



# Insomnio infantil: nuevos conceptos

G. Pin Arboledas

Pediatra, especialista universitario en Medicina del sueño. Coordinador de la Unidad de Pediatría Integral y de la Unidad de sueño del Hospital Quirón Salud. Valencia



## Resumen

Los problemas con el sueño no diagnosticados ocasionan una mayor frecuentación en el uso del sistema sanitario. Entender, por parte del profesional, los posibles mecanismos fisiopatológicos que pueden ocasionar dificultades de inicio o mantenimiento del sueño facilitará un enfoque más adecuado. Se repasan los 5 factores que se han detectado como más influyentes en el desarrollo de los patrones del sueño infantil (hereditario, perinatal, circadiano, neurohormonal y educativo), con el objetivo de realizar un abordaje más fisiológico del insomnio infantil.

## Abstract

*Undiagnosed sleep problems lead to an increased use of the healthcare system. Understanding the pathophysiological mechanisms that can cause difficulties in initiating or maintaining sleep by healthcare professionals, will facilitate a more appropriate approach. The 5 factors that are most influential in the development of infant sleep patterns are reviewed (hereditary, perinatal, circadian, neurohormonal and educational) with the aim of making a more physiological approach to childhood insomnia.*

**Palabras clave:** Insomnio; Ritmo circadiano; Sueño.

**Key words:** *Insomnia; Circadian rhythm; Sleep.*

## Introducción

El sueño del niño es el resultado de un equilibrio bio-psico-social inestable y dinámico que se inicia intrauterino. La prevalencia de los trastornos del sueño y las repercusiones en la calidad de vida del niño y de su entorno justifican la necesidad de formación del pediatra en temas relacionados con el sueño y el descanso. El 29% de los niños que acuden a una unidad de alimentación asocian problemas con el sueño, mientras que el 16% de aquellos que acuden a una Unidad de Sueño padecen también dificultades con la alimentación.

Ello condiciona una mayor utilización del sistema sanitario con una media de visitas por enfermedad de

8,84, (95 IC: 7,77-9,90) frente a las 6,34 (95 IC: 5,56-7,12) de las ocasionadas por niños sin problemas con el sueño<sup>(1)</sup>.

La naturaleza, en gran medida subjetiva, de los problemas relacionados con el sueño unida al rápido desarrollo del niño en todas las áreas de salud a esta edad, ha favorecido que en la literatura existan diferentes definiciones a la hora de valorar los problemas con el sueño, así como de la relación de estos con las dificultades de alimentación. Es necesario por ello, la recopilación y unificación de estos datos<sup>(2,3)</sup>.

Los resultados de diferentes estudios que valoran esta relación arrojan conclusiones distintas; por ejemplo, en algunos estudios, se concluye que los niños alimentados al pecho duermen menos;

mientras que, en otros, se concluye lo contrario.

La percepción paterna sobre qué constituye un problema con el sueño es un punto determinante que contribuye a la comprensión del impacto de las alteraciones del sueño infantiles en la salud familiar: cuando se ve como un hecho patológico en lugar de como una realidad emanada de la evolución natural, los padres experimentan un mayor grado de estrés y sufrimiento<sup>(4)</sup>.

## Influencias perinatales en el sueño infantil

El sueño del lactante está altamente influenciado por la situación que ha vivido el feto en el último trimestre del

embarazo; en ese sentido, se han descrito perfiles diferentes en el sueño de los lactantes relacionados con: estrés materno, depresión y mala calidad de salud materna<sup>(5)</sup>.

En el período postnatal inmediato, es interesante valorar la relación lactancia materna-sueño en la cual, el papel de las dos hormonas principales que regulan estos dos procesos (prolactina y melatonina) y que presentan un ritmo circadiano, está todavía por determinar a pesar de que los datos actuales apuntan a que un proceso favorece el otro y a la inversa. La prolactina aumenta su secreción de forma continua durante la noche y alcanza la concentración más alta antes de terminar el período de sueño, entre las 5 y 7 a.m.; la concentración cae rápidamente una vez se despierta el individuo y mantiene niveles estables durante el día. La concentración de melatonina en la leche materna es mínima al inicio del día, y se incrementa de manera significativa en las tomas de la tarde-noche. Basándonos en las conocidas propiedades de la melatonina como hipnótico, cronorregulador y modulador de la motilidad intestinal, es posible que la melatonina administrada a esas horas con la leche materna ocasione una reducción de la actividad gastrointestinal nocturna y con ello del llamado cólico del lactante, promocionando una mejor calidad de sueño. Diversos estudios han demostrado la absorción de la melatonina a través del tracto gastrointestinal y existen datos que apuntan que la melatonina añadida a las fórmulas infantiles favorece un desarrollo más temprano de los ritmos circadianos que consolidan el sueño nocturno<sup>(6)</sup>.

