

M^a J. Mardomingo Sanz

Vulnerabilidad psicopatológica y experiencias tempranas de la vida

Sección de Psiquiatría Infantil. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. Prof.^a Asociada de la Universidad Complutense de Madrid.

Psychopathological vulnerability and early experience

Correspondencia:

M^a J. Mardomingo Sanz
Sección Psiquiatría Infantil
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Dr. Esquerdo, 46
28007 Madrid

INTRODUCCIÓN

Uno de los temas fundamentales, y sin duda más apasionantes, de la psiquiatría actual es el estudio de las experiencias tempranas de la vida y su posible relación con la vulnerabilidad para padecer enfermedades. El interés por los primeros años de la vida del ser humano no es nuevo y, de hecho, el psicoanálisis se ocupó de la depresión anaclítica del lactante y del padre castrador como generador de problemas en el hijo. La investigación actual sigue otras vías más complejas, y al mismo tiempo complementarias, que abarcan, de forma resumida, tres tipos de trabajos:

1. Estudios en modelos animales, en los cuales el animal sufre situaciones de aislamiento y privación ambiental y se observan las repercusiones en el comportamiento y en la vulnerabilidad para padecer enfermedades.
2. Trabajos que abordan los efectos de circunstancias ambientales anómalas sobre el desarrollo de la conducta del niño, como la desnutrición, el maltrato o la reclusión en orfanatos.
3. Estudio de determinados acontecimientos y experiencias vitales altamente estresantes, presentes en la infancia, y su relación con el pade-

cimiento de trastornos psiquiátricos, como por ejemplo la ausencia del padre del medio familiar, la separación y divorcio de los padres, la pérdida de uno de los padres, la conflictividad mantenida en la familia y la enfermedad psiquiátrica de los padres.

A continuación se abordan algunos de estos aspectos.

EXPERIENCIA TEMPRANA Y DESARROLLO CEREBRAL EN RATAS

El desarrollo y maduración del cerebro de los mamíferos se inicia durante la etapa intrauterina, culmina en la vida postnatal y está influenciado por factores ambientales. El desarrollo de la corteza cerebral, tal vez la región cerebral más sensible a los estímulos externos, se modifica según que las ratas vivan en un ambiente muy rico en estímulos sensoriales o, por el contrario, pobre en estímulos. Las ratas que viven en un ambiente multifamiliar, con otras ratas adultas y sus crías, y que tienen muchos juguetes que además se recambian con frecuencia, presentan un desarrollo muy superior de la corteza

- 2 somatosensorial y de la corteza occipital, cuando se comparan con ratas criadas en un ambiente unifamiliar con privación sensorial (Malkasian y Diamond, 1971).

La separación de las ratas de la madre inmediatamente después del nacimiento, durante 36 horas, tiene serias repercusiones sobre el crecimiento del cerebro, con disminución del peso y del tamaño y afectación del cuerpo calloso (Wahlsten et al, 1987). La desnutrición unida al aislamiento se traduce en cambios morfológicos en el cerebro adulto con importante descenso del número de sinapsis (Bedi et al, 1989), pérdida de memoria e hiporreactividad a estímulos emocionales. Se observa también que el animal sometido a situaciones de privación duerme menos, parámetro que se normaliza al ponerlo en un ambiente enriquecido (Mirmiran et al, 1983).

El ambiente rico en estímulos mejora la capacidad de aprendizaje del animal, que obtiene mejores resultados en el recorrido de laberintos, rapidez de aprendizaje, resolución de problemas espaciales y resolución de problemas en general (Nyman, 1967). Sin embargo, la hipoalimentación se traduce en microcefalia, disminución del número de neuronas y de células gliales, reducción de los lípidos cerebrales, trastornos de la mielinización, y alteraciones de la actividad enzimática (Dobbing y Sands, 1972). La hipoalimentación tiene además efectos a largo plazo en la conducta del animal, observándose descenso de la actividad exploradora en ambientes nuevos, hiperreactividad ante estímulos estresantes y voracidad excesiva.

