

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA MÉDICA,
PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA DR. RAMÓN DE LA FUENTE

Actividad autonómica y estilos de apego en pacientes escolares con
trastorno de ansiedad por separación

TESIS DE ESPECIALIDAD EN PSIQUIATRÍA INFANTIL Y DE LA ADOLESCENCIA QUE
PRESENTA:

Luis Rodrigo Patiño Durán

Tutor metodológico: Dr. Bruno Estañol Vidal

Tutor teórico: Dr. Francisco R. De la Peña Olvera



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice y contenido

Marco de Referencia	5
Generalidades del Trastorno de ansiedad por separación.....	5
Epidemiología.....	5
Características y curso clínico	6
Trastorno de ansiedad por separación y su relación con el trastorno de pánico	8
Evidencia de la asociación entre trastorno de ansiedad por separación, carga familiar para trastorno de pánico y edad de inicio del trastorno de pánico	10
Evidencia de persistencia de síntomas de ansiedad por separación en pacientes con trastorno de pánico.....	11
Evidencia de un rasgo psicobiológico común entre el trastorno de ansiedad por separación y trastorno de pánico.....	12
Antecedentes	14
Teoría de apego.....	14
Sistema nervioso autónomo	16
La actividad autonómica como una interface cuerpo-cerebro	17
Componentes del control del sistema nervioso autonómico	18
Medición de la actividad del sistema nervioso autónomo a través de la variabilidad de la frecuencia cardíaca	20
Teoría polivagal y la relación entre el sistema nervioso autónomo y las emociones	21
Sistema nervioso autónomo y sistema de apego.....	24
<i>Estudios en primates no humanos</i>	24
<i>Estudios en humanos</i>	25
Sistema nervioso autónomo y trastorno de ansiedad por separación	26
Pregunta de investigación	28
Justificación	28
Objetivos	28
Hipótesis.....	29
Material y métodos.....	29
Tipo de estudio.....	29
Sujetos.....	29
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	31

VARIABLES DE MEDICIÓN.....	32
Instrumentos.....	33
Medición de las variables fisiológicas	36
Dominio del tiempo	37
Dominio de la frecuencia	37
Mediciones no lineales.....	38
PROCEDIMIENTO.....	40
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	41
<i>Análisis en el dominio del tiempo</i>	41
<i>Análisis en el dominio de la frecuencia</i>	42
<i>Análisis de las mediciones no lineales</i>	42
IMPPLICACIONES ÉTICAS	43
RESULTADOS.....	43
Características demográficas	43
Tabla 1. Características demográficas de la muestra de estudio	44
Estilos de apego y trastorno de ansiedad por separación.....	45
Tabla 2. Relación entre estilo de apego y el trastorno de ansiedad por separación.....	46
Tabla 3. Temperamento y trastorno de ansiedad por separación	48
Variabilidad de la frecuencia cardiaca.....	49
Tabla 4. Variabilidad de la frecuencia cardiaca en clinostatismo y ortostatismo	50
Estilo de apego y variabilidad de la frecuencia cardiaca	50
Dominio del tiempo	50
Dominio de la frecuencia	51
Mediciones no lineares	52
Trastorno de ansiedad por separación y variabilidad de la frecuencia cardiaca	52
Dominio del tiempo	52
Dominio de la frecuencia	53
Mediciones no lineales.....	53
Estilo de apego materno y variabilidad de la frecuencia cardiaca	53
Temperamento y variabilidad de la frecuencia cardiaca	54
DISCUSIÓN	55
Trastorno de ansiedad por separación y estilos de apego	56

Trastorno de ansiedad por separación, variabilidad de la frecuencia cardiaca y estilo de apego	57
Implicaciones clínicas y futuras direcciones.....	58
Bibliografía	63

Marco de Referencia

Generalidades del Trastorno de ansiedad por separación

Los niños son particularmente sensibles a las amenazas de separación y abandono de figuras de apego¹. El malestar normativo experimentado ante una separación suele intensificarse en los primeros años de la infancia, pero suele desaparecer entre los 3 y los 5 años de edad. Sin embargo, un pequeño porcentaje de niños continúan presentando conductas “pegajosas” y malestar significativo hacia la separación ya entrado en los primeros años escolares. Para algunos niños, usualmente después de la resolución de la ansiedad normativa ante la separación, presentan una condición patológica conocida como trastorno de ansiedad por separación. El trastorno de ansiedad por separación es cuantitativamente y cualitativamente distinto de las preocupaciones normativas; se caracteriza por una reactividad anormal por separaciones reales o imaginarias de figuras de apego. Interfiere significativamente con el funcionamiento diario y el desarrollo normal del individuo que lo padece.

Epidemiología

El trastorno de ansiedad por separación (TAS) es el trastorno de ansiedad más común en la infancia; alrededor de 33% de los niños referidos para atención en una clínica de psiquiatría infantil y de la adolescencia lo presentan². Distintas muestras epidemiológicas indican que la prevalencia de éste trastorno en la población general se encuentra entre 3 y

5%^{3, 4, 5 y 6}. La presencia de síntomas sin la disfunción de un TAS formal se ha estimado que es de 50% en niños de 8 años de edad⁷.

Las muestras epidemiológicas y clínicas por lo general han demostrado una sobre representación de casos de niñas con TAS⁸, aunque existen reportes que afirman una distribución homogénea entre niños y niñas⁹. En general, la prevalencia del TAS es mayor en la infancia que en la adolescencia¹⁰. La edad de inicio característica es de 7.5 años de edad, aunque también se puede encontrar su inicio en la adolescencia¹¹.

Aunque los niños con trastornos de ansiedad usualmente provienen de un nivel socioeconómico medio a alto, 50 a 75% de los niños y niñas con TAS provienen de un medio socioeconómico bajo¹². Adicionalmente, aunque las investigaciones al respecto son escasas, se ha reportado que no varían las tasas de frecuencia entre los distintos grupos étnicos¹³.

En muestras clínicas, alrededor de la mitad de los niños diagnosticados con TAS presentan el diagnóstico de otro trastorno de ansiedad y un tercio de ellos cumplen con el diagnóstico de depresión¹⁴. Sin embargo, aunque los reportes de comorbilidad en pacientes con trastornos de ansiedad son muy altos, los niños referidos con un diagnóstico principal de TAS tienen una menor probabilidad de tener otro diagnóstico concurrente¹⁵

Características y curso clínico

La severidad de los síntomas se distribuyen entre el rango de un malestar anticipatorio hasta una franca ansiedad en torno a la separación real o imaginaria, pero habitualmente los niños son referidos al clínico cuando el TAS resulta en rechazo escolar o cuando emergen síntomas somáticos inespecíficos pero significativos como el dolor abdominal. Diferencias en la presentación de los síntomas han sido reportadas según el grado general de desarrollo¹⁶. Francis et al, estudio las características clínicas de pacientes de distintas edades con TAS; dividió su muestra en niños pequeños 5 a 8 años, preadolescentes de 9 a 12 años y adolescentes de 13 a 18 años. Encontró que, aproximadamente, 50% de los niños entre 5 y 8 años reportan pesadillas con temas entorno a una separación de las figuras significativas, mientras que sólo 25% de los niños entre 9 y 12 años lo reportan y muy pocos adolescentes lo presentan. La mayoría de los niños pequeños y preadolescentes refieren malestar significativo anticipado a una separación, muy pocos adolescentes presentan este síntoma del TAS. Por su parte, prácticamente todos los adolescentes presentan quejas físicas en días de escuela, mientras que sólo un tercio de los niños pequeños y preadolescentes lo presentan.

Pocos estudios han descrito las características clínicas del TAS de forma prospectiva^{17 y 18}, la mayoría de los reportes se han hecho de manera retrospectiva^{19 y 20}; por ende no existe información contundente sobre la historia natural de ésta patología. Sin embargo, algunos datos empíricos se pueden resaltar: (1) a pesar de encontrarse tasas de remisión aceptables, muchos de los pacientes persisten con alteraciones importantes en interacciones sociales y en el área afectiva²¹; (2) la evolución sintomática parece ser heterotípica, sugiriendo que la diátesis se manifiesta de manera distinta según el

desarrollo²²; (3) el trastorno de ansiedad por separación representa un factor de riesgo para psicopatología en la edad adulta, en particular con trastorno de pánico y depresión²³.

Trastorno de ansiedad por separación y su relación con el trastorno de pánico

Reportes sobre la asociación entre el TAS y el trastorno de pánico con o sin agorafobia han sido múltiples. Se ha reportado que el antecedente de TAS se encuentra presente en el 50 y 75% de los adolescentes con trastorno de pánico de inicio temprano²⁴. Un estudio poblacional, con seguimiento longitudinal a cuatro años, encontró que el antecedente de trastorno de ansiedad por separación aumentaba el riesgo dieciocho veces de presentar trastorno de pánico en la adolescencia y edad de adulto joven (hazard ratio = 18.1 IC95% 5.6 – 58.7)²⁵. Aunque la asociación ha sido ampliamente replicada, la mayoría de los estudios no han podido establecer un nexo específico entre ambas entidades²⁶. A pesar de la consistencia y fuerza de la asociación, el trastorno de ansiedad por separación no sólo incrementa el riesgo de trastorno de pánico, sino también de otros trastornos mentales como depresión, otros trastornos de ansiedad y trastorno por abuso de sustancias.

En un estudio prospectivo²⁷, Lewinsohn y colaboradores, evaluaron de manera retrospectiva la presencia de trastorno de ansiedad de separación en 816 adolescentes de 16 años de edad, dividiendo de esta forma la muestra en cuatro grupos: aquellos con antecedente de TAS, aquellos con antecedente de otros trastornos de ansiedad, aquellos con trastorno psiquiátrico distinto a un trastorno de ansiedad y aquellos sin antecedente de trastorno psiquiátrico alguno. Esta población de adolescentes fueron evaluados a la

edad de 18, 24 y 30 años de edad. Encontraron que la incidencia de trastorno de pánico fue mayor en el grupo de pacientes con reporte de ansiedad por separación en la infancia comparado con aquellos sin trastorno psiquiátrico en la infancia (razón de momios (RM)= 3.12 IC95% 1.35-7.21). Esta asociación con trastorno de pánico también se observó contrastando el grupo con antecedente TAS con aquellos con trastorno psiquiátrico en la infancia distinto a un trastorno de ansiedad (RM= 5.87 IC95%2.13-16.19) y el grupo con antecedente de trastorno de ansiedad distinto al TAS (RM= 8.17 IC95% 2.0-38.64). Sin embargo, la asociación no fue específica ya que también se observó que el antecedente de trastorno de ansiedad por separación aumentaba el riesgo de presentar depresión comparado con aquellos sin antecedente de trastorno psiquiátrico (RM=3.12 IC95% 1.35-7.21) y con aquellos con antecedente de antecedente psiquiátrico distinto a un trastorno de ansiedad (2.91 IC95% 1.30-6.51).

Es posible que un subgrupo de pacientes con TAS presente determinadas características que confieran un riesgo específico para desarrollar el trastorno de pánico. Esta hipótesis se encuentra apoyada por los siguientes hallazgos: (1) el TAS se correlaciona con un aumento en la carga familiar de trastorno de pánico y una edad de inicio más temprana²⁸; (2) los síntomas de TAS persisten en el grupo de pacientes con trastorno de pánico y antecedente de TAS en la infancia^{29 y30}; (3) parece existir un rasgo psicobiológico común entre el TAS y el trastorno de pánico³¹: la hipersensibilidad a la inhalación de dióxido de carbono (conocido inductor de crisis de pánico en sujetos susceptibles, para una revisión ver Preter M & Klein D³²).

Evidencia de la asociación entre trastorno de ansiedad por separación, carga familiar para trastorno de pánico y edad de inicio del trastorno de pánico

Varios estudios reportan que existe una agregación familiar para los trastornos de ansiedad en general. Específicamente para el trastorno de ansiedad por separación, estudios “*top-down*” han demostrado que existe una mayor proporción de casos de ansiedad de separación en los hijos de pacientes con trastorno de pánico; en un estudio que evaluó a 380 niños provenientes de 230 familias reportó que los hijos de padres con trastorno de pánico presentaban prevalencias más elevadas de trastorno de ansiedad por separación comparados con los hijos sin un diagnóstico psiquiátrico (18% versus 3% $p < 0.001$)³³. De manera similar, se ha observado en estudios “*bottom-up*” que los padres de pacientes con trastornos de ansiedad por separación presentan mayores puntajes en escalas de ansiedad³⁴ y en particular mayor proporción de trastorno de pánico (RM de presentar trastorno de pánico en padres de niños con TAS = 2.09 IC95% 1.07-4.08)³⁵. El problema es que dichas asociaciones no son específicas ya que los hijos de pacientes con trastorno de pánico también presentan mayores prevalencias de depresión y fobias que los controles. Además, los padres de niños con TAS presentan un mayor riesgo para depresión y otros trastornos de ansiedad; por tanto no se puede asumir que la asociación sea específica. Sin embargo, existen datos que sugieren la existencia de un subgrupo específico: se ha observado que los pacientes con trastorno de pánico que muestran una carga familiar para trastorno de pánico y tienen el antecedente personal de ansiedad por

separación muestran edades de inicio más temprana que aquellos pacientes con trastorno de pánico sin el antecedente de TAS en la infancia³⁶.

Evidencia de persistencia de síntomas de ansiedad por separación en pacientes con trastorno de pánico

Existe evidencia que indica que los pacientes con persistencia de síntomas de ansiedad por separación representan un subgrupo específico con mayor riesgo de presentar trastorno de pánico (TP). Como se había mencionado previamente, existen altas tasas de remisión en el TAS; sin embargo, recientemente se ha reportado que pueden persistir síntomas subsindromáticos hasta la edad adulta. El estudio norteamericano poblacional de comorbilidad (NCS-R por sus siglas en inglés National Comorbidity Survey Replication) encontró que 36.5% de los pacientes con diagnóstico de TAS persistían con síntomas y continuaban con el diagnóstico hasta la edad adulta³⁷. Nuevamente este estudio replicó la asociación del trastorno de ansiedad por separación en la infancia con el trastorno de pánico (RM = 3.9 IC95% 2.9-5.4) y específicamente con la persistencia de síntomas de ansiedad por separación en la edad adulta y el trastorno de pánico (RM = 5.7 IC95% 3.9-8.3). Otros datos que soportan la hipótesis de que la persistencia de ansiedad por separación es un riesgo para el desarrollo del TP provienen de estudios observacionales que reportan que eventos de separación, pérdida y duelo detonan crisis de pánico. En uno de ellos se encontró que el inicio del trastorno de pánico en 47% de los individuos entrevistados ocurrió dentro de las primeras seis semanas después de una pérdida interpersonal (separación/muerte de una pareja, padre o hijo)³⁸, otro estudio reportó que 38.2% de los pacientes con reciente diagnóstico de trastorno de pánico reportaban la

pérdida de una relación significativa en los últimos 12 meses³⁹. Estos individuos reportaban con mayor frecuencia antecedente de TAS y persistencia de síntomas subsindromáticos en la edad adulta.

Evidencia de un rasgo psicobiológico común entre el trastorno de ansiedad por separación y trastorno de pánico

El trastorno de pánico presenta una característica peculiar que lo distingue de los distintos trastornos de ansiedad: su síntoma cardinal (el ataque de pánico) puede ser inducido en el laboratorio⁴⁰. Tanto la respiración con aire enriquecido con dióxido de carbono como la inyección intravenosa de lactato, colecistoquinina o doxapram ha mostrado inducir crisis de pánico en sujetos vulnerables. Múltiples estudios han demostrado que la inhalación de aire con una concentración elevada de dióxido de carbono (5-35%) provoca más ataques de pánico en pacientes con trastorno de pánico que en sujetos con otros trastornos psiquiátricos⁴¹. Adicionalmente, se ha observado que la inhalación de aire con concentraciones de 35% de dióxido de carbono por individuos psiquiátricamente sanos familiares en primer grado de pacientes con trastorno de pánico induce crisis de pánico⁴².