Es importante reconocer que, tras un período de ayuno, se ocasionan reducciones de la concentración de melatonina nocturna; de manera que, en los primeros meses de vida, en los que no hay ritmo circadiano, la concentración sérica de melatonina de origen digestivo es fundamental y por ello, un ayuno nocturno prolongado artificialmente podría favorecer la disminución patológica de melatonina sérica<sup>(7-9)</sup>.

Por otro lado, y en contra de la creencia popular, se ha demostrado que las mujeres que lactan a sus hijos duermen más tiempo, se sienten físicamente mejor, tienen más energía y menores tasas de depresión<sup>(10)</sup>; la mujer que lacta de

manera exclusiva duerme aproximadamente media hora más que aquella que utiliza algún biberón de fórmula durante la noche. De la misma manera, hoy en día, sabemos que los despertares nocturnos no se relacionan con el tipo de alimentación (materna, artificial o mixta), desconociéndose el modo en que el tipo de alimentación y la duración del sueño se relacionan; si bien, los datos actuales indican que el número de horas que el lactante duerme se correlaciona con el número de horas que duerme su madre<sup>(11)</sup>.

En el momento del nacimiento, existe una importante conexión troncoencefalo-córtex parietal (especialmente en los pretérminos), que es la responsable de las sensaciones táctiles de labios y paladar. Una alteración de estas conexiones altera la alimentación, tanto materna como artificial. Al mismo tiempo, esta hipersensibilidad del eje ocasiona una disminución de la neurogénesis del hipocampo, con lo que se produce una remodelación de las redes neuronales que persistirán hasta la etapa adulta<sup>(12,13)</sup>.

### Bases biológicas de la afectividad, certeza y confianza

A partir del final del primer semestre de vida y una vez los ritmos circadianos de temperatura, secreción de melatonina y de vigilia-sueño se han establecido, el sueño depende, en gran medida, de afectividad, certeza y confianza, como base de un sueño seguro y eficaz.

Estas tres dimensiones tienen una base biológica, social y ambiental; es necesario conocer esta triple dimensión para poder realizar un adecuado manejo de los problemas relacionados con el sueño en la infancia, diferenciando con claridad los problemas con el sueño de los trastornos del sueño.

Los problemas con el sueño tienen, en muchos casos, una base biológica y lo que sí es un constructo social es medicalizar y convertir en una patología muchos de estos cambios, clasificándolos como: "síntomas", "síndromes" o "enfermedad". No debemos olvidar que la acción y la respuesta a determinadas hormonas (p. ej., testosterona, oxitocina...) dependen del contexto que envuelve su acción más que de la propia hormona en sí misma. El aprendizaje social y la biología tienen relaciones en ambas direcciones.

Mucho se ha escrito en la literatura pediátrica sobre los componentes psico-sociales del sueño, mientras se le ha dedicado menos espacio al componente biológico desde el punto de vista neurohormonal. Repasaremos las bases biológicas que hoy conocemos de estas tres variables: afectividad, certeza y confianza.

### Afectividad

La amígdala basolateral recibe proyecciones de todos los sistemas sensoriales<sup>(14)</sup>. Es por ello, que la amígdala cerebral y su papel en el sueño se constituyen en un factor que, no por ser poco conocido y a menudo olvidado, debe dejar de ser tenido en cuenta.

La amígdala es la región cerebral más implicada en el miedo y la ansiedad<sup>(15,16)</sup>. Esta relación con el miedo y la ansiedad la hacen jugar un papel importante en la respuesta frente a la incertidumbre social y la conformidad<sup>(17)</sup>; no estar seguro del lugar que ocupa en su sociedad (entorno familiar) es perturbador para el niño y, por ello, al abordar problemas con el sueño debemos asegurarnos de que, en su relación diurna, el niño es conocedor del papel que ocupa en su entorno inmediato o escolar, y valorar esa posición bien sea de: incertidumbre, dominio, inseguridad o dependencia.