EXPERIENCIA TEMPRANA Y SUSCEPTIBILIDAD A LAS ENFERMEDADES

Una cuestión clave en medicina ha sido, y sigue siendo, por qué unos individuos padecen una determinada enfermedad y otros, en idénticas circunstancias de exposición a los mismos agentes patógenos, no la padecen. La primera respuesta a esta pregunta atribuyó esta diversidad individual ante las enfermedades a factores genéticos, para añadirse después un gran interés en la investigación de los factores

ambientales en que vive el individuo. Estos factores ambientales, especialmente los que se refieren a las experiencias tempranas de la vida, que coinciden con la época de intenso desarrollo del sistema nervioso, parecen ocupar un lugar clave en la susceptibilidad para padecer trastornos emocionales y de comportamiento, y en la susceptibilidad para padecer procesos patológicos en general (Ader, 1962, 1967; Stern, 1960).

Una de las primeras conclusiones de estos trabajos es que la experiencia temprana no afecta de igual modo a todo tipo de patologías, sino que la susceptibilidad varía de unas enfermedades a otras. Determinados tipos de experiencia temprana pueden no modificar la vulnerabilidad frente a un trastorno concreto, aumentarla frente a otro, e incluso disminuirla ante un tercero. Así, el destete prematuro influye en la incidencia de úlceras gástricas en las ratas en situaciones de conflicto (Ader, 1962) y en la mortalidad consecutiva al trasplante de un tumor (Ader y Friedman, 1965a). El hecho de tener a las ratas en las manos, modifica la resistencia del animal frente a los tumores y a la leucemia trasplantados (Ader y Friedman, 1965b; Levine y Cohen, 1959) y frente a las úlceras gástricas por inmovilización (Ader, 1965). Tener a las ratas en las manos durante el periodo de la lactancia aumenta la resistencia a las úlceras gástricas y retrasa el crecimiento de un tumor trasplantado, pero disminuye la resistencia frente a una leucemia o frente al choque electroconvulsivo.

En resumen, puede afirmarse que la susceptibilidad a las enfermedades depende de tres variables fundamentales:

- a. Factores genéticos.
- b. Factores ambientales pre y perinatales.
- c. Factores ambientales postnatales, especialmente la experiencia temprana.

El cuarto factor, para el padecimiento de la enfermedad, lo constituyen las características propias del agente patógeno.

La interacción entre los factores genéticos y ambientales se representa en la figura 1, pudiendo observarse, de modo esquemático, cómo el padecimiento de una enfermedad puede depender de un solo factor o bien requerir la confluencia de dos o incluso de tres factores patogénicos.

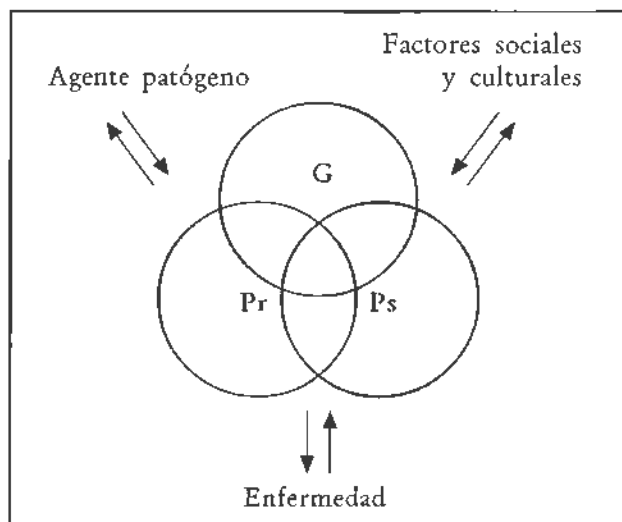


Figura 1. Susceptibilidad a las enfermedades. G: Factores genéticos. PR: Factores prenatales y perinatales. PS: Factores postnatales, experiencia temprana (Tomado de Mardomingo Mj. *Psiquiatría del niño y del adolescente: Método, fundamentos y síndromes*. Madrid: Díaz de Santos; 1994).

