

*Maltrato infantil: una perspectiva del neurodesarrollo sobre el papel del trauma y la negligencia en la psicopatología*

Bruce D. Perry, M.D., Ph.D.

EN: Child and Adolescent Psychopathology

(Editado por Theodore Beauchaine y Stephen P. Hinshaw)

John Wiley & Sons, Hoboken, NJ

2008

pp. 93-129

El presente documento es una CTA del capítulo mencionado.

Introducción:

El propósito de este capítulo es examinar los posibles mecanismos subyacentes de las bien documentadas y complejas relaciones entre el maltrato en la infancia y el posterior desarrollo de psicopatología. Miles de estudios en los últimos cincuenta años han descrito numerosos aspectos de estas relaciones. El maltrato en la infancia aumenta el riesgo de sufrir de prácticamente todos los trastornos del DSM-IV: desde aquellos del espectro autista hasta la esquizofrenia, pasando por el TDAH, la depresión mayor o los trastornos por abuso de sustancias. No se ha determinado cuáles son los mecanismos subyacentes de este aumento del riesgo de problemas neuropsiquiátricos relacionado con el maltrato. La pregunta clave que se aborda en este capítulo es "¿Cómo puede el maltrato conducir a la psicopatología?" La perspectiva del presente capítulo es el neurodesarrollo. Esta "lente" proporciona una visión significativa sobre las interrelaciones, a veces confusas, entre la psicopatología, los "diagnósticos" del DSM-IV y el trauma o la negligencia en el desarrollo. La perspectiva del neurodesarrollo busca complementar otros enfoques teóricos y experimentales y puede proporcionar pistas útiles sobre los mecanismos profundos de los orígenes de los problemas neuropsiquiátricos.

La premisa principal de la perspectiva del neurodesarrollo es que el cerebro humano es el órgano que media todo el funcionamiento emocional, social, cognitivo y conductual. Por tanto, los trastornos neuropsiquiátricos y la psicopatología deben implicar un funcionamiento alterado de los sistemas del cerebro. La naturaleza específica de la disfunción (por ejemplo, ansiedad frente a falta de atención, frente a regulación del afecto, frente a trastorno del pensamiento) será determinada por qué redes neuronales y áreas cerebrales están alteradas. El presente capítulo ofrece una visión general de los procesos clave del neurodesarrollo y de las redes neuronales importantes que se ven afectadas por el maltrato y sugiere los mecanismos que pueden subyacer a los problemas neuropsiquiátricos relacionados con el maltrato en el desarrollo. La principal conclusión de este capítulo es que podemos sacar conclusiones plausibles sobre los efectos del maltrato si entendemos de qué manera estas experiencias impactan el cerebro en desarrollo. En

pocas palabras, los traumas en la infancia provocan alteraciones en los sistemas cerebrales que median la respuesta al estrés, y la negligencia da lugar a disfunciones en los sistemas neuronales que no reciben una estimulación pautada, repetitiva y de forma oportuna.

En el presente capítulo, se revisarán dos formas principales de maltrato: la negligencia y el trauma. Aunque a menudo coinciden, estos dos tipos de maltrato son claramente distintos en cuanto al impacto que tienen en el cerebro en desarrollo y, por lo tanto, tendrán un impacto diferente en el desarrollo de la psicopatología. La negligencia, definida desde una perspectiva neurobiológica, es la ausencia de una experiencia o patrón de experiencias necesarias para expresar un potencial genético subyacente en un sistema neuronal clave en desarrollo. El trauma, desde una perspectiva neurobiológica, es una experiencia o un patrón de experiencias que activan los sistemas de respuesta al estrés de forma tan extrema o prolongada que provocan alteraciones en la regulación y el funcionamiento de estos sistemas. Se podría pronosticar que tanto las anomalías en el neurodesarrollo relacionadas con el abandono como las relacionadas con el trauma causan una psicopatología significativa.

El abuso puede tener un impacto negativo en el desarrollo de distintas maneras. El maltrato puede ser el principal mediador de la psicopatología cuando estas experiencias anormales alteran directamente los sistemas neuronales en desarrollo; por ejemplo, el trauma puede causar un trastorno de estrés postraumático o la negligencia, un trastorno de apego. Además, el trauma o la negligencia pueden desempeñar un papel agravante o expresivo de los síndromes neuropsiquiátricos en individuos con vulnerabilidades genéticas (por ejemplo, la depresión mayor y la esquizofrenia). Y, por último, los síntomas y problemas causados por el maltrato pueden ser factores perturbadores de las oportunidades de desarrollo posteriores (por ejemplo, el impacto perturbador de la hipervigilancia respecto de las experiencias académicas o de los problemas de apego relacionados con la negligencia en el desarrollo social). A menudo, estos efectos secundarios y terciarios son tan devastadores como la patología primaria relacionada con el abuso.

Para comprender mejor los posibles mecanismos por los que el maltrato puede causar psicopatología, es fundamental tener en cuenta los procesos y principios básicos del neurodesarrollo.

## El Neurodesarrollo

El cerebro se desarrolla rápidamente en el útero y en los primeros años de vida. Durante este tiempo, se producen importantes procesos moleculares que, de ser interrumpidos, pueden dar lugar a una organización y funcionamiento anormales. En función de la naturaleza, el momento y la frecuencia del maltrato, todos estos procesos pueden verse afectados por el caos, la amenaza, el trauma y la negligencia.

### Procesos moleculares del neurodesarrollo

Neurogénesis: La gran mayoría del nacimiento de células o neurogénesis tiene lugar en el útero. Pocas neuronas nacen después del nacimiento, aunque los investigadores han demostrado la presencia de neurogénesis en el cerebro maduro (Gould, Reeves, Graziano y Gross. 1999). La neurogénesis puede verse afectada por el consumo de sustancias por parte de la madre, especialmente por el uso y el abuso del alcohol durante el embarazo. Esto puede tener un impacto devastador en el crecimiento del cerebro del feto y dar lugar a una profunda psicopatología más adelante (Bookstein et al., 2002).

Migración: A medida que las neuronas nacen y el cerebro crece, las neuronas se

desplazan. El destino de algunas neuronas es establecerse en el tronco cerebral y otras en la corteza, por ejemplo. La migración de las células corticales y el mapeo del destino son algunos de los procesos más estudiados por la neurociencia del desarrollo (Rakic, 1981; 1996). Queda claro que tanto los factores genéticos como los ambientales desempeñan una función importante en la determinación de la ubicación final de una neurona. La migración se produce principalmente durante el período intrauterino y perinatal inmediato, pero continúa durante toda la infancia y, posiblemente, hasta cierto punto en la vida adulta. Una serie de insultos intrauterinos y perinatales - experiencias como la infección, la falta de oxígeno, la exposición al alcohol y diversas drogas psicotrópicas - pueden alterar la migración de las neuronas y tener un profundo impacto en la expresión del potencial genético para una serie de funciones (véase Perry, 1988).

Diferenciación: Las neuronas pueden madurar hasta convertirse en miles de estructuras únicas, produciendo cualquiera de los cien neurotransmisores diferentes (por ejemplo, norepinefrina, dopamina, serotonina, CRF o sustancia P). Las neuronas en desarrollo cambian (se diferencian) en respuesta a señales químicas, a menudo neuroquímicas. Por lo tanto, cualquier experiencia que altere las señales neuroquímicas, hormonales o microambientales (por ejemplo, la activación extrema de la respuesta al estrés) durante el desarrollo puede cambiar las formas de diferenciación de ciertas neuronas, alterando así la capacidad funcional de las redes neuronales en las que residen estas neuronas (por ejemplo, Rutledge et al., 1974).

Apoptosis: Nacen más neuronas de las que se necesitan para formar un sistema funcional. Las neuronas redundantes, al no poder "conectarse" adecuadamente en una red neuronal activa, mueren (Kuan, Roth, Flavell, & Rakic. 2000). Las neuronas que forman conexiones sinápticas con otras y tienen un nivel adecuado de estimulación sobrevivirán; las neuronas con poca actividad se reabsorben. Este es un ejemplo del importante principio del desarrollo dependiente de la actividad (véase más adelante). Evidentemente, la estimulación proveniente de la negligencia podría aumentar la apoptosis.

Arborización: A medida que las neuronas se diferencian, envían una forma de procesos receptivos en forma de fibra llamados dendritas. La densidad de estas ramificaciones dendríticas está relacionada con la frecuencia e intensidad de las señales entrantes. La arborización permite a la neurona recibir, procesar e integrar patrones complejos de entrada. La densidad de las dendritas parece ser una de las características físicas más sensoriales de una neurona (Diamond, Law, Rhodes, et al. 1966; Greenough, Volkmar, & Juraska. 1973).

Sinaptogénesis: La característica más sensorial de una neurona es la sinapsis. Las neuronas en desarrollo envían procesos similares a fibras que se convierten en axones y sinapsis. Una dinámica continua de neurotransmisión sináptica regula las cadenas de actividad de las neuronas que permiten toda la función cerebral. Las neuronas, durante el desarrollo, encuentran y se conectan con las neuronas objetivo adecuadas. Este proceso está guiado por ciertos factores de crecimiento y moléculas de adhesión celular que atraen o repelen un cono de crecimiento específico a las neuronas objetivo adecuadas. Además, este proceso está influenciado por la neurotransmisión: la alteración de los niveles de dopamina mientras se desarrollan las células nigroestriadas alterará la expresión del receptor y la sinaptogénesis (Wainwright et al., 1995). Durante los primeros ocho meses de vida, la densidad sináptica se multiplica por ocho mientras las neuronas cerebrales en desarrollo "buscan" sus conexiones adecuadas (Huttenlocher. 1979; 1994). Esta explosión de la sinaptogénesis permite que el cerebro tenga la flexibilidad de organizarse y funcionar con una amplia gama de posibilidades. Debido a los rápidos e importantes cambios neuronales que tienen lugar en este primer año, también es una época de extrema vulnerabilidad al trauma y al abandono.

Escultura sináptica: La sinapsis es una estructura dinámica. Con la liberación continua, pero episódica, de neurotransmisores, la ocupación de receptores, la liberación de

factores de crecimiento, los desplazamientos de iones dentro y fuera de las células, la fijación de nuevos microtúbulos y otras moléculas estructurales, la sinapsis cambia constantemente. Un determinante clave en este proceso de escultura sináptica es la actividad de la neurotransmisión. Cuando existe un proceso activo constante de liberación de neurotransmisores, las conexiones sinápticas se reforzarán con cambios físicos reales que producen un acercamiento de las neuronas pre y postsinápticas, lo que hace que la neurotransmisión entre estas dos neuronas sea más eficiente. Cuando existe poca actividad, la conexión sináptica se disuelve. La escultura sináptica es un proceso de "úsalo o piérdelo" (véase más adelante). La escultura sináptica dinámica continúa durante todo el ciclo de vida; sin embargo, la tasa de escultura disminuye con la edad. Este poderoso proceso dependiente de la actividad parece ser la base molecular del aprendizaje y la memoria y, por tanto, el núcleo del neurodesarrollo.

Mielinización: Células gliales especializadas envuelven los axones, creando así una transducción electroquímica más eficiente hacia la neurona. Esto hace posible que una red neuronal funcione de forma más rápida y eficiente, permitiendo así un funcionamiento más complejo (por ejemplo, caminar depende de la mielinización de las neuronas en la médula espinal para una regulación eficiente y fluida del funcionamiento neuromotor). El proceso de mielinización comienza en el primer año de vida, pero continúa en muchas áreas clave durante toda la infancia, con una importante concentración de mielinización durante la adolescencia en áreas corticales clave. La mielinización final de los tractos corticales clave puede producirse hasta los 30 años.

Los procesos de neurodesarrollo descritos anteriormente son sensibles a las "señales" de neurotransmisores, neuromoduladores, neurohormonas, iones, factores de crecimiento, moléculas de adhesión celular y otros morfógenos. La alteración del patrón, el momento o la intensidad de estas señales pueden llevar a un neurodesarrollo anormal y a la psicopatología. La psicopatología específica dependerá del momento en que se produzca la lesión (por ejemplo, si la lesión se produjo en el útero durante el desarrollo del tronco cerebral o a los dos años de edad durante el desarrollo activo de la corteza), de la naturaleza de la lesión (por ejemplo, si hay una falta de estimulación sensorial por negligencia o una activación anormal persistente de la respuesta al estrés por trauma), del patrón del insulto (es decir, si se trata de un evento discreto único, una experiencia crónica con un patrón caótico o un evento episódico con un patrón regular). La experiencia, buena y mala, se convierte literalmente en la neuroarqueología del cerebro del individuo (véase Perry, 2001a).

Los efectos del abuso, por tanto, dependerán en gran medida del estado de desarrollo del niño y, por supuesto, de la etapa de neurodesarrollo. Varios principios clave ayudan a explicar los principales hallazgos del maltrato en el desarrollo.

### Principios del neurodesarrollo

Naturaleza y crianza: El neurodesarrollo es un producto del potencial genético y de cómo se expresa ese potencial en función del momento, la naturaleza y el patrón de la experiencia. Se ha demostrado la existencia de diferencias genéticas en factores neuronales clave que pueden estar relacionadas con el funcionamiento de los sistemas de respuesta al estrés, por ejemplo (Caspi et al., 2002). Sin embargo, la forma en que se expresan estas vulnerabilidades genéticas sigue siendo sensible a las experiencias traumáticas del desarrollo (Caspi et al., 2003).

El impacto de la experiencia en el neurodesarrollo cambia durante el desarrollo. En el óvulo recién fecundado, los procesos químicos que impulsan el desarrollo son secuencias de eventos moleculares determinadas genéticamente. Sin embargo, al nacer, el cerebro se

ha desarrollado hasta el punto en que las señales ambientales mediadas por los sentidos desempeñan una función importante en la diferenciación neuronal, la arborización y la sinaptogénesis, ayudando a crear redes neuronales funcionales. En la adolescencia, la mayor parte de los cambios que se producen en el cerebro de ese niño está determinada por la experiencia, y no por la genética. A esta edad, los idiomas, las creencias, las prácticas culturales y el funcionamiento cognitivo y emocional complejo (por ejemplo, la autoestima) se basan principalmente en la experiencia.