Por su parte se ha observado que sujetos pediátricos con trastornos de ansiedad presentan síntomas de ansiedad y ataques de pánico al inhalar aire enriquecido con dióxido de carbono⁴³. En un estudio realizado en 104 sujetos de edades entre 9 y 14 años, se demostró que existe un efecto diferencial de la inhalación de dióxido de carbono y la inducción de síntomas de pánico, la probabilidad de presentar crisis de pánico fue mayor en pacientes con TAS, comparado con sujetos con fobias específicas y fobia social⁴⁴.

La presencia de este rasgo psicofisiológico común entre TAS en la infancia y el trastorno de pánico ha sido explorado en varios estudios. La explicación de este rasgo psicofisiológico común a través de factores genéticos compartidos ha sido explorada en un estudio realizado en hijos de pacientes con trastorno de pánico quienes sólo mostraron mayores índices de ansiedad y crisis de pánico ante un reto de inhalación de dióxido de carbono si presentaban un trastorno de ansiedad, lo que argumenta en contra de una causa genética compartida⁴⁵. Otro estudio reciente, utilizando un análisis de trayectorias, encontró que la covariabilidad del TAS en la infancia, la hipersensibilidad al dióxido de carbono y el trastorno de pánico en la edad adulta puede ser explicada por una variable latente. En este estudio se observó que la pérdida parental en la infancia (por separación, migración, divorcio o muerte de alguno de los padres) explicaba hasta 11% de la covarianza.

Dada la relación entre el trastorno de ansiedad por separación con el trastorno de pánico y la susceptibilidad compartida entre estos trastornos a la inhalación de dióxido de carbono, pensamos que estudiar las características psicofisiológicas de los pacientes con trastorno de ansiedad por separación puede ayudar a esclarecer la posible existencia de fenotipos distintos que conlleven un riesgo específico o no para psicopatología en el adulto. El análisis de las características fisiológicas puede ayudar a esclarecer los mecanismos fisiopatológicos del TAS. Además, esta identificación puede asistir en el entendimiento de la patogénesis de ésta entidad clínica.

Antecedentes

Teoría de apego

Bowlby⁴⁶ introdujo el término de apego para referirse a la base segura de la relación niño/cuidador. El sistema de apego es un sistema conductual con base biológica que se encuentra en constante interacción con el sistema conductual de exploración⁴⁷. El sistema exploratorio promueve la supervivencia al permitir acceso a información sobre el ambiente incluyendo el acceso a alimento. El sistema de apego tiene un propósito complementario al garantizar la seguridad del niño al mantenerlo en la proximidad del cuidador o al lograr un contacto con el cuidador si una situación novedosa, estresante o peligrosa ocurre mientras el niño explora el ambiente. A través del balance de ambos sistemas, el niño aprende de sí mismo y de su ambiente mientras minimiza la incertidumbre y el peligro. Para maximizar la proximidad al cuidador, se tiene la hipótesis de que los niños adaptan su conducta para estar acorde al cuidado que experimentan. De forma que, la calidad del apego entre el niño y el cuidador parece ser el resultado de la calidad del cuidado recibido, específicamente la sensibilidad, disponibilidad (supervisión), cooperación y receptividad a las necesidades del niño. Los niños que demuestran confianza en la disponibilidad y receptividad de su cuidador se les denomina seguros (anticipan la disponibilidad y apoyo parental y se sienten consolados por la respuesta parental). Los niños que parece que no esperan la disponibilidad y apoyo parental o si no se sienten tranquilizados/consolados por la respuesta de los padres se denominan

inseguros. Las diferencias en patrones de apego no reflejan apegos débiles o fuertes, más bien reflejan la cualidad de apego.

La manera en el que el niño adapta su conducta al ambiente se considera una estrategia o patrón que se emplea automáticamente y sin el pensamiento consciente⁴⁸. Aunque ha resultado difícil demostrar una asociación sólida entre la sensibilidad del cuidador y la calidad de apego⁴⁹, ha sido aún más difícil demostrar asociaciones entre características del niño que se asocian a la cualidad de la relación de apego⁵⁰. Fenómeno que sugiere que investigaciones que se adentren a explorar la asociación de la calidad de apego con presentaciones clínicas específicas deberán estar preparadas para examinar el papel de interacciones con otras características del niño y de su ambiente.

El análisis de las reacciones conductuales y afectivas del infante ante la separación y reunión de la figura de cuidado llevan a la clasificación en estilos seguros e inseguros de apego. Estudios prospectivos han confirmado que el estilo de apego es estable a lo largo del tiempo; por lo que mediciones de apego en edad escolar, en la adolescencia y en adultos correlacionan fuertemente con el ambiente materno-infantil temprano⁵¹.

Desde la perspectiva teórica del apego, la separación de una figura de apego es una señal natural de peligro, lo que lleva a la activación del sistema de apego. La activación del sistema de apego lleva a cambios en la conducta, que deben terminar cuando se produce un contacto con la figura de apego. Las reacciones conductuales ante la separación y reunión se espera de todos los niños, aunque sean menos obvias en algunos niños⁵² y estas reacciones conductuales conforman un estilo particular de apego. Menos se sabe de

las reacciones biológicas concomitantes⁵³ y las diferencias que existen entre estos en los distintos estilos de apego, se ha sugerido que múltiples procesos regulatorios operan en la interacción niño-cuidador, y que estos pueden desregularse temporalmente mientras dura la separación. El sistema nervioso autónomo (SNA) puede estar involucrado en la generación de las reacciones afectivas y conductuales ante la separación⁵⁴.

Sistema nervioso autónomo

La actividad autonómica corresponde a la expresión fisiológica, principalmente eléctrica y hormonal, bajo el control del sistema nervioso autónomo (SNA) y representa la actividad neural relacionada a la regulación del cerebro y el cuerpo. De manera histórica el uso del término autonómico implicaba que dicha parte del sistema era funcionalmente independiente de cualquier control nervioso voluntario o cognitivo. Filogenéticamente el SNA es un componente antiguo del sistema nervioso que controla dianas viscerales tales como el tejido cardiovascular (corazón, endotelio), músculo liso, glándulas (endocrinas y exocrinas) y sistemas sensoriales (piel, ojos) mismas que tienen papeles específicos en adaptaciones fisiológicas y conductuales.

Considerando el papel del SNA en las funciones básicas de los órganos, a primera vista parece inverosímil que esta sea una manera relevante de estudiar la función cerebral. Adicionalmente, la capacidad de la electrofisiología central en dar índices en tiempo real del procesamiento de información hace que sea difícil pensar en alguna relevancia de la electrofisiología autonómica como una ventana de la actividad cerebral. La principal desventaja de la electrofisiología autonómica es que provee de información indirecta de la

actividad cerebral. Las mediciones autonómicas reflejarían muchas fuentes de variación y sólo una minoría de ellas tendría una relevancia fisiológica del sistema nervioso central. Por ejemplo, el ritmo cardiaco se encuentra controlado por factores mecánicos (retorno venoso), hemodinámicos (baro-receptores), humorales (niveles circulantes de catecolaminas) y neurales (tono vagal y activación simpática). Entonces resulta necesario incrustar la pregunta fisiológica en un complejo contexto fisiológico, principalmente relacionado al mantenimiento de las funciones vitales⁵⁵. En otras palabras, cualquier actividad mente-autonómica interactúa con esta actividad de preservación vital. La principal ventaja del estudio electrofisiológico autonómico es que la variación medidas pueden ser fácilmente relacionadas con una consecuencia funcional. En efecto, al contrario que en mediciones centrales que se relacionan también al procesamiento, en el caso de las mediciones autonómicas están cerradas a los efectores y reflejan el resultado del procesamiento y el ajuste fisiológico a la función. De igual forma, las mediciones autonómicas tienen la posibilidad de ofrecernos de manera bastante sencilla índices basales de un sujeto en reposo y las variaciones posterior a un estímulo específico⁵⁶.

La actividad autonómica como una interface cuerpo-cerebro

El SNA regula principalmente el ambiente interno para poder mantener la homeostasis del cuerpo; facilita respuestas adaptativas de los sistemas cardiovascular, inmunológico, endócrino, sensorial-motor y el cognitivo⁵⁷. En este contexto, el cerebro es posiblemente el órgano menos resiliente a las perturbaciones de la homeostasis. De hecho, el cerebro es el primer órgano en lesionarse por falta de oxígeno, glucosa, cambios de pH y aumentos

en la temperatura. El cerebro está, en el término más estricto, encarnado; de forma que, el control autonómico parece un componente crucial de interface que mantiene la función cerebral: la mente⁵⁸. Pero el papel del control autonómico va más allá de mantener la homeostasis corporal o cerebral inmediata, también brinda el soporte para conductas complejas como las reacciones emocionales⁵⁹. En éste sentido, la actividad autonómica reacciona a un estímulo pero también contiene una dimensión anticipatoria.

Componentes del control del sistema nervioso autonómico

El control autonómico se ejerce por redes neuronales localizadas en el sistema nervioso central y periférico. La red neuronal central contiene dos tipos de neuronas autonómicas: premotoras y pregangliónicas. Estas neuronas se distribuyen en tres niveles: hipotálamo, tallo cerebral (núcleos de pares craneales, núcleo del tracto solitario) y la médula espinal (columna celular intermediolateral). Neuronas pregangliónicas mandan fibras a ganglios autonómicos donde neuronas ganglionares se conectan con órganos dianas del SNA. Toda la información motora y sensitiva se organiza y transmite en dos divisiones: el componente parasimpático y el simpático.

La división parasimpática tiene características neuroquímicas y anatómicas que le permiten distintas funciones adaptativas, a menudo en sentido contrario a las de la división simpática. Las eferencias parasimpáticas se encuentran bajo el control de neuronas autonómicas localizadas en diversos núcleos del tallo cerebral y en la región sacra de la médula espinal; mientras que las eferencias simpáticas se encuentran bajo el control de neuronas espinales torácicas. Las eferencias de ambas divisiones están bajo el

control de influencias tónicas y transitorias provenientes del tallo cerebral, el hipotálamo, el sistema límbico e inclusive áreas corticales⁶⁰. Estas influencias actúan en distintos subgrupos neuronales con diferentes funciones que controlan efectores específicos como músculo vasomotor, pilomotor, sudomotor y visceral motor. Siguiendo la doctrina tradicional del balance autonómico, la mayoría de los efectores están bajo un control dual antagonista de ambas divisiones (i.e. inhibición cardiovagal versus excitación simpática). Sin embargo, aunque esta visión en su gran parte es válida no termina de explicar el control autonómico. Como una alternativa se ha propuesto un modelo multidimensional que explica la regulación autonómica basándose en el concepto de un espacio autonómico. De acuerdo con este modelo, los múltiples modos de control autonómico no se encuentran bajo un único continuum que extienden de dominio simpático o parasimpático sino que se distribuyen a lo largo de dos dimensiones distintas. El modelo incorpora las reconocidas complejidades del control autonómico y por tanto no permite entender las variaciones autonómicas sutiles, especialmente las que están bajo la influencia de estructuras superiores.

En general, las eferencias simpáticas responden a situaciones de emergencia (reacciones de pelea o huida) y facilita la expedición de energía (emociones, frío, ejercicio, dolor) mientras que la división parasimpática se encuentra mucho más activa durante el descanso y el sueño, promueve la restauración y conservación de la energía⁶¹. De forma que el estudio de la electrofisiología autonómica permite extraer información en torno a la orientación global de las dinámicas cerebrales como se revela en los niveles de alerta y provee suficiente información fásica que permite la extracción de subprocesos⁶². En

breve, los subprocesos representan procesos centrales específicos lo que explica porque es posible registrar los parámetros autonómicos que están asociados a distintas emociones^{63 y 64}.

Medición de la actividad del sistema nervioso autónomo a través de la variabilidad de la frecuencia cardiaca

El descubrimiento de la utilidad clínica del estudio de la variabilidad de la frecuencia cardiaca data de 1965 cuando Hon y Lee notaron que el sufrimiento fetal era precedido por alteraciones en los intervalos inter-latidos antes de que se notaran cambios significativos en la frecuencia cardiaca propiamente⁶⁵. Hace aproximadamente treinta años Sayers demostraron a la existencia de ritmos fisiológicos incrustados en la señal cardiaca latido a latido⁶⁶. Desde entonces se han desarrollado múltiples mediciones sobre la variabilidad de la frecuencia cardiaca. En general, podemos clasificar estas mediciones en las del dominio del tiempo, aquellas del dominio de la frecuencia, las de análisis del patrón de ritmo y los métodos no lineales (para una revisión ver referencia⁶⁷).

La utilidad del análisis en el dominio de la frecuencia radica en la posibilidad de estudiar los componentes del sistema nervioso autónomo que actúan sobre la variabilidad de la frecuencia cardiaca. El análisis en el dominio de la frecuencia implica el uso de un análisis espectral a través de la transformación de las distancias R-R' (latido a latido) en patrones de frecuencia. Mediante estudios farmacológicos en animales y humanos y de lesión en animales se ha demostrado que en mediciones cortas (de 5 a 25 minutos) la contribución del simpático se encuentra entre las frecuencias 0.04 a 0.15 Hz (bajas frecuencias);

mientras que las del parasimpático se hallan entre 0.15 a 0.4Hz (altas frecuencias). De esta forma el análisis en el dominio de la frecuencia de la variabilidad de la frecuencia cardiaca es un método no invasivo para medir la actividad del SNA.

Teoría polivagal y la relación entre el sistema nervioso autónomo y las emociones

Hallazgos empíricos que sostienen la teoría polivagal pueden ayudar a explicar la relación entre respuestas autonómicas, ansiedad de separación, estilo de apego, sensibilidad a dióxido de carbono y el trastorno de pánico. En los mamíferos, el nervio vago (nervio neumogástrico ó X par craneal) ha evolucionado en dos ramas distintas, ambas involucradas en alguna medida en el proceso procreativo de los mamíferos. A nivel cerebral, las eferencias del nervio vago están divididas en dos núcleos: el núcleo dorsal motor y el núcleo ambiguo. La rama filogenéticamente más antigua y no mielinizada, representada por el complejo vagal dorsal (CVD), regula procesos digestivos y la respuesta a la novedad y hacia amenazas. En el tallo, el CVD emerge del núcleo dorsal motor, las eferencias del este complejo vagal inervan al corazón regulando la variabilidad de la frecuencia cardiaca. A nivel central, proyecciones oxitoinérgicas del hipotálamo inervan el núcleo eferente del CVD; la teoría polivagal sostiene que este sistema vagal ha evolucionado para sostener las conductas de apego y afiliación social. Por su parte el complejo vagal ventral (CVV), único en mamíferos, emerge del núcleo ambiguo y lleva consigo fibras mielinizadas; a su salida del sistema nervioso central este CVV corre a un lado y posiblemente inerva porciones de nervios braquimimérico-craneales (pares

craneales V, VII, IX y XI). Estos últimos nervios craneales, junto con el CVV, se encargan de regular la expresión facial, el mamar, el tragar, la respiración, el llanto y las vocalizaciones. A nivel cardiovascular el CVV controla el ritmo cardiaco de reposo al inhibir tónicamente al nodo sinoatrial. De manera que una retirada de esta inhibición provee una respuesta rápida de adaptación autonómica sin la necesidad de activar el sistema simpático-adrenal⁶⁸.