PATOLOGÍA GASTRODUODENAL Y FACTORES DE ESTRÉS

La inmovilización del animal y la restricción de alimento son dos circunstancias altamente estresantes que se han utilizado de modo especial para el estudio de la patología digestiva. La inmovilización y restricción de agua y alimento en las ratas da lugar a importantes úlceras gástricas. El número de úlceras que aparecen es tanto mayor cuanto más elevados son los niveles plasmáticos de pepsinógeno, de tal forma que estos niveles pueden considerarse como un factor de predicción en la aparición de úlceras gástricas (Ader et al, 1960; Ader, 1963). Sin embargo, otro factor íntimamente relacionado con la intensidad de las úlceras es el tiempo de inmovilización (mínimo de 6 horas) y el momento del día en que se realiza. Por tanto, la intensidad del estrés y el estado fisiológico previo del animal son otras dos variables fundamentales en la aparición de patología (Glavin y Pare, 1985).

La repercusión de coger a las ratas en las manos, en la susceptibilidad a las enfermedades, es una de las situaciones ambientales más ampliamente estudiadas. Las ratas sometidas a este tipo de experiencia temprana sufren muchas menos lesiones hemorrágicas en el aparato digestivo por efecto de la inmovilización (Weininger, 1956; Winokur et al, 1959; Mc Michael, 1966).

Llama la atención que el hecho de coger a las ratas en las manos, diariamente, durante un breve periodo de tiempo y a lo largo de las tres primeras semanas de vida, modifique hasta tal punto la susceptibilidad genética a padecer un determinado trastorno. Las tres primeras semanas de vida tienen en este sentido un carácter altamente crítico.

De estas investigaciones puede deducirse que los agentes patógenos no actúan en el vacío, sino que existe un estado psicofisiológico previo del organismo. Este estado psicofisiológico viene determinado por factores genéticos, intrauterinos y perinatales, así como por la experiencia de los primeros meses y años de vida. La interacción de todos estos factores, a su vez, va a depender del medio social y cultural del individuo, que marcará los modos de enfermar a lo largo de la vida y, por tanto, la definitiva manifestación de las características fenotípicas del sujeto.

DEPRIVACIÓN MATERNA Y FUNCIÓN NEUROENDOCRINA EN RATAS

La privación materna durante las primeras etapas del desarrollo, y especialmente durante la lactancia, tiene importantes consecuencias en la función neuroendocrina e inmune, incluso cuando ha sido de breve duración. La separación de la madre repercute en el estado nutritivo con retraso del crecimiento, en la función hipotalámica y en la respuesta al estrés (Ackerman et al, 1988; Rosenfeld et al, 1991). El aislamiento del animal se sigue del inmediato descenso de la hormona del crecimiento con aumento de la secreción de corticosterona a continuación (Kuhn et al, 1990).

La estimulación táctil de la cría es un factor protector de enorme importancia, mejorando la

- 4 ganancia de peso, la actividad motora, las respuestas de orientación y el estado de vigilancia. La estimulación cinestésica y vestibular no es eficaz (Schanberg y Field, 1987). De modo parecido, el contacto físico con la madre evita o mejora los trastornos en la secreción de hormona del crecimiento y en la actividad de la ornitín-decarboxilasa, ambas imprescindibles para el crecimiento normal del animal (Pauk et al, 1986). La privación materna se traduce también en una reducción en la síntesis de ADN pulmonar, que no es atribuible a la hipoalimentación y que se puede prevenir mediante la administración central de naloxona, sugiriendo que las β -endorfinas cerebrales tienen un papel mediador en los cambios que se producen en la síntesis de ADN, consecutivos a la separación materna de la rata (Greer et al, 1991). De modo similar, el efecto beneficioso que tiene para el animal el contacto con la madre, durante las primeras etapas del desarrollo, se ejercería en parte a través del metabolismo de los opiáceos endógenos (Carden y Hofer, 1990).

Parece evidente que el contacto y la interacción con la madre, durante las primeras etapas de la vida, es imprescindible para el normal desarrollo del animal, repercutiendo en el crecimiento corporal, desarrollo del cerebro, sistema inmune, función del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y mecanismos de respuesta al estrés, a corto y a largo plazo (Levine et al, 1991; Stanton et al, 1988). Estas investigaciones ponen de manifiesto el papel fundamental de la madre como regulador de la fisiología de la prole, muy especialmente durante el período de la lactancia.