Desarrollo secuencial: El cerebro se desarrolla de forma secuencial y jerárquica, organizándose de lo menos complejo (tronco cerebral) a lo más complejo (áreas corticales). Estas diferentes áreas se desarrollan, se organizan y llegan a ser plenamente funcionales en diferentes momentos de la infancia. Al nacer, por ejemplo, las áreas del tronco cerebral responsables de regular la función cardiovascular y respiratoria deben estar intactas para que el bebé sobreviva, y cualquier mal funcionamiento es observable inmediatamente. En cambio, las áreas corticales responsables de la cognición abstracta no son plenamente funcionales sino hasta la vida adulta.

Esto es importante para comprender el papel de los sistemas neuronales de respuesta al estrés en la formación del futuro desarrollo neurológico. Como se describe en detalle más adelante, las neuronas monoaminérgicas que se originan en el tronco cerebral y el diencefalo (presentes al nacer) envían conexiones directas a todas las demás áreas del cerebro (figura 1). Si estos sistemas están ellos mismos mal organizados o desregulados, pueden desregular y desorganizar partes superiores del cerebro. Las áreas "superiores" más complejas (por ejemplo, la límbica y la cortical) aún no se han organizado. La organización final de estas importantes áreas (y todas las funciones mediadas por estas) se verá influenciada por el patrón, la intensidad y la naturaleza de la estimulación procedente de estas neuronas adrenérgicas, noradrenérgicas, serotoninérgicas y dopaminérgicas.

El trauma provocará profundas alteraciones en el patrón de activación de estos sistemas neuronales mediadores del estrés. Esto dará lugar a una activación neuronal repetitiva y con patrones en un conjunto distribuido y diverso de sistemas cerebrales, que influirá en la organización y la función de estas áreas cerebrales superiores. El resultado puede ser una función comprometida y la psicopatología. El estrés traumático, por ejemplo, puede afectar al funcionamiento mediado por la corteza (por ejemplo, la cognición), el área límbica (por ejemplo, la regulación del afecto), el diencefalo (por ejemplo, la regulación de la motricidad fina, la respuesta al sobresalto) y por el tronco cerebral (por ejemplo, la regulación del ritmo cardíaco y la presión arterial).

Cada área cerebral tendrá su propio calendario de desarrollo. Los procesos de neurodesarrollo descritos anteriormente serán más activos en diferentes áreas cerebrales en diferentes momentos y, por tanto, requerirán (períodos críticos) o serán sensibles a (períodos sensibles) la organización de experiencias (y a las señales neurotróficas relacionadas con estas experiencias). Las neuronas del tronco cerebral tienen que migrar, diferenciarse y conectarse, por ejemplo, antes que las neuronas de la corteza.

Las alteraciones de las señales neuroquímicas dependientes de la experiencia durante los primeros años de vida pueden provocar importantes anomalías o déficits en el neurodesarrollo. La interrupción de las señales críticas del neurodesarrollo puede ser el resultado de 1) la falta de experiencia sensorial durante los períodos sensibles (por ejemplo, la negligencia) o 2) los patrones atípicos o anormales de las señales necesarias debido a los extremos de la experiencia (por ejemplo, el estrés traumático, véase Perry, 2001a; 2001b). Esto trae implicaciones para la comprensión de la psicopatología relacionada con el maltrato. En el desarrollo del funcionamiento socioemocional, la crianza en las primeras etapas de la vida parece ser fundamental, por ejemplo. Si esto no se produce durante los primeros tres años de vida, y luego un niño es adoptado y comienza a recibir atención, amor

y cariño, estas experiencias positivas pueden no ser suficientes para superar la mala organización de los sistemas neuronales que median el funcionamiento socioemocional.

Neurodesarrollo dependiente de la actividad: El cerebro se organiza de forma dependiente del uso. Muchos de los procesos moleculares del neurodesarrollo dependen de la actividad. En el cerebro en desarrollo, los sistemas neuronales indiferenciados dependen de manera crítica de conjuntos de señales ambientales y microambientales (por ejemplo, neurotransmisores, moléculas de adhesión celular, neurohormonas, aminoácidos, iones) para organizarse adecuadamente desde sus formas indiferenciadas e inmaduras (Lauder. 1988; Perry. 1994) (Perry & Pollard. 1998). La falta, o la interrupción, de estas señales críticas puede alterar los procesos de neurodesarrollo de la neurogénesis, la migración, la diferenciación y la sinaptogénesis. A su vez, todo esto puede contribuir a la mala organización y a la disminución de las capacidades funcionales en el sistema neuronal específico donde se ha interrumpido el desarrollo. Este es el núcleo de una perspectiva neuroarqueológica sobre las experiencias adversas en la infancia relacionados con la disfunción (Perry, 2001b).

Estas señales moleculares que guían el desarrollo dependen de las experiencias del niño en desarrollo. La cantidad, el patrón de actividad y la naturaleza de estos factores neuroquímicos y neurotróficos dependen de la presencia y la naturaleza de la experiencia sensorial total del niño. Cuando el niño sufre experiencias adversas - pérdidas, amenazas, negligencia y lesiones - pueden producirse alteraciones del neurodesarrollo que darán lugar a una organización neuronal que puede conducir a un funcionamiento comprometido a lo largo de la vida (véase más adelante). La organización saludable de las redes neuronales depende del patrón, la frecuencia y el momento de las experiencias clave durante el desarrollo. La actividad repetitiva y pautada modifica el cerebro. Las experiencias caóticas y episódicas que no están sincronizadas con la etapa de desarrollo del niño producen una organización disfuncional caótica y con retraso en el desarrollo.

Si un niño sufre negligencia - si oye menos palabras, tiene menos oportunidades de relacionarse, tiene menor confort físico y recibe menos amor - las redes de organización rápida del cerebro que median en el lenguaje, la afiliación social y el apego no recibirán suficiente activación repetitiva y pautada para desarrollarse normalmente. El resultado es un conjunto de déficits relacionados con la negligencia. El déficit se producirá en los ámbitos en los que se produjo la negligencia (véase Perry 2002).

Ventanas sensibles y críticas: Debido al desarrollo secuencial y dependiente de la actividad del cerebro, hay momentos en los que un determinado sistema neuronal en desarrollo es más sensible a la experiencia. En un desarrollo sano, esa sensibilidad permite al cerebro organizarse eficazmente en respuesta a las demandas únicas de un entorno determinado. Si el niño nace en un clan de cazadores-recolectores de Nueva Guinea en contraposición a una familia inglesa de los suburbios, por ejemplo, diferentes genes podrán expresarse, y diferentes redes neuronales podrán organizarse para adaptarse mejor a esa familia, cultura y entorno. Para la mayor parte de las funciones, esta sensibilidad desaparece con el tiempo. La adquisición del lenguaje con plena fluidez a partir de cierta edad se torna más difícil; la formación de capacidades relacionales y de apego clave después de los primeros cinco años de vida se torna difícil si estos años iniciales se caracterizaron por la presencia de cuidadores principales desorganizados, ausentes o abusivos.

Los periodos de sensibilidad son diferentes en cada área cerebral y sistema neuronal y, por tanto, para diferentes funciones. El desarrollo secuencial del cerebro y el despliegue secuencial del mapa genético para el desarrollo significan que los períodos sensibles para el sistema neuronal (y las funciones que median) se producirán cuando esa área se esté organizando más activamente. El tronco cerebral debe organizar los sistemas clave antes

del nacimiento; por lo tanto, el periodo sensible para esas funciones mediadas por el tronco cerebral ocurre durante el periodo prenatal. Diversas experiencias en el útero pueden influir en el desarrollo de los sistemas neurotransmisores clave que median el estrés y que se originan en el tronco cerebral. Por ejemplo, la exposición prenatal a drogas psicoactivas puede alterar el desarrollo normal de las catecolaminas del tronco cerebral (Perry, 1988). En modelos animales, un breve estrés prenatal y perinatal puede provocar una alteración en el desarrollo de la organización del hipocampo y del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal durante toda la vida (Plotsky y Meaney, 1993; Shors et al., 1990). El neocórtex, en cambio, posee sistemas y funciones que se organizan durante toda la infancia y la vida adulta. Es probable que los periodos sensibles de estas funciones mediadas por la corteza sean muy extensos.

La principal implicación clínica de esto es que el trauma o el maltrato en la primera infancia tiene una capacidad desproporcionada para causar una disfunción significativa en comparación con un trauma o negligencia similar en un momento posterior en la vida (véase Rutter et al., 1998; Rutter et al., 1999). Los niños son más vulnerables al trauma y a la negligencia que los adolescentes y los adultos. Cuanto más joven sea un niño, más probabilidades tendrá de presentar problemas duraderos y generalizados tras el trauma y la negligencia. La negligencia en los primeros años de vida puede tener un impacto devastador incluso si el niño es retirado del entorno negligente (Perry 2002; Perry, 2005). Cuanto más tiempo permanezca un niño en un entorno negligente, más vulnerable será (por ejemplo, Rutter et al. 1998; 1999; O'Connor et al. 2000; Perry, 2005).

La principal consecuencia de estos principios del desarrollo cerebral es que el cerebro organizador de un bebé o de un niño pequeño es más maleable a la experiencia que un cerebro maduro. Mientras que la experiencia puede alterar el comportamiento de un adulto, la experiencia proporciona literalmente el marco organizativo para un bebé y un niño. Dado que el cerebro es más plástico (receptivo a la información del entorno) en la primera infancia, es en ese momento que el niño es más sensible a la experiencia, tanto buena como mala.

### El impacto de la negligencia en el neurodesarrollo

La privación durante el período sensible de un determinado sistema neuronal dará lugar a una actividad repetitiva y con patrones insuficientes para estimular una organización adecuada. La red neuronal en desarrollo privada tendrá una microarquitectura neuronal alterada que puede incluir la migración celular, la sinaptogénesis y el brote dendrítico. El resultado es un sistema neuronal menos funcional. Esta privación - negligencia - puede adoptar múltiples formas. En algunos casos raros, un solo ámbito de funcionamiento se ve más afectado. Nuestro grupo clínico ha trabajado con varios niños criados en un ambiente de estimulación cognitiva y calidez física y emocional, pero restringidos físicamente durante varios años y, por tanto, incapaces de sentarse, levantarse o caminar. La mayor parte de la negligencia adopta la forma de una experiencia caótica, inoportuna e inconsistente relacionada con el aislamiento, el caos personal, la incompetencia, la ignorancia, la violencia doméstica, el abuso de sustancias o la psicopatología del cuidador principal. Esto puede manifestarse como retrasos en el funcionamiento motor, autorregulador, afectivo y cognitivo. Una manifestación común de esta forma de negligencia se observa en la adquisición del habla y del lenguaje. Así, si el bebé o el niño pequeño escucha pocas palabras, los sistemas de habla y lenguaje en desarrollo se verán afectados (Huttenlocher et al., 2002), lo que se traducirá en el deterioro del habla y del lenguaje.

Cuanto más temprana y generalizada sea la negligencia, más devastadores serán los problemas de desarrollo del niño. De hecho, un cuidador caótico, desatento e ignorante puede producir un retraso generalizado del desarrollo (PDD; DSM IV-R) en un niño pequeño

(Rutter, Andersen-Wood, Beckett, et al. 1999). Sin embargo, la misma falta de atención durante la misma cantidad de tiempo si el niño tiene diez años tendrá un impacto muy diferente y menos grave que la falta de atención durante los primeros años de vida.

Los estudios sobre el impacto de la negligencia en el neurodesarrollo son menos frecuentes que los relativos a los efectos del trauma. Tanto los estudios con animales como los informes descriptivos con niños víctimas de negligencia grave, y algunos estudios recientes con niños adoptados después de la negligencia documentan algunos aspectos del impacto de la negligencia en el neurodesarrollo.

Estudios sobre animales: Los estudios históricos de Hubel y Wiesel sobre el desarrollo del sistema visual mediante técnicas de privación sensorial ayudaron a definir los conceptos de período crítico y sensible (Hubel & Wiesel. 1963). En cientos de otros estudios, se han estudiado los extremos de la privación sensorial (Hubel & Wiesel. 1970; Greenough, Volkmar, & Juraska. 1973) o de enriquecimiento sensorial (Greenough & Volkmar. 1973; Diamond, Krech, & Rosenzweig. 1964; Diamond, Law, Rhodes, et al. 1966). Entre ellos se encuentran las interrupciones de los estímulos visuales (Coleman & Riesen. 1968), el enriquecimiento ambiental (Altman & Das. 1964; Cummins & Livesey. 1979), el tacto (Ebinger. 1974; Rutledge, Wright & Duncan. 1974), y otros factores que alteran las experiencias típicas del desarrollo (Uno, Tarara, Else, & et. al. 1989; Plotsky & Meaney. 1993; Meaney, Aitken, van Berkal, Bhatnagar, & Sapolsky. 1988).

En general, estos resultados demuestran que los cerebros de los animales criados en entornos enriquecidos son más grandes, más complejos y funcionalmente más flexibles que los criados en condiciones de privación. Las relaciones entre la experiencia y la citoarquitectura cerebral han demostrado una relación entre la densidad de las ramificaciones dendríticas y la complejidad de un entorno (Diamond & Hopson. 1998). Las ratas criadas en entornos ambientalmente enriquecidos tienen una mayor densidad de diversas microestructuras neuronales y gliales, incluida una densidad sináptica un 30 % mayor en la corteza en comparación con las ratas criadas en un entorno de privación ambiental (Bennett, Diamond, Krech y Rosenzweig. 1964; Altman & Das. 1964). Los animales criados en la naturaleza tienen entre un 15 % y un 30 % más de masa cerebral que sus crías criadas en el interior (Darwin. 1868; Rohrs. 1955; Rohrs & Ebinger. 1978; Rehkamper, Haase, & Frahm. 1988).