La desorientación o incertidumbre social potencia la respuesta al miedo (tanto innato como adquirido)<sup>(18)</sup> por parte de la amígdala basolateral, especialmente en situaciones de disconformidad.

De manera que la amígdala, como base de respuesta emocional, juega un papel importante en la toma de decisiones sociales y emocionales y, con ello, el momento de iniciar el ritual del presueño que, a fin de cuentas, es el resultado de lo que ha acontecido durante día.

La reacción de la amígdala a los estímulos positivos es mayor cuando el valor de la recompensa es cambiante; respuesta que tiene que ver con la incertidumbre, el anhelo inestable de un placer potencial o la ansiedad y el enfado, porque la recompensa pueda ser menor de lo anticipado o no producirse<sup>(19)</sup>.

Esta respuesta de la amígdala frente a la incertidumbre nos vuelve a reforzar la necesidad de enfocar el abordaje de los problemas del sueño de los niños,

primero desde la perspectiva del vínculo establecido durante la vigilia y no directamente sobre lo que acontece durante la noche.

La amígdala, además, mantiene una íntima relación con el resto de las estructuras cerebrales, sensoriales y hormonales:

- Con el hipocampo: la amígdala reacciona ante el miedo, mientras el hipocampo aprende de los hechos indiferentes, desapasionados; pero en los momentos de miedo extremo, la amígdala induce al hipocampo a una clase de aprendizaje del miedo<sup>(20,21)</sup>.

De manera que, el hipocampo decide qué memorizar o no en función de la actividad de la amígdala. Quizás por ello, el aprendizaje sea tan dependiente de la implicación afectiva en aprender.

- Con el locus cerúleo, que cuando se activa envía norepinefrina al resto del cerebro ocasionando un estado de alerta. Además, activa el sistema simpático influyendo en la intensidad de lo que se siente<sup>(22)</sup>.
- Con la percepción sensorial: en los seres vivos la modalidad sensorial que domina (el olfato en la mayoría de los mamíferos, la visión en los humanos) es la que tiene el acceso más directo al sistema límbico. Por ello, la importancia del contacto visual para el bebé.
- Con hormonas:
  - La testosterona nos hace sentir mejor, más seguros, pero reduce la actividad de la corteza prefrontal y su acoplamiento funcional con la amígdala e incrementa el acoplamiento amigdalóide al tálamo, de manera que baja la fiabilidad<sup>(23)</sup>; sin embargo, los efectos de la testosterona sobre el comportamiento son muy dependientes del contexto, amplificando los efectos de cualquier situación y la respuesta de la amígdala.
  - Oxitocina y vasopresina: fortalecen el vínculo padres-hijos y de pareja, mientras que inhiben la amígdala central suprimiendo el miedo y la ansiedad; activan al sistema parasimpático tan necesario para el buen sueño. La interacción relajada padres-hijos incrementa sus niveles en ambos.

No debemos olvidar que favorecen también una mayor recepción al refuerzo social, lo que sin duda favorecerá el sueño del niño.

- El trastorno del espectro autista (TEA) se ha asociado con variantes genéticas relacionadas con la oxitocina y la vasopresina, con mecanismos no genéticos para silenciar el gen que codifica para el receptor de oxitocina y con niveles inferiores del propio receptor<sup>(23)</sup>; quizás esta sea una de las razones de sus dificultades con el sueño, relacionadas con sus niveles de ansiedad e hiperrespuesta sensorial.

### Certeza

Otro de los factores a tener en cuenta a la hora de entender los problemas con el sueño, es el papel de la dopamina, como canalizadora de la respuesta anticipadora de la recompensa. La dopamina tiene que ver con el dominio, la expectativa y la recompensa<sup>(23)</sup>, de manera que la señal fiable de una recompensa se convierte en una recompensa en sí misma, incrementando la liberación de dopamina con los refuerzos intermitentes<sup>(24)</sup>. Esta liberación anticipada de dopamina alcanza un pico con una mayor incertidumbre en cuanto a si se producirá o no la recompensa: la dopamina se libera en la anticipación de la recompensa, esto es, alimenta el comportamiento dirigido hacia la consecución de un objetivo necesario para obtener la recompensa. Tiene que ver con la felicidad de la búsqueda de la recompensa que tiene probabilidad alta de producirse: con la certeza.