Específicamente en el trastorno de pánico se ha encontrado que las crisis de pánico inducidas por lactato o CO₂ parecen involucrar una brusca y excesiva retirada del vago. Por su parte, en paradigmas que evocan estrés emocional por separación de la figura parental como la prueba de la situación extraña de Ainsworth, se demuestra reactividad vagal excesiva en aquellos lactantes y preescolares catalogados con apego inseguro. A la fecha, no se ha estudiado el estilo de apego y la reacción del sistema nervioso autónomo en escolares con ansiedad de separación.

El análisis de la variabilidad del ritmo cardiaco en el dominio de la frecuencia representa una ventana hacia la función autonómica en la regulación cardiaca. En el análisis espectral de la variabilidad del ritmo cardiaco se aplica una transformada de Fourier a los intervalos R-R lo que convierte medidas de tiempo en frecuencias. La grafica de estas frecuencias muestra dos picos característicos uno de ellos alrededor de los 0.5 Hz (alta frecuencia) y otro a los 0.1 Hz (baja frecuencia). El pico de alta frecuencia corresponde a la arritmia sinusal respiratoria y es mediada por la función parasimpática cardiovagal. Mientras que se ha postulado que el pico en la baja frecuencia está relacionado a la influencia del sistema nerviosos simpático sobre el corazón. El análisis espectral de la variabilidad del

ritmo cardiaco ofrece las ventajas de ser un método seguro, no invasivo y rápido para cuantificar la regulación autonómica del ritmo cardiaco.

Recientemente, este método ha sido utilizado en el estudio de los pacientes con trastorno de pánico, en general se ha mostrado una disminución en la variabilidad del ritmo cardiaco en el estado basal⁶⁹⁻⁷⁰. Dicha anomalía ha sido estudiada en pacientes entre crisis de pánico y existen reportes de que esta anomalía se atenúa con tratamiento tanto psicofarmacológico como psicoterapéutico⁷¹. Sin embargo, existe aún debate sobre si el origen de esta disminución en la variabilidad del ritmo cardiaco representa una sobre actividad simpática o un tono vagal reducido.

La literatura presenta una plétora de teorías que asocian los síntomas con una disfunción del sistema nervioso autonómico, en particular de la rama simpática (para una revisión ver⁷²). En estos estudios, se resalta la noción de que los síntomas somáticos de “alarma” se deben a una hiperactividad de la división simpática del sistema nervioso autónomo. Dichos estudios, sin embargo, han mostrado resultados inconsistentes⁷³. Un reporte reciente publicado por Alvarenga y colaboradores en el 2006⁷⁴ estudio la función autonómica midiendo la variabilidad del ritmo cardiaco en el dominio de la frecuencia, las concentraciones en sangre periférica de noradrenalina y el “*spillover*” cardiaco de noradrenalina a nivel central. En el reporte de sus resultados no se encontraron diferencias en concentraciones periféricas o centrales de noradrenalina y su análisis del dominio de la frecuencia mostró que las altas frecuencias estaban disminuidas. A pesar de estos resultados los autores de este estudio centraron sus discusiones sobre el sistema simpático y minimizaron el valor del parasimpático.

Sistema nervioso autónomo y sistema de apego

Estudios en primates no humanos

La primera evidencia empírica entre la asociación entre el sistema de apego y procesos fisiológicos proviene de estudios animales, aunque estos se centraban en la respuesta endocrina del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales (HHS)⁷⁵. Aunque existen más de 3100 estudios de separación en ratas y otros roedores nos centraremos en aquellos realizados en primates no humanos. Los primeros estudios que se realizaron en primates no humanos eran en modelos de deprivación materna (e.g. los experimentos de Harry Harlow⁷⁶); sin embargo, con el tiempo se empezaron a estudiar las situaciones de separación. En paradigmas de separación utilizando primates se observaba que las crías presentaban un pico plasmático tras la separación que sólo bajaba al entrar nuevamente en contacto con la madre⁷⁷. Los paradigmas de separación variaban de separaciones de algunas horas a varios días pero los resultados parecían consistentes en varias especies de macacos del viejo mundo y el mono araña del nuevo mundo (para una revisión exhaustiva ver el artículo por Hennessy⁷⁸). Adicionalmente, se observaban cambios en la frecuencia cardíaca, tensión arterial y frecuencia respiratoria tras separaciones prolongadas⁷⁹. Posteriormente los estudios en primates no humanos fueron encontrando diferencias sutiles en la reactividad del eje HHS (a través del cortisol urinario o en saliva) y la actividad del sistema nervioso autónomo que se explicaban por diferencias cualitativas de la interacción madre-infante⁸⁰. Patrones irregulares de separación por lapsos de tiempo no predecibles producían elevaciones más elevadas de cortisol urinario en macacos Rhesus

(*Mucaca mulatta*)⁸¹ comparados con aquellos no expuestos a separaciones y macacos expuestos a separaciones breves y en lapsos predecibles.

Posteriormente observando la calidad de la interacción madre-infante se observó que en monos Goeldi (*Callimico goeldii*) las crías expuestas a mayores niveles de agresión materna (vocalizaciones de amenaza hacia infante, morder, empujar, jalar a crías...) mostraban un patrón de reactividad fisiológica (cortisol urinario $r= 0.86$ $p=0.004$; mayor actividad simpática del SNA $r=-0.89$ $p=0.03$ y mayor búsqueda de contacto y protesta ante separación $r=0.93$ $p=0.02$) mayor que aquellos con menor exposición a agresión materna⁸².

Estos hallazgos apuntan a que la reactividad al estrés muestra una impronta temprana de la calidad de la relación materno-infantil.

Estudios en humanos

Los estudios en humanos mostraron también una respuesta del eje HHS que mostraban un nivel elevado de cortisol en niños separados de su madre y bajo cuidado de una niñera desconocida⁸³; asimismo, los niños con estilos de apego inseguro mostraban niveles más elevados de cortisol⁸⁴.

La primera evidencia empírica que asociaba la reactividad cardiovascular y el estilo de apego lo realizó Sroufe y Walters⁸⁵, ellos encontraron en una serie de casos de niños con apego evitativo que estos presentaban aceleraciones en la frecuencia cardiaca en la separación de la figura de apego y permanecía elevada aún después de la reunión. Los

incrementos en la frecuencia cardiaca se han demostrado mayores en el grupo de niños con apego desorganizado⁸⁶.

Estudios recientes han confirmado estas asociaciones y han postulado un papel diferencial para las distintas divisiones del sistema nervioso autónomo⁸⁷.

Hill-Soderlund y colaboradores estudiaron a 132 diadas de madre-lactantes durante el paradigma de separación-activación del sistema de apego (Situación Extraña) se observaba incrementos mayores de la frecuencia cardiaca a expensas de la retirada vagal en el grupo de pacientes clasificados con apego inseguro⁸⁸.

En otro estudio Oosterman y Schuengel encontraron que, ante separación de la madre, niños de 3 a 6 años presentaban aumentos en la frecuencia cardiaca a expensas de una retirada vagal (disminución de la arritmia sinusal respiratoria); esta retirada fue mayor y más prolongada en niños catalogados con un estilo de apego inseguro⁸⁹.

Sistema nervioso autónomo y trastorno de ansiedad por separación

Existe una plétora de estudios sobre la actividad del sistema nervioso autónomo en adultos con trastornos de ansiedad en particular pánico y estrés postraumático. Aunque es escasa la evidencia empírica en población pediátrica, cierta evidencia apunta a una reactividad del sistema nervioso autónomo diferente en pacientes con trastorno de ansiedad por separación.

En un estudio que comparó escolares (7 a 10 años de edad) con un trastorno de ansiedad (n=7) y controles sanos (n=15) se observó que en reposo los pacientes con algún trastorno

de ansiedad presentaban una variabilidad de la frecuencia cardiaca (variabilidad del intervalo QT usando métodos no lineales como el exponente de máximo de Lyapunov) que reflejaban una mayor actividad del simpático y menor actividad cardiovagal ($p=0.03$)⁹⁰.

Un estudio que comparó la reactividad del SNA (a través de la variabilidad de la frecuencia cardiaca) en pacientes escolares con trastornos de ansiedad y el afecto contra pacientes escolares con trastornos externalizados (i.e. trastorno por déficit de atención con hiperactividad, trastorno de conducta oposicionista y desafiante y trastorno disocial de la conducta); encontró que ante paradigmas de inducción de estrés en el laboratorio, los pacientes con trastornos de ansiedad y del afecto mostraban un patrón de reactividad del sistema nervioso autónomo distinto⁹¹.

Esta misma diferencia fue reproducida al comparar un grupo de pacientes escolares con trastornos de ansiedad y otro grupo con pacientes de trastorno por déficit de atención con hiperactividad⁹².

El presente estudio tiene por objetivo explorar las diferencias en el funcionamiento autonómico entre un grupo de pacientes con el trastorno de ansiedad por separación y un grupo de sujetos control sin el trastorno de ansiedad mencionado. Asimismo, se buscará determinar si las posibles diferencias en el funcionamiento del sistema nervioso autónomo entre estos dos grupos pueden estar explicadas por el estilo de organización del sistema de apego.

Pregunta de investigación

¿Existe alguna diferencia en la actividad autonómica entre los escolares con trastorno de ansiedad por separación y controles sanos? ¿De existir, estará esta diferencia mediada por el estilo de apego?

Justificación

El trastorno de ansiedad por separación es el trastorno de ansiedad más común en la infancia. Adicionalmente, confiere un mayor riesgo de psicopatología y adversidad en la edad adulta, esta asociación parece estar coligada las características psicobiológicas que comparte el trastorno de ansiedad por separación con el trastorno de pánico. El entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos asociados a este trastorno así como su relación con los estilos de apego asistirá en la elaboración no sólo de teorías etiopatogénicas sino también en la elaboración de medidas de intervención temprana y de prevención secundaria.

Objetivos

General

Determinar si existen diferencias en la actividad autonómica entre pacientes con TAS y controles sanos.

Específicos

Determinar si existen diferencias en la actividad autonómica basal entre pacientes con TAS y controles sanos.

Clasificar los tipos de apego que presentan los pacientes con TAS y los controles

Establecer si existen diferencias en los estilos de apego entre los pacientes con TAS y los controles.

Determinar si las diferencias en funcionamiento autonómico pueden estar explicadas por el estilo de apego.

Hipótesis

Los niños con TAS presentaran una reactividad autonómica que refleje un dominio de la actividad simpática, representando un marcador fisiológico indicativo de un rasgo. Esta reactividad autonómica característica estará modulada por el estilo de apego.

Material y métodos

Tipo de estudio

Según la clasificación de Rothman⁹³ el estudio realizado presentó un diseño observacional de tipo comparativo y transversal.

Sujetos

Se reclutaron pacientes de edad escolar (7 a los 12 años de edad) que acudieron al servicio de urgencias del hospital psiquiátrico infantil Dr. Juan N. Navarro, entre las fechas

del 15 de marzo del año 2010 al 1 de junio del año 2010. Los padres de los pacientes que entraban en el rango de edad llenaban un cuestionario de tamizaje, en caso de ser positivo se pedía la autorización verbal para ser contactados telefónicamente para participar en el estudio una vez se terminara el proceso de evaluación. En un lapso no mayor a 48 horas, se llamaba a los padres de los pacientes que autorizaban ser contactados y fueron citados en menos de una semana de la evaluación inicial y antes de que iniciaran un tratamiento farmacológico. En esa primera cita se explicó el propósito del estudio a tanto pacientes como a sus padres; aquellos escolares que asintieron participar en el estudio y cuyos padres firmaron un consentimiento informado iniciaron el proceso de evaluación.

Calculo del tamaño mínimo de la muestra: Tomando en cuenta un poder estadístico beta de 85% y un nivel de significancia alfa de 5% se calcula el total de la muestra en 60 (30 casos y 30 controles) para detectar diferencias de media desviación estándar del poder espectral de altas frecuencias. Se considera que la diferencia de media desviación estándar es biológicamente plausible, ya que se tomó este valor del único estudio de variabilidad de la frecuencia cardiaca analizado en el dominio de la frecuencia en población pediátrica⁹⁴. En este estudio se midió la variabilidad en el dominio de la frecuencia en 100 sujetos sanos, la diferencia promedio entre las distintas pruebas autonómicas utilizadas en el estudio fue de la mitad de la desviación estándar del poder espectral de las altas frecuencias en reposo (i.e. datos del estudio citado: HF promedio en reposo 217.6 ms² desviación estándar de 117.4 ms²; HF promedio de pie 156.8 ms²

diferencia de 60.8 ms²; HF promedio durante Valsalva 309.7 ms² diferencia promedio - 92.7).

Este tamaño de la muestra permitía detectar diferencias entre apegos seguros e inseguros, la muestra tendría que haber sido mucho mayor si hubiésemos buscado diferencias entre los distintos subtipos de estilos de apego inseguros en los escolares, pero dada la dificultad y los alcances de esta tesis se decidió por esta estrategia logísticamente conservadora.

Crterios de inclusión, exclusión y eliminación

Pacientes:

- Edad escolar entre 8 y 12 años de edad
- Contar con diagnóstico según DSM-IV TR de TAS
- Con capacidad intelectual que aparente la normalidad
- Aceptar participar en el estudio, tener consentimiento informado de los padres
- Sin un diagnóstico de trastorno de ansiedad distinto al trastorno de ansiedad por separación
- Sin presentar diagnóstico psicótico adicional
- Sin antecedente de diagnóstico médico que comprometa el funcionamiento del SNA
- Sin antecedente reciente (6meses) de duelo hacia alguno de los padres
- Sin uso de antiarritmicos, benzodiazepinas, beta bloqueadores, antidepresivos y colinérgicos en los últimos 2 meses.

Controles:

- Edad escolar entre 8 y 12 años de edad
- Sin diagnóstico según DSM-IV TR de TAS
- Aceptar participar en el estudio, tener consentimiento informado de los padres
- Con capacidad intelectual que aparente la normalidad
- Sin un diagnóstico de trastorno de ansiedad distinto al trastorno de ansiedad por separación
- Sin presentar diagnóstico psicótico adicional
- Sin antecedente de diagnóstico médico que comprometa el funcionamiento del SNA
- Sin antecedente reciente (6 meses) de duelo hacia alguno de los padres
- Sin uso de antiarrítmicos, benzodiazepinas, beta bloqueadores, antidepresivos y colinérgicos en los últimos 2 meses.

Variables de medición

Dependiente: Presencia o no del TAS representado como una variable categórica dicotómica

Independiente: Reactividad autonómica representado por las mediciones en el dominio del tiempo de la variabilidad de la frecuencia cardíaca, mediciones en el dominio de la frecuencia y mediciones no lineales de variabilidad de la frecuencia cardíaca. Todas estas mediciones fueron representadas como variables continuas.

Covariables: Estilo de apego, representada como una variable categórica de tipo nominal.

Otras variables de interés: edad, sexo, tipo de familia, tiempo de evolución del trastorno psiquiátrico, presencia de comorbilidades psiquiátricas.

Instrumentos

Se utilizaron los siguientes instrumentos: la entrevista k-SADS (por sus siglas en inglés Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia) para confirmar diagnóstico de TAS y el MINI-kid (por sus siglas en inglés Mini International Neuropsychiatric interview for children) para realizar tamizaje de otros trastornos psiquiátricos. Estos instrumentos han sido traducidos y validados al español^{95 & 96}. Para medir apego se utilizó la entrevista de apego del niño (CAI por sus siglas en inglés Child Attachment Interview)⁹⁷. Para medir el estilo de apego de la madre se utilizó la versión traducida al español del Cuestionario de Apego en el Adulto (ASQ por sus siglas en inglés Attachment Style Questionnaire)⁹⁸. Para medir el temperamento se utilizó el Cuestionario de Temperamento de la Infancia Media (TMCQ por sus siglas en inglés Temperament in Middle Childhood Questionnaire)⁹⁹.

k-SADS: La entrevista diagnóstica de k-SADS tiene un formato semi-estructurado en el que se entrevista por separado a al menos uno de los padres/tutores y al niño; la calificación de cada pregunta se hace por mejor estimado clínico. Ofrece clasificación diagnóstica para los principales trastornos psiquiátricos de la infancia y adolescencia. Este tipo de entrevista ofrece una adecuada sensibilidad y especificidad pero lleva consigo el inconveniente de ser muy larga y requiere por lo general de tres citas para completarse. Por esta razón solo se usará el módulo para tamizaje y suplemento para el diagnóstico de

trastorno de ansiedad por separación. Esta entrevista requiere de una capacitación especial para su administración, misma que se recibió y acreditó en el año 2007.