Los estudios en animales sugieren que existen períodos críticos durante los cuales se requiere una experiencia sensorial específica para la organización y el desarrollo óptimos de la parte del cerebro que media una función específica (por ejemplo, la entrada visual durante el desarrollo de la corteza visual). Si bien estos fenómenos se han examinado con gran detalle en el caso de las modalidades sensoriales primarias en los animales, existen pocos estudios que han abordado las cuestiones de los períodos críticos o sensibles en los seres humanos. Las pruebas existentes sugieren que los humanos tienden a tener períodos de sensibilidad más largos y que el concepto de período crítico puede no ser útil en los humanos (Perry, 2006). Sin embargo, se ha demostrado la presencia de alteraciones en el funcionamiento emocional, conductual, cognitivo, social y físico de los seres humanos tras determinados tipos de negligencia. Por razones éticas obvias, la mayor parte de estos hallazgos proviene de estudios clínicos descriptivos y no experimentales.

Negligencia en la primera infancia: La mayor parte de los informes clínicos sobre la negligencia se ha centrado en los niños institucionalizados o en los niños salvajes. Ya en 1833, con el famoso caso de Kaspar Hauser, se había descrito a los niños salvajes (Heidenreich. 1834). Hauser fue abandonado de pequeño y criado desde la primera infancia (probablemente en torno a los dos años) hasta los diecisiete en un calabozo. Experimentó una relativa negligencia sensorial, emocional y cognitiva, y su funcionamiento emocional, conductual y cognitivo era, como cabía esperar, muy primitivo y retrasado.

A principios de los años cuarenta, Spitz describió el impacto que un cuidado negligente en los niños de los hogares de acogida (orfanatos). Lo más significativo es que pudo demostrar que los niños criados en hogares de acogida con un cuidado más atento y afectuoso tenían resultados físicos, emocionales y cognitivos superiores (Spitz. 1945; Spitz. 1946).

Dennis (1973) describió una serie de resultados de niños criados en un orfanato libanés. Estos niños se criaron en un entorno institucional carente de atención individual, estimulación cognitiva, afecto emocional u otro tipo de enriquecimiento. Antes de 1956, todos estos niños permanecían en el orfanato hasta los seis años, momento en el que se les transfería a otra institución. La evaluación de estos niños a los 16 años demostró un coeficiente intelectual promedio de aproximadamente 50. Cuando la adopción se convirtió en algo común, los niños adoptados antes de los 2 años tenían un CI promedio de 100 en la adolescencia, mientras que los niños adoptados entre los 2 y los 6 años tenían valores de CI de aproximadamente 80 (Dennis. 1973). Esta recuperación escalonada es coherente con los principios conocidos del neurodesarrollo descritos anteriormente; cuanto mayor era el niño en el momento de la adopción (es decir, cuanto más tiempo pasaba en el entorno negligente), más penetrantes y resistentes a la recuperación eran los déficits.

Money y Anecillo (1976) informaron sobre el impacto del cambio de colocación en niños con enanismo psicosocial (retraso en el desarrollo). En este estudio preliminar, 12 de 16 niños retirados de hogares negligentes registraron notables aumentos en el CI y en otros aspectos del funcionamiento emocional y conductual. Además, informaron que cuanto más tiempo estaba el niño fuera del hogar abusivo, mayor era el aumento del CI. En algunos casos, el CI aumentó en 55 puntos.

Un informe más reciente sobre un grupo de 111 huérfanos rumanos (Rutter & English and Romanian Adoptees study team. 1998; Rutter, Andersen-Wood, Beckett, et al. 1999) adoptados antes de los dos años de edad procedentes de entornos institucionales con grandes carencias emocionales y físicas demuestra resultados similares. Aproximadamente la mitad de los niños fueron adoptados antes de los seis meses de edad y la otra mitad, entre los seis meses y los dos años. En el momento de la adopción, estos niños presentaban retrasos importantes. Cuatro años después de ser colocados en entornos estables y enriquecedores, estos niños fueron reevaluados. Aunque ambos grupos mejoraron, el grupo adoptado a una edad más temprana tuvo una mejora significativamente mayor en todos los dominios. Como grupo, estos niños corrían un riesgo mucho mayor de cumplir los criterios de diagnóstico del trastorno del espectro autista, un hallazgo que arroja luz sobre la evolución de las relaciones entre el trauma en la vida temprana, la negligencia y el posterior desarrollo de problemas neuropsiquiátricos graves, incluidos los trastornos psicóticos y la esquizofrenia (Read et al., 2001).

Estas observaciones son consistentes con las experiencias clínicas de la ChildTrauma Academy que viene trabajando con niños maltratados durante los últimos quince años. Durante este tiempo hemos trabajado con más de 1000 niños graves. Hemos registrado aumentos en el CI de más de 40 puntos en más de 60 niños tras ser retirados de entornos negligentes y colocados en lugares consistentes, predecibles, afectuosos, seguros y enriquecedores (Perry, 2005). En un grupo de 200 niños menores de 6 años en el momento de su retiro de entornos negligentes, se observaron retrasos significativos en el desarrollo en más del 85 % de los niños. La gravedad de estos problemas de desarrollo aumentó con la edad, lo que sugiere, una vez más, que cuanto más tiempo estuvo el niño en el entorno de negligencia - cuanto más temprano y más dominante sea la negligencia - más indelebles y generalizados serán los déficits.

### Resultados neurobiológicos

Todos estos problemas de desarrollo que se han descrito - lenguaje, retrasos en la motricidad fina y gruesa, impulsividad, apego desorganizado, disforia, atención e

hiperactividad, y otros descritos en estos niños desatendidos - son causados por anomalías en el cerebro. A pesar de esta obvia afirmación, muy pocos estudios han examinado directamente algún aspecto de la neurobiología en los niños desatendidos. Una de las primeras pistas en humanos la brindó la autopsia del cerebro de Kaspar Hauser (véase más arriba) que destacaba por su pequeño tamaño cortical y sus pocos giros corticales no diferenciados, todo ello consistente con la atrofia cortical (Simon, 1978).

Nuestro grupo ha examinado varios aspectos del neurodesarrollo en niños desatendidos ((Perry & Pollard. 1997; Perry, 2005). Los niños desatendidos de manera general tenían una menor circunferencia frontal-occipital, una medida del tamaño de la cabeza, y, en los niños pequeños, una medida razonable del tamaño del cerebro. Las neuroimágenes demostraron que el 64,7 % de las exploraciones cerebrales eran anormales en los niños con negligencia global, y el 12 % en los niños con negligencia caótica. La mayor parte de los hallazgos eran "ventrículos agrandados" o "atrofia cortical" (figura 2). Una vez retirados de los entornos de negligencia, se observó una recuperación de la función y del tamaño relativo del cerebro. Sin embargo, el grado de recuperación a lo largo de un año fue inversamente proporcional a la edad en la que el niño fue retirado de los cuidadores negligentes. Cuanto más temprano en la vida se producía la negligencia, y cuanto menos tiempo se encontraba el niño en el entorno de privación sensorial, más sólida era la recuperación (Perry, 2005).

En el estudio de huérfanos rumanos descrito anteriormente, el 38 % tenía valores FOC por debajo del tercer percentil (mayor que 2 DE respecto de la norma) en el momento de la adopción. En el grupo adoptado después de seis meses, menos del 3 %, y en el grupo adoptado después de seis meses, el 13 % tenían un FOC persistentemente bajo cuatro años después (Rutter & English and Romanian Adoptees study team. 1998; O'Connor, Rutter, & English and Romanian Adoptees study team. 2000). Strathearn (2001) ha hecho un seguimiento de los bebés con peso extremadamente bajo al nacer y ha demostrado que cuando estos bebés acaban en hogares negligentes, presentan un perímetro cefálico significativamente menor a los 2 y 4 años, pero no al nacer. Esto ocurre a pesar de no tener diferencias significativas en otros parámetros de crecimiento.

Una serie de estudios de otros grupos informan de una alteración similar del neurodesarrollo en los niños desatendidos. Teicher ha informado de una alteración del desarrollo del cuerpo calloso en los niños desatendidos (Teicher et al., 2004). Se ha demostrado una alteración de las medidas relacionadas con el cerebro (por ejemplo, el cortisol salival) en los niños adoptados después de sufrir negligencia (Gunnar et al., 2001). Chugani y un grupo de colegas han demostrado una disminución de la actividad metabólica en la circunvolución frontal orbital, la corteza prefrontal infralímbica, la amígdala y la cabeza del hipocampo, la corteza temporal lateral y el tronco cerebral en un grupo de huérfanos rumanos (Chugani, et al., 2001).

## Impacto del trauma en el neurodesarrollo

Los sistemas cerebrales mediadores del estrés están ampliamente distribuidos; implican al cerebro y al sistema nervioso autónomo, así como a las respuestas neuroendocrinas y neuroinmunes. Es evidente que las redes neuronales relacionadas con el estrés impregnan todo el cerebro. Por tanto, la capacidad de una alteración dependiente del uso en la organización y el funcionamiento de los sistemas neuronales implicados en docenas de funciones podrían tener lugar fácilmente con una activación prolongada. La naturaleza específica de cuál de estos innumerables sistemas se altera depende de la naturaleza específica de la respuesta a la amenaza en cualquier circunstancia.

El cerebro humano continuamente detecta, procesa, almacena, percibe y actúa en respuesta a la información de los entornos externo e interno. Este proceso de supervisión

continua es especialmente sensible a la información que puede señalar una amenaza. Estos "mundos" - el externo, percibido por nuestros cinco sentidos, y el interno, percibido por un conjunto de neuronas especializadas en todo el cuerpo, como las neuronas sensibles a la glucosa o al sodio - están en constante cambio. Nuestra fisiología y neurofisiología se caracterizan por un proceso continuo de modulación, regulación, compensación y activación, todo ello diseñado para mantener los sistemas de nuestro cuerpo en un estado de equilibrio u homeostasis. Cuando la información que llega desde el interior o el exterior del cuerpo altera esta homeostasis (Perry y Pollard) o indica una similitud con un patrón de actividad previamente asociado a una amenaza (Perry), el cerebro inicia respuestas compensatorias y adaptativas para restablecer la homeostasis o para tomar las medidas necesarias para sobrevivir.

### Procesamiento secuencial de la actividad neuronal relacionada con la amenaza

Este proceso empieza cuando nuestros sentidos transforman formas de energía (por ejemplo, la luz, el sonido o la presión) en actividad pautada de las neuronas sensoriales. Las primeras "paradas" para las entradas sensoriales del entorno exterior (por ejemplo, luz, sonido, gusto, tacto, olor) y del interior del cuerpo (por ejemplo, niveles de glucosa, temperatura) son las áreas inferiores "reguladoras" del cerebro (véase más adelante). Estos patrones neuronales de actividad creados por las entradas sensoriales primero llegan al cerebro por separado: la entrada visual llega a un núcleo, la auditiva a otro, la olfativa a otro, y así sucesivamente. Las "primeras paradas" para las entradas sensoriales primarias se encuentran en las partes inferiores del cerebro, incapaces de percibir las conscientemente.

### Tronco cerebral y diencefalo

La entrada neuronal de nuestros sentidos se conecta directamente con las áreas inferiores del SNC en el tronco cerebral, el diencefalo y el hipotálamo. Por ejemplo, nuestros órganos internos transmiten información directamente a la amígdala y al locus coeruleus o a través del núcleo paragigantocelular y el núcleo del tracto solitario (Elam et al., 1986; Nauta y Whitlock, 1956; Saper, 1982). Otras entradas sensoriales primarias procedentes de los sistemas visual, auditivo, táctil y olfativo se conectan directamente a estos núcleos cerebrales inferiores, donde comienza el proceso de clasificación, integración, interpretación, almacenamiento (si procede) y respuesta a estas señales entrantes.

Estos núcleos cerebrales y diencefálicos se proyectan al tálamo, que inicia el proceso de integración de esta información, transmitiendo la información sensorial a las áreas sensoriales primarias receptoras de la corteza. Estas regiones sensoriales primarias se proyectan a las áreas corticales de asociación adyacentes. Un proceso de retroalimentación implica proyecciones desde las áreas corticales clave hacia las partes inferiores del cerebro; las áreas de asociación cortical visual, auditiva y somatosensorial envían proyecciones al hipocampo, la amígdala, la corteza orbitofrontal, la corteza entorrinal, el giro cingulado y otras estructuras cerebrales. Este procesamiento recíproco permite al cerebro ordenar, procesar y "actuar" sobre las señales relacionadas con la amenaza procedentes del cuerpo y del mundo exterior.

El sistema de activación reticular: La clave de todo este proceso es el papel de un conjunto de importantes redes de neurotransmisores: los sistemas monoaminérgicos - epinefrina, norepinefrina, dopamina y serotonina- tienen núcleos clave (grupos de cuerpos celulares) que envían proyecciones axonales directas a prácticamente todas las demás áreas del cerebro y más abajo para influir en las neuronas autonómicas que salen del cerebro e influyen directamente en el corazón, los pulmones, los intestinos, la piel y el resto de los órganos del cuerpo. En conjunto, esta red se conoce como el sistema de activación reticular.

El sistema de activación reticular (SAR) es una red de sistemas neuronales ascendentes en el cerebro relacionados con la excitación compuesto por neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus, neuronas serotoninérgicas del rafe dorsal, neuronas colinérgicas del tegmento dorsal lateral, y neuronas dopaminérgicas mesolímbicas y mesocorticales, entre otras. Gran parte de la investigación original sobre la excitación, el miedo y la respuesta al estrés y a la amenaza se llevó a cabo utilizando varios modelos de lesión del sistema de activación reticular (Moore y Bloom, 1979). El sistema de activación reticular parece ser un sistema neurofisiológico integrado que participa en la excitación, la ansiedad y la modulación del procesamiento límbico y cortical (Munk et al., 1996). Al trabajar juntos, los sistemas monoaminérgicos del tronco cerebral en el sistema de activación reticular proporcionan las funciones flexibles y diversas necesarias para modular el estrés, la angustia y el trauma. Un componente clave del SAR es el locus coeruleus.

