (35). Son conceptos similares al entonamiento afectivo (*affective attunement*) de Stern, constructo de este autor esencial en la comprensión de los procesos implícitos que median el conocimiento intersubjetivo (36). En definitiva, se trata de la aptitud de la madre para devolver al infante su experiencia emocional sin metabolizar en forma de elementos que él ya puede contener y pensar. El infante externaliza así

las emociones en una primera instancia para lograr una homeostasis afectiva que le permita manejarlos posteriormente. De este modo, los niños que hayan conseguido internalizar dichos afectos cualitativamente diferentes, estarán más capacitados para autorregularse emocionalmente en caso de aparición de afectos negativos. Dichas tesis entroncan con el estadio del espejo de Lacan (37), reformulado por Winnicott (38). La idea central es que empezamos siendo en otro. No obstante, algunos autores han enfatizado en los últimos tiempos la tendencia de la teoría del apego a privilegiar el estudio del acercamiento al objeto primario en detrimento del estudio del proceso separación – individuación, fundamental a la hora de que el sujeto pueda conquistar su autonomía, independencia y vivencia de identidad (39). La teoría del apego, por su énfasis en la observación naturalista, pudo ser operativizada a través de la llamada Situación Extraña, de Mary Ainsworth. Se trataba de una situación de laboratorio definida por esta autora en la que el infante era sometido a una serie de separaciones y reencuentros con su figura de apego. A través de este procedimiento, fueron definidos en un principio tres estilos de apego. El primer tipo sería el apego seguro, en el que los niños vuelven rápidamente con su madre en cuanto esta retorna, se siente bien con ella y no dan muestra de malestar. El segundo tipo sería el evitativo, en el que los infantes parecen no mostrar malestar cuando la madre se ausenta, pero posteriormente obvian su presencia cuando ésta vuelve. Por último, estaría el apego ambivalente-resistente, en el que los niños se enfadan y protestan cuando la madre se ausenta y, cuando ésta vuelve, no son capaces de calmarse (40). En paralelo con la amplia difusión de este procedimiento de estudio, han aparecido críticas hacia la Situación Extraña por abordar excesivamente la investigación del apego en contextos artificiales en detrimento de los reales (hogar, escuela, etc.), por minusvalorar el componente evolutivo en el desarrollo psicológico y por atribuir a los estilos de apego una fijeza y estabilidad propias de una clasificación de personalidad (41), así como por restar importancia a los pares como figuras de apego frente a los progenitores (42).

Años después, Mary Main pudo identificar un cuarto estilo en niños que habían sufrido experiencias graves de negligencia o maltrato. Dicho estilo se caracterizaría principalmente por presentar secuencial o simultáneamente conductas contradictorias, altos índices de aprehensión respecto al progenitor, así como comportamientos sugestivos de desorientación o desorganización. La autora denominó estilo desorganizado/desorientado a éste último (43). En múltiples estudios posteriores, este cuarto estilo de apego ha sido asociado con manifestaciones psicopatológicas posteriores en niños, adolescentes, jóvenes y adultos jóvenes (44-46) asumiendo la relativa estabilidad de los estilos de apego (47). No obstante, un metaanálisis reciente destinado a evaluar precisamente la estabilidad de dichos patrones de apego hacia figuras significativas desde la infancia a la adultez joven encontró que efectivamente había un tamaño de efecto medio en lo relativo a la

estabilidad, pero que era estadísticamente significativo a partir de intervalos de 15 años (48). La validez predictiva del apego desorganizado estaría en relación con un elevado riesgo en el adulto de problemas en el manejo del estrés, alteraciones de conducta de tipo externalizador e incluso clínica disociativa (49). Más concretamente, existe ya una amplia aceptación de la relación entre este estilo de apego desorganizado y el desarrollo posterior de un trastorno límite de personalidad (30, 32, 50), aunque progresivamente se han ido explorando otros nexos entre los modelos internos de trabajo derivados de los estilos de apego y el riesgo de aparición de otras patologías como trastornos depresivos, de ansiedad, de la conducta alimentaria, etc (51).

De esta forma, fue cobrando creciente interés el estudio de los patrones de apego en adultos y la posible trasmisión intergeneracional de los mismos. De lo que se trataba así era de definir un instrumento válido que pudiese predecir los estilos de apego a partir de las experiencias infantiles, tanto en un mismo sujeto como a través de sucesivas generaciones en base a las narrativas de dicho sujeto. Para ello, George, Kaplan y Main desarrollaron una entrevista semi-estructurada, la Entrevista de Apego del Adulto (*Adult Attachment Interview, AAI*) (52), basada en la propia narrativa de los sujetos sobre su historia temprana de apego, especialmente en las relaciones padres-hijos. Lo que se encontró es que la representación mental del estilo de apego de los progenitores era capaz de predecir en gran medida el tipo de apego que tendría en el futuro su hijo. Y esta transmisión paternofilial de tales esquemas cognitivo – afectivos dependía no tanto de las experiencias reales que habían sufrido los progenitores sino de cómo habían integrado y dado sentido a las mismas (41).

