



Facultad de Ciencias
Programa de Licenciatura en Ciencias
Mención Biología o Química



Universidad de Valparaíso
Programa de Licenciatura en ciencias Mención Biología o Química

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA
ANTECEDENTES DE BASES NEUROBIOLÓGICAS RELACIONADAS AL APEGO
DESORGANIZADO

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE LICENCIADO EN CIENCIAS
MENCIÓN BIOLOGÍA O QUÍMICA.

Autora: CAMILA FERNANDA FUENTES VILLAGRA.
Profesores guías: DR. ÁLVARO OSCAR ÁRDILES ARAYA.
DR. MARCELO ALEJANDRO ARANCIBIA MEZA.

Valparaíso – Chile
2021



**Universidad
de Valparaíso**
CHILE
Facultad de Ciencias
Programa de Licenciatura en Ciencias
Mención Biología o Química



**Universidad de Valparaíso
Programa de Licenciatura en ciencias Mención Biología o Química**

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA
ANTECEDENTES DE BASES NEUROBIOLÓGICAS RELACIONADAS AL APEGO
DESORGANIZADO**

**TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE LICENCIADO EN CIENCIAS
MENCIÓN BIOLOGÍA O QUÍMICA.**

**Autora: CAMILA FERNANDA FUENTES VILLAGRA.
Profesores guías: DR. ALVARO OSCAR ARDILES ARAYA.
DR. MARCELO ALEJANDRO ARANCIBIA MEZA.**

**Valparaíso – Chile
2021**

CALIFICACION

.....

Para aquellos que anhelan y esperan
En el frío invierno
El cálido cobijo de un abrazo
Esto es por ustedes..

II. AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer profundamente a tantas personas que me han acompañado en este largo proceso. En primer lugar, agradecer a mi padre Exequiel Fuentes, que, pese a todas las dificultades en el camino, no dejó de rendirse y esforzarse a diario para poder ayudarme con mis estudios. Por preocuparse de mis almuerzos y comidas en los días en que me los pasaba estudiando sin descansar. En realidad, todo lo que ha hecho con el propósito de que no me falte nada. A mi madre Lorena Villagra, por sus palabras de aliento y apoyo moral desde la distancia, dándome la confianza que muchas veces ni yo sentía por mí misma. A mi abuelita Inés Salazar, por sus pancitos amasados y los regalones interminables que ella nos da. A mis hermanas Romina y Antonella, que me dan fuerza a diario para ser una mejor persona y hermana para ellas. A una de las personas más imprescindibles en estos últimos años y que me ha brindado una compañía muy especial, mi prima Katherine Fica. A todas las mujeres fuertes y resilientes que forman parte de mi familia.

Quiero agradecer también, a mis amistades y todos aquellos que me han entregado buenas energías, consejos y esperanzas de lograrlo, de igual modo, que me han ayudado a reducir mi estrés y a disfrutar gratos momentos. Entre ellos destaco a Daniel Cárcamo, Tamara Cielo, Anita María, Nancy Santibáñez, Christian Poblete, Camila Ochoa y Jorge Gonzalez. Por otro lado, quiero agradecer con todo mi corazón a Omar Fuentes, el cual sin ser parte de mi familia sanguínea, me ha brindado un apoyo increíble, una calidez y atención desinteresada que jamás podré terminar de agradecer.

Agradezco a todos los docentes y compañeros que me han enseñado y me han visto crecer a lo largo de la carrera. A la secretaria, Francisca Romero, que desde que llegué, no ha hecho más que ayudarnos a todos con su increíble gestión y cariño. A la Profesora Pamela, por brindarme la oportunidad de llevar a cabo esta tesis. Y finalmente, a mis dos grandes tutores, Álvaro Árdiles y Marcelo Arancibia. Las palabras se quedan cortas con lo importante que han sido para mí en este proceso. Gracias por su empatía y buena disposición, por confiar en mí y tenderme sus manos con tanta amabilidad. Es gracias a ustedes y a su calidad como seres humanos, que sentí que todo esto volvía a tener sentido para mí y que no estaba todo tan perdido. ¡Gracias por tanto!

III. ÍNDICE

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Abstract.....	8
Resumen.....	9

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1. Introducción.....	10-14
1.1. Objetivo general.....	15
1.2. Objetivos específicos.....	15

CAPÍTULO II: MARCO METODOLÓGICO

2. Marco metodológico.....	16-17
2.1. Tipo de investigación.....	16
2.2. Protocolo de recolección y evaluación de datos	16
2.2.1 Criterios de inclusión.....	16
2.2.2 Criterios de exclusión.....	16
2.3 Metodología de la revisión.....	17

CAPÍTULO III: DESARROLLO

3. Desarrollo.....	18-32
3.1. Genética.....	19-20
3.2. Moléculas.....	20-21
3.3 Fisiología y circuitos.....	21-24
4. Discusión.....	33-38

CAPÍTULO IV: CONCLUSIÓN

4. Conclusión.....	39-40
BIBLIOGRAFÍA.....	41-45

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resumen de los estudios incluidos.....	24-32
---	-------

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Clasificación de los tipos de apego.....	11
Figura 2. Número de estudios incluidos según año de publicación.....	18
Figura 3. Porcentajes de estudios según área de investigación.....	19

ABSTRACT

Disorganized attachment was determined and classified by Mary Main together with Jude Cassidy in 1986. This type of attachment is characterized by inconsistent and contradictory attachment behaviors, as well as being one of the main causes of various psychiatric disorders. Currently, there is evidence that relates this attachment style to borderline personality disorder, drug addiction, post-traumatic stress disorder, among other somatic problems that are difficult to treat. However, the neurobiological basis and how this type of attachment operates in the brain is not yet fully explored. In this study, a bibliographic search was carried out in PubMed, of primary and secondary articles that cover the neurobiological bases of disorganized attachment and that were published between 2000 and 2021. In total, 18 articles were obtained that were divided into 3 research areas: Genetics (n = 5), Molecules (n = 3) and Physiology and circuits (n = 10). These revealed evidence regarding genetic polymorphisms (DRD4-7) and genome methylation; the activity of some brain regions (amygdala, hippocampus, anterior cingulate cortex, inferior parietal lobe, superior temporal gyrus, limbic system, right parahippocampal gyrus, nucleus accumbens, right superior temporal sulcus and medial temporal regions); brain morphological aspects (volume of the thalamus, basal ganglia, hippocampus and amygdala); hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression; differences in functional connectivity (hippocampus-mid-temporal gyrus-lateral occipital cortex); asymmetric EEG activity; correlation between cognitive ability and prenatal cortisol levels, as well as the role of oxytocin in this type of attachment. Finally, due to the current global and health crisis, we find ourselves with a society increasingly affected by problems in its mental health. That is why we suggest urgent attention to this issue, in order to find preventive strategies that help people develop a better quality of life.