El locus coeruleus: El locus coeruleus está implicado en la iniciación, el mantenimiento y la movilización de la respuesta corporal total a la amenaza (Aston-Jones et al., 1986). El locus coeruleus, una agrupación bilateral de neuronas que contienen norepinefrina y que se originan en la protuberancia, envía diversas proyecciones axonales a prácticamente todas las regiones cerebrales importantes y, por tanto, funciona como un regulador general del tono y la actividad noradrenérgicos (Foote y otros, 1983). El locus coeruleus desempeña un papel importante en la determinación de la "valencia", o valor, de la información sensorial entrante. En respuesta a la información nueva o potencialmente amenazante, aumenta su actividad (Abercrombie y Jacobs, 1987a; Abercrombie y Jacobs, 1987b). El núcleo tegmental ventral también desempeña una función en la regulación de los núcleos simpáticos de la protuberancia/médula (Moore y Bloom, 1979). El estrés agudo provoca un aumento de la actividad del locus coeruleus y del núcleo tegmental ventral y la liberación de catecolaminas en todo el cerebro y el resto del cuerpo. Estos sistemas de catecolaminas del tronco cerebral (locus coeruleus y núcleo tegmental ventral) desempeñan un papel fundamental en la regulación de la excitación, la vigilancia, el afecto, la irritabilidad conductual, la locomoción, la atención y el sueño, así como la respuesta de sobresalto y la respuesta al estrés (Levine et al., 1990; Morilak et al., 1987a; Morilak et al., 1987b; Morilak et al., 1987c).

Hipotálamo y tálamo Las áreas sensoriales del tálamo reciben información de varios sistemas sensoriales aferentes, y en este nivel empieza la "sensación". Si bien los núcleos talámicos desempeñan una función importante en la respuesta al estrés, estas regiones se han estudiado principalmente como "estaciones de paso" que transmiten información importante sobre la excitación desde las neuronas del sistema de activación reticular (por ejemplo, las neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus) hasta las áreas límbicas, subcorticales y corticales clave implicadas en la integración sensorial y en la percepción de la información relacionada con la amenaza (Castro-Alamancos y Connors, 1996). Las ramas aferentes y eferentes neuroendocrinas - y probablemente neuroinmunológicas - de la respuesta a la amenaza están mediadas por núcleos hipotalámicos y otros núcleos anatómicamente relacionados. Los estudios han demostrado que varios núcleos hipotalámicos y neuropéptidos hipotalámicos desempeñan una función importante en la respuesta al estrés en animales (Bartanusz et al., 1993; Miaskowski et al., 1988) (Rosenbaum et al., 1988) y humanos (Young y Lightman, 1992).

#### El sistema límbico

La hipótesis sobre la función central de la red subcortical de estructuras cerebrales en la emoción fue planteada por Papez (Papez, 1937) y elaborada por MacLean, quien acuñó el término sistema límbico. Esta red subcortical es responsable de una serie de funciones relacionadas con la emoción y las relaciones. Entre los subcomponentes clave del sistema límbico se encuentran dos áreas cerebrales conocidas por estar íntimamente

implicadas en la respuesta al estrés: la amígdala y el hipocampo.

La amígdala: La amígdala ha surgido como la región cerebral clave responsable del procesamiento, la interpretación y la integración del funcionamiento emocional (Clugnet y LeDoux, 1990). Así como el locus coeruleus desempeña la función central en la organización de la excitación, la amígdala desempeña la función central en el cerebro en lo que respecta al procesamiento de las conexiones aferentes y eferentes relacionadas con el funcionamiento emocional (LeDoux et al., 1988; Pavlides et al., 1993b; Phillips y LeDoux, 1992b). La amígdala recibe información directamente del tálamo sensorial, el hipocampo (a través de múltiples proyecciones), la corteza entorrinal y la asociación sensorial y las áreas de asociación sensorial polimodal de la corteza, así como de varios sistemas de excitación del tronco cerebral a través del sistema de activación reticular (Selden et al., 1991). La amígdala procesa y determina la valencia emocional de las entradas sensoriales simples, las percepciones multisensoriales complejas y las abstracciones cognitivas complejas, respondiendo incluso de forma específica a los estímulos complejos socialmente relevantes. Por su parte, la amígdala organiza la respuesta del organismo a esta información emocional enviando proyecciones a las áreas cerebrales implicadas en la parte motora (comportamiento), el sistema nervioso autónomo y las áreas neuroendocrinas del SNC (Davis, 1992a; Davis, 1992b; LeDoux et al., 1988). En una serie de estudios históricos, LeDoux y sus colegas demostraron el papel clave de la amígdala en la memoria "emocional" (LeDoux et al., 1990). Los animales, incluidos los seres humanos, almacenan información emocional y cognitiva, y el almacenamiento de información emocional es de vital importancia en la regulación normal y anormal de la ansiedad. El "lugar" en el que se percibe la ansiedad es la amígdala (Davis, 1992a). Es en estas áreas límbicas donde los patrones de actividad neuronal asociados a la amenaza - y mediados por los sistemas de neurotransmisores de monoaminas del sistema de activación reticular- se convierten en "miedo".

El Hipocampo: Esta zona del cerebro participa en el almacenamiento de diversos tipos de información sensorial y es muy sensible a la activación por "estrés" (Pavlides et al., 1993a; Phillips y LeDoux, 1992a; Sapolsky et al., 1984). El hipocampo parece desempeñar una función de vital importancia en el almacenamiento y la recuperación de la memoria cognitiva y emocional (Selden et al., 1991). Cualquier estado emocional relacionado con la excitación o la amenaza puede alterar el funcionamiento del hipocampo, cambiando así la eficiencia y la naturaleza del almacenamiento y de la recuperación del hipocampo. La amenaza altera la capacidad del hipocampo y de las áreas corticales conectadas para "almacenar" ciertos tipos de información cognitiva (por ejemplo, la verbal), pero no afecta al almacenamiento de otros tipos de información (por ejemplo, la no verbal).

Las señales hormonales afectan a receptores nucleares de corticosteroides heterogéneos, es decir, de tipo 1 (mineralocorticoide) o de tipo 2 (glucocorticoide) en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS). Los eventos vitales estresantes, como el aislamiento, aumentan la actividad del eje HHS (McEwen, 2001). El hipocampo, la amígdala y la CPFM son estructuras límbicas que son objetivos de los esteroides suprarrenales y también los modulan. Los glucocorticoides pueden provocar daños neurotóxicos en el hipocampo con supresión de la neurogénesis (McEwen, 2001; Sapolsky, 2000). La exposición al estrés provoca la liberación de la hormona liberadora de corticotrofina (CRH), la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y el cortisol mediante la activación del eje HHS. Durante los períodos de estrés se produce una resistencia parcial a la inhibición por retroalimentación de la liberación de cortisol y un aumento de los niveles de cortisol en plasma, además de una disminución de los receptores de glucocorticoides (Sapolsky y Plotsky, 1990). Los receptores de glucocorticoides están presentes en el cerebro en alta densidad en áreas relevantes para el estrés y la ansiedad, como el hipotálamo, el hipocampo y los cuerpos celulares serotoninérgicos y noradrenérgicos, tanto en las

neuronas como en la glía. Según estudios en animales, la expresión de mineralocorticoides es elevada en regiones límbicas como el hipocampo, el septo y la amígdala (Reul y de Kloet, 1985; Veldhuis y De Kloet, 1982). Los estudios en animales sugieren que el estrés experimentado durante los años críticos del desarrollo puede acarrear efectos duraderos en el eje HHS. Por ejemplo, las ratas que experimentan estrés *in utero* o privación materna temprana presentan mayores concentraciones de corticosterona cuando se exponen al estrés. El estrés posnatal temprano se asocia con cambios en las concentraciones basales de CRH hipotalámica, ARNm, ARNm del receptor de glucocorticoides del hipocampo y CRH de la eminencia media, además de la liberación de CRH, corticosterona y ACTH inducida por el estrés (Levine et al., 1993a; Levine et al., 1993b; Stanton et al., 1988). Los adultos con TEPT y los primates no humanos con experiencias adversas tempranas tienen concentraciones elevadas de CRH y niveles reducidos de cortisol en el líquido cefalorraquídeo (Coplan et al., 1996). Por último, varios estudios indican el papel crucial del factor liberador de corticotrofina (CRF) y la sensibilidad de los receptores CRF en la mediación de la reactividad al estrés en los seres humanos (Kehne, 2007).

### La Corteza

La calidad y la intensidad de cualquier respuesta emocional, incluida la ansiedad, dependen de la interpretación subjetiva o la valoración cognitiva de la situación específica que provoca la respuesta (Maunsell, 1995; Singer, 1995). La mayor parte de las teorías que abordan la etiología de los trastornos de ansiedad se centran en el proceso por el que los estímulos se "etiquetan erróneamente" como si estuvieran relacionados con la "amenaza", induciendo así una respuesta de miedo y ansiedad en situaciones en las que no existe una amenaza real. La forma en que los individuos "interpretan corticalmente" la actividad mediada por el sistema límbico (es decir, su estado interno) asociada a la excitación desempeña un papel importante en la sensación subjetiva de ansiedad (Gorman et al., 1989). El síndrome de Klüver-Bucy, que resulta de un daño o de la ablación quirúrgica de los lóbulos temporales, se caracteriza por la ausencia de miedo en respuesta a las señales de amenaza actuales y anteriores (Kluver y Bucy, 1937). La desinhibición general característica de este síndrome sugiere la pérdida de la capacidad para interpretar las señales relacionadas con la amenaza que llegan desde las áreas cerebrales inferiores.

### Heterogeneidad de las respuestas adaptativas a la amenaza: Hiperactivación y disociación

Las respuestas individuales a las amenazas pueden variar enormemente. Esto no debería sorprender si se tiene en cuenta la amplia distribución de funciones neuronales de las que dispone la red de respuesta al estrés. Esta red implica a todo el cerebro e, indirectamente, a todo el organismo. Esto permite que la respuesta a la amenaza potencial sea adecuada y proporcional a la necesidad. Los cambios adaptativos específicos que adopta el cerebro para responder a las señales entrantes relacionadas con la amenaza variarán en función de múltiples factores; se reclutarán diferentes elementos del sistema neuronal ampliamente distribuido y se desactivarán otros para conservar la energía y centrar la respuesta del cuerpo a la amenaza. En circunstancias normales (es decir, cuando existe una capacidad normal de respuesta al estrés), las respuestas son graduales, proporcionales al nivel de amenaza percibida. Cuando la amenaza es leve, se produce una activación moderada de los sistemas clave, y cuando es extrema, se producirá una activación intensa y prolongada. Además, las respuestas adaptativas a la amenaza son específicas a la naturaleza de esta, ya sea preparándose para huir o luchar o preparándose para ser abrumado y herido. En los casos de desarrollo o sensibilidad anormal de los sistemas de respuesta al estrés (véase secciones posteriores), las respuestas a la amenaza potencial son inapropiadas y desproporcionadas: el trauma puede ocasionar que el sistema

se torne hiperactivo y excesivamente reactivo.

Se han descrito dos patrones de respuesta principales e interrelacionados: hiperactivación y disociación (Perry et al., 1995). La respuesta de hiperactivación ha sido bien caracterizada: fue descrita originalmente como la respuesta de lucha o huida (Cannon, 1914). Como se ha descrito anteriormente, las señales entrantes activan el locus coeruleus y, a través de una cascada de activación neuronal, reclutan áreas límbicas y corticales clave para centrarse en la amenaza y responder a ella. Estas activaciones neuronales y neuroendocrinas preparan al cuerpo para luchar o huir. El cortisol y la adrenalina recorren el cuerpo, el ritmo cardíaco aumenta, el glucógeno se moviliza desde los músculos: toda la información que nos distrae se apaga.

Sin embargo, cuando la lucha o la huida no son posibles, el cerebro recluta un conjunto diferente de sistemas neuronales y utiliza adaptaciones de evasión y disociación. La disociación es básicamente un mecanismo mental por el que se retira la atención en el mundo exterior para centrarse en el mundo interior. La disociación puede implicar un sentido distorsionado del tiempo, una sensación de distanciamiento al "observar" algo que le sucede como si fuera irreal, es decir, la sensación de que puede estar viendo una película de su vida. En casos extremos, especialmente si el trauma es repetitivo y doloroso (por ejemplo, el abuso sexual), el niño puede encerrarse en un elaborado mundo de fantasía en el que puede tener poderes o fortalezas especiales. Al igual que la respuesta de alarma, esta respuesta de "derrota" o disociativa está graduada. La intensidad de la disociación varía en función de la intensidad y la duración del evento traumático.