Posteriormente, Bartholomew y Horowitz demostraron cómo cada uno de los cuatro estilos de apego podía ser descompuesto a su vez en dos dimensiones continuas, ansiedad y evitación. La primera de ellas, la dimensión ansiedad, haría referencia al modo en el que el sujeto se muestra preocupado o no respecto de la cercanía o lejanía de su figura de apego. La segunda dimensión, evitación, haría referencia a la mayor o menor tendencia a servirse de estrategias de evitación frente a estrategias de búsqueda de proximidad con el objetivo de regular conductas, pensamientos y afectos relacionados con el apego. Estas dos dimensiones se correlacionarían con un modelo interno de las representaciones del *self* y un modelo interno de las representaciones de los otros. Si se divide la imagen de sí mismos y de los otros en positiva o negativa, aparecen cuatro estilos de apego ampliamente utilizados en la práctica clínica y en la investigación (42, 53) (figura 2).

Figura 2



Figura 1 Estilos de apego. Adaptado de Bartholomee (1990).

Apego e Hiperreactividad corticoidea en el infante.

Cuando se revisa la literatura científica reciente, existe una conexión marcada entre la disregulación del eje HHA y situaciones de negligencia, abuso, maltrato o abandono en el cuidado por parte de las figuras de apego. De todas formas, parece haber acuerdo entre los investigadores acerca de cómo el eje HHA puede ser sensibilizado ya previamente durante el desarrollo fetal. En este sentido, son muy interesantes los estudios que exploran posibles sinergias entre los estilos de apego y factores genéticos, que pudieran dar cuenta de los estados de hiperreactividad corticoidea en algunos niños (54-55). Habría de esta forma para ciertos niños una dificultad innata para el entonamiento afectivo, que requeriría una mayor disponibilidad de los padres como figuras de apego (56). Ciertos autores han llegado a postular que dicha sensibilización podría tener lugar parcialmente incluso a nivel intrauterino, relacionando estados de hipercortisolismo en mujeres gestantes y la respuesta a estrés agudo de sus hijos (57). En otro estudio se pudo constatar cómo los recién nacidos de madres que habían sufrido una fuerte exposición a estrés durante el embarazo eran menores para su edad gestacional comparados con el grupo control, y además presentaban respuestas aplanasadas del eje HHA frente a estresores en comparación con el grupo control (58). Aparte de otros factores genéticos, estos estudios apoyan la idea de que la modulación del eje HHA ya tiene lugar a nivel intrauterino.

No obstante, aparte del estudio factores prenatales, hay asimismo un amplio consenso acerca de que en gran medida tal sensibilización del eje HHA se da a los pocos meses de vida en relación con la calidad del vínculo cuidador. Dicha relación de apego sería así capaz de atemperar la predisposición que confiere el estrés materno prenatal para ulteriores síntomas de estrés y angustia del infante (59), así como parece modular la respuesta frente al miedo (60). Asimismo, también parece que podría paliar los efectos deletéreos del cortisol sobre el desarrollo cognitivo del feto (61).

En este sentido, numerosos autores habrían documentado estados de hiperreactividad corticoidea en relación a situaciones deficitarias en la niñez temprana. En relación con las mencionadas capacidades de especularidad y entonamiento afectivo parentales se ha acumulado evidencia en los últimos años de cómo estas desempeñan un papel esencial en la modulación de las respuestas del eje HHA frente a eventos estresantes, así como en la recuperación posterior (59).

Un ejemplo sería el provisto por un trabajo en el que se examinaba el cortisol urinario de un grupo de niños adoptados internacionalmente que habían sido previamente institucionalizados en comparación con un grupo control, compuesto por niños que habían residido siempre con sus padres biológicos. No se encontraron diferencias en el cortisol basal comparando ambos grupos, excepto para los niños con negligencias más graves en el cuidado. Sí se evidenciaron cifras más altas de cortisol tras la interacción con los padres frente a la interacción con extraños en el grupo post-institucionalizado. Dicho trabajo concluía que la hiperactividad del eje HHA estaba relacionada de modo preferente con la negligencia en el cuidado parental, más que con la institucionalización *per se* (62). En otro estudio se encontró una hiperreactividad en la secreción de cortisol en infantes de 18 meses inhibidos a la hora de enfrentarse a nuevas contingencias y que presentaban un apego inseguro en la Situación Extraña, a diferencia de los que presentaban un apego seguro, que tenían un patrón corticoideo normal (63). En otro trabajo en el que se recurrió al mismo procedimiento de la Situación Extraña, se estudiaron las diadas madre-hijo y se exploraron síntomas depresivos maternos pre y postnatales. En este caso, se objetivó un patrón de hiperreactividad en la respuesta del cortisol ante eventos estresantes especialmente en infantes de apego inseguro-preocupado, mientras que los infantes con apego desorganizado presentaban una respuesta más aplanada (64).