RESUMEN

El apego desorganizado fue determinado y clasificado por Mary Mein junto con Jude Cassidy, en el año 1986. Este tipo de apego se caracteriza por comportamientos de apego contradictorios e incoherentes, como también por ser uno de los causantes principales de diversos trastornos psiquiátricos. Actualmente, existen evidencias que relacionan este estilo de apego con el trastorno limítrofe de la personalidad, adicción a las drogas, trastorno por estrés postraumático, entre otros problemas somáticos y difíciles de tratar. Sin embargo, las bases neurobiológicas y cómo es que este tipo de apego opera en el cerebro son aún no muy explorados. En este estudio se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed, de artículos primarios y secundarios que abarquen las bases neurobiológicas del apego desorganizado y hayan sido publicados entre el 2000 y el 2021. En total, se obtuvieron 18 artículos que se dividieron en 3 áreas de investigación: Genética (n=5), Moléculas (n=3) y Fisiología y circuitos (n=10). Estos revelaron evidencias con respecto a polimorfismos genéticos (DRD4-7) y metilación del genoma; la actividad de algunas regiones cerebrales (amígdala, hipocampo, corteza cingulada anterior, lóbulo parietal inferior, giro temporal superior, sistema límbico, giro parahipocampal derecho, núcleo accumbens, surco temporal superior derecho y regiones temporales mediales); aspectos morfológicos cerebrales (volumen de tálamo, núcleos basales, hipocampo y amígdala); supresión del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal; diferencias en la conectividad funcional (hipocampo-giro temporal medio-corteza occipital lateral); actividad electroencefalográfica asimétricas; correlación entre capacidad cognitiva y niveles de cortisol prenatal, como también, participación de la oxitocina en este tipo de apego. Finalmente, debido a la actual crisis global y sanitaria, nos encontramos con una sociedad cada vez más afectada por problemas en su salud mental. Es por esto, que sugerimos atención urgente a este tema, para así dar con estrategias preventivas que ayuden a las personas a desarrollar una mejor calidad de vida.

CAPÍTULO I

1. INTRODUCCIÓN

El cerebro humano y su funcionamiento han sido un misterio y foco de atención desde hace muchos años atrás. Donde Alcmeón de Crotona (450 a.C.), a partir de sus cursos de disecciones, describió los nervios ópticos encontrados y propuso que el cerebro era el asiento del pensamiento y las sensaciones [1]. Actualmente, el estudio de la neurobiología del cerebro ha permitido entender e indagar aún más sobre los distintos componentes que lo conforman y cómo es que circuitos específicos determinan el comportamiento e incluso la generación de diversos trastornos y desórdenes mentales.

Algunas investigaciones han determinado que la calidad de experiencias durante el cuidado en la infancia impacta el desarrollo de estructuras límbicas del cerebro [2], como también, que, pese a la influencia de la genética en este órgano, el desarrollo de ciertas estructuras cerebrales depende en gran medida de lo ocurrido en la infancia y los procesos psicobiológicos que conforman los primeros años de vida. El comportamiento social-cognitivo en la infancia es el resultado de relaciones intrincadas entre la maduración del sistema neuronal y los estímulos ambientales [3], razón que ha llevado a los científicos a investigar las dinámicas llevadas a cabo en la crianza y la niñez (desde el nacimiento), y así, determinar el impacto en el desarrollo neurobiológico de los seres humanos. Siendo la psicología una base importante en estas áreas de estudio, donde se destaca, la "Teoría del apego" propuesta por el psicoanalista John Bowlby. [4]

Mecanismo de Apego

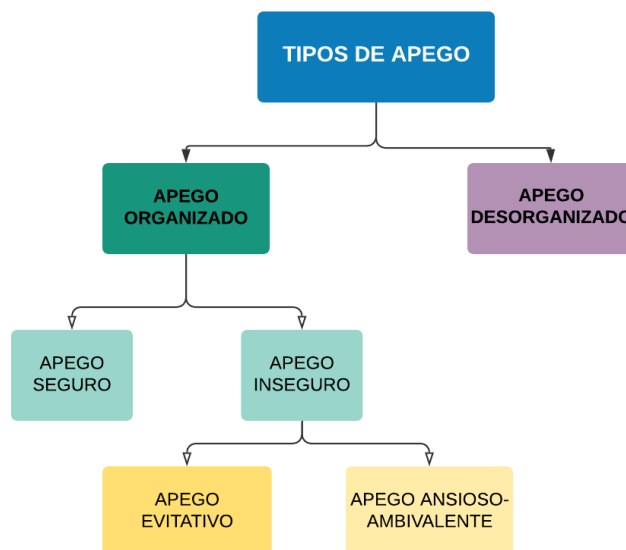
La teoría nació como una forma de conceptualizar la propensión de los seres humanos para hacer fuertes vínculos con otros significativos [5] Para John Bowlby, el comportamiento de apego es un sistema motivacional innato que busca mantener la proximidad entre el niño pequeño y sus cuidadores o padres. La teoría subraya la importancia de que el niño se sienta capaz de depender de sus figuras de apego y también la habilidad de estas figuras para contener y proteger, especialmente en momentos de mayor necesidad, donde bajo amenaza o daño potencial, el sistema de apego se activa y motiva el comportamiento que asegura la protección del niño por la figura de apego [6, 7]. Las experiencias vividas en la infancia explican cuando los

adultos desean cercanía, intimidad y acercamiento a posibles figuras de apego o se sienten extremadamente incómodos por acercarse demasiado a sus parejas e iniciar un comportamiento de abstinencia [8]. El acceso de los niños a vínculos seguros con los cuidadores en los primeros años codifica por tanto los caminos duraderos a través de los cuales aprenderán a evaluar, regular y dar sentido a sus experiencias afectivas como adultos [9]. Sin embargo, en la práctica existen distintas realidades y experiencias que pueden generar cambios en esta relación y determinar la expresión de distintos tipos de mecanismos de apego.

Tipos de apego

Los tipos de apego que fueron descritos en la teoría del apego por John Bowlby y Mary Ainsworth fueron: Apego organizado (apego seguro, apego inseguro ansioso-ambivalente, apego inseguro evitativo). Posteriormente, en 1986, Mary Main, junto con Jude Cassidy, introdujeron una nueva clasificación de apego infantil, el cual catalogaron como apego desorganizado /desorientado [10]. **Ver Figura 1.**

Figura 1. Clasificación de los tipos de apego.