EXPERIENCIA TEMPRANA Y PSICOPATOLOGÍA

El papel de los factores ambientales durante estas primeras etapas del desarrollo de la conducta se ha revelado como fundamental, no sólo para la normalidad del comportamiento del niño, sino también por sus posibles repercusiones a largo plazo en el comportamiento del adolescente y del adulto y en el padecimiento de enfermedades psiquiátricas.

El estudio de modelos animales, con todos sus inconvenientes, es especialmente ilustrativo en este campo. Los estudios etológicos ponen de manifiesto la importancia de las primeras fases del desarrollo para la normalidad de la conducta del animal, y el carácter patógeno, en ocasiones irreversible, que pueden tener circunstancias ambientales adversas. Lorenz (1970) estudió el troquelado de la conducta de seguimiento en pájaros y resaltó sus repercusiones en el establecimiento de la socialización. Harlow (1958) y otros autores investigaron la privación materna y el aislamiento en el mono, destacando los trastornos consecutivos en la conducta y adaptación social y en comportamientos posteriores, tan importantes como la elección de pareja en la vida adulta y las conductas maternas con la prole.

La experiencia temprana anómala repercute también en la función inmunitaria del animal y en la función neuroendocrina, modificando la susceptibilidad frente a agentes patógenos, como virus, y la capacidad de respuesta del organismo ante acontecimientos vitales estresantes. Los estudios sobre la aparición de úlceras gastroduodenales en ratas sometidas a aislamiento son clásicos en este sentido (Ader, 1962; Stern, 1960).

La investigación de los factores de riesgo, de tipo ambiental, para la normalidad de la conducta ha enlazado con el estudio de los factores que tienen un carácter protector. El contacto con la madre y la interacción madre-hijo parecen ser un factor regulador clave del equilibrio homeostático del organismo, de la protección para sufrir enfermedades y de la normalidad de la conducta del animal y del ser humano (Mardomingo, 1981). Este carácter protector lo tiene la mera presencia de la madre, incluso en aquellos casos en que el animal puede verla pero no tocarla (Schanberg y Field, 1987; Levine et al, 1985).

La importancia de la madre se acompaña, en el caso del mono, de la importancia del contacto con otros monos de edad similar, imprescindible para el desarrollo de la conducta social (Sackett et al, 1972).

Tanto en el mono como en la rata, la estimulación táctil repercute en el desarrollo normal. El hecho de que el investigador tenga a las ratas en

sus manos amortigua los efectos adversos del aislamiento con cambios inmunoneuroendocrinos y, por tanto, con cambios en la susceptibilidad a padecer enfermedades y en los mecanismos de respuesta al estrés (Schanberg y Field, 1987; Mc Michael, 1966).

Todos estos trabajos en modelos animales, en el laboratorio y en el medio natural, han servido para plantear nuevos interrogantes y sugerir algunas respuestas, respecto al papel esencial de las experiencias tempranas en el normal desarrollo de la conducta humana.

Las investigaciones de Cravioto (1971) demuestran los efectos de la desnutrición sobre el desarrollo sensoriomotor, desarrollo cognitivo, rendimiento escolar, coordinación visomotora y socialización en el niño. Estos efectos son más o menos perjudiciales, dependiendo de la edad cronológica en la cual actúan y, por tanto, dependiendo de la etapa de maduración del sistema nervioso.

La institucionalización del niño, en los primeros años de vida, dadas las características de deprivación emocional y sensorial que han tenido tradicionalmente las instituciones, ha permitido, por desgracia, observar sus consecuencias en la conducta a corto y a largo plazo (Mardomingo et al, 1981; Mardomingo, 1990). Los retrasos en la conducta motora, adaptativa y social, y muy especialmente en el lenguaje, y una mayor incidencia de enfermedades, presentes en estos niños, se atenúan y evitan modificando los factores ambientales anómalos (Mardomingo y Matos, 1981; Mardomingo, 1982). Los trastornos del comportamiento persisten en la vida adulta con deficiente control de los impulsos y conductas agresivas y muy especialmente con una marcada dificultad para establecer relaciones personales gratificantes, elegir pareja y tener conductas paternas apropiadas con los hijos.