Uno de los principales trabajos de Gunnar examina precisamente bajo qué condiciones y en qué momento se sensibiliza el eje HHA ante eventos estresantes repetidos (9). Este artículo fue concebido principalmente como generador de hipótesis al respecto. Encontraron que había algunos estímulos - como la circuncisión – que provocaban elevaciones del cortisol relativamente homogéneas entre los infantes, pero encontraron que en general hay una gran variabilidad en la respuesta ante diferentes estímulos, especialmente durante los primeros días de la vida del

bebé. Como respuesta frente a tal hecho enumeraban una serie de factores implicados – edad del infante y maduración de las glándulas suprarrenales, conocimiento previo del estímulo practicado y naturaleza de éste, temperamento de cada infante, etc –, entre los que también destacaban la calidad del vínculo cuidador, el cual atenuaría los factores anteriores, contribuyendo así a una homeostasis del eje HHA. Encontraron asimismo que en bebés ya de 4 meses se producía una sensibilización frente a eventos anteriormente percibidos como estresantes.

En una línea similar de pensamiento, un trabajo de investigación más reciente de los mismos autores concluyó que un apego seguro modulaba las consecuencias fisiológicas de un temperamento inhibido y temeroso (65). Aunque no encontraron una clara asociación entre el estilo de apego de los infantes y la respuesta corticoidea y comportamental, sí que sugerían que a la edad de 2 meses, los infantes que después serían clasificados como de apego inseguro exhibían grandes disociaciones entre la respuesta comportamental y la humorala.

Otro estudió sugirió un posible punto de inflexión en los procesos allostáticos del eje HHA. Se estudiaban diadas madre-hijo en situaciones de alto riesgo psicosocial así como los niveles de cortisol en los infantes antes y después de los cambios de pañal (situación normalmente gratificante para el bebé) durante una semana. En el transcurso de esa semana, las madres asistían a un curso para mejorar la sensibilidad frente a las demandas del niño y el estilo de apego. Se encontraron altas cifras de cortisol salivar sólo en los bebés menores de 3 meses tras el primer cambio, que iban declinando a lo largo de la semana. En los bebés mayores de 3 meses, en cambio, el cortisol salivar no cambió a lo largo de esa semana (66).

A nivel experimental, en un estudio de gran importancia, se ha podido evidenciar cómo el contacto piel con piel entre madre y recién nacidos prematuros potencia el desarrollo cognitivo y de funciones ejecutivas en el niño, que asimismo mostraba reacciones más adaptativas frente al estrés en el sentido de un funcionamiento autonómico parasimpático más maduro. Estas diferencias con los prematuros a los que no se les permitía tal contacto con sus madres se mantenía hasta los 10 años de edad. En los exámenes del cortisol salivar, no se encontraban diferencias significativas en el nivel basal entre ambos grupos, pero sí que se objetivó una mayor reactividad del cortisol así como una menor capacidad de recuperación en los recién nacidos que no habían tenido contacto piel con piel (67).

A modo de resumen, se puede postular así un papel modulador del apego en la reactividad del eje HHA así como en otros muchos sistemas biológicos del ser humano. Hay todavía cierta discordancia teórica sobre el momento del desarrollo infantil en que tienen lugar tales procesos de regulación (68) y sobre el tiempo necesario para que aparezca una situación de sensibilización alostática del eje HHA e hiperreactividad corticoidea como respuesta a eventos estresantes durante la infancia.

Aapego e Hiporreactividad corticoidea en el infante

Existe así una inmensa cantidad de estudios y trabajos que relaciona los citados estados de hiperreactividad corticoidea con situaciones estresantes infantiles, en especial las derivadas de trastornos del vínculo y estilos de apego inseguros. Pero en la literatura especializada también aparecen numerosos datos sobre situaciones de hiporreactividad corticoidea y alteraciones del ritmo circadiano de secreción de cortisol y ACTH. Acorde con la tesis de Sturge-Apple *et al*, esta discrepancia podría estar relacionada con los dos modelos que han sido utilizados para el estudio del estrés. De esta forma, la autora postula uno previo en el que el estresor produciría respuestas uniformes del eje HHA y otro modelo, más posterior, el cual asume que las situaciones de estrés artificiales (la Situación Extraña o el test de Trier, por ejemplo) no podrían realmente medir las consecuencias fisiológicas en el niño, ya que tales estresores no estarían relacionados específicamente con los factores de riesgo de la infancia, tales como las situaciones de negligencia, maltrato o abandono (69).

Acorde a la literatura sobre el tema, durante este período crítico las experiencias continuadas de disregulación infante-figura de apego frente al estrés producirían la respuesta alostática mencionada anteriormente a nivel del eje HHA, la sensibilización del eje HHA. Esto acabaría redundando posteriormente en una hiporreactividad de dicho sistema, lo cual ha sido comprobado ya empíricamente en algunos estudios como el de Roque y cols (70). No obstante, dicho estudio no discrimina entre los diferentes estilos de apego inseguro a la hora de relacionar el patrón de hiporreactividad corticoidea. De esta forma, se ha documentado una correspondencia entre bajas cifras de cortisol salivar y comportamientos externalizadores – muy relacionados con estilos de apego inseguros – en adolescentes varones (71). Especialmente atractivos en este campo son los estudios de adopción. Así, en un trabajo que investigaba el cortisol salivar en niños en edad preescolar en régimen de acogida, se encontraron cifras reducidas de cortisol en la mañana así como aplazadas a lo largo del ritmo circadiano. Dicho patrón se corregía con intervenciones específicas dirigidas a mitigar el estrés autopercibido por los cuidadores frente a las demandas de los niños (72). En un estudio similar con niños y niñas diagnosticadas de trastorno por comportamiento disruptivo, se evidenciaron bajas cifras de cortisol salivar en comparación con el grupo control, formado por chicos que no presentaban ese diagnóstico. Dichas cifras aumentaban de forma significativa en el grupo experimental tras intervenciones específicas de carácter psicosocial (73). En la misma línea, otro estudio comprobó el mismo patrón de hipocortisolismo en niños en régimen de acogida que cambiaban de casa, mientras que tales alteraciones analíticas no aparecían en aquellos sobre los que se intervenía psicoterapéuticamente para paliar el estrés (74). Igualmente, se pudo constatar un patrón de hipofunción corticoidea así como una morfología específica en la cur-