### Confianza

Aquí juega un papel importante el lóbulo frontal y su relación con la amígdala. A la hora de planificar el enfoque de los problemas del sueño, es necesario valorar la situación durante el día y la noche, tanto del sistema dopaminérgico como de la amígdala y la corteza prefrontal (como depositaria de las funciones ejecutivas), teniendo en cuenta que el lóbulo frontal no está completamente conectado hasta la edad de 20-30 años, y que emoción (amígdala) y cognición (lóbulo frontal) están entrelazadas y sincronizadas en una colaboración necesaria para un funcionamiento normal. El lóbulo frontal calma a una amígdala sobreexcitada.

En su relación con la amígdala, hay que tener en cuenta que la información exterior llega con mucha rapidez a la amígdala, pero lo hace de una manera imprecisa y es el lóbulo frontal el que clarifica la información.

Esta situación es especialmente importante en situación de estrés. El estrés debilita la influencia de la corteza prefrontal sobre la amígdala<sup>(25)</sup> facilitando el aprendizaje de las asociaciones al miedo y dificultando la extinción de este aprendizaje. El estrés sostenido hace que la amígdala procese la información sensorial de manera rápida e imprecisa, altera la función del lóbulo frontal, y el niño tiene un pensamiento más confuso y actúa de una manera más impulsiva incrementándose la agresividad reactiva<sup>(26)</sup>.

En relación con el sueño del niño en situación de estrés, esta dificultad de relación con la amígdala hace prioritario: primero, calmar y relajar; y después, redirigir la situación, máxime si tenemos en cuenta que el estrés sincroniza la activación en diferentes regiones frontocorticales, lo que merma la habilidad para cambiar la atención entre diferentes labores<sup>(27,23)</sup>.

El estrés mantenido en el tiempo aumenta las sinapsis excitables en la amígdala y disminuye las sinapsis excitables en el lóbulo frontal, favoreciendo la impulsividad inducida por el estrés y la deficiente regulación emocional<sup>(28)</sup>.

Dentro de esta información exterior, nuestro ambiente social, el ambiente físico (p. ej., el color rojo induce a la realización de ejercicio) y nuestra cultura dan forma literal a cómo vemos el mundo y cómo, de manera inconsciente, nos comportamos.

Por su parte, la serotonina (derivado del triptófano y precursor de la melatonina circadiana) tiene gran influencia en el ritmo vigilia-sueño. Las cantidades bajas de serotonina predicen una agresividad impulsiva y una impulsividad cognitiva, mientras que la serotonina aumenta los efectos de la dopamina sobre los comportamientos orientados hacia la consecución de objetivos<sup>(29)</sup>.

Según estos datos, el abordaje de los problemas con el sueño exige la valoración del contexto de las 24 horas del niño. Su relación con: entorno, tipo de vínculo y tipo educativo de padres/tutores, son elementos de valoración indis-

pensables antes siquiera de valorar lo que acontece por la noche.