M.I.N.I.-kid: En el caso de la entrevista M.I.N.I.-kid es una entrevista altamente estructurada que ofrece la posibilidad de diagnosticar los principales diagnósticos afectivos, ansiosos, psicóticos y por consumo de sustancias. Ofrece una alta sensibilidad pero baja especificidad; sin embargo, dada su breve duración es una opción viable para evaluar la existencia de trastornos comórbidos al TAS. No requiere de una capacitación formal, sólo la familiarización con el instrumento.

CAI: En el caso del CAI se trata de una entrevista abierta la cual consta de 19 preguntas abiertas que exploran la vivencia intrapsíquica de la estructura y funcionamiento familiar. Se califica a través del análisis de la narrativa, contenido y profundidad de las descripciones que da el niño. El CAI no está diseñado para evocar y evaluar la memoria biográfica o episódica, más bien intenta capturar la vivencia del individuo sobre la calidad afectiva y procesal de sus principales relaciones interpersonales. Un aspecto central para el CAI es como el niño concibe a sus padres como emocionalmente disponibles y responsivos a manera de base segura. El CAI está elaborado de una manera tal que busca la activación y desactivación del sistema de apego a través de preguntas que exploran las memorias y fantasías que tiene el niño sobre sus experiencias durante momentos de crisis (enfermedad, miedo, separación, pérdida).

La entrevista se realiza con el entrevistador y el niño y se graba para el posterior análisis de las respuestas. Su duración promedio de la aplicación es de una hora y de la calificación

de aproximadamente tres horas. Requiere de capacitación especial para la administración y una capacitación adicional para la calificación. Ofrece la posibilidad de clasificar en apego seguro e inseguro y adicionalmente los subtipos de apego (evitativo, desorganizado, inhibido).

Para el instrumento k-SADS la confiabilidad inter-evaluador para diagnósticos de ansiedad es de $\kappa = 0.84$; para el MINI-kid la confiabilidad inter-evaluador para todos los diagnósticos en promedio $\kappa = 0.79$; para el CAI la confiabilidad inter-evaluador es de $\kappa = 0.86$.

ASQ: El ASQ es un cuestionario auto-aplicable que llenaron las madres de todos los sujetos. Se trata de un cuestionario de 40 preguntas de tipo Lickert del cual se extraen cinco subescalas y dos factores dimensionales. Las cinco subescalas del ASQ son: 1) confianza, 2) incomodidad con la cercanía, 3) relaciones interpersonales como objeto secundario, 4) necesidad de reconocimiento y 5) preocupación con las relaciones. Mientras que los dos factores dimensionales son: 1) apego inseguro de tipo evitativo y 2) apego inseguro de tipo ansioso. Las subescalas y factores dimensionales fueron utilizados como variables dicotómicas. También se elaboraron categorías de apego inseguro: para el apego materno inseguro de tipo evitativo y apego inseguro de tipo ansioso se utilizó el punto de corte de 2.5 desviaciones estándar de la media; apego inseguro punto de corte 2.5 desviaciones estándar en ya sea apego inseguro de tipo evitativo o apego inseguro de tipo ansioso.

TMCQ: El instrumento de temperamento utilizado consta de 156 preguntas de tipo Lickert de las cuales se derivan 17 factores y tres dimensiones de temperamento. El instrumento fue llenado por la madre de todos los escolares del estudio.

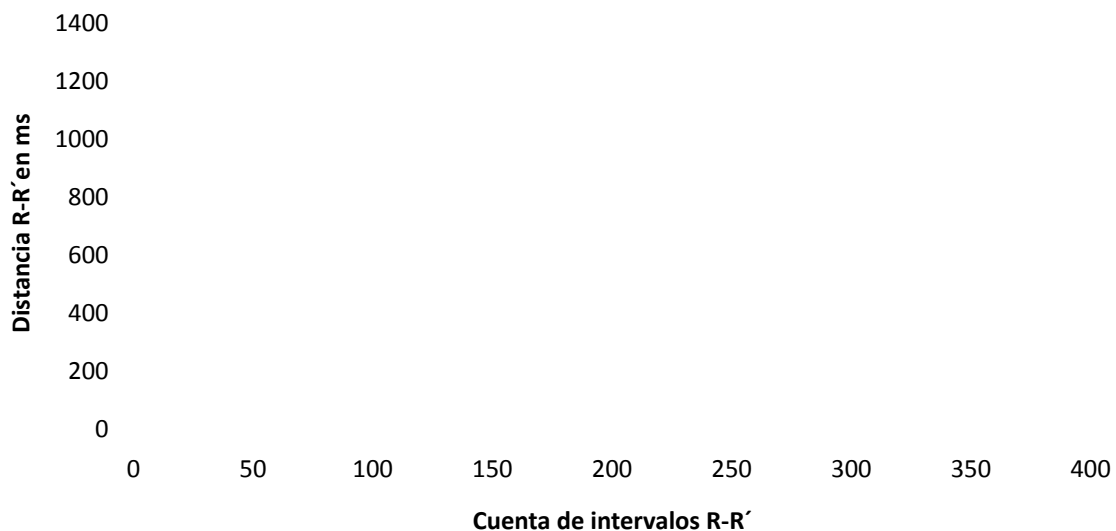
Medición de las variables fisiológicas

Para registrar las variables fisiológicas se tomará un registro electrocardiográfico (EKG) y se medirá el flujo sanguíneo de la piel. Se utilizará un equipo portátil de electrocardiograma diseñado *ex profeso* consta de tres electrodos de superficie para obtener la derivada II del triangulo de Einthoven, un convertidor de analógico a digital que se ajusta a una tarjeta PCI de 12-bits con un tasa de muestreo de 500Hz que se conecta a una computadora portátil mediante una entrada de USB (Universal Serial Bus). Se utiliza un programa de computación diseñado para específicamente para este equipo (SievartWin2.0); este programa utiliza la plataforma de programación 7-win que ofrece la posibilidad de utilizar la interface en una computadora portátil.

Una vez digitalizada la señal se hace un análisis manual de los complejos QRS del EKG. Se eliminan manualmente los artefactos por movimiento y posibles extrasístoles. Se utiliza un filtro a pasa bajas (50mHz) para suavizar la señal; posteriormente se usa un algoritmo matemático que programamos para Mat-Lab versión 7.0 para detectar los picos R-R', este algoritmo calcula la segunda derivada de la señal y se busca los puntos de máximo cambio que corresponden usualmente a los picos R. Nuevamente se vuelve a inspeccionar visualmente el cálculo de las distancias en milisegundos de los picos R en busca de falsas señales por interferencia y ruido blanco y en caso de fallas se corrigen manualmente los

errores. De esta forma se tiene una serie de tiempo del cual puede extraerse un tacograma de las frecuencias (figura 1).

Figura 1. Tacograma de la frecuencia cardiaca en 5 minutos estando en reposo



Dominio del tiempo

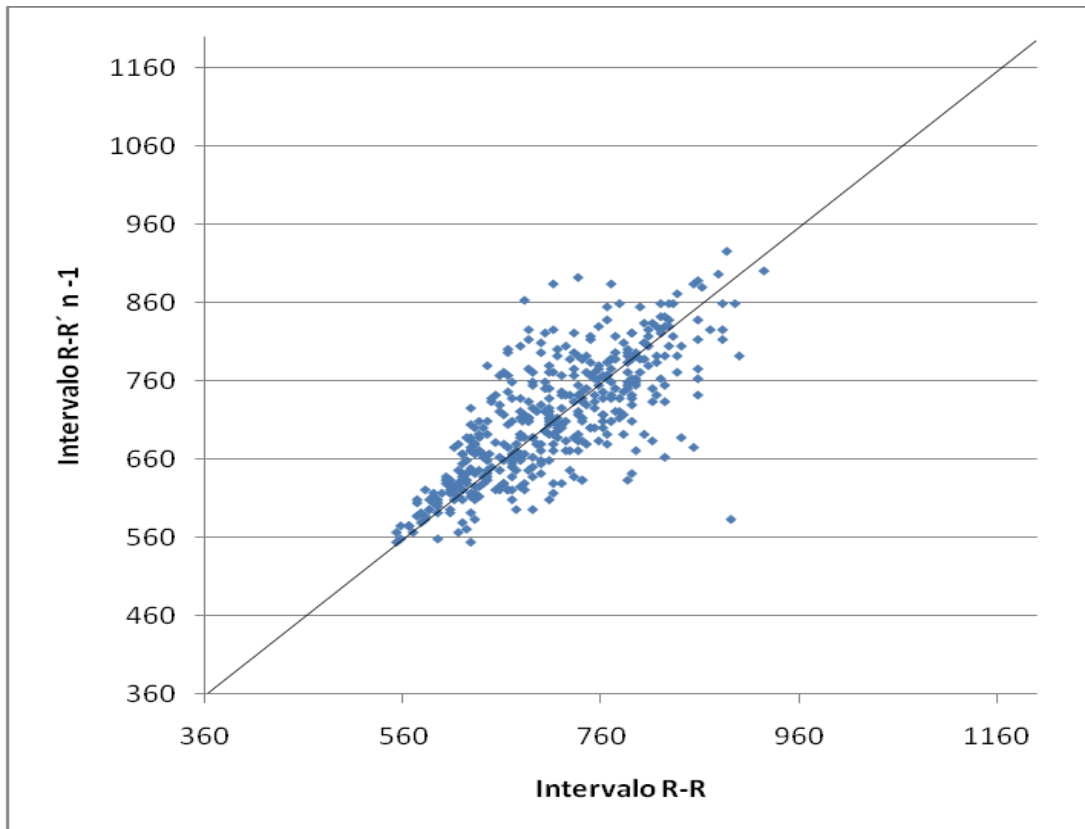
Se calcularon el promedio de los intervalos R-R', desviación estándar del promedio de intervalos R-R', coeficiente de variación (desviación estándar/promedio), valor R-R' mínimo, valor R-R' máximo, rango de intervalos R-R', razón valor R-R' mínimo/valor R-R' máximo y NN50 mediante fórmulas convencionales¹⁰⁰.

Dominio de la frecuencia

En esta serie de tiempo, se emplea un nuevo algoritmo que programamos para Mat-Lab para re-muestrear la señal según las especificaciones de Berger¹⁰¹ (muestreo a 4Hz), de esta forma se obtiene un número de puntos que es una potencia de 3. Con este número de puntos se utiliza la fórmula convencional para la transformación rápida de Fourier para el análisis espectral¹⁰² de la frecuencia cardiaca (**figura 2**). El resultado se grafica con un

t v t ÓLÓ 1333 NR 22 UO 22 RVT du R S Ó T d 2 u. 2 TRt d T 2 ST 2 R 2 Nu R 2 d T 2 N 2 Nu R 2 du 2 T P T 2 2 Ó 2 D S I N T 2
 N 2 S I Ó 2 A 2 R 2 O 2 B 2 u 2 T P T 2 2 T. Ó 2 D S I N T 2 N 2 S I Ó 2 d 2 l 2 t 2 a 2 I N Ó 2 J 3 2 2 2

22 NR 2 U 2 2 R 2 a 2 S 2 T 2 2 Ó 2 L 2 N 2 V 2 T 2 S 2 T 2 2 L 2 a 2 T 2 v 2 o 2 2 R 2 Ó 2 d 2 u 2 N 2 T 2 d 2 l 2 o 2 d 2



2

2 S I N Ó. 2 Í 2 T. a 2 T 2 T 2 N 2 Nu 2 F 2 2 R 2 Í 2 T S I S 2 S T 2. a 2 Ó 2 T 2 v 2 o 2 l 2 2 2 2 2 Í 2 T S I 2 a 2 T 2 O 2 v 2 i 2 u 2 R 2 J 2 2 2

$$ApEn(m,r,N) = \frac{1}{N-m+1} \sum_{i=1}^{N-m+1} \log_{10} C_i^m(r) - \frac{1}{N-m} \sum_{i=1}^{N-m} \log_{10} C_i^{m+1}(r)$$

22

2 Ó. S T 2 2 2 r 2 n 2 o 2 2 2 2. S 2 V 2 T 2 v 2 T 2 d 2. a 2. 2 2 N 2 Ó 2 W 2 T 2 N 2 F. 2 L 2 a 2 T 2 A 2 v 2 R 2 2 2 R 2 Ó 2 a 2 R 2 S 2 T 2 S 2 a 2 O 2 d 2. 2 Ó 2 d 2 L 2 a 2 T 2 v 2 o 2 R 2 Ó 2 d 2 2 2 2

2 I S T 2 2 2 2 d 2 T 2 T 2 S T 2 2 a 2 T 2 t 2 Ó 2 a 2 N 2 Ó 2 t 2 2 v 2 N 2 F. 2 S T 2 2 R 2 Ó. A 2 l 2 a 2 S 2 S T 2 2 Ó 2 T 2 N 2 Ó 2 T 2 d 2 e 2 S 2 Í 2 T. 2 d 2 L 2 T 2 d 2 e 2 a 2 v 2 N 2 a 2 V 2 T 2 d 2 2 2 2. 2

2

principio la entropía aproximada representa una cuantificación de la regularidad de una señal: que tanto de una estructura regular se puede observar en la señal. Por definición la entropía aproximada es la probabilidad logarítmica de que los patrones de datos que se encuentran en proximidad para m observaciones permanecen en proximidad en la siguiente comparación con un patrón más largo. De manera que un patrón regular produce valores de entropía aproximada grandes, mientras que datos aleatorios producen valores pequeños. En cuanto a la función autonómica, el ejercicio con bloqueo farmacológico completo de la función parasimpática (actividad simpática exagerada) produce una disminución gradual de los valores de entropía aproximada¹⁰⁷.

Procedimiento

Se realizaron las entrevistas diagnósticas y la entrevista de apego en una cita, en la siguiente se realizó la medición electrofisiológica. El tiempo entre la cita inicial y la cita de medición electrofisiológica no excedió una semana.

Se realizaron las mediciones electrofisiológicas en las siguientes condiciones: clinostatismo, ortostatismo y respiración controlada. Durante las mediciones electrofisiológicas los escolares estaban acompañados por uno de los padres.

Clinostatismo: se midió la variabilidad de la frecuencia cardiaca con el individuo recostado en decúbito ventral en una posición cómoda, en una situación tranquila, con iluminación artificial adecuada y en un cuarto silencioso. Después de conectar el equipo no se registraron los primeros 3 minutos para evitar efecto de bata blanca. Posteriormente se tomó una medición continua de cinco minutos.

Ortostatismo: Posterior a los 5 minutos de clinostatismo se pedía al sujeto que se pusiera de pie con los pies a la altura de los hombros y las manos colgando a los costados. Se tomó un registro de 5 minutos; se registró un minuto después de estar de pie para poder trabajar con una serie de tiempo estacionaria.