va de secreción de cortisol en niños con trastorno reactivo del vínculo que habían sufrido graves experiencias de maltrato, en comparación con el grupo control (75).

Algunos estudios han extendido esta función moduladora del apego seguro sobre la reactividad corticoidea al papel que desempeña el profesor principal en infantes preescolares (76). Y se ha llegado a documentar cómo este beneficio podría incluso llegar a implicar el apego hacia animales. De este modo, se ha objetivado cómo el acompañamiento por un perro en niños de 7 a 11 años con necesidades de educación especial y que presentaban estilos de apego inseguro, evitativo o desorganizado mejoraba igualmente las cifras de cortisol, que se correlacionaban inversamente con el grado de contacto físico con el perro (77).

Con el objetivo de tratar de unificar en un modelo teórico coherente las referidas situaciones de hiper e hiporeactividad corticoidea en infantes, son especialmente esclarecedores los trabajos en los que se pueden objetivar tales diferencias en relación a la naturaleza de los estresores. De esta forma, un estudio corroboró la disregulación crónica del eje HHA en niños acogidos al compararlos con los que no lo habían sido, especialmente en aquellos que habían sufrido situaciones de maltrato. No obstante, dentro del grupo de los niños en régimen de acogida, se evidenció un patrón de respuesta aplanada del cortisol en aquellos que habían padecido graves negligencias en sus cuidados físicos, mientras que en los que habían sufrido maltrato emocional periódico exhibían cifras altas de cortisol. Los investigadores concluyeron que ambos tipos de estresores eran diferentes. En el primer caso las experiencias de desconfort físico se correspondían con graves fallas por parte de los cuidadores a la hora de atender las necesidades del infante y con la consecuente incapacidad del niño de autorregulación frente al estrés. En el segundo caso se trataría de un estresor repetido y agudo que se correspondía con experiencias de rechazo parental (78).

Estos hallazgos parecen coherentes con los obtenidos en otro trabajo, donde se estudiaron 369 diadas madre-hijo y se evidenció un patrón de hiporeactividad corticoidea tras el procedimiento de la Situación Extraña en infantes con apego inseguro no desorganizado frente a aquellos que presentaban un apego seguro, efecto que además se potenciaba cuando la madre presentaba síntomas depresivos. Además, se encontró que los infantes con un estilo de apego desorganizado presentaban un patrón aplanado de respuesta corticoidea en comparación con todos los demás (79). En otro estudio se hipotetizó de entrada sobre la diferente naturaleza de los agentes estresantes, diferenciando entre la violencia interparental y la indisponibilidad materna. Encontraron que este último estresor predecía altos niveles de cortisol sérico como respuesta, mientras que la violencia interparental se asociaba con una menor reactividad corticoidea (69). En la misma línea, un nuevo trabajo evidenció que la depresión materna y la alta emoción expresada familiar eran particularmente influyentes en los posteriores efectos cumulativos sobre el eje HHA. La depresión materna regulaba al alza la respuesta del eje porque generaba distorsiones sobre la

representación futura del *self* y de los otros que acababan dando lugar a un déficit en los procesos de regulación emocional. Por el contrario, altas tasas de emoción expresada familiar generaban una reactividad aplanada del eje HHA, que los autores relacionan con las percepciones del infante de descontrol y amenaza física. En ambos casos, se remarcaba la importancia de la adolescencia como época de posible consolidación o modulación de dichas alteraciones del eje HHA, así como la probable aparición de estados de hipocortisolismo en el adulto (80).

En este sentido, sí que se han encontrado diferencias en la respuesta corticoidea atendiendo a las dos dimensiones básicas del apego, ansiedad y evitación. El componente de ansiedad haría referencia a constantes pensamientos sobre las relaciones, fuerte necesidad de cercanía respecto a otras figuras y miedo al abandono. El componente de evitación se correspondería más bien con el grado de distancia emocional respecto a las figuras más significativas. Un trabajo investigó las cifras de cortisol en el despertar así como su descenso a lo largo del día en niñas sanas entre 9 y 18 años, a las cuales se les evaluaba asimismo el estilo de apego. Se objetivó una respuesta aplanada del cortisol de la mañana en el grupo que presentaba un componente ansioso en el apego, frente a los que presentaban un componente evitativo o a aquellos de apego seguro (81).