El interés por el maltrato en la infancia, que comenzó como un tema estrictamente pediátrico y radiológico (explicar fracturas múltiples del niño, que sugerían una osteogénesis imperfecta), ha abarcado después aspectos más amplios del desarrollo emocional y cognitivo y de sus repercusiones en la interacción con los propios hijos, cuando el niño maltratado es un adulto (Mardomingo, 1985b; Ludolph et al, 1990).

La pérdida del padre o de la madre durante la infancia y el padecimiento posterior de trastornos psiquiátricos (Weyerer et al, 1987), es un tema abordado por la Psiquiatría de adultos en los últimos años, cada vez más interesada en una comprensión más profunda, completa y objetiva de la patología del adulto y, por tanto, cada vez más interesada en la Psiquiatría del niño y del adolescente. Los trastornos de ansiedad generalizada, la agorafobia, los trastornos depresivos —sobre todo la depresión unipolar— y los suicidios se caracterizan, en un alto porcentaje de casos, por el antecedente de la pérdida del padre o de la madre durante la infancia, (Mardomingo y Catalina, 1992b). Pérdida que suele darse por abandono y no por muerte (Harris et al, 1986; Roy, 1985; Lester, 1989).

En este mismo sentido, los estudios longitudinales de niños cuyos padres se han divorciado, o los estudios retrospectivos en adultos que sufrieron ese mismo acontecimiento vital, ponen de manifiesto el efecto perturbador a largo plazo en la conducta del niño y de la niña, especialmente en la conducta sexual y en la capacidad para establecer relaciones de profundo compromiso y mutua confianza cuando son adultos, observándose marcada tendencia al fracaso y al divorcio en sus propios matrimonios.

Otro grupo de trabajos ha estudiado la posible correlación entre experiencia temprana y úlceras gastroduodenales en la vida adulta. Las úlceras gastroduodenales humanas se han relacionado tradicionalmente con niveles altos de pepsinógeno en plasma (Weiner et al, 1957); sin embargo, actualmente se sabe que este factor no es suficiente para que la úlcera aparezca e incluso puede no ser ni siquiera necesario. Una correlación de factores está implicada en los mecanismos etiopatogénicos de la úlcera gástrica y duodenal:

- Niveles altos de pepsinógenos, probablemente dependientes de factores genéticos.
- Características de personalidad que llevan al individuo a percibir su medio ambiente como estresante.
- Dificultades del individuo para afrontar y resolver adecuadamente los problemas cotidianos (Ader, 1973).

- 6 Precisamente el tipo de percepción que el individuo tiene de su medio ambiente, así como la capacidad para responder de un modo adecuado a las demandas sociales, depende en gran parte de las experiencias tempranas.

CONSIDERACIONES FINALES

El tema de la experiencia temprana es enormemente interesante por sus repercusiones en el desarrollo normal de la conducta del niño y en la conducta posterior del adulto, así como por su carácter de factor de riesgo para padecer enfermedades de tipo inmunitario y neuroendocrino: desde enfermedades víricas a cáncer. La experiencia temprana repercute, asimismo, en los modos de

respuesta del individuo a las situaciones vitales estresantes. Las características temperamentales del niño modularán las respuestas individuales en la interacción con la madre y otros adultos, marcando un estilo de conducta que se prolongará a lo largo de la vida (Chess y Thomas, 1986).

Los trabajos sobre experiencia temprana a nivel humano no pueden tener el rigor metodológico de los estudios en modelos animales, pero sus resultados son altamente ilustrativos para la comprensión de la conducta humana y para tomar medidas preventivas que reduzcan al mínimo los factores de riesgo para el padecimiento de trastornos psiquiátricos. Profundizar esta investigación constituye uno de los retos más específicos de la Psiquiatría del niño y del adolescente en los próximos años.