Análisis Estadístico

Se obtuvieron medidas de tendencia central y dispersión para la descripción general de los datos clínicos y sociodemográficos de los sujetos de estudios. Con el fin de comparar a los casos y controles se aplicaron pruebas paramétricas de t-Student (para variables continuas) y χ^2 (para variables categóricas), o bien, según la normalidad de los datos, no paramétricas de Mann-Whitney U (para variables continuas) o prueba exacta de Fisher (para variables categóricas). Además se calcularon razones de momios y sus respectivos intervalos de confianza del 95% utilizando modelos de regresión logística para evaluar la relación entre trastorno de ansiedad por separación y estilos de apego.

Análisis en el dominio del tiempo

Se obtuvieron promedios, desviaciones estándar, frecuencias mínimas y máximas, índice máximo/mínimo y coeficientes de variación (D.E./promedio) en pacientes y controles para las dos condiciones (clinostatismo, ortostatismo). Se explorará si existen diferencias significativas entre pacientes y controles utilizando pruebas paramétricas para variables continuas de muestras independientes. Posteriormente se exploraron diferencias en un análisis covariado de la varianza (ANCOVA), utilizando edad, peso y talla como covariables.

Análisis en el dominio de la frecuencia

Se obtuvieron las series de tiempo de los intervalos R-R y se desplegaron en un tacograma gráfico para detectar artefactos o extrasístoles. Posteriormente se obtuvieron los espectros de frecuencia para cada condición en pacientes y controles. Se calcularon las áreas bajo la curva de las bandas de baja frecuencia (LF = 0.04 – 0.15 Hz) y de alta frecuencia (HF = 0.15 – 0.4 Hz) en unidades normalizadas. De estas medidas se calculó el balance simpato-vagal (LF/HF) y los poderes relativos (utilizando el poder total del espectro como referencias). Se explorará si existen diferencias significativas entre pacientes y controles utilizando pruebas paramétricas para variables continuas de muestras independientes. Posteriormente se exploraron diferencias en un análisis covariado de la varianza (ANCOVA), utilizando edad, peso y talla como covariables, ajustando para sexo y estatus socioeconómico. Adicionalmente se midió la magnitud de cambio del pico HF y del balance LF/HF entre las condiciones de clinostatismo y ortostatismo utilizando una ANOVA de medidas repetidas.

Análisis de las mediciones no lineales

Para las mediciones no lineales se trazó el plot de Poincaré en el que se traza sobre el eje de las coordenadas el intervalo R-R' actual y en el eje de las abscisas el intervalo R-R' previo. El resultado es una elipse de la cual se calcula su eje mayor (índice cardiovagal) y su eje menor (índice cardiosimpático)¹⁰⁸. Adicionalmente se calculó la medida de entropía relativa.

Implicaciones éticas

Se considera un estudio con riesgo mínimo por el uso de un registro electrocardiográfico y las entrevistas. Se buscará proteger la confidencialidad de los datos, la autonomía, la no maleficencia y libertad de participación. Se obtuvo una carta de consentimiento por parte de los padres de los participantes así como una carta de asentimiento por parte de los escolares.

El diseño del estudio fue aprobado por el comité científico y el comité de ética del Instituto Nacional de Psiquiatría Dr. Ramón de la Fuente Muñiz. Asimismo, fue aprobado por el comité científico y de ética del hospital psiquiátrico infantil Dr. Juan N. Navarro.

Resultados

Características demográficas

La **tabla 1** muestra las características demográficas de la muestra. La edad promedio del grupo en estudio fue de poco menos de 10 años de edad con un rango de los 7 a los 12 años. Con respecto a la edad, se observó que el grupo control fue en promedio casi un año mayor; esta diferencia mostró una tendencia estadística. La mayor parte de la muestra reclutada fueron varones, siendo el porcentaje ligeramente mayor en el grupo control, pero esta diferencia no fue significativa a nivel estadístico. No se observó diferencia en la edad de las madres entre el grupo de pacientes con trastorno de ansiedad por separación y el grupo control (diferencia promedio = 1.85; $p = 0.15$). No se apreciaron diferencias en la escolaridad entre el grupo de pacientes con trastorno de ansiedad por separación y los

controles sanos. De igual manera, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el nivel socioeconómico, aunque el porcentaje de aquellos en nivel socioeconómico bajo si fue mayor en el grupo de pacientes.

El grupo de pacientes con trastorno de ansiedad por separación presentó la siguiente comorbilidad: 40% presentaron trastorno depresivo mayor (n=12), 20% trastorno depresivo no especificado (n=6), 30% trastorno por déficit de atención en cualquiera de los subtipos (n=10) y 63% cumplieron criterios para trastorno oposicionista y desafiante (n=19). Mientras que en el grupo de controles se encontraron 23% de trastorno depresivo no especificado (n=7), 26% de trastorno por déficit de atención con hiperactividad (n=8), 16% de trastorno oposicionista y desafiante (n=5) y 3% de enuresis secundaria (n=1). A los casos detectados en el grupo control se les ofreció ser canalizados al servicio de consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría para su seguimiento y atención especializada.

Tabla 1. Características demográficas de la muestra de estudio

	Total	Trastorno de ansiedad por separación		Valor de p
		Presente	Ausente	
Edad	9.64 (1.5) ^a	9.24 (1.7) ^a	10.14 (1.4) ^a	0.06 ^b
Sexo femenino	40%	47%	30%	0.20 ^c
Escolaridad				
Tercero de primaria	16.7%	23%	10%	
Cuarto de primaria	31%	36%	23.8%	0.18 ^c
Quinto de primaria	38.1%	33%	42.9%	
Sexto de primaria	14.3%	8%	23.8%	
Nivel socioeconómico				
Bajo	33%	47%	19%	0.14 ^c
Medio	48%	38%	57%	
Alto	19%	15%	24%	

^a Desviación estándar ^b Prueba t de student para muestras independientes ^c Prueba Chi cuadrada

Estilos de apego y trastorno de ansiedad por separación

En el grupo estudiado se encontró un 61.6% (n=37) de estilos de apego seguros. Por cuestiones de poder estadístico no se hizo una distinción entre los diferentes estilos de apego inseguro, sino que fueron tan solo estudiados como una variable dicotómica (estilo de apego inseguro vs estilo de apego seguro). La relación entre el estilo de apego y el trastorno de ansiedad por separación se presentan en la **tabla 2**. El estilo de apego inseguro en el escolar fue mayor en el grupo de pacientes con trastorno de ansiedad por separación. La razón de momios obtenida para el estilo de apego inseguro indica un riesgo cinco veces mayor de pertenecer al grupo de pacientes con trastorno de ansiedad por separación. Esta razón de momios disminuyó en el modelo de regresión logística cuando se ajustó para edad, sexo y situación socioeconómica (RM = 4.25 IC95% 1.01 – 18.10), pero mantuvo un nivel estadísticamente significativo; esto último apunta a que aproximadamente 20% del efecto observado en la RM cruda estaba contenida dentro de alguna de estas variables de ajuste.

Con lo que respecta al estilo de apego de la madre, la calificación de apego inseguro de tipo evitativo fue mayor en el grupo de pacientes con trastorno de ansiedad por separación (grupo con TAS 52.95, grupo control 45.85; t de student = 2.35; grados de libertad 58; valor p = 0.022). El modelo de regresión logística mostró que los momios de pertenecer al grupo de pacientes con trastorno de ansiedad por separación aumentaba 1.1 veces por cada incremento en el puntaje de la escala de apego evitativo de la madre en el ASQ. El valor de la RM se mantuvo en el modelo multivariado ajustando para edad,

sexo y situación socioeconómica, sin embargo el valor cayó justo por debajo del nivel estadísticamente significativo, indicando probablemente una pérdida en el poder estadístico. Por su parte la calificación de apego inseguro de tipo ansioso de la madre fue mayor en el grupo de pacientes con trastorno de ansiedad por separación y esta diferencia mostró una tendencia estadística (grupo con TAS 39.30, grupo control 31.95; t de student = 1.91; grados de libertad 58; valor p = 0.061). De las subescalas del cuestionario ASQ, solo “relaciones interpersonales como un objeto secundario” estuvo asociado al trastorno de ansiedad por separación en un nivel estadísticamente significativo.

[Tabla 2. Relación entre estilo de apego y el trastorno de ansiedad por separación.](#)

	Razón de momios cruda (IC 95%)	Razón de momios ajustada ^a (IC 95%)
Apego Inseguro del escolar ^b	5.3 (1.32 – 21.5) ^d	4.25 (1.01 – 18.1) ^e
Apego evitativo de la madre ^c	1.10 (1.01 – 1.19) ^e	1.10 (0.99 – 1.19)
Apego ansioso de la madre ^c	1.05 (0.99 – 1.12)	--
Subescalas ASQ		
• Confianza ^c	0.9 (0.79 – 1.01)	--
• Incomodidad con la cercanía ^c	1.09 (0.99 – 1.19)	--
• Relaciones interpersonales como objeto secundario ^c	1.16 (1.02 – 1.32) ^d	1.18 (1.01 – 1.37) ^e
• Necesidad de reconocimiento ^c	1.11 (0.99 – 1.21)	--
• Preocupación con las relaciones ^c	1.03 (0.96 – 1.11)	--

^a Valor ajustado para edad, sexo y situación socio-económica

^b Variable independiente dicotómica

^c Variable independiente continua

^d Valor de p menor a 0.01

^e Valor de p menor a 0.005

Por su parte, el estilo de apego inseguro en el escolar estuvo fuertemente asociado a la puntuación de apego inseguro de tipo evitativo en la madre. El puntaje promedio del

apego inseguro de tipo evitativo de la madre fue 8.32 puntos mayor ($t = 2.70$; grados de libertad 58; $p=0.009$). En el modelo multivariado de regresión logística se encontró que el riesgo de un escolar de tener un estilo de apego seguro es 1.12 veces mayor por cada aumento en el puntaje de apego evitativo de la madre en el ASQ (IC95% 1.02 – 1.22), este efecto fue independiente de edad de la madre, edad del escolar, sexo y estado socioeconómico. Dada esta fuerte asociación no se incluyó en un mismo modelo de regresión logística la variable apego inseguro en el escolar y apego evitativo materno, ya que esto violaría la suposición de independencia de las covariables del modelo.

Con lo que respecta al apego inseguro de tipo ansioso en la madre no se observó una asociación con el estilo de apego inseguro en el escolar (diferencia promedio = 6.57; $t = 1.46$ grados de libertad 58; $p=0.15$).

A su vez, las subescalas de confianza e incomodidad con la cercanía se asociaron al estilo de apego inseguro en el escolar (diferencia promedio = -4.59; $t = 2.48$; grados de libertad 58; $p=0.016$ y diferencia promedio = 5.31; $t = 2.39$; grados de libertad 58; $p = 0.02$; respectivamente). Por otra parte, no hubo diferencia entre el grupo de niños con apego seguro e inseguro con lo que concierne a las sub escalas de relaciones interpersonales como objeto secundario (diferencia promedio = 3.7; $t = 1.78$; grados de libertad 58; $p = 0.07$); necesidad de reconocimiento (diferencia promedio = 3.29; $t = 1.38$; grados de libertad 58; $p = 0.172$) y preocupación con las relaciones (diferencia promedio = 2.49; $t = 0.90$; grados de libertad 58; $p = 0.37$).

Temperamento y trastorno de ansiedad por separación

La **tabla 3** resume las diferencias de puntajes entre temperamento y trastorno de ansiedad de separación.

Tabla 3. Temperamento y trastorno de ansiedad por separación

	Total	Trastorno de ansiedad por separación		Valor de p
		Presente	Ausente	
Factores				
• Control de actividad	3.06 (0.51)	2.77	3.36	<0.001
• Nivel de actividad	3.61(0.67)	3.62	3.60	0.925
• Sociabilidad	3.80 (0.48)	3.64	3.97	0.027
• Enojo/frustración	3.24 (0.82)	3.49	2.97	0.047
• Dominancia	3.22 (0.72)	3.11	3.33	0.06
• Foco atencional	3.01 (1.08)	3.47	2.53	0.006
• Discomfort	2.75 (0.68)	3.06	2.42	0.002
• Fantasía/apertura	3.58 (0.50)	3.42	3.75	0.036
• Temor	3.09 (0.74)	3.51	2.65	<0.001
• Placer en emociones intensas	3.07 (0.73)	2.98	3.17	0.403
• Impulsividad	2.81 (2.81)	3.07	2.54	0.015
• Control inhibitorio	3.03 (0.70)	3.01	3.05	0.812
• Placer en experiencias de baja intensidad emocional	3.25 (0.52)	3.26	3.25	0.947
• Sensibilidad perceptual	3.58 (0.54)	3.60	3.56	0.839
• Tristeza	2.82 (0.69)	3.14	2.49	0.002
• Timidez	3.18 (0.82)	3.32	3.03	0.284
• Capacidad de calmarse por sí mismo	3.24 (0.79)	2.79	3.71	<0.001
Dominios/temperamentos				
• Dinamismo/extroversión	6.31 (2.19)	6.35	6.28	0.926
• Habilidad para inhibir una respuesta dominante	15.93 (1.68)	16.10	15.75	0.522
• Afectividad negativa	8.67 (3.18)	10.42	6.83	<0.001

t de student de muestras independientes

Los pacientes con trastorno de ansiedad por separación presentaron puntajes significativamente menores en los factores de control de actividad, fantasía/apertura, sociabilización y capacidad de

calmarse por sí mismo. Por otra parte, presentaron puntuaciones mayores en los factores de enojo/frustración, foco atencional, temor, impulsividad y tristeza. En cuanto a los dominios temperamentales los pacientes con trastorno de ansiedad por separación presentaron puntajes significativamente mayores solo en afectividad negativa.

Variabilidad de la frecuencia cardiaca

La tabla 4 resume los valores promedio de las mediciones del funcionamiento autonómico en la regulación de la frecuencia cardiaca en condición de reposo (clinostatismo) y de pie (ortostatismo). En el dominio del tiempo se observó que hubo un aumento en la frecuencia cardiaca promedio de aproximadamente 18 latidos por minuto y que tanto el rango, desviación estándar e índice de covarianza disminuyeron al ponerse de pie.

Por su parte en el dominio de la frecuencia se observó un incremento en el poder relativo de la banda de bajas frecuencias (0.04 – 0.15 Hz) y una disminución del poder relativo de la banda de altas frecuencias (0.15 – 0.4 Hz), lo que se tradujo en un aumento en el balance simpático vagal de 0.66 en clinostatismo a 1.11 en ortostatismo. En las medidas no lineares de la variabilidad de la frecuencia cardiaca se observó que tanto el eje menor como el mayor de la elipse de Poincare disminuyeron, aunque proporcionalmente la disminución fue mayor para el eje menor (61%) que para el eje mayor (21%). En conjunto, la razón de ambos ejes de la elipse de Poincare disminuyó en un 50%.