Conclusiones

En los últimos años se ha acumulado una gran cantidad de evidencia en torno a la sensibilización o desensibilización del eje HHA en relación a experiencias estresantes tempranas y la calidad del vínculo cuidador. La aparente discordancia entre las cifras de cortisol y en el perfil de la curva de secreción tras eventos estresante podría estar justificada en parte por la naturaleza del estrésor (69, 78). De esta forma, las situaciones de hiporeactividad estarían más asociadas a fallas en el cuidado parental, a una incapacidad de responder adecuadamente a las necesidades del niño, lo cual produciría una deficiente atemperación del estrés por parte del infante. Por el contrario, el maltrato emocional periódico asociado a situaciones traumáticas generaría más bien una sensibilización del eje HHA e hiperreactividad corticoidea (69, 78). El hipercortisolismo sería de esta forma necesario para afrontar un entorno estresante e impredecible (62, 82), mientras que el hipocortisolismo podría representar un tipo de fenómeno de inhibición o disociación de la experiencia junto con una relativa vivencia de seguridad, que permitiría así cierta adaptación del organismo en ese contexto.

En lo relativo a la relación de estas situaciones de hipo o hiperreactividad corticoidea con alguno de los tres estilos de apego inseguro, existe más discordancia entre los investigadores. Algunos estudios postulan estados de hipocorti-

solismo asociados a estilos de apego preocupados-ambivalentes por regulación a la baja del eje HHA (81). Sin embargo, otros autores relacionan dichos estados de hipocortisolismo con estilos de apego desorganizados (64). Los diferentes estilos de apego aparecen de esta forma como constructos imprescindibles en el entendimiento futuro de dicha interacción entre el agente estresor y la respuesta biológica del organismo. Se podrían considerar a los modelos internos de trabajo derivados de experiencias de apego seguro cómo un amortiguador natural (*buffer*) (76) por cuanto provee al infante de las estructuras cognitivo – afectivas necesarias para poder ir mentalizando las situaciones de estrés y su propio temperamento. Gracias a las recientes técnicas psicoterapéuticas basadas en la teoría del apego se abren así nuevas vías para el tratamiento infantil de la clínica por estrés (55, 83).

No obstante, se evidencia una cierta escasez de estudios que relacionen específicamente patrones de hipo o hipercortisolismo con los diferentes estilos de apego, especialmente los inseguros. Asimismo, las revisiones sobre este tema se dificultan por la gran heterogeneidad de los estudios, de los paciente y de las medidas. De esta forma, podremos ir comprendiendo cada vez con mayor profundidad cómo se relacionan las conductas de apego con los sistemas biológicos de respuesta a estrés, con la consecuente implementación de técnicas más específicas y adaptadas a las necesidades de cada niño.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*. 1936; 10 (2): p. 230-1.
- (2) Henry J. Biological basis of the stress response. *Integr Physiol Behav Sci*. 1992 Jan-Mar; 27(1): p. 66-83.
- (3) Laurent H, Ablow J, Measelle J. Taking stress response out of the box: stability, discontinuity and temperament effects on HPA and SNS across social stressors in mother-infant dyads. *Dev Psychol*. 2012 Jan; 48(1): p. 35-45.
- (4) Tan S, Tillisch K, Mayer E. Functional Somatic Syndromes: Emerging Biomedical Models and Traditional Chinese Medicine. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2004 Jun; 1(1)(doi: 10.1093/ecam/neh016): p. 35-40.
- (5) Murcio Ramírez J. La neuroquímica del estrés y el papel de los péptidos opioides. *REB*. 2007; 26, no. 4.
- (6) Guyton & Hall. *Tratado de Fisiología Médica*. 12^a Edición: Elsevier; 2011.
- (7) Engert V. Investigation into the cross-correlation of salivary cortisol and alpha-amylase responses to psychological stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2011 Oct; 36(9): p. 1294-302.
- (8) Wolf O. Stress and memory in humans: twelve years of progress? *Brain Res*. 2009 Oct; 1293: p. 142-54.
- (9) Gunnar M. Studies of the human infant's adrenocortical response to potentially stressful events. *New Dir Child Dev*. 1989 Fall; 45: p. 3-18.