BIBLIOGRAFÍA

- Ackerman SH, Keller SE, Scheleifer SJ, et al. Premature maternal separation and lymphocyte function. *Brain Behav Immun* 1988;2:161-5.
- Ader R. Social factors affecting emotionality and resistance to diseases in animals. III. Early weaning and susceptibility to gastric ulcers in the rat. A control for nutritional factors. *J Comp Psychol* 1962;55:600.
- Ader R. Plasma pepsinogen level as a predictor of susceptibility to gastric erosion in the rat. *Psychol Med* 1963;25:221.
- Ader R. Effects of early experience and differential housing on behaviour and susceptibility to gastric erosions in the rat. *J Comp Physiol Psychol* 1965;60:233.
- Ader R. Behavioural and physiological rhythms and the development of gastric erosions in the rat. *Psychosomatic Med* 1967;29:345.
- Ader R. Early experience and susceptibility to disease: the case of gastric erosions. En: Barnett SA, editor. *Ethology and development. Clinics in Developmental Medicine* 47. Londres: William Heinemann; 1973.
- Ader R, Friedman SB. Social factors affecting emotionality and resistance to disease in animals. V. Early separation from the mother and responses to a transplanted tumor in the rat. *Psychol Med* 1965a;27:119.
- Ader R, Friedman SB. Differential early experience and susceptibility to transplanted tumor in the rat. *J Comparat Physiol Psychol* 1965b;59:361.
- Ader R, Beels CC, Tatum R. Blood pepsinogen and gastric erosions in the rat. *Psychos Med* 1960;22:1.
- Bedi KS, Massey RF, Smart JL. Neuronal and synaptic measurements in the visual cortex of adult rats after undernutrition during normal or artificial rearing. *J Comp Neurol* 1989;289:89-98.
- Carden SE, Hofer MA. The effects of opioid and benzodiazepine antagonists on dam-induced reductions in rat pup isolation distress. *Dev Psychobiol* 1990;23:797-808.
- Chess S, Thomas A. *Temperament in clinical practice*. Nueva York: The Guilford Press; 1986.
- Cravioto J. Infant malnutrition and later learning. En: Margen S, Wilson NL, eds. *Progress in Human Nutrition*. Connecticut: Avi, Westport; 1971. p. 80-96.
- Dobbing J, Sands J. Vulnerability of developing brain. IX. The effect of nutritional growth retardation on the timing of the brain growth-spurt. *Biol Neon* 1972;19:363.
- Glavin GB, Pare WP. Early weaning predisposes rats to exacerbated activity-stress ulcer formation. *Physiol Behav* 1985;34:907-9.
- Greer NL, Bartolome JV, Schanberg SM. Further evidence for the hypothesis that beta-endorphin mediates maternal deprivation effects. *Life Sci* 1991;48:643-8.
- Hallow JIF. The nature of love. *Am Psychol* 1958;13:673.
- Harris T, Brown GW, Bifulco A. Loss of parent in childhood and adult psychiatric disorder: the role of lack of adequate parental care. *Psychol Med* 1986;16:641-59.
- Immelnann K. Über den Einfluss frühkindlicher Erfahrungen auf die geschlechtliche Objektfixierung bei Esstilden. *Zeitschrift für Tierpsychologie* 1969;26:677-85.