Tabla 4. Variabilidad de la frecuencia cardiaca en clinostatismo y ortostatismo

	Clinostatismo	Ortostatismo	Valor de p ^a
Dominio del tiempo			
• Promedio de intervalos R-R'	791.98 ms	638.55 ms	< 0.0001
• Desviación estándar de R-R'	75.44 ms	51.45 ms	0.001
• Rango de intervalos R-R'	386.67 ms	296.58 ms	0.001
• NN50			
• Índice de covarianza	9.35%	7.91%	0.009
• Razón min/máx.	1.62	1.57	0.09
Dominio de la frecuencia			
• Poder espectral en banda de baja frecuencia ^b	10.13 u.n.	8.89 u.n.	0.035
• Poder espectral en banda de alta frecuencia ^c	16.73 u.n.	8.89 u.n.	< 0.0001
• Poder relativo de bajas frecuencias ^b	0.39	0.51	< 0.0001
• Poder relativo de altas frecuencias ^c	0.61	0.49	< 0.0001
• Balance simpatovagal	0.66	1.11	< 0.0001
Mediciones no lineares			
• SD 1 de Poincare	60.46	23.48	< 0.0001
• SD 2 de Poincare	86.46	68.61	< 0.0001
• Razón SD1/SD2	0.67	0.33	< 0.0001
• Entropía relativa	0.75	0.94	0.10

u.n. = Unidades normalizadas del valor del poder pico en (ms^2Hz) de todo el espectro de frecuencias

^a Valor de prueba t de student de muestras pareadas

^b Banda de baja frecuencia 0.04 – 0.15Hz

^c Banda de alta frecuencia 0.15 – 0.4Hz

Estilo de apego y variabilidad de la frecuencia cardiaca

Dominio del tiempo

En el dominio del tiempo se observó que los escolares catalogados con un estilo de apego inseguro presentaron un intervalo R-R' promedio menor que traducía en una diferencia de tan sólo 3 latidos por minuto, sin embargo esta diferencia no fue estadísticamente significativa (766.24 ms versus 803.50 ms $t = 1.38$; grados de libertad 59; $p = 0.17$). A su vez, la desviación estándar de los intervalos R-R' y el índice de covarianza fueron menores en el grupo de apego inseguro; estas diferencias mostraron una tendencia estadística (diferencia en desviación estándar = -15.52; $t = 1.85$; grados de libertad 59; $p = 0.07$;

diferencia en índice de covarianza = -1.7%; $t = 1.90$; grados de libertad 59; $p = 0.06$). El rango de intervalos R-R' y la razón R-R' mínimo / R-R' máximo fueron también menores en el grupo de apego inseguro; ambas diferencias fueron estadísticamente significativas (diferencia promedio en rango R-R' = -77.63ms; $t = 2.26$; $p = 0.013$; diferencia en razón R-R' mínimo /R-R' máximo = -0.11; $t = 2.37$; $p = 0.023$). En conjunto, estos hallazgos apuntan a una menor variabilidad en reposo de la frecuencia cardiaca en los escolares con un estilo de apego inseguro.

Dominio de la frecuencia

Por su parte, en el dominio de la frecuencia, los individuos con estilo de apego inseguro mostraron en clinostatismo un balance simpato-vagal mayor (0.78 versus 0.60; valor t de la diferencia = 2.38; $p = 0.038$), con un mayor poder relativo de la banda de bajas frecuencias (42.48% versus 36.75%; valor t de la diferencia = 2.15; $p = 0.036$) y un menor poder relativo de la banda de altas frecuencias (57.51% versus 63.24%; valor t de la diferencia = 2.17; $p = 0.036$). En cuanto al poder normalizado del espectro de frecuencias, en el grupo de apego inseguro las cifras fueron mayores para las bajas frecuencias y menores en las altas frecuencias; empero estas diferencias no alcanzaron el nivel estadísticamente significativo. Los resultados en la condición de clinostatismo en el dominio de la frecuencia denotan que, en el grupo de sujetos con apego inseguro, existe un mayor dominio de la influencia simpática y una menor influencia vagal sobre la variabilidad de la frecuencia cardiaca.

Mediciones no lineares

En lo que se refiere a las mediciones no lineares de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, solo en el eje menor de la elipse de Poincare se observó una diferencia con tendencia estadística, siendo menor el valor en los sujetos con estilo de apego inseguro (46.17 versus 62.93 $t = 1.88$; $p = 0.06$). El eje menor de la elipse de Poincare corresponde al índice cardiaco del nervio simpático. No se observaron diferencias en la medida de entropía aproximada.

En lo que respecta a la condición de ortostatismo, no se observaron diferencias significativas a nivel estadístico entre el grupo de apego inseguro y el grupo de apego seguro en las medidas en el dominio del tiempo, de la frecuencia y en las medidas no lineares de la variabilidad de la frecuencia cardiaca.

Trastorno de ansiedad por separación y variabilidad de la frecuencia cardiaca

Dominio del tiempo

En la condición de reposo, los pacientes con TAS presentaron un intervalo R-R promedio mayor que los controles sanos (dif=10.3ms), menor desviación estándar de intervalos R-R' (dif=-8.1); menor índice de covarianza (dif=1.24%), menor razón mínimo/máximo de R-R' (dif=0.06) y menor rango de intervalos R-R' (dif= -39.4ms). Sin embargo, ninguna de estas diferencias alcanzó un nivel estadísticamente significativo.

Por su parte, en cuanto a la condición de ortostatismo las medidas en el dominio del tiempo fueron prácticamente idénticas entre el grupo con trastorno de ansiedad por separación y el grupo de controles.

Dominio de la frecuencia

En el dominio de la frecuencia los pacientes con TAS presentaron un mayor poder en las bandas de baja frecuencia (diferencia de poder en LF=0.33 unidades normalizadas), menor poder en las altas frecuencias (diferencia de poder en HF=-1.81 unidades normalizadas) y un mayor dominio de la actividad simpática en el valor del balance LF/HF (diferencia LF/HF = 0.10). Aunque ninguna de las diferencias alcanzó un nivel estadísticamente significativo, se observó una tendencia en el balance simpato-vagal ($p=0.06$) y en el poder espectral en la banda de altas frecuencias ($p=0.08$).

En la condición de ortostatismo, las medidas en el dominio de la frecuencia no mostraron diferencias entre el grupo con trastorno de ansiedad por separación y el grupo de controles sanos.

Mediciones no lineales

Los valores no lineales de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, tanto en reposo como en ortostatismo, fueron similares entre grupos y no se detectaron diferencias estadísticamente significativas. Asimismo, no se observaron diferencias en la medida de entropía aproximada.

Estilo de apego materno y variabilidad de la frecuencia cardiaca

Se calcularon coeficientes de correlación de Pearson para estudiar la asociación entre los puntajes de los factores y dimensiones del ASQ y las medidas fisiológicas en el dominio del tiempo y en el dominio de la frecuencia tanto en reposo como en ortostatismo. Por otra parte, se evaluó la asociación entre estilo de apego inseguro de tipo evitativo y estilo de apego inseguro de tipo ansioso como categorías dicotómicas y las medidas fisiológicas en

el dominio del tiempo y en el dominio de la frecuencia tanto en reposo como en ortostatismo. No se detectó ninguna asociación entre el estilo de apego materno y las medidas fisiológicas en el dominio del tiempo y de la frecuencia.

Temperamento y variabilidad de la frecuencia cardiaca

Se calcularon coeficientes de correlación de Pearson para estudiar la asociación entre los puntajes de los factores y dimensiones temperamentales del TMCQ y las medidas fisiológicas en el dominio del tiempo y en el dominio de la frecuencia tanto en reposo como en ortostatismo. No se detectó ninguna asociación entre los factores y dimensiones del TMCQ y las medidas fisiológicas en el dominio del tiempo y de la frecuencia.

Estilo de apego, funcionamiento autonómico y trastorno de ansiedad por separación

Para explorar la asociación conjunta de estilo de apego y funcionamiento autonómico con el trastorno de ansiedad por separación se utilizó un modelo de regresión logística. En este modelo se consideró como variable dependiente dicotómica al trastorno de ansiedad por separación y se introdujeron las siguientes variables independientes: estilo de apego como variable dicotómica, balance simpato-vagal como variable continua y la interacción de ambas variables (apego x balance simpato-vagal). Este modelo obtuvo una R cuadrada de Nagelkerke de 0.337 y un valor -2 Log de la verosimilitud de 42.684. Los valores de apego y balance simpato-vagal de manera independiente cayeron por afuera del nivel de significancia estadística, mientras que el producto de la interacción entre estilo de apego y funcionamiento autonómico fue estadísticamente significativo (beta = 3.186; error estándar de la beta = 1.192; grados de libertad = 1; valor p = 0.008). Esto último indica que

la asociación entre estilo de apego inseguro y trastorno de ansiedad por separación se encuentra, en su mayor parte, determinada por el funcionamiento autonómico medido en este estudio a través de la variabilidad de la frecuencia cardíaca.

Discusión

En el presente estudio se exploró la asociación entre trastorno de ansiedad por separación, estilos de apego y funcionamiento autonómico utilizando la variabilidad de la frecuencia cardíaca como marcador del funcionamiento autonómico. En este estudio se encontró una fuerte asociación entre estilo de apego inseguro y el trastorno de ansiedad por separación, indicando que es más frecuente hallar estilos de apego inseguros en niños con trastorno de ansiedad por separación. Por otra parte, no encontramos una asociación sólida entre las mediciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y el trastorno de ansiedad por separación; sin embargo, si se encontró que existía una asociación entre el estilo de apego inseguro y ciertas mediciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca. En estado de reposo los escolares con estilo de apego inseguro presentaron una menor variabilidad de la frecuencia cardíaca demostrada por menores valores en el rango de frecuencia mínima y frecuencia máxima y de la razón de estos valores. Adicionalmente, los sujetos con estilo de apego inseguro estando en reposo presentaban mayores valores del balance simpato-vagal con menores poderes relativos de las altas frecuencias y mayores poderes relativos de las bajas frecuencias. Estos hallazgos indican que en los sujetos con apego inseguro existe un mayor dominio del simpático sobre la variabilidad de la frecuencia cardíaca. En conjunto, se observa que al menos en reposo existe una asociación

entre el funcionamiento autonómico y el estilo de apego pero no con el trastorno de ansiedad por separación. Sorpresivamente, no encontramos diferencias entre ninguno de los grupos y las medidas de variabilidad de la frecuencia cardiaca en ortostatismo.

Por otra parte, tanto el temperamento como el estilo de apego materno estuvieron asociados tanto al estilo de apego de los escolares como al trastorno de ansiedad por separación; sin embargo, ninguna de estos factores y dimensiones se encontraron asociados a las mediciones tanto en el dominio del tiempo como en el análisis espectral de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Por lo que se descartó que la asociación entre la función autonómica y el estilo de apego fuera explicada por el temperamento del escolar o el estilo de apego de la madre.

Trastorno de ansiedad por separación y estilos de apego

El presente estudio mostró una fuerte asociación entre el estilo de apego inseguro y el trastorno de ansiedad por separación. Nuestros hallazgos se comparan con otros estudios que específicamente exploraron esta asociación. En un estudio realizado por Dallaire DH et al en 99 diadas madre-hijo(a) encontraron que los estilos de apego de tipo inseguro predecían la presencia de síntomas de ansiedad de separación a los 6 años de edad; específicamente, el estilo de apego inseguro de tipo ambivalente fue reportado como el subtipo más relacionado a síntomas de ansiedad por separación¹⁰⁹. Sin embargo, la asociación entre estilo de apego en el escolar y trastorno de ansiedad por separación no parece ser específica ya que existen múltiples reportes que encuentran una relación entre estilos de apego de tipo inseguro y otras manifestaciones de ansiedad en pacientes pre-escolares¹¹⁰, escolares¹¹¹, prepúberes¹¹², adolescentes¹¹³ y adultos¹¹⁴. Asimismo, los

estilos de apego de tipo inseguro han sido asociados a otras formas de psicopatología tanto internalizada¹¹⁵ como externalizada¹¹⁶. Por esta razón, se puede suponer al estilo de apego inseguro como un marcador de riesgo para desarrollar múltiples formas de psicopatología a lo largo de la vida. Pensamos que, a través de la interacción del estilo de apego inseguro con otros factores de riesgo, sean biológicos o ambientales, se determina cómo se manifiesta este aumento de riesgo en psicopatología; es decir, que fenotipo de psicopatología se presenta.

Trastorno de ansiedad por separación, variabilidad de la frecuencia cardiaca y estilo de apego

Encontramos una relación entre el funcionamiento autonómico, medido a través de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y el estilo de apego inseguro. Tanto en el dominio del tiempo como en el dominio de la frecuencia se observó que los escolares con apego inseguro, comparados con los escolares de apego seguro, manifestaban un patrón de variabilidad de la frecuencia cardiaca que sugiere una mayor actividad simpática y menor actividad vagal. Como fue mencionado ya en el marco de referencia, otros estudios han replicado el hallazgo entre estilo de apego y funcionamiento autonómico^{117 118}. La mayor parte de los estudios que se encuentran en la literatura relacionando el estilo de apego con el funcionamiento del sistema nervioso autónomo han sido realizados en infantes o preescolares; que sepamos este es el primer estudio en México en explorar diferencias entre estilos de apego y funcionamiento autonómico en una población de escolares.

Al haber medido el temperamento y el estilo de apego materno pudimos descartar que el efecto observado entre estilo de apego y funcionamiento autonómico fuera sujeto a un efecto confusor por estas variables de interés.

Por otra parte, exploramos la interacción entre el estilo de apego inseguro en el escolar con la variabilidad de la frecuencia cardiaca y encontramos que la asociación entre apego inseguro y trastorno de ansiedad por separación está determinada por el funcionamiento autonómico medido a través de la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Aunque ya varios estudios han previamente asociado el funcionamiento autonómico a través de la variabilidad de la frecuencia cardiaca y trastornos de ansiedad en la infancia^{119 120}, no hemos encontrado ningún otro estudio que correlacione estas diferencias con el estilo de apego.

Para nuestra sorpresa, no encontramos diferencias entre el grupo de pacientes y controles en las mediciones de la variabilidad de la frecuencia cardiaca estando de pie (ortostatismo). En este reto fisiológico tampoco encontramos una asociación entre la función autonómica y el estilo de apego. Una probable explicación es que estando de pie el individuo, otros factores regulan la variabilidad de la frecuencia y éstos pueden ejercer una mayor influencia sobre la variabilidad y no tener una relación directa o indirecta con el estilo de apego y el trastorno de ansiedad por separación. Otra explicación puede estar en que el tamaño de muestra fue muy pequeño para detectar una diferencia pequeña entre grupos en esta condición.

Implicaciones clínicas y futuras direcciones

Varios estudios han demostrado la asociación entre mortalidad cardiovascular en pacientes post-infartados o con enfermedad vascular coronaria y que cursan con trastornos de ansiedad. En un estudio prospectivo de cohorte se encontró que el trastorno de ansiedad generalizada aumentaba en 62% el riesgo de mortalidad cardiovascular en pacientes con enfermedad cardiovascular coronaria, independientemente de la severidad del padecimiento cardiovascular de base, del uso de medicamentos y de características demográficas basales¹²¹. Otro estudio poblacional, en esta ocasión exclusivamente realizado en mujeres entre 46 y 54 años de edad, encontró que los síntomas ansiosos predecían mortalidad cardiovascular y por cáncer de mama a 10 años de seguimiento¹²².

La asociación entre trastornos de ansiedad y salud cardiovascular se ha ligado al funcionamiento del sistema nervioso autónomo, en específico a una disminución de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y una disminución del tono cardiovagal¹²³.

Por otra parte un estudio reciente vincula el estilo de apego en adultos con la salud cardiovascular. Dentro del estudio de comorbilidad de los Estados Unidos (National Comorbidity Survey), cinco mil seiscientos cuarenta y cinco adultos completaron una medida de estilo de apego del adulto y una encuesta de salud general; se encontró que el estilo de apego inseguro se asociaba a una mayor probabilidad de presentar eventos cardiovasculares (i.e. infarto agudo de miocardio, hipertensión arterial sistémica, evento vascular cerebral)¹²⁴. Asimismo, en poblaciones no clínicas se ha observado que el estilo de apego inseguro se asocia a una reactividad al estrés que puede asociarse a un marcador de riesgo cardiovascular. Gallo y Matthews reportaron que ante situaciones

sociales estresantes los adolescentes con estilos de apego inseguros presentaban incrementos importantes en la presión arterial diastólica y sistólica¹²⁵; este hallazgo puede indicar un rasgo que representa incremento de riesgo cardiovascular hacia la edad adulta.