El apego seguro, se ve reflejado en niños que muestran un patrón saludable en sus conductas de apego. Ellos poseen cuidadores (que suele tener como principal figura, la madre) calificados como muy sensibles y responsivos a sus llamados, mostrándose disponibles cuando los necesitan. La responsividad diaria de sus cuidadores les otorga confianza en ellos como protección y en la ausencia de estos, muestran una necesidad de proximidad [11]. Este tipo de apego, genera adultos sanos, seguros de sí mismos, que no temen al abandono y suelen disfrutar de la cercanía con los demás [12].

Los niños de apego inseguro-evitativo, muestran bastante independencia, mostrando incluso ignorancia por la figura de apego. En la ausencia de esta figura, no parecen verse afectados y tampoco buscan acercarse y contactar físicamente con ella a su regreso. Incluso si su cuidador busca el contacto, ellos suelen rechazar el acercamiento. Este tipo de apego, suele surgir ante la presencia de relativamente insensibles a sus peticiones y al mismo tiempo rechazantes, lo que genera que los niños comprendan que no pueden contar con el apoyo de sus padres y reaccionan de forma defensiva, adoptando una postura de indiferencia. Habiendo sufrido muchos rechazos en el pasado, intentan negar la necesidad que tienen de su figura de apego para evitar frustraciones. En adultos esto se ve representado por una evitación de vínculos profundos con los demás (pese a que pueden desearlos), dificultad para comprometerse, autosuficiencia y la no expresión de emociones, pensamientos o necesidades. [13]

Los niños de apego inseguro-ansioso/ambivalente se muestran preocupados por la presencia de sus cuidadores constantemente. Estos niños vacilan entre la irritación, la resistencia al contacto, el acercamiento y las conductas de mantenimiento de contacto. En el hogar, los padres de estos niños suelen proceder de forma inconsistente, se muestran sensibles y cálidos en algunas ocasiones y fríos e insensibles en otras. Estas pautas de comportamiento generan en el niño, inseguridad sobre la disponibilidad de su figuras de apego cuando las necesitan [14]. En adultos, esto se manifiesta en dependencia, gran miedo al abandono y una necesidad constante de atención y muestra de afecto [15].

El apego desorganizado/desorientado, recoge muchas de las características de los dos grupos de apego inseguro ya descritos, y que inicialmente eran considerados como inclasificables [16], y genera niños que muestran la mayor inseguridad. Estos infantes evidencian una serie de conductas extrañas, desorientadas y abiertamente contradictorias en presencia de los padres. Main y Hesse [17] especularon entonces que, para estos infantes, el cuidador se había convertido tanto en fuente de consuelo como

en fuente de alarma. Lo que se refleja en infantes, cuando están estresados, una necesidad simultánea de aproximarse a los padres en busca de consuelo y de huir de ellos a causa del miedo [18]. La mayoría de ellos comunican su desorientación con una expresión de ofuscación. Algunos lloran de forma inesperada tras mostrarse tranquilos o adoptan posturas rígidas y extrañas, o movimientos estereotipados. En adultos se puede detectar cuando se evidencian tendencias contradictorias, como el deseo de proximidad pero acciones simultáneas de retirada y evitación. [19] y sus relaciones interpersonales suelen ser inestables y tormentosas (relación de amor-odio).

Instrumentos de evaluación del apego

Mary Ainsworth, una cercana colaboradora de Bowlby, sería la primera en proponer que las díadas madre-hijo difieren en la calidad de sus relaciones de apego y que es posible medir y clasificar estas diferencias. También postuló que la conducta de la madre en los primeros meses de la vida del niño es un buen predictor del tipo de relación entre ambos [20]. En 1964, Ainsworth [21] y colaboradores diseñaron la llamada "Situación extraña", un procedimiento de laboratorio para estudiar la relación madre-hijo en el primer año de vida. Más allá de los aportes de Ainsworth con madres y bebés, Bowlby explícitamente consideró su teoría como un constructo aplicable a todo el desarrollo humano, lo que hizo evidente que su medición debía trascender el período de la temprana infancia. Uno de los primeros pasos en esta dirección lo dio Mary Main, quien en 1984 creó la Adult Attachment Interview (AAI) [22], una larga entrevista que evalúa los recuerdos que un adulto tiene de sus relaciones con sus figuras de apego en la infancia. La AAI es codificada en términos de la coherencia del discurso que muestra la persona mientras relata experiencias relevantes de su infancia, como también la estructura de su relato y su habilidad para colaborar efectivamente con el entrevistador [23].

Posteriormente, se crearon varios instrumentos de evaluación de apego, siendo de los más destacados en la actualidad, el Adult Attachment Projective Picture System (AAP) [24, 25], el cual mide la representación del apego adulto basada en el análisis de un set de siete imágenes estandarizadas de escenas de apego. Se pide a los sujetos que cuenten una historia en respuesta a un estímulo de imagen, que retrata un evento de apego como la soledad, la separación, la amenaza o la muerte. Las respuestas se analizan utilizando transcripciones textuales para evaluar la organización del apego mental. Según la AAP, los individuos se pueden clasificar en cuatro patrones de

representación del apego: apego seguro (F), inseguro-preocupado (E), inseguro-avoidante (Ds) y no resuelto (U). Seguro e inseguro, son los llamados patrones organizados, mientras que el apego al trauma no resuelto es el llamado patrón desorganizado. [26]

Target [27] presenta un instrumento de medición de apego para la infancia media (8 a 13 años), la cual denominaron Child Attachment Interview (CAI), una entrevista que se adapta ampliamente desde la AAI y con la presencia de un nuevo sistema de codificación.

Rol del apego en la salud y la enfermedad

Los tipos de apego en particular han sido caracterizados tanto como factores protectores para la salud mental en general, así como factores de riesgo que aumentan la probabilidad de ocurrencia de desenlaces negativos en la salud mental, constituyéndose en algunos casos trastornos mentales. De esta manera, el apego inseguro (evitativo y ansioso-ambivalente) se identifican como factores de riesgo para la presencia de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT), como también la fibromialgia, lupus eritematoso, obesidad y diabetes. El apego desorganizado se ha vinculado además, con trastornos de conducta antisociales en la adolescencia, adicción a las drogas, trastornos de personalidad y disociativos [28]. Se destacan también las enfermedades metabólicas por el estrés experimentado en los vínculos de apego, en las cuales se ve muy afectado el sistema coronario, renal, entre otros sistemas corporales [29, 30, 31].

Hoy en día, las condiciones sanitarias que implican el confinamiento de la población, han desencadenado gran sintomatología psíquica que se asocia con la personalidad de cada individuo, la que a su vez, desde esta perspectiva teórica, está cimentada en gran parte por las experiencias infantiles y en esto el apego desarrollado con las figuras de cuidado primario. Por lo tanto, parece particularmente relevante analizar cuáles son las bases neurobiológicas del apego desorganizado en una época marcada en gran medida por los malos indicadores en salud mental y física.