La neurobiología de la disociación está relacionada con la de la respuesta de hiperactivación, aunque es algo diferente. Ambas utilizan los sistemas monoaminérgicos en el tronco cerebral y el diencefalo, pero con elementos algo diferentes de estas complejas redes. En los animales, la respuesta de "derrota" tiene una neurobiología distinta que es similar a la respuesta de disociación en los humanos. En efecto, la neurobiología y la fenomenología de la disociación parecen aproximarse más a la reacción de "derrota" descrita en los animales (Henry, Stephens y Ely, 1986; Heinsbroek, van Haaren, Feenstra y Boon, 1991; Miczek et al., 1990). Al igual que con la respuesta de hiperactivación/lucha o huida, la disociación implica una activación del SNC mediada por el tronco cerebral que resulta en un aumento de la epinefrina circulante y de los esteroides de estrés asociados (Glavin, 1985; Henry, Liu, Nadra, Qian, Mormede, Lemaire, Ely y Hendley, 1993; Herman, Guillonneau, Dantzer, Scatton, Semerdjian-Rouquier y Le Moal., 1982). Sin embargo, una diferencia importante en el SNC es que, en la disociación, el tono vagal aumenta drásticamente, disminuyendo la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca (lo que ocasionalmente provoca desmayos) a pesar del aumento de la epinefrina circulante. Además, parece haber una mayor importancia relativa de los sistemas dopaminérgicos, principalmente mesolímbicos y mesocorticales (Kalivas, 1985; Kalivas, Richardson-Carlson y Van Orden, 1986; Kalivas, Duffy, Dilts y Abhold, 1988; Abercrombie, Keefe, DiFrischia y Zigmond 1989). Estos sistemas dopaminérgicos están íntimamente implicados en los sistemas de recompensa, afectan a la modulación (por ejemplo, la euforia inducida por la cocaína) y, en algunos casos, están colocalizados con los opioides endógenos que median en el dolor y otros procesamientos sensoriales. Estos sistemas opioides están claramente implicados en la alteración de la percepción de estímulos dolorosos, del sentido del tiempo, del lugar y de la realidad. De hecho, la mayor parte de los agonistas opioides pueden inducir respuestas disociativas. Los sistemas opioides endógenos son de vital importancia para la mediación de la respuesta disociativa de congelación o rendición (Abercrombie y Jacobs, 1988).

Sin embargo, para la mayor parte de los niños y adultos, la respuesta adaptativa a un trauma agudo implica una mezcla de hiperactivación y disociación. Durante el trauma real, el niño se sentirá amenazado y los sistemas de excitación se activarán. Con el aumento de

la amenaza, el niño se mueve a lo largo del continuo de excitación. En algún punto de este continuo, se activa la respuesta disociativa. Esto da lugar a una serie de respuestas mentales protectoras (por ejemplo, disminución de la percepción de la ansiedad y el dolor) y fisiológicas (disminución del ritmo cardíaco) que caracterizan la respuesta disociativa.

Cualquiera que sea la respuesta adaptativa durante un trauma, la cuestión clave para la psicopatología posterior es durante cuánto tiempo se activan estos sistemas. Cuanto más prolongada e intensa sea la activación durante el o los eventos traumáticos reales, mayores serán las probabilidades de que se produzcan cambios moleculares en los sistemas de respuesta al estrés que conduzcan a cambios funcionales a largo plazo. El trauma puede causar alteraciones que conducen a redes neuronales sensibilizadas y disfuncionales: esencialmente, el estado de miedo puede convertirse en el rasgo persistente de la ansiedad. Lo que antes eran estados neurobiológicos adaptativos pueden convertirse, con el tiempo, en rasgos desadaptativos (Perry et al., 1995).

El trauma altera las redes neuronales que median el estrés

El impacto clínico del estrés traumático en el niño en desarrollo está bien documentado. Los artículos más sencillos al respecto son los estudios que examinan el desarrollo de una psicopatología evidente relacionada con el trauma, como el trastorno de estrés postraumático (para una revisión, véase: Perry, 1994; 2001b; Glaser, 2000; Teicher et al., 2002; DeBellis y Thomas, 2003; Bremner, 2003). El aumento de la incidencia del TEPT tras el trauma, y la lista de atenuantes y de exacerbantes han sido bien documentados. La tabla 1 resume los factores clave que parecen estar relacionados con el posterior desarrollo de psicopatología específica del trauma.

En los niños, el estrés traumático provoca una alteración de las medidas de la función cerebral y del funcionamiento mediado por el cerebro. Esto incluye medidas de la función del hipocampo, del funcionamiento de los receptores adrenérgicos, del desarrollo estructural del hipocampo y de la corteza, del funcionamiento cardiovascular y del funcionamiento emocional, social y conductual (Perry, 1998; Teicher et al., 1994; 1997; De Bellis et al., 1994; 1997; 1999a; 1999b, 1997; Scaer et al., 2001; Carrion et al., 2001; 2002a). Las imágenes de resonancia magnética (IRM) han revelado reducciones en el volumen del hipocampo (Bremner et al., 1997; Stein et al., 1997; Bremner et al., 2003a), alteraciones en el vermis cerebeloso (Anderson, et al., 2002) y alteraciones en la amígdala (Driessen et al., 2000; Schmahl et al., 2003), así como déficits en la memoria declarativa verbal medidos con pruebas neuropsicológicas entre mujeres que fueron víctimas de abusos sexuales en la infancia. Las niñas que sufrieron abusos sexuales presentan anomalías neuroendocrinas en la adolescencia (Putnam, 1998).

El funcionamiento de los sistemas monoaminérgicos en los adultos está influenciado por el trauma del desarrollo (Perry, 1995; 2001a; 2001b). Además, el trauma del desarrollo parece influir en la expresión genética de al menos un posible marcador genético de la depresión. Un estudio de un polimorfismo para la región promotora del gen transportador de serotonina (5-HTT) descubrió que el maltrato en la infancia incrementaba el riesgo de depresión en la edad adulta temprana para las personas con el alelo común "corto" en comparación con las personas con el alelo largo. El alelo corto está asociado a una menor eficiencia transcripcional del promotor (Caspi, 2003).

La evidencia más abrumadora del impacto del trauma del desarrollo en las redes neuronales relacionadas con el estrés y su funcionamiento proviene de un estudio epidemiológico retrospectivo realizado con 17 000 adultos. En los últimos diez años, los estudios sobre experiencias adversas en la infancia (ACE) han informado sobre el aumento del riesgo de una serie de problemas de salud emocionales, sociales, conductuales y físicos tras el abuso y las experiencias traumáticas relacionadas durante la infancia (Anda et al. 1991; 2001; Dube et al., 2001a; 2001b; 2002a; 2002b; 2003a; 2003b).

Estos hallazgos epidemiológicos convergen con las pruebas de la neurobiología sobre los numerosos efectos del estrés infantil en los sistemas cerebrales y físicos (Glaser, 2000). Estos estudios epidemiológicos examinaron la relación entre las experiencias adversas en la infancia, incluido el maltrato infantil, y una amplia gama de funciones en la vida adulta. Los hallazgos son consistentes con la opinión de que el trauma del desarrollo afecta los sistemas de respuesta al estrés y, por tanto, puede tener un impacto destructivo en todos los sistemas y funciones neuronales que están interconectados en esta red ampliamente distribuida (véase la fig. 1).

Entre los hallazgos del ACE se encuentra un aumento graduado del riesgo (es decir, más abuso = más riesgo) de síntomas afectivos y de ataques de pánico, de problemas de memoria, de alucinaciones, de control deficiente de la ira, de cometer actos de violencia contra la pareja, de comportamiento sexual no saludable (relaciones sexuales tempranas, promiscuidad, insatisfacción sexual), de suicidio, de abuso de sustancias, de uso y abuso de alcohol, y de tabaquismo. Además, el riesgo de sufrir una serie de problemas de salud física aumenta considerablemente tras el maltrato infantil. El riesgo de sufrir de las principales causas de muerte en la vida adulta aumenta tras las experiencias adversas en la infancia (Felitti et al., 1998).

En conjunto, existen pocas dudas de que el trauma del desarrollo altera los sistemas neuronales clave que intervienen en la respuesta al estrés y, por tanto, da lugar a una serie de problemas neuropsiquiátricos y funcionales relacionados.

## Resumen

Todos los procesos moleculares principales implicados en el desarrollo del cerebro pueden verse afectados por el maltrato. Tanto en el caso de la negligencia como en el del trauma, el momento (cuanto más temprano en la vida, mayor impacto), la intensidad, el patrón y la duración del maltrato pueden alterar prácticamente todos los sistemas y áreas cerebrales. El resultado es que, en cualquier niño, el historial individual de maltrato produce un patrón único de sistemas neuronales alterados y la psicopatología resultante. El resultado es que el maltrato en el desarrollo es el Gran Impostor. Dependiendo de la edad, la naturaleza y el patrón de maltrato, un niño puede desarrollar síntomas que imitan docenas de diagnósticos tradicionales del DSM-IV, desde el autismo hasta el TDAH o el "trastorno de aprendizaje". Además, los factores estresantes del desarrollo pueden "expresar" vulnerabilidades genéticas subyacentes. Un niño genéticamente vulnerable puede desarrollar un fenotipo patológico, mientras que un niño más resistente puede no hacerlo.

Esta complejidad plantea un reto fundamental a cualquier intento de crear categorías descriptivas simples y excesivamente inclusivas de la psicopatología. La futura clasificación de la psicopatología humana tendrá que incorporar una perspectiva más informada sobre el neurodesarrollo para comprender con precisión los mecanismos que subyacen a los síntomas neuropsiquiátricos en un determinado niño o adulto. Esta clasificación más centrada en el mecanismo se aproximaría al modelo actual de clasificación diagnóstica en otras áreas de la medicina en las que existe una conexión más directa entre el proceso de la enfermedad y la fisiopatología. La esperanza y la promesa es que la comprensión de los mecanismos que subyacen a la psicopatología conducirá a intervenciones más eficaces y, en última instancia y más importante, a cambios en la práctica, los programas y la política que ayudarán a prevenir el desarrollo de la psicopatología relacionada con el abuso.

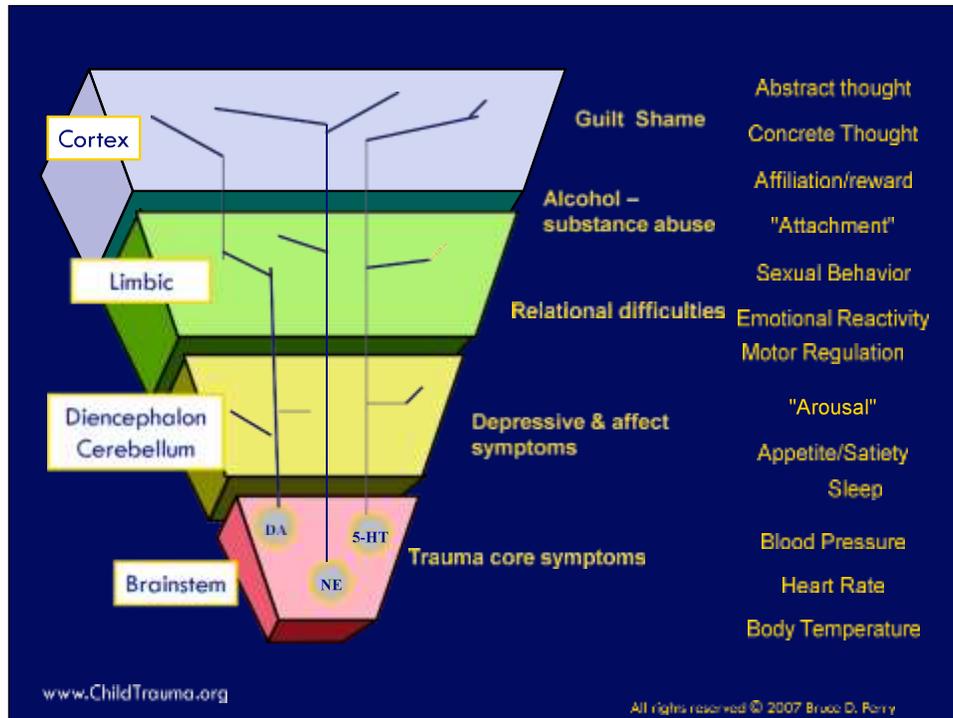


Figura 1. Organización del cerebro y sistemas monoaminérgicos: el cerebro humano tiene una organización jerárquica. Los múltiples sistemas paralelos del cerebro se organizan en varias regiones cerebrales: las más simples están ubicadas en el tronco cerebral y las más complejas, en la corteza. Aunque es algo simplificado, está claro que la complejidad funcional se correlaciona con la complejidad organizativa del cerebro, ya que las funciones reguladoras más sencillas están mediadas por el tronco encefálico, menos complejo, y las funciones más complejas - las que confieren las propiedades humanas más singulares - se encuentran en la corteza. Los sistemas monoaminérgicos que se originan en el cerebro y en el diencefalo (DA: dopamina; NE: norepinefrina; 5-HT: serotonina) se proyectan hacia arriba (y hacia abajo) por todo el cerebro.

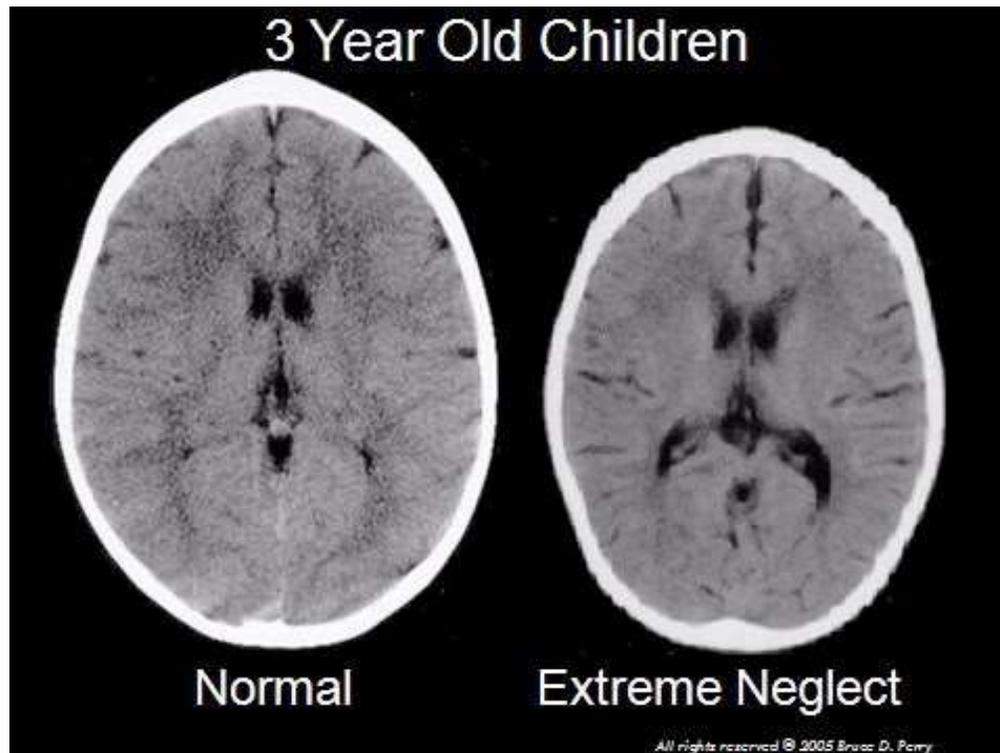


Fig. 2: Impacto de la negligencia en el desarrollo del cerebro: Estas imágenes ilustran el impacto de la negligencia en el desarrollo del cerebro. La TC de la izquierda es de un niño sano de tres años con un tamaño de cabeza medio (percentil 50). La imagen de la derecha es de un niño de tres años que ha sufrido una negligencia total durante la primera infancia. El cerebro es significativamente más pequeño que la media y presenta un desarrollo anormal de las estructuras corticales, límbicas y del cerebro medio.