ORIGINALES Y REVISIONES

- (10) Raison C, Miller A. When Not Enough Is Too Much: The Role of Insufficient Glucocorticoid Signaling in the Pathophysiology of Stress-Related Disorders. *Am J Psychiatry*. 2003; 160: p. 1554-1565.
- (11) De Rijk R, De Kloet E. Corticosteroid receptor genetic polymorphisms and stress responsiveness. *Endocrine*. 2005 Dec; 28(3): p. 263-270.
- (12) De Rijk R, De Kloet E. Corticosteroid receptor polymorphisms, determinants of vulnerability and resilience. *Eur J Pharmacol*. 2008 Apr; 583(2-3): p. 303-11.
- (13) Phillips M, Drevets W, Rauch S, Lane R. Neurobiology of Emotion Perception I: The Neural Basis of Normal Emotion Perception. *Biol Psychiatry*. 2003; 54(doi:10.1016/S0006-3223(03)00168-9): p. 504-514.
- (14) Markowitsch H, Thiel A, Reinkemeier M, Kessler J, Koyuncu A, Heiss W. Right amygdalar and temporofrontal activation during autobiographic, but not during fictitious memory retrieval. *Behav Neurol*. 2000; 12(4): p. 181-190.
- (15) Buchheim A, Erk S, George C, Kachele H, Ruchsow M, Spitzer M, et al. Measuring attachment representation in an fMRI environment: a pilot study. *Psychopathology*. 2006; 39(3): p. 144-52.
- (16) Quirin M, Pruessner J, Kuhl J. HPA system regulation and adult attachment anxiety: individual differences in reactive and awakening cortisol. *Psychoneuroendocrinology*. 2008 Jun; 33(5): p. 581-90.
- (17) De Kloet E. Stress: a neurobiological perspective. *Tijdschr Psychiatr*. 2009; 51(8): p. 541-50.
- (18) Miller M, McKinney A, Kanter F, Korte K, Lovallo W. Hydrocortisone Suppression of the Fear-potentiated Startle Response and Posttraumatic Stress Disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2011 Aug; 36(7): p. 970-980.
- (19) Laurent H. Neural correlates of hypothalamic-pituitary-adrenal regulation of mothers with their infants. *Biol Psychiatry*. 2011 Nov; 1;70(9): p. 826-32.
- (20) Bernroider G, Panksepp J. Mirrors and feelings: have you seen the actors outside? *Neurosci Biobehav Rev*. 2011 Mar; 35(9): p. 2009-16.
- (21) Henry J. Psychological and physiological responses to stress: the right hemisphere and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis, an inquiry into problems of human bonding. *Acta Physiol Scand Suppl*. 1997; 640: p. 10-25.
- (22) Wheeler M, Stuss D, Tulving E. Toward a theory of episodic memory: the frontal lobes and autonoetic consciousness. *Psychol Bull*. 1997 May; 121(3): p. 331-54.
- (23) Gabbard G. *Psiquiatría Psicodinámica en la Práctica Clínica* Buenos Aires: Panamericana; 2002.
- (24) Winnicott D. (1965). In *El proceso de maduración y el ambiente facilitador. Estudios para una teoría del desarrollo emocional*. 1st ed. Madrid: Ediciones Paidós Ibérica; 1993.
- (25) Bowlby J. (1969) *El apego*. In *El apego y la pérdida*. Buenos Aires: Paidós; 2009.
- (26) Bowlby J. (1977) Formación y pérdida de vínculos afectivos. In *Vínculos afectivos: Formación, desarrollo y pérdida*. 5th ed. Madrid: Ediciones Morata; 1986.
- (27) Insel T, Young L. The neurobiology of attachment. *Nat Rev Neurosci*. 2001; 2, Feb.
- (28) Saltzman W, Maestripieri D. The neuroendocrinology of primate maternal behavior. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011; 35: p. 1192-1204.
- (29) Cherro M. La gran contribución de la teoría del apego a la Psiquiatría y a la Psicoterapia. *Rev Psiquiatr Urug*. Dic 2010; 74, no. 2: p. 123.