1.1 Objetivo general

i. Sintetizar y analizar la evidencia científica disponible en relación con las bases neurobiológicas del apego desorganizado.

1.2. Objetivos específicos

i. Examinar y describir los estudios primarios y secundarios disponibles que hayan investigado las bases neurobiológicas del apego desorganizado.

ii. Analizar y contrastar los resultados según distintos niveles biológicos de análisis.

CAPÍTULO II

2. MARCO METODOLÓGICO

2.1. Tipo de investigación

La investigación realizada consiste en una revisión bibliográfica relacionada a las bases neurobiológicas del apego desorganizado.

2.2. Protocolo de recolección y evaluación de datos

2.2.1. Criterios de inclusión

- Publicaciones de PubMed
- Artículos primarios en modelos animales y seres humanos y revisiones sistemáticas de artículos primarios que analicen la neurobiología del apego desorganizado.
- Artículos publicados entre el 2000 y junio del 2021.
- Publicaciones en idioma español o inglés.

2.2.2. Criterios de exclusión

- Revisiones narrativas.

2.3. Metodología de la revisión

La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en PubMed, hasta el 23 de junio del 2021. La selección de artículos se realizó por dos personas de manera independiente, para posteriormente consensuar su inclusión según sus criterios de elegibilidad.

Mediante la recopilación de palabras claves y sinónimos referente al apego desorganizado y su neurobiología, se intentaron varias estrategias de búsqueda. Donde se determinaron los prefijos y sufijos, como también el algoritmo que permitiera una indagación más sensible y general.

En la primera búsqueda se utilizó el algoritmo ((attachment[tiab]) AND (neur*[tiab])), en cuanto "tiab" indicó que debe aparecer la palabra en título o abstract, y "*" permitió que se busquen todos los posibles sufijos que pudieran venir después de "neuro" (como es "science", "biology", etc.).

En ambas búsquedas se eligieron todos los estudios primarios tanto en modelos animales y/o humanos (excluyendo revisiones bibliográficas, revisiones narrativas e incorporando revisiones sistemáticas con metaanálisis) que investigan cualquier aspecto de la neurobiología del apego desorganizado. Incluyendo también, todos los estudios de apego en general y que en algún punto aborden el apego desorganizado).

Finalmente, una vez realizada la selección de artículos, se llevó a cabo la revisión de sus referencias, con el propósito de descartar la omisión de algún estudio importante relacionado al apego desorganizado, e incorporarlos en el análisis bibliográfico.

CAPÍTULO III

3. DESARROLLO

A partir de la búsqueda bibliográfica, se obtuvieron 5.022 artículos. Se seleccionaron 18 estudios primarios que investigaron aspectos neurobiológicos del apego desorganizado. Todos ellos corresponden a estudios experimentales con seres humanos. No se encontraron revisiones sistemáticas de la literatura que cumplieran los objetivos de este análisis. En la **Figura 2** se evidencia la cantidad de estudios que abarcan la neurobiología del apego desorganizado publicados por año. En **Tabla 1** se describen de forma específica los estudios incluidos.

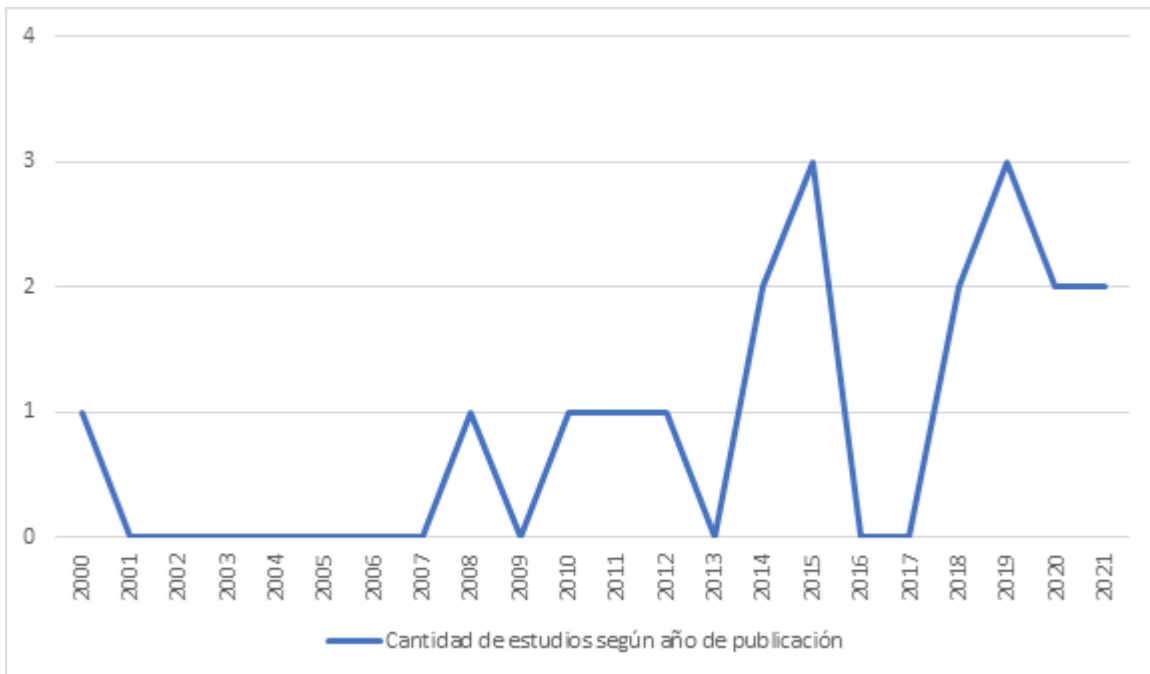


Figura 2. Número de estudios incluidos según año de publicación.

Desde el 2001 hasta el 2007 no se registraron estudios primarios relacionados al apego desorganizado y su neurobiología. Esto ocurre nuevamente en el año 2009, 2013, 2016 y 2017. Los años en que se publicó un sólo artículo acontecieron en el 2000, 2008 y 2017.

2010 hasta el 2012. Mientras que, de los años 2014, 2018, 2020 y 2021 se encontraron al menos dos estudios primarios. En efecto, en los años 2015 y 2019 fueron publicadas tres investigaciones.

En relación a las áreas de investigación relacionadas con el estudio del apego desorganizado, estos se pudieron agrupar en tres categorías: Genética, Moléculas y Fisiología y circuitos. En la **Figura 3**, se presenta la proporción de los estudios agrupados. Tres estudios corresponden a el área de moléculas, que representan el 17%; cinco artículos corresponden a el área de genética que conforman el 28% y 10 a el área de fisiología y circuitos neuronales, que abarca el 55% del total de estudios.