## Actitud ante el insomnio infantil

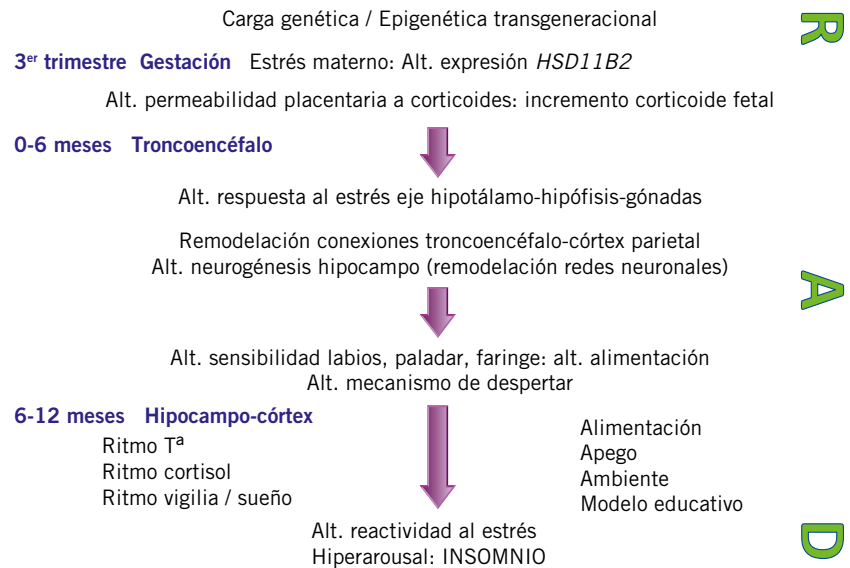
Durante los primeros 6 meses de vida, el ciclo vigilia sueño depende en gran medida de la alimentación y su entorno, controlado fundamentalmente por el troncoencéfalo y solo a partir de los 6 meses de vida, con la mayor predominancia de hipocampo, empiezan a tener más valor en la varianza del sueño (hasta alcanzar el 60%): condiciones ambientales, apego, modelo educativo..., coincidiendo con el establecimiento del ritmo circadiano de vigilia-sueño, podemos concluir que, salvo muy raras excepciones, el insomnio infantil no puede ser conceptualizado hasta pasados, al menos, los primeros 6-7 meses de vida extrauterina.

Un estrés en estos meses de vida, puede facilitar una situación de hiperarousal durante las 24 horas, predisponiendo al sujeto al insomnio.

En los primeros 5-6 meses, la respuesta al estrés infantil debe realizarse antes de que la concentración del cortisol sea tal que pueda ocasionar alteración de las redes neuronales de respuesta al estrés<sup>(30)</sup>. La figura 1 describe el proceso.

La respuesta a cualquier tipo de estrés del lactante ocasiona una respuesta conductual y una actividad del cerebro de la madre asociada a la dopamina y los opioides endógenos: durante el llanto del bebé, la dopamina es la primera en aumentar y ocasiona una respuesta en los circuitos cerebrales, especialmente en el núcleo estriado y la amígdala. Al mismo tiempo, en la madre se incrementa la oxitocina, con actividad del hipotálamo para promover la secreción láctea y las conductas de maternidad. A continuación, se incrementa el cortisol para apoyar la respuesta al estrés y preparar a la madre ante la conducta demandante del llanto infantil. Si se trata de un llanto de hambre, el cortisol es el primero en parar su secreción después la oxitocina, tras haber facilitado la lactancia que disminuye la ansiedad.

Finalmente, la relación madre-bebe requiere la regulación de zonas corticales de la cíngula anterior, corteza medial frontal y corteza orbitofrontal, que son moduladas por los opioides endógenos



**Figura 1.** La respuesta de la familia es fundamental: ante la reacción del niño (R) con llanto, la acción (A) de los cuidadores como respuesta debería realizarse antes de que el nivel de cortisol que provoca esta reacción pueda llegar a ser dañino (D). *HSD11B2*: gen de la corticoesteroide 11  $\beta$  deshidrogenasa tipo 2

que gestionan la satisfacción y refuerzan la conducta de cuidado.

Este refuerzo puede ir acompañado de una segunda tanda de secreción de dopamina para: mediar este refuerzo, favorecer el aprendizaje, el juego u otras interacciones de la pareja madre-bebé.

Situaciones como: depresión, ansiedad y abuso de sustancias, pueden ocasionar alteraciones en este sistema neuroendocrino, alterando la respuesta de cuidado<sup>(31)</sup>.

El **pediatra** al evaluar el insomnio de un niño se encuentra, generalmente ante el resultado de un cuadro evolucionado: a una predisposición circadiana (*insomnio de origen circadiano*) se le une un desconocimiento por parte del entorno de los patrones de sueño normales durante los primeros meses con sus diferentes ritmos, desde el ritmo ultradiano inicial (cada 3 horas, mediado en gran parte por la alimentación) hasta el circadiano definitivo, así como del tiempo de sueño. Ello genera una respuesta educativa determinada que condiciona un apego inseguro-dependiente (*insomnio educativo*), ocasionándose el *insomnio mixto (circadiano + educativo)*.