- (30) Fonagy P, Target M. Playing with reality: I. Theory of mind and the normal development of psychic reality. *Int J Psychoanal.* 1996; 77: p. 217-233.
- (31) Fonagy P, Target M. Playing with reality: II. The development of psychic reality from a theoretical perspective. *Int J Psychoanal.* 1996; 77: p. 459-479.
- (32) Fonagy P, Target M, Gergely G, Allen J, Bateman A. The Developmental Roots of Borderline Personality Disorder in Early Attachment Relationships. *Psychoanalytical Inquiry.* 2003; 23: p. 412-459.
- (33) Kähele H, Buchheim A, Schmücker G, Brisch K. Development, attachment and relationship: New psychoanalytical concepts. *Contemporary Psychiatry.* .
- (34) Gergely G. Reapproaching Mahler: New Perspectives On Normal Autism, Symbiosis, Splitting and Libidinal Object Constancy From Cognitive Developmental Theory. *J Am Psychoanal Assoc.* 2000; 48: p. 1197.
- (35) Bion W. A theory of thinking. *International Journal of Psycho-Analysis.* Reprinted in *Second Thoughts.* 1967; 43.
- (36) Stern D. (1985). In *El mundo interpersonal del infante.* 14th ed. Buenos Aires: Paidós; 1991.
- (37) Lacan J. (1946) El estadio del espejo como formador de la función del yo. In *Escritos 1.* Madrid: Biblioteca Nueva; 2013.
- (38) Winnicott D. (1971). In *Realidad y juego.* 5th ed. Madrid: Paidós Ibérica; 2007.
- (39) Blum H. Separation-individuation theory and attachment theory. *J Am Psychoanal Assoc.* 2004 Spring; 52(2): p. 535-53.
- (40) Ainsworth M. The personal origins of attachment theory. An interview with Mary Salter Ainsworth. Interview by Peter L. Rudnytsky. *Psychoanal Study Child.* 1997; 52: p. 386-405.
- (41) Galán Rodríguez A. El apego. Más allá de un concepto inspirador. *Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq.* 2010; 30(108): p. 581-595.
- (42) Yáñez S, Alonso-Arbiol I, Plazaola M, Sainz de Murieta L. Apego en adultos y percepción de los otros. *An psicol.* 2001 Dic; 17 (2): p. 159-170.
- (43) Hesse E, Main M. Disorganized infant, child, and adult attachment: collapse in behavioral and attentional strategies. *J Am Psychoanal Assoc.* 2000; 48(4): p. 1097-127.
- (44) O'Connor E, Bureau J, McCartney K, Lyons-Ruth K. Risks and Outcomes Associated with Disorganized/Controlling Patterns of Attachment at Age Three in the NICHD Study of Early Child Care and Youth Development. *Infant Ment Health J.* 2011 Jul; 32(4): p. 450-472.
- (45) Nakash-Eisikovits O, Dutra L, Westen D. Relationship between attachment patterns and personality pathology in adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2002 Sep; 41(9): p. 1111-23.
- (46) Zeanah C, Keyes A, Settles L. Attachment relationship experiences and childhood psychopathology. *Ann NY Acad Sci.* 2003 Dec; 1008: p. 22-30.
- (47) Ainsworth M. Attachments beyond infancy. *Am Psychol.* 1989; 44: p. 709-716.
- (48) Pinquart M, Feussner C, Ahnert L. Meta-analytic evidence for stability in attachments from infancy to early adulthood. *Attach Hum Dev.* 2013; 15(2)(doi: 10.1080/14616734.2013.746257.): p. 189-218.
- (49) Van IJzendoorn M, Schuengel C, Bakermans-Kranenburg M. Disorganized attachment in early childhood: meta-analysis of precursors, concomitants, and sequelae. *Dev Psychopathol.* 1999 Spring; 11(2): p. 225-49.
- (50) Lyons-Ruth K. Contributions of the mother-infant relationship to dissociative, borderline and conduct symptoms in young adulthood. *Infant Ment Health J.* 2008; 29(3): p. 203-218.

ORIGINALES Y REVISIONES

- (51) Ma K. Attachment theory in adult psychiatry. Part 1. Conceptualisations, measurement and clinical research findings. *Adv Psychiatr Treat.* 2006; 12: p. 440-449.
- (52) George C, Kaplan N, Main M. Adult Attachment Interview, Unpublished Manuscript. 1985/1996.
- (53) Griffin D, Bartholomew K. Models of the Self and Other: Fundamental Dimensions Underlying Measures of Adult Attachment. *J Pers Soc Psychol.* 1994; 67(3): p. 430-445.
- (54) Luijk M, Velders F, Tharner A, van IJzendoorn M, Bakermans-Kranenburg M, Jaddoe V, et al. FKBP5 and resistant attachment predict cortisol reactivity in infants: gene-environment interaction. *Psychoneuroendocrinology.* 2010 Nov; 35(10)(doi: 10.1016/j.psyneuen.2010.04.012): p. 1454-61.
- (55) Bakermans-Kranenburg M, Van IJzendoorn M, Mesman J, Alink L, Juffer F. Effects of an attachment-based intervention on daily cortisol moderated by dopamine receptor D4: a randomized control trial on 1- to 3-year-olds screened for externalizing behavior. *Dev Psychopathol.* 2008 Summer; 20(3)(doi: 10.1017/S0954579408000382): p. 805-20.
- (56) Mangelsdorf S, Frosch C. Temperament and attachment: one construct or two? *Adv Child Dev Behav.* 1999; 27: p. 181-220.
- (57) O'Connor T, Bergman K, Sarkar P, Glover V. Prenatal cortisol exposure predicts infant cortisol response to acute stress. *Dev Psychobiol.* 2012 Feb; doi: 10.1002/dev.21007.
- (58) Osterholm E, Hostinar C, Gunnar M. Alterations in stress responses of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in small for gestational age infants. *Psychoneuroendocrinology.* 2012 Oct; 37(10)(doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.03.005. Epub 2012 Apr 4.): p. 1719-25.
- (59) Nolte T, Guiney J, Fonagy P, Mayes L, Luyten P. Interpersonal stress regulation and the development of anxiety disorders: an attachment-based developmental framework. *Front Behav Neurosci.* 2011 Sep.
- (60) Bergman K, Sarkar P, Glover V, O'Connor T. Quality of child-parent attachment moderates the impact of antenatal stress on child fearfulness. *J Child Psychol Psychiatry.* 2008 Oct; 49(10): p. 1089-1098.
- (61) Bergman K, Sarkar P, Glover V, O'Connor T. Maternal prenatal cortisol and infant cognitive development: moderation by infant-mother attachment. *Biol Psychiatry.* 2010 Jun; 67(11): p. 1026-1032.
- (62) Wismer Fries A, Shirtcliff E, Pollack S. Neuroendocrine dysregulation following early social deprivation in children. *Dev Psychobiol.* 2008; 50(6)(doi:10.1002/dev.20319): p. 588-599.
- (63) Nachmias M, Gunnar M, Mangelsdorf S, Parritz R, Buss K. Behavioral inhibition and stress reactivity: the moderating role of attachment security. *Child Dev.* 1996 Apr; 67(2): p. 508-22.
- (64) Luijk M, Saridjan N, Tharner A, van IJzendoorn M, Bakermans-Kranenburg M, Jaddoe V, et al. Attachment, depression, and cortisol: Deviant patterns in insecure-resistant and disorganized infants. *Dev Psychobiol.* 2010 Jul; 52(5): p. 441-52.
- (65) Gunnar M, Brodersen L, Nachmias M, Buss K, Rigatuso J. Stress reactivity and attachment security. *Dev Psychobiol.* 1996 Apr; 29(3): p. 191-204.
- (66) Mörelius E, Nelson N, Gustafsson P. Salivary cortisol response in mother-infant dyads at high psychosocial risk. *Child Care Health Dev.* 2007 Mar; 33(2): p. 128-36.
- (67) Feldman R, Rosenthal Z, Eidelman A. Maternal-Preterm Skin-to-Skin Contact Enhances Child Physiologic Organization and Cognitive Control Across the First 10 Years of Life. *Biol Psychiatry.* 2013 Oct; Publicado en prensa(<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.08.012>).