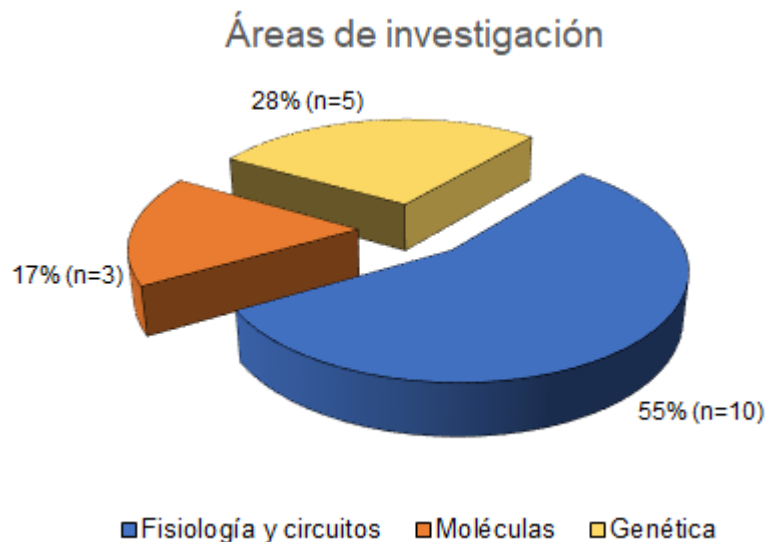


Figura 3. Porcentajes de estudios según área de investigación.

En cuanto a los estudios seleccionados y sus áreas de investigación, los hallazgos realizados se describen a continuación:

3.1 Genética

Se incorporaron 5 estudios asociados a consideraciones genéticas del apego desorganizado. En el primero de ellos se estableció una asociación entre un polimorfismo en el exón 3 del gen DRD4 que codifica el receptor para dopamina 4 y la predisposición

a manifestar apego desorganizado [32]. Este polimorfismo determina la expresión de dos variantes funcionales: una variante de 7 repeticiones (larga) y una de 4 repeticiones (corta). La presencia de al menos uno de los alelos de la variante de 7 repeticiones fue encontrada en el 71% de la población de estudio con apego desorganizado sugiriendo una mayor predisposición a desarrollar este tipo de apego. Sin embargo, estudios posteriores han profundizado en esta asociación y han establecido una relación más clara entre la presencia de las variantes y el apego desorganizado. En efecto, la ausencia de variantes de 7 repeticiones se ha reportado con una alta probabilidad de desarrollar apego desorganizado, mientras que la presencia del alelo largo se le ha asociado inversamente, lo que sugiere un efecto protector de este alelo [33, 34, 35].

Por otro lado, como es sabido nuestra información genética es sometida a una fina regulación en respuesta a las condiciones cambiantes del ambiente en el que nos desarrollamos afectando nuestro comportamiento futuro. Estas variaciones del medio determinan modificaciones epigenéticas reversibles en el DNA, las cuales han sido asociadas a la susceptibilidad o resiliencia a presentar diversas condiciones, incluidos desórdenes neurológicos. En este contexto, mediante un estudio de asociación de genoma completo y análisis de metilación de DNA, se estableció una asociación entre apego desorganizado y la metilación de regiones promotoras para diversos genes entre los que se destacan genes de señalización de la familia Ephrin (ligandos Ephrina y sus receptores), POMC y los receptores para glucocorticoides (NR3C1) [36].

3.2 Moléculas

En el área de moléculas se encontraron 3 estudios, los cuales se enfocan en la oxitocina y cortisol. El primero de ellos es el de Bergman [37], donde reclutaron a madres embarazadas las cuales fueron sometidas a muestras biológicas prenatales y a exámenes de los bebés entre los 14 y 19 meses de edad. Llevaron a cabo una amniocentesis (extracción de líquido amniótico) y extracción de muestras de sangre para determinar la cantidad de cortisol presente. Ellos relacionaron la seguridad del apego con la capacidad cognitiva. Los niños con apegos seguros presentan más alto nivel de cognición que los niños con un apego inseguro (incluyen evitativo, ansioso y desorganizado), demostrando que en la asociación entre el cortisol del líquido amniótico y el índice de desarrollo mental es significativo y moderado en aquellos niños con apegos inseguros pero insignificante en niños con apegos seguros. Por otro lado, se sabía que al igual que con los adultos, los niños con apego desorganizado, no informan de su

angustia psicológica en relación con los indicadores fisiológicos de su experiencia (respuesta de sobresalto, señales neuronales). en Borelli [38], ampliaron estas observaciones a la reactividad neuroendocrina. Niños de entre 8 a 12 años completaron un paradigma compuesto por viñetas que reflejan la vulnerabilidad en contextos interpersonales. Para saber la concentración de cortisol, tomaron muestras de saliva antes y después de la realización del paradigma. Las respuestas de cortisol de los niños con apego desorganizado (relacionado a una pérdida), permanecieron comparables desde el paradigma pre-post, mientras que las respuestas de cortisol de los niños seguros disminuyeron desde el paradigma pre-post. Hay muchos factores que contribuyen a las variaciones individuales en la respuesta a las experiencias estresantes, así como la función que tiene la oxitocina en el estrés. En Pierrehumbert [39], las respuestas al estrés presentaron patrones específicos de acuerdo con las clasificaciones de apego. Las personas con trauma en la infancia, child trauma (CT), mostraron mayor tendencia al apego desorganizado, en comparación con aquellos de en las que no había especificado un CT. Para los sujetos con una clasificación de apego desorganizado se reportó un estrés subjetivo elevado; presentaron una respuesta HPA (eje hipotalámico-pituitario-adrenal) suprimida y niveles moderados de oxitocina, a diferencia de los valores presentados en los otros estilos de apego.

3.3 Fisiología y circuitos neuronales

Se seleccionaron 10 estudios relacionados a la fisiología y circuitos neuronales. Dentro de estos estudios, el primero en examinar los correlatos neurales del estado de apego en adultos, fue el de Buchheim [40]. En él, examinaron la viabilidad de evaluar las narrativas de apego (APP) en un entorno de imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI). Dentro de sus resultados, encontraron un efecto de interacción significativo entre la secuencia de imágenes de fMRI y la categoría de apego. Sólo los participantes con apego desorganizado mostraron en el curso de la tarea AAP, una activación creciente de las regiones temporales mediales, incluidas la amígdala y el hipocampo. Por otro lado, se ha examinado si las diferencias estructurales tempranas en el ovoide gangliotálamo (que comprende los ganglios basales y el tálamo), están involucradas en la etiología de la desorganización del apego infantil. En Tharner [41] midieron el ovoide gangliotálamo en bebés de 6 semanas de edad. Las diferencias neurobiológicas dentro del rango normal se asociaron prospectivamente con la desorganización del apego. Los lactantes con un ovoide gangliotálamo más grande a las 6 semanas tenían un riesgo menor de tener

apego desorganizado a los 14 meses de vida. El volumen de los ventrículos laterales como índice del desarrollo cerebral general no se asoció con el apego desorganizado.