Tomando en conjunto estos hallazgos con lo observado en nuestro estudio se puede elaborar la siguiente hipótesis: entre los pacientes con trastornos de ansiedad, aquellos con un estilo de apego inseguro representan un grupo de alto riesgo para el desarrollo de morbilidad cardiovascular en la edad adulta. Esta hipótesis abre una ventana hacia futuros estudios prospectivos que corroboren esta asociación. De ser cierta, se abre también la oportunidad para intervenciones tempranas que reduzcan disparidades en salud hacia la edad adulta.

Limitaciones

Los hallazgos de nuestro estudio deben ser considerados con cautela a la luz de las siguientes limitaciones. Por una parte, la medición de estilo de apego fue elaborada por una sola persona que no se encontraba ciega al estado diagnóstico de los pacientes lo que puede haber introducido un sesgo de información. Dado que no se contaba en el equipo con otros investigadores capacitados en la aplicación y calificación de la entrevista de apego en el niño (CAI) no hubo otra manera de medirlo. Para intentar mitigar el sesgo que puede haberse introducido en el saber el estado diagnóstico de los sujetos se dejó pasar tres meses antes de calificar la entrevista, de manera que se redujera la posibilidad de recordar e identificar de las grabaciones a los sujetos y su clasificación diagnóstica. Sin embargo, no podemos descartar con completa certeza la existencia de un sesgo de información que se pudo introducir inconscientemente en la clasificación del apego al

conocer el estado diagnóstico de los sujetos. Aunque apelemos a la integridad científica de quien realizó y calificó las entrevistas se sabe del potencial de contaminación cognitiva en el juicio y evaluación por conocimientos previos¹²⁶. Sin embargo, tampoco podemos aseverar que existió un sesgo de información en la clasificación de estilo de apego y este sesgo no influenciaría la asociación entre estilo de apego y funcionamiento autónomo ya que las mediciones de la variabilidad de la frecuencia cardíaca son semi-automatizadas y fueron realizadas al finalizar toda evaluación del estilo de apego y estado diagnóstico de los escolares.

Por otra parte, el número reducido de sujetos limita la interpretación de los datos ya que no se pudieron hacer comparaciones entre los diferentes subtipos de estilos de apego inseguro. Además el uso de múltiples pruebas estadísticas, a pesar de los diferentes ajustes que se puedan hacer, no descarta la posibilidad de encontrar asociaciones espurias. Consideramos poco probable que los hallazgos sean diferencias estadísticas espurias ya que, aún en los datos marginalmente significativos, el total de las observaciones (en dominio del tiempo, de la frecuencia y medidas no lineales) apuntan hacia la misma dirección y sería muy poco probable que todas estas fueran asociaciones espurias.

Otra limitación es que la muestra no fue reclutada aleatoriamente, en particular los controles se obtuvieron de voluntarios en una escuela primaria cercana al Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro. Por lo que podemos ver por la prevalencia de otros trastornos mentales distintos al trastorno de ansiedad por separación (mayores de lo esperado en la población general¹²⁷) probablemente el participar como voluntario

estaba en gran parte asociado a la presencia de psicopatología. Este sesgo de selección potencialmente llevo a clasificar como controles sin trastorno de ansiedad por separación a casos sub-sindromáticos. Esta limitación, sin embargo, podría subestimar la relación entre el funcionamiento autonómico y la psicopatología estudiada. A pesar de esto, se hizo un intento por minimizar el efecto de este sesgo de selección al excluir a los sujetos controles y pacientes con trastorno de ansiedad por separación que reunían criterios para cualquier otro trastorno de ansiedad (en el caso de los pacientes con TAS distinto al TAS).

Otra importante limitación es que se permitió la comorbilidad de otros trastornos como trastornos externalizados y del afecto. Otros estudios han demostrado que existe un efecto diferencial entre el funcionamiento autonómico y la psicopatología internalizada¹²⁸ y externalizada¹²⁹. El incluir trastornos de otro tipo potencialmente subestima la asociación existente entre trastorno de ansiedad por separación y funcionamiento autonómico, sin influir en la relación entre estilo de apego y funcionamiento autonómico. Para nuestro infortunio, en un medio clínico de tercer nivel de la Ciudad de México es difícil encontrar casos de trastorno de ansiedad por separación sin otro diagnóstico. Un estudio más grande que reclute a pacientes con trastorno de ansiedad por separación que provengan de la comunidad en una muestra representativa de la Ciudad de México sería la alternativa, sin embargo, dado los limitados recursos humanos y económicos con los que se contaba se tuvo que emplear esta muestra, sabiendo del potencial impacto que el estado comórbido introduce en la interpretación final de los resultados.

A pesar de las limitaciones descritas anteriormente, el presente estudio invita a realizar más indagatorias, estudios y protocolos en este fértil tema de la psicopatología, el estilo de apego y el funcionamiento autonómico.

Bibliografía

¹ Field T. Attachment and separation in young children. *Annu Rev Psychol* 1996; 47 (4): 541-61

² Last C.G., Francis G., Hersen M., Kazdin A.E. & Strauss C.C. Separation anxiety and school phobia. *Am J Psychiatry* 1987; 144: 653-657

³ Verhulst FC, van der Ende J, Ferdinand RF, et al. The prevalence of DSM-III-R diagnoses in a national sample of Dutch adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54 (4): 329-36

⁴ Bowen RC, Offord DR, BoyleMH. The prevalence of overanxious disorder and separation anxiety disorder: results from the Ontario Child Health Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29 (5): 753-8

⁵ Breton JJ, Bergeron L, Valla JP, et al. Quebec Child Mental Health Survey: prevalence of DSM-III-R mental health disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 1999; 40 (3): 375-84

⁶ Anderson JC, Williams S, McGee R, et al. DSM-III disorders in preadolescent children. Prevalence in a large sample from the general population. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44 (1): 69-76

⁷ Kashani J.H. & Overaschel H. A community study of anxiety in children and adolescents. *Am J Psychiatry* 1990; 147: 313-318.

⁸ Bowen RC, Offord DR, BoyleMH. The prevalence of overanxious disorder and separation anxiety disorder: results from the Ontario Child Health Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990; 29 (5): 753-8

⁹ Last C G, Perrin S, Hersen M, et al. DSM-III-R anxiety disorders in children: sociodemographic and clinical characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31 (6): 1070-6

-
- ¹⁰ Breton J.J., Bergeron L., Valla J.P., Berthiaume C., Gauder N., Lambert J., & Lepine S. Quebec Child Mental Health Survey: Prevalence of DSM III-R mental health disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 1999; 40 (3): 375-84
- ¹¹ Last C G, Perrin S, Hersen M, et al. DSM-III-R anxiety disorders in children: sociodemographic and clinical characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31 (6): 1070-6
- ¹² Velez CN, Johnson J, Cohen P. A longitudinal analysis of selected risk factors for childhood psychopathology. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1989; 28 (6): 861-4
- ¹³ Ginsburg GS & Silverman WK. Phobic and anxiety disorders in Hispanic and Caucasian youth. *J Anxiety Disorders* 1996; 10:517-528.
- ¹⁴ Masi G, Favilla L, Mucci M, et al. Symptomatology and comorbidity of generalized anxiety disorder in children and adolescents. *Compr Psychiatry* 1999; 40 (3): 210-5
- ¹⁵ Last CG, Strauss CC, Francis G. Comorbidity among childhood anxiety disorders. *J Nerv Ment Dis* 1987; 175 (12): 726-30
- ¹⁶ Francis G, Last CG, Strauss CC. Expression of separation anxiety disorder: the role of age and gender. *Child Psychiatry Hum Dev* 1987; 18 (2): 82-9
- ¹⁷ Keller M.B., Lavori P., Wunder J., Beardsley W.R., Schwartz C.E., & Roth J. Chronic course of children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1992; 31:595-599
- ¹⁸ Berg I, Jackson A. Teenage school refusers grow-up: a follow-up study of 168 subjects, ten years on average after in-patient treatment. *Br J Psychiatry* 1985; 147: 366-70
- ¹⁹ Lewinsohn PM, Holm-Denoma JM, Small JW, Seeley JR, Joiner TE Jr. Separation anxiety disorder in childhood as a risk factor for future mental illness. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008 May;47(5):548-55

²⁰ Brückl TM, Wittchen HU, Höfler M, Pfister H, Schneider S, Lieb R. Childhood separation anxiety and the risk of subsequent psychopathology: Results from a community study. *Psychother Psychosom*. 2007;76(1):47-56

²¹ Flakierska-Praquin N, Lindstrom M, Gillberg C. School phobia with separation anxiety disorder: a comparative 20- to 29-year follow-up study of 35 school refusers. *Compr Psychiatry* 1997; 38 (1): 17-22

²² Deltito JA, Hahn R. A three-generational presentation of separation anxiety in childhood with agoraphobia in adulthood. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29 (2): 189-93

²³ Lewinsohn PM, Holm-Denoma JM, Small JW, Seeley JR, Joiner TE Jr. Separation anxiety disorder in childhood as a risk factor for future mental illness. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008 May;47(5):548-55

²⁴ Biederman J, Faraone SV, Marris A, et al. Panic disorder and agoraphobia in consecutively referred children and adolescents. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36 (2): 214-23

²⁵ Brückl TM, Wittchen HU, Höfler M, Pfister H, Schneider S, Lieb R. Childhood Separation Anxiety and the Risk of Subsequent Psychopathology: Results from a Community Study. *Psychother Psychosom* 2007;76:47–56

²⁶ Biederman J, Petty CR, Hirschfeld-Drake DR, Henin A, Faraone SV, Fraire M, Henry B, McQuade J, Rosenbaum JF. Developmental trajectories of anxiety disorders in offspring at high risk for panic disorder and major depression. *Psychiatry Research* 2007; 153: 245–252.

²⁷ Lewinsohn PM, Holm-Denoma JM, Small JW, Seeley JR, Joiner TE Jr. Separation anxiety disorder in childhood as a risk factor for future mental illness. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008 May;47(5):548-55

²⁸ Battaglia M, Bertella S, Politi E, Bernardeschi L, Perna G, Gabriele A, Bellodi L. Age at onset of panic disorder: influence of familial liability to the disease and of childhood separation anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 1995 Sep;152(9):1362-4

-
- ²⁹ Manicavasagar V, Silove D, Curtis J, Wagner R. Continuities of separation anxiety from early life into adulthood. *J Anxiety Disord* 2000;14:1–18.
- ³⁰ Manicavasagar V, Silove D, Marnane C, Wagner R. Adult attachment styles in panic disorder with and without comorbid adult separation anxiety disorder. *Aust N Z J Psychiatry*. 2009 Feb;43(2):167-72.
- ³¹ Battaglia M, Pesenti-Gritti P, Medland SE, Ogliari A, Tambs K, Spatola CA. A genetically informed study of the association between childhood separation anxiety, sensitivity to CO₂, panic disorder, and the effect of childhood parental loss. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Jan;66(1):64-71.
- ³² Preter M, Klein DF. Panic, suffocation false alarms, separation anxiety and endogenous opioids. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Apr 1;32(3):603-12.
- ³³ Biederman J, Petty CR, Hirschfel-Beker DR, Henin A, Faraone SV, Fraire M, Henry B, McQuade J, Rosenbaum JF. Developmental trajectories of anxiety disorders in offspring at high risk for panic disorder and major depression. *Psychiatry Research* 2007; 153: 245–252.
- ³⁴ Kearney CA, Sims KE, Pursell CR, Tillotson CA (2003) Separation anxiety disorder in youth children: a longitudinal and family analysis. *J Clin Child Adolesc Psychol* 32:593–598.
- ³⁵ Hughes AA, Furr JM, Sood ED, Barmish AJ, Kendall PC. Anxiety, mood, and substance use disorders in parents of children with anxiety disorders. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2009; 40(3):405-419.
- ³⁶ Battaglia M, Bertella S, Politi E, Bernardeschi L, Perna G, Gabriele A, Bellodi L. Age at onset of panic disorder: influence of familial liability to the disease and of childhood separation anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 1995 Sep;152(9):1362-4
- ³⁷ Shear K, Jin R, Ruscio AM, Walters EE, Kessler RC. Prevalence and correlates of estimated DSM-IV child and adult separation anxiety disorder in the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*. 2006;163(6):1074-83.

-
- ³⁸ Milrod B, Leon AC, Shear MK. Can interpersonal loss precipitate panic disorder? *Am J Psychiatry*. 2004 Apr;161(4):758-9.
- ³⁹ Scocco P, Barbieri I, Frank E. Interpersonal problem areas and onset of panic disorder. *Psychopathology*. 2007;40(1):8-13.
- ⁴⁰ Greiz E, Schruers K. Experimental pathophysiology of panic. *J Psychosomatic Research* 1998; 45(6): 493-503.
- ⁴¹ Gorman JM, Kent J, Martinez J, Browne S, Coplan J, Papp LA. Physiological changes during carbon dioxide inhalation in patients with panic disorder, major depression, and premenstrual dysphoric disorder: evidence for a central fear mechanism. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:125-131.
- ⁴² van Beek N, Griez E. Reactivity to a 35% CO₂ challenge in healthy first-degree relatives of patients with panic disorder. *Biol Psychiatry*. 2000;47:830-835
- ⁴³ Pine DS, Klein RG, Coplan JD, Papp LA, Hoven CW, Martinez J, Kovalenko P, Mandell DJ, Moreau D, Klein DF, Gorman JM. Differential carbon dioxide sensitivity in childhood anxiety disorders and nonill comparison group. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:960-967.
- ⁴⁴ Pine DS, Klein RG, Coplan JD, Papp LA, Hoven CW, Martinez J, Kovalenko P, Mandell DJ, Moreau D, Klein DF, Gorman JM. Differential carbon dioxide sensitivity in childhood anxiety disorders and nonill comparison group. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:960-967.
- ⁴⁵ Pine DS, Klein RG, Roberson-Nay R, Mannuzza S, Moulton JL III, Woldehawariat G, Guardino M. Response to 5% carbon dioxide in children and adolescents relationship to panic disorder in parents and anxiety disorders in subjects. *Arch Gen Psychiatry*. 2005;62(1):73-80.
- ⁴⁶ Bowlby J, (1969/1982), *Attachment and Loss (Vol. 1): Attachment*. New York: Basic Books
- ⁴⁷ Bretherton I (1985), *Attachment theory: retrospect and prospect*. *Monogr Soc Res Child Dev* 50:3-35

⁴⁸ Main M. Cross-cultural studies of attachment organization: recent studies, changing methodologies, and the concept of conditional strategies. *Hum Dev* 1990; 33:48-61

⁴⁹ van IJzendoorn M (1995), Adult attachment representations, parental responsiveness, and infant attachment: a meta-analysis on the

predictive validity of the Adult Attachment Interview. *Psychol Bull* 117:387-403

⁵⁰ Gervai J, Nemoda Z, Lakatos K et al. (2005), Transmission disequilibrium tests confirm the link between DRD4 gene polymorphism and infant attachment. *Am J Med Genet* 132B:126Y130

⁵¹ Waters E, Hamilton CE, Weinfield NS. The stability of attachment security from infancy to adolescence and early adulthood: general introduction. *Child Dev.* 2000 May-Jun;71(3):678-83.

⁵² Ainsworth, M. D. S., & Wittig, B. A. (1969). Attachment and exploratory behavior of one-year-olds in a Strange Situation. In B. M. Foss (Ed.), *Determinants of infant behavior* (Vol. 4, pp. 113–136). London: Methuen.

⁵³ Hofer, M. A. (2006). Psychobiological roots of early attachment. *Current Directions in Psychological Science*, 15, 84–88.