	Factores relacionados con el evento	Características individuales	Familia y Sociedad
<u>Aumento del riesgo</u> (Prolongación de la intensidad o duración de la respuesta al estrés agudo)	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Evento múltiple o repetido (en este caso, amenaza continua)</li> <li>◆ Lesión física del niño</li> <li>◆ Implica una lesión física o la muerte de un ser querido, en particular de la madre</li> <li>◆ Ver cuerpos desmembrados o desfigurados</li> <li>◆ Destruir el hogar, la escuela o la comunidad</li> <li>◆ Destruir la infraestructura de la comunidad (como Katrina)</li> <li>◆ El autor es un miembro de la familia</li> <li>◆ Larga duración, difícil recuperación (como en el caso de Katrina)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Mujer</li> <li>◆ Edad (los más jóvenes son más vulnerables)</li> <li>◆ Percepción subjetiva de daño físico</li> <li>◆ Antecedentes de exposición al trauma</li> <li>◆ Sin anclajes culturales o religiosos</li> <li>◆ Sin experiencia compartida con pares (aislamiento de la experiencia)</li> <li>◆ CI bajo</li> <li>◆ Trastorno neuropsiquiátrico preexistente (especialmente relacionado con la ansiedad)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ El trauma tiene un impacto directo en los cuidadores</li> <li>◆ Ansiedad en los cuidadores principales</li> <li>◆ Amenaza continua y desorden en la familia</li> <li>◆ Familia caótica y abrumada</li> <li>◆ Aislamiento físico</li> <li>◆ Cuidados a distancia</li> <li>◆ Cuidadores ausentes</li> </ul>
<u>Reducción del riesgo</u> (Disminución de la intensidad o duración de la respuesta al estrés agudo)	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Evento único</li> <li>◆ El autor es un desconocido</li> <li>◆ Sin alteración de la estructura familiar o comunitaria</li> <li>◆ Corta duración (por ejemplo, un tornado)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Capacidad cognitiva para comprender conceptos abstractos</li> <li>◆ Habilidades de afrontamiento saludables</li> <li>◆ Se ha educado sobre las respuestas normativas postraumáticas</li> <li>◆ Intervenciones postraumáticas inmediatas</li> <li>◆ Fuertes vínculos con el sistema de creencias culturales o religiosas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>◆ Apoyos familiares afectuosos e intactos</li> <li>◆ Cuidadores no traumatizados</li> <li>◆ Cuidadores educados sobre las respuestas postraumáticas normativas</li> <li>◆ Fuertes creencias familiares</li> <li>◆ Madurez y sintonía en la crianza de los hijos</li> </ul>

Tabla 1. Factores de riesgo y atenuantes para el desarrollo de psicopatología después del trauma



- Abercrombie, E. D., & Jacobs, B. L (1987). Single-unit response of noradrenergic neurons in the locus coeruleus of freely moving cats. I. Acutely presented stressful and non-stressful stimuli. *Journal of Neuroscience*, 7, 2837-2847.
- Abercrombie ED, Jacobs BL (1988) Systemic naloxone administration potentiates locus coeruleus noradrenergic neuronal activity under stressful but not non- stressful conditions. *Brain Research* 441:362-366
- Abercrombie ED, Keefe KA, DiFrischia DS, et.al. (1989): Differential effects of stress on in vivo dopamine release in striatum, nucleus accumbens and medial frontal cortex. *Journal of Neurochemistry* 52:1655-1658
- Alexander, P. C., Anderson, C. L., Brand, B., Schaeffer, C. M., Grelling, B. Z., y Kretz, L. (1998) Adult attachment and long-term effects in survivors of incest. *Child Abuse & Neglect* 22[1], 45-61
- Allen, J. R., Heston, J., Durbin, C., and Pruitt, D. B. (1998) Stressors and Development: A Reciprocal Relationship. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 7[1], 1-18.
- Altman, J., & Das, G.D. (1964). Autoradiographic examination of the effects of enriched environment on the rate of glial multiplication in the adult rat brain. *Nature*, 204, 1161-1165.
- Anda, R. F., Chapman, D. P., Felitti, V. J., Edwards, V. E., Williamson, D. F., Croft, J. P., & Giles, W. H. (2002a). Adverse Childhood Experiences and Risk of Paternity in Teen Pregnancy. *Obstetrics and Gynecology*, 100, 37-45.
- Anda, R. F., Croft, J. B., Felitti, V. J. Nordenberg, D., Giles, W. H., Williamson, D. F., & Giovino, G.A. (1999) Adverse childhood experiences and smoking during adolescence and adulthood. *Journal of the American Medical Association*, 282, 1652.
- Anda, R. F., Felitti, VJ, Chapman D. P., Croft, J. B., Williamson, D. F., Santelli J., Dietz, P. M., & Marks, J. S. (2001) Abused boys, battered mothers, and male involvement in teen pregnancy *Pediatrics*, 107(2)
- Anda, R.F., Felitti, R.F., Walker, J., Whitfield, C., Bremner, D.J., Perry, B.D., Dube, S.R., Giles, W.G. (2006) The enduring effects of childhood abuse and related experiences: a convergence of evidence from neurobiology and epidemiology, *European Archives of Psychiatric and Clinical Neuroscience*, 256 (3) 174 - 186
- Anderson, C. M., Teicher, M. H., Polcari, A., & Renshaw, P. I. (2002) Abnormal T2 relaxation time in the cerebellar vermis of adults sexually abused in childhood: potential role of the vermis in stress-enhanced risk for drug abuse. *Psychoneuroendocrinology*, 27, 231-244.

- Aston-Jones G, Ennis M, Pieribone VA, Nickell WT, Shipley MT (1986), The brain nucleus locus coeruleus: restricted afferent control of a broad efferent network. *Science* 234: 734-7
- Bartanusz V, Jezova D, Bertini LT, Tilders FJ, Aubry JM, Kiss JZ (1993), Stress-induced increase in vasopressin and corticotropin-releasing factor expression in hypophysiotrophic paraventricular neurons. *Endocrinology* 132: 895-902
- Bennett, E.L., Diamond, M.L., Krech, D., & Rosenzweig, M.R. (1964). Chemical and anatomical plasticity of the brain. *Science*, 146, 610-619.
- Bremner JD, Randall P, Vermetten E, et al (1997): Magnetic resonance imaging-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse – a preliminary report. *Biological Psychiatry* 41: 23-32.
- Bennett, A. J, Lesch, K. P., Heils, A., Long, J. C., Lorenz, J. G., Shoaf, S. E., Champoux, M., Suomi, S. J., Linnoila, M. V., & Higley, J. D. (2002). Early experience and serotonin transporter gene variation interact to influence primate CNS function. *Molecular Psychiatry*, 7, 118-122.
- Bookstein, F.L., Streissguth, A.P., Sampson, P.D., Connor, P.D., & Barr, H.M. (2002). Corpus callosum shape and neuropsychological deficits in adult males with heavy fetal alcohol exposure. *NeuroImage*, 15(1), 233-251
- Bremner, J. D. (2003). Long-term effects of childhood abuse on brain and neurobiology. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 12, 271-292.
- Bremner, J. D., Narayan, M., Staib, L. H., Southwick, S. M., McGlashan, T., & Charney, D. S. (1999). Neural correlates of memories of childhood sexual abuse in women with and without posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 156, 1787-1795.
- Bremner, J. D., Randall, P.R. Scott, T.M., Capelli, S., Delaney, R., McCarthy, G., & Charney, D. S. (1995). Deficits in short-term memory in adult survivors of childhood abuse. *Psychiatry Research*, 59, 97-107.
- Bremner, J. D., Randall, P., Vermetten, E., Staib, L., Bronen, R. A., Mazure, C., Capelli, S., McCarthy, G., Innis, R. B., & Charney, D. S. (1997) Magnetic image resonance-based measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder related to childhood physical and sexual abuse: a preliminary report. *Biological Psychiatry*, 41, 23-32.
- Bremner, J. D., Southwick, M., Darnell, M. A., & Charney, D. S. (1996b). Chronic PTSD in Vietnam combat veterans: Course of illness and substance abuse. *American Journal of Psychiatry*, 153, 369-375.
- Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, et al (2003): MRI and PET study of deficits in hippocampal structure and function in women with childhood sexual abuse and posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry* 160:924-932.

- Caldji, C., Francis, D., Sharma, S., Plotsky, P. M., & Meaney, M. J. (2000). The effects of early rearing environment on the development of GABA and central benzodiazepine receptor levels and novelty-induced fearfulness in the rat. *Neuropsychopharmacology*, 22, 219-229.
- Caldji, C., Tannenbaum, B., Sharma, S., Francis, D., Plotsky, P. M., & Meaney, M.J. (1998). Maternal care during infancy regulates the development of neural systems mediating the expression of fearfulness in the rat. *Proceedings of the National Academy of Sciences. USA*, 95, 5335-5340.
- Cannon WB (1914), The emergency function of the adrenal medulla in pain and the major emotions. *En: Am J Physiol*, Vol 33, pp. 356-372
- Carrion VG, Weems CF, Eliez S, Patwardhan A, Brown W, Ray R, Reiss AL (2001): Attenuation of frontal asymmetry in pediatric posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry* 50: 943-951.
- Carrion VG, Weems CF, Ray R, Glaser B, Hessel D, Reiss AL (2002a): Diurnal salivary cortisol in pediatric posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry* 51: 575-582.
- Carrion VG, Weems CF, Ray R, Reiss AL (2002b): Towards an empirical definition of pediatric PTSD: The phenomenology of PTSD symptoms in youth. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 41: 166-173.
- Carrion, V. G., & Steiner, H. (2000). Trauma and dissociation in delinquent adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39, 353-359
- Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW, Taylor A, Poulton R. (2002) Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science*. 2002 Aug 2;297(5582):851-4.
- Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T. E., Taylor, A., Craig, I. W., Harrington, H., McClay, J., Mill, J., Martin, J., Braithwaite, A., & Poulton, R. (2003). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*, 301, 386-389.
- Castro-Alamancos MA, Connors BW (1996), Short-term plasticity of a thalamocortical pathway dynamically modulated by behavioral state. *Science* 272: 274-7
- Chugani, H.T., Behen, M.E., Muzik, O., Juhasz, C. Nagy, F. & Chugani, D.C. (2001) Local brain functional activity following early deprivation: a study of post-institutionalized Romanian orphans. *Neuroimage* 14:6 1290-1301.
- Clugnet MC, LeDoux JE (1990), Synaptic plasticity in fear conditioning circuits: induction of LTP in the lateral nucleus of the amygdala by stimulation of the medial geniculate body. *J Neurosci* 10: 2818-24
- Coleman, P.D., & Riesen, A.H. (1968). Environmental effects on cortical dendritic fields: I. rearing in the dark. *Journal of Anatomy (Londres)*, 102, 363-374.
- Coplan JD, Andrews MW, Rosenblum LA, Owens MJ, Friedman S, Gorman JM, Nemeroff CB (1996), Persistent elevations of cerebrospinal fluid concentrations of corticotropin-releasing factor in adult nonhuman primates exposed to early-life stressors:

- implications for the pathophysiology of mood and anxiety disorders. En: Proc Natl Acad Sci U S A, Vol 93, pp. 1619-23
- Cortes A, Saltzman KM, Weems CF, Regnault HP, Reiss AL, Carrion VG (2005): Development of Anxiety Disorders in a Traumatized Pediatric Population: A Longitudinal Evaluation. *Child Abuse and Neglect* 29, 905-914.
- Cummins, R.A., & Livesey, P. (1979). Enrichment-isolation, cortex length, and the rank order effect. *Brain Research*, 178, 88-98.
- Darwin, C. (1868). *The variations of animals and plants under domestication*. Londres:J. Murray
- Davis M (1992a), The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annu Rev Neurosci* 15: 353-75
- Davis M (1992b), The role of the amygdala in fear-potentiated startle: implications for animal models of anxiety. *Trends Pharmacol Sci* 13: 35-41
- De Bellis MD, Hall J, Boring AM, Frustaci K, Moritz G (2001): A pilot study of hippocampal volumes in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry* 50: 305-309.
- De Bellis, M. D., Baum, A. S., Birmaher, B., Keshavan, M. S., Eccard, C. H., Boring, A. M., Jenkins, F. J., & Ryan, N. D. (1999a). A.E. Bennett Research Award. Developmental traumatology. Part I: Biological stress systems. *Biological Psychiatry*, 15, 45:1259-1270.
- De Bellis, M. D., Baum, A. S., Birmaher, B., & Ryan, N. D. (1997). Urinary catecholamine excretion in childhood overanxious and posttraumatic stress disorders. *Annals of the New York Academy of Science*, 821, 451-455.
- DeBellis, M. D., Chrousos, G. P., Dorn, L. D., Burke L, Helmers, K., Kling, M. A., Trickett, P. K., & Putnam, F. W. (1994). Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in sexually abused girls. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 78, 249-255.
- De Bellis, M. D., Keshavan, M. S., Clark, D.B., Casey, B. J., Giedd, J. N., Boring, A. M., Frustaci, K., & Ryan, N. D. (1999b). A.E. Bennett Research Award. Developmental traumatology. Parte II: Brain development. *Biological Psychiatry*, 1999, 45, 1271-1284.
- De Bellis, M. D., Keshavan, M. S., Shifflett, H., Iyengar, S., Beers, S. R., Hall, J., & Moritz, G. (2002). Brain structures in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder: a sociodemographically matched study. (2002). *Biological Psychiatry*, 52, 1066-78.
- De Bellis, M., & Thomas, L. (2003). Biologic findings of post-traumatic stress disorder and child maltreatment. *Current Psychiatry Reports*, 5, 108-117.
- Dennis, W. (1973). *Children of the Creche*. Nueva York: Appleton-Century-Crofts.