Moutsiana [42], propuso que la calidad del entorno temprano influye en el desarrollo morfológico en áreas neuronales clave relacionadas con la respuesta afectiva, pero la evidencia directa para apoyar esta posibilidad era limitada. Es por esto que, realizaron un estudio longitudinal de 22 años, en el que se observaron a los participantes a los 18 meses de edad y luego a los 22 años mediante una resonancia nuclear. Esta técnica, permitió examinar los volúmenes del hipocampo y la amígdala en la edad adulta de los individuos, en relación con el estado de apego infantil temprano que presentaron. El estado de apego infantil inseguro (en el que incluyen el apego desorganizado) versus el apego seguro se asoció con volúmenes de amígdala más grandes en adultos jóvenes, un efecto que no se explica por la presencia de depresión materna. Y por otra parte, no encontraron un estado de apego infantil temprano para predecir los volúmenes del hipocampo. Hasta el momento, queda en evidencia que la mala calidad del vínculo temprano entre el bebé y los padres podría predecir problemas posteriores en el niño, como la presencia de volúmenes de amígdala más grandes en individuos con apego desorganizado. Sin embargo, faltaban estudios de neuroimagen del apego en los niños. En Cortés Hidalgo [43], examinaron la asociación entre los apegos padres-hijos a los 14 meses, y se recolectaron diferentes medidas cerebrales con imágenes de resonancia magnética, a la edad promedio de 10 años. Los niños con apego infantil desorganizado presentaron volúmenes de hipocampo más grandes que aquellos con patrones de apego organizados. No obstante con estos resultados, en Van Hoof [44], El apego desorganizado se asoció en este caso con un volumen hipocampal izquierdo más pequeño, y un nivel más alto de conectividad funcional (FC) entre el hipocampo y el giro temporal medio y la corteza occipital lateral. Estos datos surgieron del estudio del volumen de materia gris (GMV) y la conectividad funcional en estado de reposo (RSFC) correlacionado al apego desorganizado en adolescentes. En virtud de lo cual, recopilaron datos anatómicos y de RSFC de un grupo mixto de adolescentes, con síntomas de trastorno de estrés postraumático (TEPT) relacionado con abuso sexual infantil, síntomas de ansiedad/depresión y sin trastorno psiquiátrico. Posteriormente, midieron los volúmenes bilaterales de la amígdala y el hipocampo mediante resonancia magnética nuclear (fMRI, seguido de una evaluación de la RSFC del hipocampo.

La literatura ha evidenciado que el apego desorganizado tiene relación con ciertos trastornos y problemas de salud mental. En Buchheim [45], estudiaron por primera vez

la neuroanatomía funcional del apego desorganizado en pacientes con trastorno límite de la personalidad (TLP) utilizando imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI) durante la narración de historias individuales. Se analizaron las diferencias grupales en las respuestas narrativas y neuronales a imágenes "monádicas" (personajes que enfrentan amenazas de apego solos) e imágenes "diádicas" (interacción entre personajes en un contexto de apego). Los datos narrativos del comportamiento mostraron que las imágenes monádicas eran significativamente más traumáticas para los pacientes con TLP que para los controles. Los individuos con TLP mostraron una activación significativamente mayor de la corteza cingulada anterior en respuesta a imágenes monádicas que los controles. En respuesta a las imágenes diádicas, los pacientes mostraron más activación del surco temporal superior derecho y menos activación del giro parahipocampal derecha en comparación con los controles. En Petrowski [46], En los individuos vinculados de forma segura se observó una actividad cerebral significativamente mayor en el cerebelo izquierdo/vermis cerebeloso, el lóbulo parietal inferior izquierdo, el giro temporal superior izquierdo, la corteza cingulada anterior/media derecha y la ínsula izquierda, en comparación con los individuos con apego desorganizado. Los individuos con apego inseguro mostraron una actividad neuronal significativamente mayor en el giro frontal inferior derecho, el lóbulo parietal inferior izquierdo, el putamen derecho y la corteza cingulada media derecha que los individuos con apego desorganizado. Para estos resultados, a los individuos les mostraron fotografías faciales de figuras de apego (padres y pareja romántica), seguido de fotografías faciales de personas desconocidas (en este caso, los miembros del personal clínico). Todo esto mientras observaban las respuestas neuronales mediante resonancia magnética funcional.

En Moutsiana [47], tienen conocimiento de que en estudios con animales, los sustratos neuronales de la regulación de las emociones, pueden verse alterados de manera persistente por exposiciones ambientales tempranas. Razón por la que proponen que si procesos similares operan en el desarrollo humano, entonces esto podría ser significativo, ya que la capacidad de regular los estados emocionales es fundamental para la adaptación humana. A consecuencia de esto, realizaron un estudio longitudinal de 22 años para examinar la influencia del apego temprano del bebé a la madre. El estado de apego del bebé a los 18 meses predijo la respuesta neuronal durante la regulación del afecto positivo 20 años después. Específicamente, al intentar regular al alza de las emociones positivas, los adultos que habían estado unidos de manera insegura versus segura cuando eran bebés, mostraron una mayor activación en las

regiones prefrontales involucradas en el control cognitivo y una coactivación reducida del núcleo accumbens con la corteza prefrontal. En otro orden de ideas, la valencia emocional que se asigna al tacto está relacionada con ciertos factores ascendentes, como la activación óptima de las aferencias C-táctiles (CT). El procesamiento táctil con un componente hedónico o emocional se ha definido como toque afectivo, un componente que probablemente transmitan las fibras de CT. Las deficiencias táctiles son frecuentes en la población psiquiátrica, pero también en personas sanas con apego desorganizado. De modo que, en Spitoni [48] proponen que las dificultades afectivas en adultos con apego desorganizado podrían verse reflejadas en una percepción alterada del tacto afectivo. En su estudio, encontraron que a diferencia de los adultos organizados, las respuestas de los adultos desorganizados a la estimulación de CT y no CT, activaron las estructuras límbicas y paralímbicas en una forma de lucha o huida.

El desarrollo de las habilidades sociocognitivas en la infancia, está sujeto a una intrincada interacción entre la maduración de los sistemas neuronales y la información ambiental. Finalmente, en Biro [49], a los bebés participantes de 10 meses de edad, se les realizó una sesión de electroencefalograma mientras veían animaciones que involucraban un evento de separación angustiante, que terminaba con un comportamiento reconfortante o ignorante. Los bebés con apego desorganizado mostraron una falta de Asimetría Frontal (AF) del lado derecho en comparación con los bebés seguros e inseguros.