Por ello, el uso único y exclusivo de medidas conductuales sin realizar una educación sanitaria adecuada a los padres ni un enfoque diagnóstico del origen circadiano (valorando la predis-

posición vespertina o matutina del niño, la exposición o no a la luz durante las mañanas, el horario de las siestas, presencia de luz en el dormitorio, ruido...) es una actitud inadecuada. Es imprescindible la utilización de herramientas complementarias de diagnóstico, entre las que destacan: agendas libres de sueño tanto para este mismo diagnóstico como para el seguimiento.

Así pues, *no existe una única causa que justifique que haya niños que duerman "bien" y otros "mal"*. Hay, como hemos visto, numerosos factores que influyen en el sueño infantil, entre los que no hay que olvidar la existencia de **factores predisponentes** como la herencia genética: padres con insomnio es más probable que tengan hijos con insomnio.

Sobre esta predisposición, tienen influencia algunos **factores precipitantes** que el pediatra debe tener presente:

- Ambiente familiar: las relaciones fallidas de apego, las familias desestructuradas, el estrés familiar..., favorecen el insomnio infantil.
- Higiene de sueño deficiente.
- Pautas educativas: actitud paterna demasiado permisiva o demasiado estricta, límites imprecisos, etc.

A la vez, actúan otros problemas añadidos que actúan como **factores perpetuantes** que contribuyen a per-

petuar el problema (médicos, de comportamiento, fármacos o drogas, niños con un tiempo cronobiológico tardío, cuyos padres suelen tener unas expectativas menos realistas del momento de inicio de sueño).

La resistencia del niño a dormirse cuando los padres lo desean suele ocasionar estrés familiar, por ello es necesario que los padres/tutores conozcan las necesidades reales de los niños, de manera que las conductas parentales referentes al sueño sean el resultado de un equilibrio entre la sensibilidad y la atención paternas, y el entrenamiento en la autonomía y autorregulación del niño. Pues muchos problemas relacionados con el sueño y/o la alimentación durante la infancia responden a prácticas culturales determinadas que son incongruentes con aspectos individuales de la biología y del momento evolutivo emocional y cognitivo. Es preciso que el pediatra valore las expectativas paternas como un “zeitgebers” social.

En definitiva, la queja de insomnio en la infancia debe ser enfocada como cualquier otro proceso médico, con una completa anamnesis, exploración clínica y, si se considera oportuno, unas pruebas complementarias, entre las que destaca la agenda o diario del sueño.

## Conflicto de intereses

Los autores niegan cualquier conflicto de interés relacionado con el tema motivo de este artículo.