⁵⁴ Fox, N. A., & Card, J. A. (1999). Physiological measures in the study of attachment. In J. Cassidy & P. R. Shaver (Eds.), *Handbook of attachment: Theory, research and clinical applications* (pp. 226–248). New York: Guilford.

⁵⁵ Öhman, A., Hamm, A., Hugdahl, K., 2000. Cognition and the autonomic nervous system. En: Cacioppo, J.T., Tassinari, L.G., Berntson, G.G. (Eds.), *Handbook of Psychophysiology*. Cambridge University Press, New York, pp. 533–575.

⁵⁶ Venables, P.H., 1991. Autonomic activity. *Ann. NY Acad. Sci.* 620, 191–207.

⁵⁷ Sequeira, H., Viltart, O., Ba-M'Hamed, S., Poulain, P. Cortical Control of somatocardiovascular integration: neuroanatomical studies. *Brain Res. Bull.* 2000; 53, 87–93.

⁵⁸ Niedenthal, P., 2007. Embodying emotion. *Science* 18, 1002–1005.

⁵⁹ Panksepp, J., 1998. *Affective Neuroscience: The Foundations of Human and Animal Emotions*. Oxford University Press, New York. 466 pp.

⁶⁰ Cecheto, D.F., Saper, C.B., 1990. Role of the cortex in autonomic function. In: Loewy, A.D., Spyer, C.B. (Eds.), *Central Regulation of Autonomic Functions*. Oxford University Press, New York, pp. 208–223.

⁶¹ Folkow, B., 2000. Perspectives on the integrative functions of the “sympathoadrenomedullary system”. *Auton. Neurosci.* 83, 101–115.

⁶² Williams, L.M., Brown, K.J., Das, P., Boucsein, W., Sokolov, E.N., Brammer, M.J., Olivieri, G., Peduto, A., Gordon, E., 2004. The dynamics of cortico-amygdala and autonomic activity over the experimental time course of fear perception. *Cogn. Brain Res.* 21, 114–123.

⁶³ Kreibig, S.D., Wilhelm, F.H., Roth, W.T., Gross, J.J. Cardiovascular, electrodermal, and respiratory responses patterns to fear and sadness-inducing films. *Psychophysiology* 29007; 44, 787–806.

⁶⁴ Rainville, P., Bechara, A., Naqvi, N., Damasio, A.R.. Basic emotions are associated with distinct patterns of cardiorespiratory activity. *Int. J. Psychophysiol.* 2006; 61, 5–18.

⁶⁵ Hon EH, Lee ST. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obstet Gynec* 1965; 87: 814–26.

⁶⁶ Sayers BM. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973; 16: 17–32.

⁶⁷ Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal* (1996) 17, 354–381.

-
- ⁶⁸ ⁶⁸ Preter M, Klein DF. Panic, suffocation false alarms, separation anxiety and endogenous opioids. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 Apr 1;32(3):603-12.
- ⁶⁹ Yeragani, V. K., Sobolewski, E., Igel, G., Johnson, C., Jampala, V. C., Kay, J., et al. Decreased heart-period variability in patients with panic disorder: a study of Holter ECG records. *Psychiatry Research*. 1998; 78(1–2), 89–99.
- ⁷⁰ Yeragani, V. K., Pohl, R., Berger, R., Balon, R., Glitz, D., Srinivasan, K., et al. Decreased heart rate variability in panic disorder patients: a study of power-spectral analysis of heart rate. *Psychiatry Research*. 1993; 46, 89–103.
- ⁷¹ Garakani A, Martinez JM, Aaronson CJ, Voustantiyouk A, Kaufmann H, Gorman JM. Effect of medication and psychotherapy on heart rate variability in panic disorder. *Depress Anxiety*. 2008 [E-pub].
- ⁷² Blechert J, Michael T, Grossman P, Lajtman M, Wilhelm FH. Autonomic and respiratory characteristics of posttraumatic stress disorder and panic disorder. *Psychosom Med*. 2007;69(9):935-43
- ⁷³ Hoehn-Saric R, McLeod DR: The peripheral sympathetic nervous system: Its role in normal and pathological anxiety. *Psychiatr Clin North Am* 11:375-386, 1988.
- ⁷⁴ Alvarenga ME, Richards JC, Lambert G, Esler MD. Psychophysiological mechanisms in panic disorder: a correlative analysis of noradrenaline spillover, neuronal noradrenaline reuptake, power spectral analysis of heart rate variability, and psychological variables. *Psychosom Med*. 2006;68(1):8-16
- ⁷⁵ Carter, C. S. (1998). Neuroendocrine perspectives on social attachment and love. *Psychoneuroendocrinology*, 23, 779–818.
- ⁷⁶ Harlow HF, Zimmermann RR. Affectional responses in the infant monkey. *Science* 1959; 130: 421-432
- ⁷⁷ Coe, C. L., Mendoza, S. P., Smotherman, W. P., & Levine, S. Mother-infant attachment in the squirrel monkey: Adrenal response to separation. *Behavioral Biology* 1978; 22: 256–263.

⁷⁸ Henessy MB. Hypothalamic-pituitary-adrenal responses to brief social separation. *Neurosci Biobehav Rev.* 1997 Jan;21(1):11-29.

⁷⁹ Coe CL, Wiener SG, Rosenberg LT. Physiological consequences of maternal separation and loss in the squirrel monkey. En Rosenblum LA, Coe CL eds. *Handbook of Squirrel Monkey Research*. New York; Plenum 1985: 127-148.

⁸⁰ Henessy MB. Hypothalamic-pituitary-adrenal responses to brief social separation. *Neurosci Biobehav Rev.* 1997 Jan;21(1):11-29.

⁸¹ Levine S, Wiener SG. Psychoendocrine aspects of mother-infant relationships in nonhuman primates. *Psychoneuroendocrinology.* 1988;13(1-2):143-54.

⁸² Dettling A, Pryce CR, Martin RD, Döbeli M. Physiological Responses to Parental Separation and a Strange Situation Are Related to Parental Care Received in Juvenile Goeldi's Monkeys (*Callimico goeldii*). *Dev Psychobiol* 1998; 33: 21–31

⁸³ Gunnar, M. R., Brodersen, L., Nachmias, M., Buss, K., & Rigatuso, J. (1996). Stress reactivity and attachment security. *Developmental Psychobiology*, 29, 191–204.

⁸⁴ Spangler, G., & Schieche, M. (1998). Emotional and adrenocortical responses of infants to the strange situation: The differential function of emotional expression. *International Journal of Behavioral Development*, 22, 681–706.

⁸⁵ Sroufe, L. A., & Waters, E. (1977). Heart rate as a convergent measure in clinical and developmental research. *Merrill- Palmer Quarterly*, 23, 3–27.

⁸⁶ Spangler, G., & Grossman, K. E. (1993). Biobehavioral organization in securely and insecurely attached children. *Child Development*, 64, 1439–1450.

-
- ⁸⁷ Oosterman M & Schuengel C. Physiological Effects of Separation and Reunion in Relation to Attachment and Temperament in Young Children. *Dev Psychobiol* 49: 119–128, 2007
- ⁸⁸ Hill-Soderlund AL, Mills-Koonce WR, Propper C, Calkins SD, Granger DA, Moore GA, Garipey JL, Cox MJ. Parasympathetic and sympathetic responses to the strange situation in infants and mothers from avoidant and securely attached dyads. *Dev Psychobiol*. 2008;50(4):361-76.
- ⁸⁹ Oosterman M & Schuengel C. Physiological Effects of Separation and Reunion in Relation to Attachment and Temperament in Young Children. *Dev Psychobiol* 2007; 49: 119–128
- ⁹⁰ Yeragani VK, Rao KA, Pohl R, Jampala VC, Balon R. Heart rate and QT variability in children with anxiety disorders: a preliminary report. *Depress Anxiety*. 2001;13(2):72-7.
- ⁹¹ Boyce WT, Quas J, Alkon A, Smider NA, Essex MJ, Kupfer DJ. Autonomic reactivity and psychopathology in middle childhood. *Br J Psychiatry*. 2001 Aug;179:144-50.
- ⁹² van Lang ND, Tulen JH, Kallen VL, Rosbergen B, Dieleman G, Ferdinand RF. Autonomic reactivity in clinically referred children attention-deficit/hyperactivity disorder versus anxiety disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2007 Mar;16(2):71-8
- ⁹³ Rothman K & Greenland S. *Modern Epidemiology*. McGraw Hill. 2nd Ed. New York 2001.
- ⁹⁴ Longin E, Dimitriadis C, Shazi S, Gerstner T, Lenz T, König S. Autonomic Nervous System Function in Infants and Adolescents: Impact of Autonomic Tests on Heart Rate Variability. *Pediatr Cardiol* 2009; 30:311–324
- ⁹⁵ Ulloa RE, Ortiz S, Higuera F, Nogales I, et al. Estudio de fiabilidad interevaluador de la versión en español de la entrevista Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children- Present and Lifetime version (K-SADS-PL). *Actas Esp Psiquiatr* 2005;33.

⁹⁶ Palacios L. Valización de la versión en español de la entrevista diagnóstica MINI-kid. Tesis de especialidad. UNAM.

⁹⁷ Shmueli-Goetz Y, Target M, Fonagy P, Datta A. The Child Attachment Interview: a psychometric study of reliability and discriminant validity. *Dev Psychol.* 2008 Jul;44(4):939-56.

⁹⁸ Feeney JA, Noller P, Hanrahan M. Assessing adult attachment. En el libro de Sperling MB & Berman WH. *Attachment in adults, clinical and developmental perspectives* (pp. 128 – 152). Nueva York: Guildford Press), 1994.

⁹⁹ Simonds, J. (2006). The role of reward sensitivity and response: Execution in childhood extraversion. Tesis doctoral, University of Oregon.

¹⁰⁰ Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal* . 1996; 17: 354–381.

¹⁰¹ Berger RD, Akselrod S, Gordon D, Cohen RJ (1986): An efficient algorithm for spectral analysis of heart rate variability. *IEEE Trans Biomed Eng* 33:900–904.

¹⁰² Becker ED, Farrar TC. Fourier transform spectroscopy. *Science.* 1972 (27);178(59): 361-8.

¹⁰³ Badilini F, Maison-Blanche P, Coumel P. Heart rate variability in passive tilt test: comparative evaluation of autoregressive and FFT spectral analyses. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1998 May;21(5):1122-32.

¹⁰⁴ Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal* . 1996; 17: 354–381.

-
- ¹⁰⁵ Lerma C, Infante O, Perez-Gorvas H, José MV. Poincaré plot indexes of heart rate variability capture dynamic adaptations after haemodialysis in chronic renal failure patients *Clin Physiol & Func Im* 2003;23:72–80
- ¹⁰⁶ Pincus SM. Approximate Entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci*. 1991; 88:2297 – 2301.
- ¹⁰⁷ Tulppo MP, Mäkikallio TH, Takala TE, Seppänen T, Huikuri HV. Quantitative beat-to-beat analysis of heart rate dynamics during exercise. *Am J Physiol*. 1996;271(1): H244-52.
- ¹⁰⁸ Lerma C, Infante O, Perez-Gorvas H, José MV. Poincaré plot indexes of heart rate variability capture dynamic adaptations after haemodialysis in chronic renal failure patients *Clin Physiol & Func Im* 2003;23:72–80
- ¹⁰⁹ Dallaire DH, Weinraub M. Predicting children's separation anxiety at age 6: the contributions of infant-mother attachment security, maternal sensitivity, and maternal separation anxiety. *Attach Hum Dev*. 2005;7(4):393-408.
- ¹¹⁰ Bögels SM, Brechman-Toussaint ML. Family issues in child anxiety: attachment, family functioning, parental rearing and beliefs. *Clin Psychol Rev*. 2006;26(7):834-56.
- ¹¹¹ Brumariu LE, Kerns KA. Mother-Child Attachment and Social Anxiety Symptoms in Middle Childhood. *J Appl Dev Psychol*. 2008;29(5):393-402.
- ¹¹² Brumariu LE, Kerns KA. Mother-child attachment patterns and different types of anxiety symptoms: is there specificity of relations? *Child Psychiatry Hum Dev*. 2010;41(6):663-74.
- ¹¹³ Brumariu LE, Kerns KA. Parent-child attachment and internalizing symptoms in childhood and adolescence: a review of empirical findings and future directions. *Dev Psychopathol*. 2010;22(1):177-203.

-
- ¹¹⁴ Fortuna K, Roisman GI. Insecurity, stress, and symptoms of psychopathology: contrasting results from self-reports versus interviews of adult attachment. *Attach Hum Dev.* 2008;10(1):11-28.
- ¹¹⁵ Vondra JI, Shaw DS, Swearingen L, Cohen M, Owens EB. Attachment stability and emotional and behavioral regulation from infancy to preschool age. *Dev Psychopathol.* 2001;13(1):13-33.
- ¹¹⁶ Guttman-Steinmetz S, Crowell JA. Attachment and externalizing disorders: a developmental psychopathology perspective. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2006;45(4):440-51.
- ¹¹⁷ Sroufe, L. A., & Waters, E. (1977). Heart rate as a convergent measure in clinical and developmental research. *Merrill- Palmer Quarterly*, 23, 3–27.
- ¹¹⁸ Spangler, G., & Grossman, K. E. (1993). Biobehavioral organization in securely and insecurely attached children. *Child Development*, 64, 1439–1450.
- ¹¹⁹ Yeragani VK, Rao KA, Pohl R, Jampala VC, Balon R. Heart rate and QT variability in children with anxiety disorders: a preliminary report. *Depress Anxiety.* 2001;13(2):72-7.
- ¹²⁰ Monk C, Kovelenco P, Ellman LM, Sloan RP, Bagiella E, Gorman JM, Pine DS. Enhanced stress reactivity in paediatric anxiety disorders: implications for future cardiovascular health. *Int J Neuropsychopharmacol* 2001; 4(2):199-206.
- ¹²¹ Martens EJ, de Jonge P, Na B, Cohen BE, Lett H, Whooley MA. Scared to death? Generalized anxiety disorder and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: The Heart and Soul Study. *Arch Gen Psychiatry.* 2010; 67(7):750-8.
- ¹²² Denollet J, Maas K, Knottnerus A, Keyzer JJ, Pop VJ. Anxiety predicted premature all-cause and cardiovascular death in a 10-year follow-up of middle-aged women. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(4):452-6. Epub 2008 Nov 14.

¹²³ Martens EJ, Nyklíček I, Szabó BM, Kupper N. Depression and anxiety as predictors of heart rate variability after myocardial infarction. *Psychol Med*. 2008; 38(3):375-83.

¹²⁴ McWilliams LA, Bailey SJ. Associations between adult attachment ratings and health conditions: evidence from the National Comorbidity Survey Replication. *Health Psychol*. 2010 Jul;29(4):446-53.

¹²⁵ Gallo LC & Matthews, KA. Adolescents' attachment orientation influences ambulatory blood pressure responses to everyday social interactions. *Psychosomatic Medicine*, 2006; 68: 253–161.

¹²⁶ Wilson TD, Brekke N. Mental contamination and mental correction: unwanted influences on judgments and evaluations. *Psychol Bull*. 1994;116(1):117-42.

¹²⁷ Medina-Mora ME, Borges G, Benjet C, Lara C, Berglund P. Psychiatric disorders in Mexico: lifetime prevalence in a nationally representative sample. *Br J Psychiatry*. 2007;190:521-8.

¹²⁸ Brumariu LE, Kerns KA. Parent-child attachment and internalizing symptoms in childhood and adolescence: a review of empirical findings and future directions. *Dev Psychopathol*. 2010;22(1):177-203.

¹²⁹ Fortuna K, Roisman GI. Insecurity, stress, and symptoms of psychopathology: contrasting results from self-reports versus interviews of adult attachment. *Attach Hum Dev*. 2008;10(1):11-28.