Tabla 1. Resumen de los estudios incluidos.

Estudio	Tipo de estudio	Instrumento de medición de apego	Descripción de la metodología	Resultados principales
Lakatos [50]	Estudio en humanos infantes (n=90)	Método de situación extraña.	Se estudió el comportamiento de apego de 90 infantes de 12-13 meses de edad, y se genotipificaron de forma independiente el número de repeticiones de 48 pb mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	De los 90 bebés, 17 presentaron apego desorganizado y 73 presentaron apego no-desorganizado. El alelo de 7 repeticiones de el gen de dopamina D4 (DRD4) se representó con frecuencia significativamente

				mayor en los bebés clasificados como desorganizados: 12 de 17 bebés (71%) en comparación con los bebés no desorganizados: 21 de 73 (29%).
Buchheim [51]	Estudio en humanos adultos (n=11)	Adult Attachment Projective Picture System (AAP)	Se evaluaron a 11 mujeres adultas sanas, a las cuales se le aplicó el AAP en un entorno de resonancia magnética funcional (fMRI)	De las 11 mujeres sanas, 6 presentaban apego organizado y 5 mostraron apego no organizado. Sólo las participantes con apego desorganizado mostraron una activación creciente de las regiones temporales mediales, incluida la amígdala y el hipocampo.
Buchheim [52]	Estudio en humanos adultos (n=28)	Adult Attachment Projective Picture System (AAP)	Participaron un grupo de 11 mujeres con TLP y 17 mujeres sanas (controles). Analizaron las diferencias grupales en las respuestas narrativas y neuronales a imágenes "monádicas" (personajes que enfrentan amenazas de apego solos) e imágenes "diádicas" (interacción entre personajes en un contexto de apego).	Pacientes con TLP mostraron una activación significativamente mayor de la corteza cingulada anterior en respuesta a imágenes monádicas que los controles. En respuesta a las imágenes diádicas, los pacientes mostraron más activación del surco temporal superior derecho y menos activación de la giro parahipocampal derecha en comparación con los controles.
Bergman [53]	Estudio en humanos , diadas madre-hijo (n=125)	Método de situación extraña.	Realizaron un seguimiento prospectivo de 125 madres y sus hijos con un desarrollo normal desde el embarazo hasta los 17 meses después del parto.	La exposición prenatal al cortisol, indexada por los niveles de líquido amniótico, predice negativamente la capacidad cognitiva en el lactante, independientemente

			<p>Extrajeron líquido amniótico y muestras de sangre, en promedio, a las 17,2 semanas de gestación, con un análisis posterior de las concentraciones de cortisol. Los bebés fueron evaluados a una edad promedio de 17 meses con las Escalas de Desarrollo Infantil de Bayley.</p>	<p>de los factores prenatales, obstétricos y socioeconómicos. Esta asociación estuvo moderado por el apego hijo-madre: los niños con apego inseguro mostraron disminución significativa en la capacidad cognitiva, contrario a los de apego seguro, donde la asociación fue inexistente.</p>
Tharner [54]	Estudio en humanos infantes (n= 629)	Método de situación extraña.	<p>Se midió mediante ecografía, el diámetro del ovoide gangliotálamo de individuos de 6 semanas de edad de un estudio de cohorte prospectivo basado en la población. La clasificación de apego se evaluó a los 14 meses.</p>	<p>Los lactantes con un ovoide gangliotálamo más grande, a las 6 semanas de vida, tenían un menor riesgo de apego desorganizado a los 14 meses. El volumen de los ventrículos laterales como índice del desarrollo cerebral general no se asoció con el apego desorganizado.</p>
Pierrehumbert [55]	Estudio en humanos adultos (n=74)	Adult Attachment Interview (AAI)	<p>Evaluaron los patrones de respuestas al estrés según las representaciones del apego en 28 adultos de una muestra comunitaria, más 46 que habían estado expuestos durante la niñez y / o adolescencia a eventos traumatizantes como abuso o enfermedades potencialmente letales. Todo esto mediante la prueba de estrés social de Trier (TSST), que implica un desafío psicosocial experimental. Se recogieron respuestas subjetivas al TSST, así como muestras de</p>	<p>Los sujetos con una clasificación de apego seguro reportaron estrés subjetivo relativamente bajo, presentaron una respuesta moderada del eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal (HPA) (ACTH y cortisol), y un alto nivel de oxitocina. Los sujetos con una clasificación de apego desorganizado reportaron un estrés subjetivo elevado; presentaron una respuesta HPA suprimida y niveles moderados de oxitocina. Apego ansioso y evitativo</p>

			saliva (analizadas para cortisol) y muestras de plasma sanguíneo (analizadas para ACTH y oxitocina) antes, durante y después del procedimiento de estrés.	también presentaron diferencias en estos resultados.
Borelli [56]	Estudio en humanos infantes (n=106)	Child Attachment Interview (CAI)	Observaron la reactividad neuroendocrina de 106 niños de 8 a 12 años de edad. Completaron la entrevista de apego infantil y un paradigma basado en computadora compuesto de viñetas que reflejan la vulnerabilidad en contextos interpersonales. Para saber la concentración de cortisol, tomaron muestras de saliva antes y después de la realización del paradigma.	Las respuestas de cortisol de los niños con apego desorganizado (relacionado a una pérdida), permanecieron comparables desde el paradigma pre-post, mientras que las respuestas de cortisol de los niños con apego seguro disminuyeron desde el paradigma pre-post
Moutsiana [57]	Estudio en humanos infantes (n=59)	Método de situación extraña.	Utilizaron un estudio longitudinal de 22 años. El estado de apego del bebé se midió a los 18 meses, y se estudiaron los fundamentos neurales de la regulación activa del afecto utilizando fMRI a la edad de 22 años.	Los adultos que habían estado unidos de manera insegura (incluyen apego desorganizado) versus segura cuando eran bebés, mostraron una mayor activación en las regiones prefrontales involucradas en el control cognitivo y una coactivación reducida del núcleo accumbens con la corteza prefrontal.
Moutsiana [58]	Estudio en humanos infantes (n=59)	Método de situación extraña.	Evaluaron el impacto de la depresión posparto materna en el desarrollo infantil. El estado de apego del bebé (24 individuos con apego seguro; 35 con apego inseguro,	El estado de apego infantil inseguro (se incluye el apego desorganizado) versus seguro se asoció con volúmenes de amígdala más grandes en adultos