## Bibliografía

- Meltzer L, Plaufcan M, Thomas J, Mindell J. Sleep problems and sleep disorders in pediatric primary care: treatment recommendations, persistence and health care utilization. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2014; 10: 421-6.
- Hemmi MH, Wolke D, Schenider S. Associations between problems with crying, sleeping and/or feeding in infancy and long-term behavioural outcomes in childhood: a meta-analysis. *Arch Dis Child*. 2011; 96: 622-9. doi: 10.1136/adc.2010.191312. Epub 2011 Apr 20.
- Tauman R, Levine A, Avni H, Nehama H, Greenfeld M, Sivan Y. Coexistence of sleep and feeding disturbances in Young children. *Pediatrics* 2011; 127: e615-e621.
- Huang XN, Wang HS, Chang JJ, Wang LH, Liu XC, Jiang JX, et al. Feedings methods, sleep arrangement and infant sleep patterns: a Chinese population-based study. *World J Pediatr* March 2015; PMID: 25754749.
- A Cluster Analysis of reported sleeping patterns of 9 month old infants and the association with maternal health: Results from a population based cohort study. *Maters Child Health J*. doi 10.1007/s10995-015-1701-6.
- Cubero J, Narciso D, Terrón P, Rial R, Esteban S, Rivero M, et al. Chrononutrition applied to formula milks to consolidate infants' sleep/wake cycle. *Neuroendocrinology Letters*. 2007; 28: 360-6.
- Cohen Engler A, Hadash A, Shehadeh N, Pillar G. Breast feeding may improve nocturnal sleep and reduce infantile colic: Potential role of breast milk melatonin. *Eur J Pediatr*. 2012; 171: 729-32.
- Rojdmark S, Wetterber L. Short-term fasting inhibits the nocturnal melatonin secretion in healthy man. *Clin Endocrinol*. 1989; 30: 451-7.
- Sagrillo-Fagundes L, Soliman A, Vaillancourt C. Maternal and placental melatonin: actions and implication for successful pregnancies. *Minerva Ginecol*. 2014; 66: 251-66.
- Hughes A, Gallagher S, Hannigan A. A Cluster Analysis of reported sleeping patterns of 9 month old infants and the association with maternal health: Results from a population based cohort study. *Mater Child Health J*. 2015. doi 10.1007/s10995-015-1701-6.
- Doan T, Gay CL, Kennedy HP, Newman J, Lee KA. Nighttime Breastfeeding Behavior is Associated with More Nocturnal Sleep among First-Time Mothers at One Month Postpartum. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2014; 10: 313-9.
- Olza-Fernández I, Marín Gabriel MA, Gil-Sánchez A, García-Segura LM, Arévalo M. Neuroendocrinology of childbirth and mother-child attachment: The basis of an etiopathogenic model of perinatal neurobiological. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2104; 35: 459-72.
- Kurth S, Olini N, Huber R, Le Bourgeois M. Sleep and early cortical development. *Curr Sleep Medicine Rep*. 2015; 1: 64-73.
- LeDoux J. Coming to Terms with fear. *PNAS*; 2014. p. 2871-8.
- LeDoux J. El cerebro emocional. Barcelona. Planeta. 2000.
- Hsu M, Bhatt M, Adolphs R, Tranel D, Camerer CF. Neural systems responding to degrees of uncertainty in human Decision-Making. *Sci*. 2005; 310: 1680-3.
- Berns G, Chappelow J, Zink CF, Pagnoni G, Martin-Skurski ME, Richards J. Neurobiological correlates of social conformity and Independence during mental rotation. *Biol Psychiatry*. 2005; 583: 245-53.
- Feinstein J, Buzza C, Hurlmann R, Follmer RL, Dahdaleh NS, Coryell WH, et al. Fear and Panic in Humans with bilateral amygdala damage. *Nat Neurosci*. 2013; 16: 270-2.
- Zald D. The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain Res Brain Res Rev*. 2003; 41: 88-123.
- Seidenbecher T, Laxmi TR, Stork O, Pape H-C. Amygdalar and Hippocampal Theta Rhythm Synchronization during fear memory retrieval. *Science*. 2003; 301: 846-50.
- Sapolsky R. *Compórtate. La biología que hay detrás de nuestros mejores y peores comportamientos*. Capitan Swing Libros SL. 2018.
- Tost H, Kolachana B, Hakimi S, Lemaitre H, Verchinski BA, Mattay VS. A common Allele in the oxytocin receptor Gene (OXTR) Impacts prosocial temperament and human hypothalamic-Limbic structure and function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107: 13936-41.
- Sapolsky R. *Compórtate. La biología que hay detrás de nuestros mejores y peores comportamientos*. Capitan Swing Libros SL. 2018.
- Fiorillo C, Tobler PN, Schultz W. Discrete Coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science*. 2003; 299: 1898-902.
- Phelps E, Delgado MR, Nearing KI, LeDoux JE. Extinction learning in humans: Role of the Amigdala and vmPFC. *Neuron*. 2004; 43: 897-905.
- Bertsch K, Böhnke R, Kruk MR, Richter S, Naumann E. Exogenous cortisol facilitates responses to social threat under high provocation. *Horm Behav*. 2011; 59: 428-34.
- Barsegyan A, Mirone G, Ronzoni G, Guo Ch, Song Q, van Kuppeveld D. Glucocorticoid enhancement of recognition memory via basolateral amygdala-driven facilitation of prelimbic cortex interactions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019; 116: 7077-82.
- Rocher C, Spedding M, Munoz C, Jay TM. Acute stress-induced changes in hippocampal/Prefrontal Circuits in rats: Effects of antidepressants. *Cerebral Cortex*. 2004; 14: 224.
- Dalley J, Roiser J. Dopamine, serotonin and impulsivity. *Neuroscience*. 2012; 215: 42-58. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.03.065.
- Swain JE, Kim P, Ho SS. Neuroendocrinology of Parental Response to Baby-Cry. *Neuroendocrinology*. 2011; 23: 1036-41.