- Kuhn CM, Pauk J, Schanberg SM. Endocrine responses to mother-infant separation in developing rats. *Dev Psychobiol* 1990; 23:395-410.
- Lester D. Experience of parental loss and later suicide: data from published biographies. *Acta Psychiatr Scand* 1989;79:450-2.
- Levine S, Johnson DF, Gonzalez CA. Behavioral and hormonal responses to separation in infant rhesus monkeys and mothers. *Behav Neurosci* 1985;99:399-410.
- Levine S, Huchton DM, Wiener SG, et al. Time course of the effect of maternal deprivation on the hypothalamic pituitary adrenal axis in the infant rat. *Dev Psychobiol* 1991;24:547-58.
- Lorenz K. Translation of above. En: *Studies in animal and human behaviour*. Vol 1. Londres: Methuen; 1970.
- Ludolph PS, Westen D, Mislis B, et al. The borderline diagnosis in adolescents: symptoms and developmental history. *Am Psychiatr* 1990;147:470-6.
- McMichael RE. Early-experience effects as a function of infant treatment and other experimental conditions. *J Comp Physiol Psychol* 1966;62:433.
- Malkasian DR, Diamond MC. The effects of environmental manipulation on the morphology of the neonate rat brain. *Int J Neurosci* 1971;2:161-70.
- Mardomingo MJ. Desarrollo normal de la conducta del niño. En: Gisbert, Mardomingo MJ, et al, eds. *Educación especial*. 2ª edición. Madrid, Editorial Cincel Kapelusz; 1981. p. 49-57.
- Mardomingo MJ. Institucionalización y deterioro de la conducta del niño. En: *Menores marginados*. Madrid: De. PSOE; 1982. p. 351-60.
- Mardomingo MJ. Aspectos psiquiátricos del maltrato en la infancia. *An Esp Pediatr* 1985;22:167-71.
- Mardomingo MJ. El síndrome de privación psicosocial: Factores ambientales y conducta humana. *Rev Psiquiat Inf-Juv* 1990;4:231-44.
- Mardomingo MJ. Desarrollo de la conducta y experiencia temprana. En: *Psiquiatría del niño y del adolescente. Método, fundamento y síndromes*. Madrid: Editorial Díaz de Santos; 1994.
- Mardomingo MJ, Catalina ML. Características de personalidad, medio familiar y rendimiento escolar en los intentos de suicidio en niños y adolescentes. *Pediatrica* 1992;12:5-10.
- Mardomingo MJ, Matos J. Evolución del concepto de Institucionalización. En: V Simposio español de Pediatría Social. Libro de Ponencias; 1981. p. 159-65.
- Mardomingo MJ, et al. Efectos de la institucionalización sobre la conducta del niño durante los 3 primeros años de vida. En: V Simposio español de Pediatría Social. Libro de Ponencias; 1981. p. 166-93.
- Mirmiran M, Uylings HB, Corner MA. Pharmacological suppression of REM Sleep prior to weaning counteracts the effectiveness of subsequent environmental enrichment on cortical growth in rats. *Brain Res* 1983;283:102-5.
- Nyman AJ. Problem solving in rats as a function of experience at different ages. *J Gen Psychol* 1967;110:31-9.
- Pauk J, Kuhn CM, Field TM, et al. Positive effects of tactile versus kinesthetic or vestibular stimulation on neuroendocrine and ODC activity in maternally-deprived rat pups. *Life Sci* 1986;39:2081-7.
- Rosenfeld P, Gutierrez YA, Martin AM, et al. Maternal regulation of the adrenocortical response in preweaning rats. *Physiol Behav* 1991;50:661-71.
- Roy A. Early parental separation and adult depression. *Arch Gen Psychiatr* 1985;42:987-91.
- Sackett GP. Exploratory behavior of rhesus monkeys as a function of rearing experiences and sex. *Dev Psychobiol* 1972;6:260.
- Schanberg SM, Field TM. Sensory deprivation stress and supplemental stimulation in the rat pup and preterm human neonate. *Child Dev* 1987;58:1431-47.
- Stanton ME, Gutierrez YR, Levine S. Maternal deprivation potentiates pituitary-adrenal stress responses in infant rats. *Behav Neurosci* 1988;102:692-700.
- Stern JA, Winokur G, Eisenstein A, et al. The effect of group vs individual housing of behaviour and physiological responses to stress in the albino rat. *J Psychos Res* 1960;4:185.
- Wahlsten D, Blom K, Stefanescu R, et al. Lasting effects on mouse brain growth of 24 hr postpartum deprivation. *Int J Dev Neurosci* 1987;5:71-5.
- Weiner H, Thaler M, Reiser MF, et al. Etiology of duodenal ulcer. I. Relation of specific psychological characteristics to rate of gastric secretion (serum pepsinogen). *Psychos Med* 1957;19:1.
- Winokur G, Stern JA, Taylor R. Early handling and group housing: effect on development and response to stress in the rat. *J Psychos Res* 1959;4:1. Bibliografía