- Diamond, M.C., & Hopson, J. (1998). *Magic Trees of the Mind: How to nurture your child's intelligence, creativity, and healthy emotions from birth through adolescence*. Nueva York: Dutton.
- Diamond, M.C., Krech, D., & Rosenzweig, M.R. (1964). The effects of an enriched environment on the histology of the rat cerebral cortex. *Comparative Neurology*, 123, 111-119.
- Diamond, M.C., Law, F., Rhodes, H., Lindner, B., Rosenzweig, M.R., Krech, D., & Bennett, E.L. (1966). Increases in cortical depth and glia numbers in rats subjected to enriched environments. *Comparative Neurology*, 128, 117-126.
- Dietz, P. M., Spitz, A. M., Anda, R. F., Williamson, D. F., McMahon, P.M., Santelli J. S., Nordenberg, D. F., Felitti, V. J., & Kendrick, J. S. (1999). Unintended pregnancy among adult women exposed to abuse or household dysfunction during their childhood. *Journal of the American Medical Association*, 282, 1359-1364.
- Dong, M., Anda, R. F., Felitti, V. J., Dube, S. R., & Giles, W. H. (2003a). The relationship of exposure to childhood sexual abuse to other forms of abuse, neglect and household dysfunction during childhood. *Child Abuse and Neglect*, 27, 625-639.
- Dong, M., Dube, S. R., Felitti, V. J., Giles, W. H., & Anda, R. F. (2003b). Adverse childhood experiences and self-reported liver disease: new insights into a causal pathway. *Archives of Internal Medicine*, 163, 1949-1956.
- Dube, S. R., Anda, R. F., Felitti, V. J., Chapman, D., Williamson, D. F., & Giles, W. H. (2001a). Childhood abuse, household dysfunction and the risk of attempted suicide throughout the life span: findings from the Adverse Childhood Experiences Study. *Journal of the American Medical Association*, 286, 3089-3096.
- Dube, S. R., Anda, R. F., Felitti, V. J., Croft, J. B., Edwards, V. J., & Giles, W. H. (2001b). Growing up with Parental alcohol abuse: Exposure to childhood abuse, neglect and household dysfunction. *Child Abuse and Neglect*, 25, 1627-1640.
- Dube, S. R., Anda, R. F., Felitti, V. J., Edwards, V. J., & Croft, J. B. (2002a). Adverse childhood experiences and personal alcohol abuse as an adult. *Addictive Behaviors*, 27, 713-725.
- Dube, S. R., Anda, R. F., Felitti, V. J., Edwards, V. J., & Williamson, D. F. (2002b). Exposure to abuse, neglect and household dysfunction among adults who witnessed intimate partner violence as children. *Violence and Victims*, 17, 3-17. -1658.
- Dube, S. R., Felitti, V. J., Chapman, D. P., Giles, W. H., & Anda, R. F. (2003a). Childhood abuse, neglect and household dysfunction and the risk of illicit drug use: the Adverse Childhood Experience Study. *Pediatrics*, 111, 564-572.
- Dube, S. R., Felitti, V. J., Dong, M., Giles, W. H., & Anda, R. F. (2003b). The impact of adverse childhood experiences on health problems: evidence from four birth cohorts dating back to 1900. *Preventive Medicine*, 37, 268-277.

- Dube SR, Williamson DF, Thompson T, Felitti VJ, & Anda RF. (2004). Assessing the Reliability of Retrospective Reports of Adverse Childhood Experiences Among Adult HMO Members Attending a Primary Care Clinic. *Child Abuse and Neglect*, 28(7), 729-737.
- Driessen, M., Herrmann, J., Stahl, K., Zwaan, M., Meier, S., Hill, A., Osterheider, M., & Petersen, D. (2000). Magnetic resonance imaging volumes of the hippocampus and the Amygdala in women with borderline personality disorder and early traumatization. *Archives of General Psychiatry*, 57, 1115-1122.
- Ebinger, P. (1974). A cytoarchitectonic volumetric comparison of brains in wild and domestic sheep. *Z.Anat.Entwicklungsgesch*, 144, 267-302.
- Elam M, Thoren P, Svensson TH (1986), Locus coeruleus neurons and sympathetic nerves: activation by visceral afferents. *Brain Res* 375: 117-25
- Epstein, J. N., Saunders, B. E., Kilpatrick, D. G., and Resnick, H. S. (1998) PTSD as a mediator between childhood rape and alcohol use in adult women. *Child Abuse & Neglect* 22[3], 223-234.
- Felitti, V. J., Anda, R. F., Nordenberg, D, Williamson, D. F., Spitz, A. M., Edwards, V., Koss, M. P., & Marks, J. S. (1998). Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences Study. *American Journal of Preventive Medicine*, 14, 245-258.
- Foley DL, Eaves LJ, Wormley B, Silberg JL, Maes HH, Kuhn J, Riley B. Childhood adversity, monoamine oxidase a genotype, and risk for conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Jul;61(7):738-44.
- Foote, S. L., Bloom, E., & Aston-Jones, G. (1983). Nucleus locus coeruleus: new evidence of anatomical and physiological specificity. *Physiology and Behavior*, 63, 844-914.
- Francis, D. D., Caldji, C., Champagne, F., Plotsky, P. M, & Meaney, M. J. (1999). The role of corticotropin-releasing factor-norepinephrine systems in mediating the effects of early experience on the development of behavioral and endocrine responses to stress. *Biological Psychiatry*, 46, 1153-1166.
- Francis, D. D., Young, L. J., Meaney, M. J., & Insel, T. R. (2002). Naturally occurring differences in maternal care are associated with the expression of oxytocin and vasopression (V1a) receptors: gender differences. *Journal of Neuroendocrinology*, 14, 349-353.
- Glaser D. (2000). Child abuse and neglect and the brain: a review. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 41, 97-116.
- Glavin GB (1985) Stress and brain noradrenaline: a review. *Neuroscience Biobehavioral Review* 9:233-243
- Gorman, J. .M., Mathew, S., & Coplan, J. (2002). Neurobiology of early life stress: nonhuman primate models. *Clinical Neuropsychiatry*, 7, 96-103.
- Gould, E., Reeves, A.J., Graziano, M.S.A., & Gross, C.G. (1999). Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science*, 286, 548-552.

- Greenough, W.T., & Volkmar, F.R. (1973). Pattern of dendritic branching in occipital cortex of rats reared in complex environments. *Experimental Neurology*, 40, 491-504.
- Greenough, W.T., Volkmar, F.R., & Juraska, J.M. (1973). Effects of rearing complexity on dendritic branching in frontolateral and temporal cortex of the rat. *Experimental Neurology*, 41, 371-378.
- Gunnar, M. R., Morison, S. J., Chisholm, K., & Schuder, M. (2001). Salivary cortisol levels in children adopted from Romanian orphanages. *Development and Psychopathology*, 13(3), 611-628.
- Heffernan, K., Cloitre, M., Tardiff, K., Marzuk, P.M., Portera, L., & Leon, A. C. (2000). Childhood trauma as a correlate of lifetime opiate use in psychiatric patients. *Addictive Behaviors*, 25, 797-803.
- Heidenreich, F.W. (1834). Kaspar Hausers verwundung, krankheit und liechenoffnung. *Journal der Chirurgie und Augen-Heilkunde*, 21 (1834), 91-123.
- Heim C, & Nemeroff, C. B. (2001). The role of childhood trauma in the neurobiology of mood and anxiety disorders: preclinical and clinical studies. *Biological Psychiatry*, 49, 1023-1039.
- Heim, C., Newport, D. J., Bonsall, R., Miller, A.H., & Nemeroff, C. B. (2001). Altered pituitary-adrenal axis responses to provocative challenge tests in adult survivors of childhood abuse. *American Journal of Psychiatry*, 158, 575-81.
- Heim, C., Newport, D. J., Heit, S. Graham, Y. P., Wilcox, M., Bonsall, R., Miller, A. H., & Nemeroff, C. B. (2000). Pituitary-adrenal and autonomic responses to stress in women after sexual and physical abuse in childhood. *Journal of the American Medical Association*, 284, 592-597.
- Heinsbroek RPW, van Haaren F, Feenstra MPG, et.al. (1990) Sex differences in the effects of inescapable footshock on central catecholaminergic and serotonergic activity. *Pharmacol.Biochem.Behav.* 37:539-550
- Heinsbroek RPW, van Haaren F, Feenstra MPG, et.al. (1991) Controllable and uncontrollable footshock and monoaminergic activity in the frontal cortex of male and female rats. *Brain Research* 551:247-255.
- Henry JP, Stephens PM, Ely DL(1986) Psychosocial hypertension and the defence and defeat reactions. *J Hypertension* 4:687-697
- Henry JP, Liu YY, Nadra WE, Qian CG, Mormede P, Lemaire V, Ely D, Hendley ED (1993) Psychosocial stress can induce chronic hypertension in normotensive strains of rats. *Hypertension* 21:714-723
- Herman JP, Guillonneau R, Dantzer R, et.al. (1982) Differential effects of inescapable footshocks and of stimuli previously paired with inescapable footshocks on dopamine turnover in cortical and limbic areas of the rat. *Life Science* 30:2207-2214

- Hubel, D.H., & Wiesel, T.N. (1963). Receptive fields of cells in striate cortex of very young, visually inexperienced kittens. *Journal of Neurophysiology*, 26, 994-1002.
- Hubel, D.H., & Wiesel, T.N. (1970). The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *Journal of Physiology*, 206, 419-436.
- Huttenlocher, J., Vasilyeva, M., Cymerman, E., & Levine, S.C. (2002). Language input and child syntax. *Cognitive Psychology*, 45(3), 337-374.
- Huttenlocher, P.R. (1979). Synaptic density in human frontal cortex: developmental changes and effects of aging. *Brain Research*, 163, 195-205.
- Huttenlocher, P.R. (1994). Synaptogenesis in human cerebral cortex. In G. Dawson & K.W. Fischer (Eds.), *Human Behavior and the Developing Brain*. (pp. 35-54). Nueva York: Guilford.
- Ito, Y., Teicher, M. H., Glod, C. A., & Ackerman, E. (1998) Preliminary evidence for aberrant cortical development in abused children: a quantitative EEG study. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 10, 298-307.
- Kalivas PW (1985) Sensitization to repeated enkephalin administration into the ventral tegmental area of the rat, II: involvement of the mesolimbic dopamine system. *Journal Pharmacolog.Exp.Ther.* 235:544-550
- Kalivas PW, Duffy P, Dilts R, et.al. (1988): Enkephalin modulation of A10 dopamine neurons: a role in dopamine sensitization. *Ann.N.Y.Acad.Sci.* 537:405-414
- Kalivas PW, Richardson-Carlson R, Van Orden G (1986) Cross sensitization between foot shock stress and enkephalin- induced motor activity. *Biological Psychiatry* 21:939-950
- Kehne, John, (2007) The CRF1 Receptor, a Novel Target for the Treatment of Depression, Anxiety, and Stress-Related Disorders: *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*, 2007, 6, 000-000
- Kendler, K. S., Bulik, C. M., Silberg, J., Hettema, J. M., Myers, J., & Prescott, C. A. (2000). Childhood sexual abuse and adult psychiatric and substance abuse disorders in women: an epidemiological and cotwin control analysis. *Archives of General Psychiatry*, 57, 953-959.
- Kluver H, Bucy PC (1937), "Psychic blindness" and other symptoms following bilateral temporal lobectomy in rhesus monkeys. *Am J Physiol* 119: 352-353
- Kuan, C.-Y., Roth, K.A., Flavell, R.A., & Rakic, P. (2000). Mechanisms of programmed cell death in the developing brain . *Trends in Neuroscience*, 23, 291-297.
- Lauder, J.M. (1988). Neurotransmitters as morphogens. *Progress in Brain Research*, 73, 365-388.
- LeDoux JE, Cicchetti P, Xagoraris A, Romanski LM (1990), The lateral amygdaloid nucleus: sensory interface of the amygdala in fear conditioning. *J Neurosci* 10: 1062-9