- (68) Jansen J, Beijers R, Riksen-Walraven M, de Weerth C. Cortisol reactivity in young infants. *Psychoneuroendocrinology*. 2010 Apr; 35(3)(doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.07.008): p. 329-38.
- (69) Sturge-Apple M, Davies P, Cicchetti D, Manning L. Interparental Violence, Maternal Emotional Unavailability and Children's Cortisol Functioning in Family Contexts. *Dev Psychol*. 2012 Jan; 48(1)(doi:10.1037/a0025419.): p. 237-249.
- (70) Roque L, Veríssimo M, Oliveira T, Oliveira R. Attachment security and HPA axis reactivity to positive and challenging emotional situations in child-mother dyads in naturalistic settings. *Dev Psychobiol*. 2012 May; 54(4): p. 401-11.
- (71) Shirtcliff E, Granger D, Booth A, Johnson D. Low salivary cortisol levels and externalizing behavior problems in youth. *Dev Psychopathol*. 2005 Winter; 17(1): p. 167-84.
- (72) Fisher P, Stoolmiller M. Intervention effects on foster parent stress: associations with child cortisol levels. *Dev Psychopathol*. 2008 Summer; 20(3): p. 1003-21.
- (73) Dorn L, Kolko D, Shenk C, Susman E, Bukstein O. Influence of treatment for disruptive behavior disorders on adrenal and gonadal hormones in youth. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2011; 40(4): p. 562-571.
- (74) Fisher P, Van Ryzin M, Gunnar M. Mitigating HPA axis dysregulation associated with placement changes in foster care. *Psychoneuroendocrinology*. 2011 May; 36(4): p. 531-9.
- (75) Kočovská E, Wilson P, Young D, Wallace A, Gorski C, Follan M, et al. Cortisol secretion in children with symptoms of Reactive Attachment Disorder. *Psychiatry Res*. 2013 Jan; S0165-1781(12)00808-6.
- (76) Badanes L, Dmitrieva J, Watamura S. Understanding Cortisol Reactivity across the Day at Child Care: The Potential Buffering Role of Secure Attachments to Caregivers. *Early Child Res Q*. 2012; 27(1): p. 156-165.
- (77) Beetz A, Julius H, Turner D, Kotscha IK. Effects of social support by a dog on stress modulation in male children with insecure attachment. *Front Psychol*. 2012; 3: p. 352.
- (78) Bruce J, Fisher P, Pears K, Levine S. Morning cortisol Levels in preschool-aged foster children: differential effects of maltreatment type. *Dev Psychobiol*. 2009 Jan; 51(1): p. 14-23.
- (79) Luijk M, Saridjan N, Tharner A, van IJzendoorn M, Bakermans-Kranenburg M, Jaddoe V, et al. Attachment, depression, and cortisol. Deviant patterns in insecure-resistant and disorganized infants. *Dev Psychobiol*. 2010 Jul; 52(5)(doi: 10.1002/dev.20446): p. 441-52.
- (80) Essex M, Shirtcliff E, Burk L, Ruttle P, Klein M, Slattery M, et al. Influence of early life stress on later hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning and its covariation with mental health symptoms: A study of the allostatic process from childhood into adolescence. *Dev Psychopathol*. 2011 Nov; 23(4): p. 1039-1058.
- (81) Oskis A, Loveday C, Hucklebridge F, Thom L, Clow A. Anxious attachment style and salivary cortisol dysregulation in healthy female children and adolescents. *J Child Psychol Psychiatry*. 2011 Feb; 52(2): p. 111-8.
- (82) Cicchetti D, Rogosch F. Personality, adrenal steroid hormones, and resilience in maltreated children: A multi-level perspective. *Dev Psychopathol*. 2007; 19(3): p. 787-809.
- (83) Fisher P, Gunnar M, Dozier M, Bruce J, Pears K. Effects of therapeutic interventions for foster children on behavioral problems, caregiver attachment, and stress regulatory neural systems. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Dec; 1094: p. 215-25.