- LeDoux JE, Iwata J, Cicchetti P, Reis DJ (1988), Different projections of the central amygdaloid nucleus mediate autonomic and behavioral correlates of conditioned fear. *J Neurosci* 8: 2517-29
- Lemieux, A. M., & Coe, C. L. (1995). Abuse-related posttraumatic stress disorder: Evidence for chronic neuroendocrine activation in women. *Psychosomatic Medicine*, 57, 105-115.
- Levine ES, Litto WJ, Jacobs BL (1990), Activity of cat locus coeruleus noradrenergic neurons during the defense reaction. *Brain Res* 531: 189-95
- Levine S, Atha K, Wiener SG (1993a), Early experience effects on the development of fear in the squirrel monkey. En: *Behav Neural Biol*, Vol 60, pp. 225-33
- Levine S, Wiener SG, Coe CL (1993b), Temporal and social factors influencing behavioral and hormonal responses to separation in mother and infant squirrel monkeys. En: *Psychoneuroendocrinology*, Vol 18, pp. 297-306
- Maunsell JH (1995), The brain's visual world: representation of visual targets in cerebral cortex. En: *Science*, Vol 270, pp. 764-9
- McEwen BS (2001), From molecules to mind. Stress, individual differences, and the social environment. En: *Ann N Y Acad Sci*, Vol 935, pp. 42-9
- Meaney, M.J., Aitken, D.H., van Berkal, C., Bhatnagar, S., & Sapolsky, R.M. (1988). Effect of neonatal handling on age-related impairments associated with the hippocampus. *Science*, 239 :766-768.
- Miaskowski C, Ong GL, Lukic D, Haldar J (1988), Immobilization stress affects oxytocin and vasopressin levels in hypothalamic and extrahypothalamic sites. *Brain Res* 458: 137-41
- Miczek KA, Thompson ML, Tornatzky W (1990) Subordinate animals: Behavioral and physiological adaptations and opioid tolerance. In *Stress: Neurobiology and Neuroendocrinology*. Edited by MR Brown, GF Koob, C Rivier, Nueva York, Marcel Dekker, pp. 323-357
- Molnar, B. E., Shade, S. B., Kral, A. H., Booth, R. E., y Watters, J. K. (1998) Suicidal behavior and sexual/physical abuse among street youth. *Child Abuse & Neglect* 22[3], 213-222
- Money, J., & Anecillo, C. (1976). IQ changes following change of domicile in the syndrome of reversible hyposomatotropinism (psychosocial dwarfism): pilot investigation . *Psychoneuroendocrinology*, 1, 427-429.
- Moore RY, Bloom FE (1979), Central catecholamine neuron systems: anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine systems. *Annu Rev Neurosci* 2: 113-68
- Morilak DA, Fornal CA, Jacobs BL (1987a), Effects of physiological manipulations on locus coeruleus neuronal activity in freely moving cats. I. Thermoregulatory challenge. *Brain Res* 422: 17-23

- Morilak DA, Fornal CA, Jacobs BL (1987b), Effects of physiological manipulations on locus coeruleus neuronal activity in freely moving cats. II. Cardiovascular challenge. *Brain Res* 422: 24-31
- Morilak DA, Fornal CA, Jacobs BL (1987c), Effects of physiological manipulations on locus coeruleus neuronal activity in freely moving cats. III. Glucoregulatory challenge. *Brain Res* 422: 32-9
- Munk MH, Roelfsema PR, Konig P, Engel AK, Singer W (1996), Role of reticular activation in the modulation of intracortical synchronization. *Science* 272: 271-4
- Nauta WJ, Whitlock DG (1956), Subcortical projections from the temporal neocortex in *Macaca mulatta*. *J Comp Neurol* 106: 183-212
- Papez JW (1937), A proposed mechanism of emotion. *Arch of Neurology and Psychiatry* 38: 725-740
- Pavlidis C, Watanabe Y, McEwen BS (1993a), Effects of glucocorticoids on hippocampal long-term potentiation. En: *Hippocampus*, Vol 3, pp. 183-92
- Pavlidis C, Watanabe Y, McEwen BS (1993b), Effects of glucocorticoids on hippocampal long-term potentiation. *Hippocampus* 3: 183-92
- Perry, B.D. (1988). Placental and blood element neurotransmitter receptor regulation in humans: potential models for studying neurochemical mechanisms underlying behavioral teratology. *Progress in Brain Research*, 73, 189-206.
- Perry, B.D. (1994). Neurobiological sequelae of childhood trauma: post-traumatic stress disorders in children. In M. Murberg (Ed.), *Catecholamines in Post-traumatic Stress Disorder: Emerging Concepts*. (pp. 253-276). Washington, D.C.: American Psychiatric Press.
- Perry, B.D. (2001a) The neurodevelopmental impact of violence in childhood. In *Textbook of Child and Adolescent Forensic Psychiatry*, (Eds., D. Schetky y E.P. Benedek) American Psychiatric Press, Inc., Washington, D.C. pp. 221-238
- Perry, B.D. (2001b) The neuroarcheology of childhood maltreatment: the neurodevelopmental costs of adverse childhood events. En: *The Cost of Maltreatment: Who Pays? We All Do*. (Eds., K. Franey, R. Geffner & R. Falconer), Family Violence and Sexual Assault Institute, San Diego, pp. 15-37
- Perry, B.D. (2002) Childhood experience and the expression of genetic potential: what childhood neglect tells us about nature and nurture. *Brain and Mind* 3: 79-100
- Perry, B.D. (2006) *The Neurosequential Model of Therapeutics: Applying principles of neuroscience to clinical work with traumatized and maltreated children* En: *Working with Traumatized Youth in Child Welfare* (Ed. Nancy Boyd Webb), The Guilford Press, Nueva York, NY, pp. 27-52
- Perry, B.D., & Pollard, R. (1997). Altered brain development following global neglect in early childhood. *Proceedings from the Society for Neuroscience Annual Meeting* (Nueva Orleans), (abstract)

- Perry, B.D., & Pollard, R. (1998). Homeostasis, stress, trauma, and adaptation: A neurodevelopmental view of childhood trauma. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 7, 33-51.
- Perry, B.D., Pollard, R., Blakely, T., Baker, W., & Vigilante, D. (1995) Childhood trauma, the neurobiology of adaptation and 'use-dependent' development of the brain: How "states" become "traits". *Infant Mental Health J*, 16 (4): 271-291, 1995.
- Perry BD, Stolk JM, Vantini G, Guchhait RB, U'Prichard DC (1983), Strain differences in rat brain epinephrine synthesis: regulation of alpha-adrenergic receptor number by epinephrine. *Science* 221: 1297-9
- Phillips RG, LeDoux JE (1992a), Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *En: Behav Neurosci*, Vol 106, pp. 274-85
- Phillips RG, LeDoux JE (1992b), Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behav Neurosci* 106: 274-85
- Plotsky, P.M., & Meaney, M.J. (1993). Early, postnatal experience alters hypothalamic corticotropin releasing factor (CRF) mRNA, median eminence CRF content and stress-induced release in adult rats. *Molec Brain Res*, 18, 195-200.
- Putnam, F. W. (1998). Developmental pathways in sexually abused girls. Presented at Psychological Trauma: Maturational Processes and Psychotherapeutic interventions. Harvard Medical School, Boston MA. 20 de marzo.
- O'Connor, C., Rutter, M., & English and Romanian Adoptees study team. (2000). Attachment disorder behavior following early severe deprivation: extension and longitudinal follow-up. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry*, 39, 703-712.
- O'Keefe, M. (1998) Posttraumatic stress disorder among incarcerated battered women: A comparison of battered women who killed their abusers and those incarcerated for other offenses. *Journal of Traumatic Stress* 11[1], 71-85
- Orr, S. P., Lasko, N. B., Metzger, L. J., Berry, N. J., Ahern, C. E., and Pitman, R. K. (1998) Psychophysiological assessment of women with posttraumatic stress disorder resulting from childhood sexual abuse. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 66[6], 906-913
- Rakic, P. (1981). Development of visual centers in the primate brain depends upon binocular competition before birth. *Science*, 214, 928-931.
- Rakic, P. (1996). Development of cerebral cortex in human and non-human primates. *En M. Lewis (Ed.), Child and Adolescent Psychiatry: A Comprehensive Textbook.* (pp. 9-30). Nueva York: Williams and Wilkins.
- Read, J., Perry, B. D., Moskowitz, A., & Connolly, J.(2001). The contribution of early traumatic events to schizophrenia in some patients: a traumagenic neurodevelopmental model. *Psychiatry*, 2001, 64, 319-345

- Rehkamper, G., Haase, E., & Frahm, H.D. (1988). Allometric comparison of brain weight and brain structure volumes in different breeds of the domestic pigeon, *Columba livia* f. d. *Brain Behav.Evol.*, 31, 141-149.
- Reul JM, de Kloet ER (1985), Two receptor systems for corticosterone in rat brain: microdistribution and differential occupation. *Endocrinology* 117: 2505-11
- Rohrs, M. (1955). Vergleichende untersuchungen an wild- und hauskatzen. *Zool.Anz.*, 155, 53-69.
- Rohrs, M., & Ebinger, P. (1978). Die beurteilung von hirngrobenunterschieden zwischen wild- und haustieren. *Z.zool.Syst.Evolut.-forsch*, 16, 1-14.
- Rorty, M. and Yager, J. (1996) Histories of childhood trauma and complex post-traumatic sequelae in women with eating disorders. *The Psychiatric Clinics of North America* 19[4]
- Rosenbaum JF, Biederman J, Gersten M, Hirshfeld DR, Meminger SR, Herman JB, Kagan J, Reznick JS, Snidman N (1988), Behavioral inhibition in children of parents with panic disorder and agoraphobia. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 45: 463-70
- Rutledge, L.T., Wright, C., & Duncan, J. (1974). Morphological changes in pyramidal cells of mammalian neocortex associated with increased use. *Experimental Neurology*, 44, 209-228.
- Rutter, M., Andersen-Wood, L., Beckett, C., Bredenkamp, D., Castle, J., Grootheus, C., Keppner, J., Keaveny, L., Lord, C., O'Connor, T.G., & English and Romanian Adoptees study team. (1999). Quasi-autistic patterns following severe early global privation. *J.Child Psychol.Psychiat.*, 40, 537-49.
- Rutter, M., & English and Romanian Adoptees study team. (1998). Developmental catch-up, and deficit, following adoption after severe global early privation. *J.Child Psychol.Psychiat.*, 39, 465-476.
- Saper CB (1982), Convergence of autonomic and limbic connections in the insular cortex of the rat. *J Comp Neurol* 210: 163-73
- Sapolsky RM (2000), Glucocorticoids and hippocampal atrophy in neuropsychiatric disorders. En: *Arch Gen Psychiatry*, Vol 57, pp. 925-35
- Sapolsky RM, Krey LC, McEwen BS (1984), Glucocorticoid-sensitive hippocampal neurons are involved in terminating the adrenocortical stress response. En: *Proc Natl Acad Sci U S A*, Vol 81, pp. 6174-7
- Selden NR, Everitt BJ, Jarrard LE, Robbins TW (1991), Complementary roles for the amygdala and hippocampus in aversive conditioning to explicit and contextual cues. En: *Neuroscience*, Vol 42, pp. 335-50
- Schaaf, K. K. and McCanne, T. R. (1998) Relationship of childhood sexual, physical and combined sexual and physical abuse to adult victimization and posttraumatic stress disorder. *Child Abuse & Neglect* 22[11], 1119-1133

- Singer W (1995), Development and plasticity of cortical processing architectures. En: Science, Vol 270, pp. 758-64
- Simon, N. (1978) Kaspar Hauser Journal of Autism and Childhood Schizophrenia 8: 209-217.
- Spitz, R.A. (1945). Hospitalism: An inquiry into the genesis of psychiatric conditions in early childhood. Psychoanalytic Study of the Child, 1:53-74.
- Spitz, R.A. (1946). Hospitalism: A follow-up report on investigation described in Volume I, 1945. Psychoanalytic Study of the Child, 2:113-117.
- Strathearn, L.I., Gray, P.H., O'Callaghan, M.J. & Wood, D.W. (entregado) Cognitive neurodevelopment in extremely low birth weight infants: nature vs. nurture revisited
- Stanton ME, Gutierrez YR, Levine S (1988), Maternal deprivation potentiates pituitary-adrenal stress responses in infant rats. En: Behav Neurosci, Vol 102, pp. 692-700
- Stein, M. B., Koverola, C., Hanna, C., Torchia, M.G., & McClarty, B (1997). Hippocampal volume in women victimized by childhood sexual abuse. Psychological Medicine, 27, 1-9
- Teicher, M. H., Andersen S.L., Polcari, A, Anderson, C. M., & Navalta, C. P. (2002). Developmental neurobiology of childhood stress and trauma. Psychiatric Clinics of North America, 25, 397-426
- Teicher, M. H., Ito, Y., Glod, C. A., Andersen, S. L., Dumont, N., & Ackerman, E. (1997). Preliminary evidence for abnormal cortical development in physically and sexually abused children using EEG coherence and MRI. Annals of the New York Academy of Sciences, 821, 160-175.
- Teicher, M.H., Ito, Y., Glod, C. A., Schiffer, F., & Ackerman, E. (1994) Possible effects of early abuse on human brain development, as assessed by EEG coherence. American Journal of Neuropsychopharmacology, 33, 52.
- Teicher MH, Dumont NL, Ito Y, Vaituzis C, Giedd JN, Andersen SL. (2004) Childhood neglect is associated with reduced corpus callosum area. Biol Psychiatry 56(2):80-5;
- Thomas LA, De Bellis MD. Pituitary volumes in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder. Biol Psychiatry. 2004 Apr 1;55(7):752-8;
- Uno, H., Tarara, R., Else, J., & et. al. (1989). Hippocampal damage associated with prolonged and fatal stress in primates . Journal of Neuroscience, 9, 1705-1711.
- van Cleve, T.C. (1972) The Emperor Frederick II of Hohenstufen, Immutator Mundi Oxford University Press, Oxford pp. 335.
- Veldhuis HD, De Kloet ER (1982), Significance of ACTH4-10 in the control of hippocampal corticosterone receptor capacity of hypophysectomized rats. Neuroendocrinology 34: 374-80
- Wainwright, M.S., Perry, B.D., Won, L.A., O'Malley, K.L., Wang, W-Y & Heller, A. (1995) Immortalization of murine striatal neurons by somatic cell fusion with the N18TG2

neuroblastoma: Characterization of cell lines expressing a variety of dopamine receptors and cholinergic markers. *J Neuroscience*, 15 (1):676-688

Young WS, 3rd, Lightman SL (1992), Chronic stress elevates enkephalin expression in the rat paraventricular and supraoptic nuclei. *Brain Res Mol Brain Res* 13: 111-7