			<p>incluido el apego desorganizado) se observó a los 18 meses de edad y las evaluaciones de resonancia magnética se completaron a los 22 años.</p>	<p>jóvenes, un efecto que no se explica por los antecedentes de depresión materna. No encontraron un estado de apego infantil temprano para predecir los volúmenes del hipocampo.</p>
Wazana [59]	Estudio en humanos , díadas madre-hijo (n=650)	Método de situación extraña.	<p>Examinaron las posibles interacciones bidireccionales de los polimorfismos DRD4 del niño, su peso al nacer y el cuidado materno a los 6 meses para predecir longitudinalmente la desorganización del apego a los 36 meses. El DRD4 infantil se obtuvo con hisopos bucales y se clasificó de acuerdo con la presencia de la supuesta repetición del alelo siete. Las medidas macroanalíticas y microanalíticas de la conducta materna se extrajeron de una sesión grabada en video de 20 minutos de interacción sin alimentación, seguida de una tarea de atención materna dividida de 10 minutos, a los 6 meses de edad del bebé. El apego se evaluó a los 36 meses.</p>	<p>Los resultados indicaron un efecto principal para DRD4 y que una interacción bidireccional del peso al nacer y la frecuencia de atención materna a los 6 meses del bebé (comportamiento materno de mirar hacia otro lado) predijeron un apego desorganizado en modelos robustos de regresión logística ajustados por covariables sociodemográficas. Específicamente, los niños en el rango medio de peso al nacer eran más propensos a desarrollar un apego desorganizado cuando se les exponía a una relación materna menos atenta. Sin embargo, la asociación se revirtió con el peso extremo al nacer (bajo y alto). El alelo de siete repeticiones DRD4 se asoció con un apego menos desorganizado (protector), mientras que los niños que no tenían el alelo de 7 repeticiones tenían más probabilidades de</p>

				ser clasificados como apego desorganizado.
Graffi [60]	Estudio en humanos , díadas madre-hijo (n=251)	Método de situación extraña.	Examinaron el efecto principal del peso al nacer y el DRD4, sobre el desarrollo del apego desorganizado en bebés de 36 meses de edad.	No hubo un efecto principal del peso al nacer sobre el apego desorganizado. Sin embargo, hubo un efecto principal del polimorfismo de 7 repeticiones DRD4 sobre el apego desorganizado.
Garg [61]	Estudio en humanos infantiles (n=226).	Método de situación extraña.	Los niños proporcionaron muestras de epitelio bucal, que se utilizaron para los análisis de la metilación del genoma completo y de variación genética. El estilo de apego infantil se asoció con el desarrollo cognitivo infantil y con el desarrollo conductual a los 36 meses.	El estilo de apego infantil moderó los efectos de la adversidad prenatal a los 36 meses. A través de un análisis de componentes principales, los autores identificaron una asociación directa entre desapego y la metilación de algunos genes particulares que incluyen Ephrin, POMC y el receptor de glucocorticoides. Estos efectos fueron más evidentes al comparar a los niños con un estilo de apego seguro versus uno desorganizado, y fue más pronunciados en las mujeres.
Graffi [62]	Estudio en humanos ; díadas madre-hijo (n=655)	Método de situación extraña.	Hicieron estudio en 655 díadas de madre-hijo. El genotipo infantil DRD4 se obtuvo con hisopos bucales y se clasificó de acuerdo con la presencia del alelo de 7 repeticiones. La depresión materna se evaluó con la Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos en las evaluaciones prenatales, a los 6, 12 y 24 meses. La	Presencia de alelo DRD4-7 repetido, está asociado con menor apego desorganizado. Las mujeres que padecían depresión y con comportamiento frecuente de apartar la mirada tenían una mayor probabilidad de apego desorganizado en su hijo, mientras que aquellas con menos comportamiento de apartar la mirada

			atención materna se midió a los 6 meses mediante una sesión grabada en video de una interacción sin alimentación de 20 minutos. El apego se evaluó a los 36 meses .	tenían una menor probabilidad de apego desorganizado en su hijo a los 36 meses.
Van Hoof [63]	Estudio experimental en humanos adolescentes (n=74)	Adult Attachment Interview (AAI)	Seleccionaron un grupo mixto de 74 adolescentes con síntomas de estrés postraumático complejo relacionado al abuso sexual infantil. Apegos fueron categorizados según el AAI.	El apego desorganizado se asoció con un volumen hipocampal izquierdo más pequeño, y un nivel más alto de conectividad funcional (FC) entre el hipocampo y el giro temporal medio y la corteza occipital lateral.
Cortés Hidalgo [64]	Estudio en humanos infantes (n=551)	Método de situación extraña.	Se evaluó el apego paterno-filial a los 14 meses y, posteriormente, se recopilaron neuroimágenes medidas por resonancia magnética funcional a los 10 años.	Los niños con apego desorganizado tenían volúmenes de hipocampo mayores que aquellos con patrones de apego organizados.
Petrowski [65]	Estudio experimental en humanos adultos (n= 38)	Adult Attachment Projective Picture System (AAP)	Se reclutaron 38 participantes sanos, entre 21-71 años de edad. Se agruparon según el tipo de apego: seguro, n=14; inseguro, n=15 y desorganizado, n=9. Se aplicó la AAP. Se exhibieron imágenes de rostros de figuras de apego (pareja romántica/padres) y rostros desconocidos. Se midió la respuesta neural mediante	En los individuos vinculados de forma segura se observó una actividad cerebral significativamente mayor en el cerebelo izquierdo/vermis cerebeloso, el lóbulo parietal inferior izquierdo, el giro temporal superior izquierdo, la corteza cingulada anterior/media derecha y la ínsula

			resonancia magnética funcional.	izquierda, en comparación con los individuos con apego desorganizado. Los individuos con apego inseguro mostraron una actividad neuronal significativamente mayor en el giro frontal inferior derecho, el lóbulo parietal inferior izquierdo, el putamen derecho y la corteza cingulada media derecha que los individuos con apego desorganizado
Spitoni [66]	Estudio en humanos adultos (n=63)	Adult Attachment Interview (AAI)	Analizaron a 63 individuos adultos, los cuales se dividieron en dos grupos: sujetos con apego organizado (n=46) y sujetos con apego desorganizado (n=17). Para analizar las respuestas de activación de las fibras de C-táctiles (CT) de los individuos frente a "estímulos similar a una caricia", combinaron métodos de psicología clínica, psicofísica y neuroimagen.	A diferencia de los adultos organizados, las respuestas de los adultos desorganizados a la estimulación de CT y no CT, activaron las estructuras límbicas y paralímbicas.
Biro [67]	Estudio en humanos infantes (n=130)	Método de situación extraña.	Ciento treinta bebés de 10 meses participaron en una sesión de EEG mientras veían animaciones que involucraban un evento de separación angustioso, y que terminaba con un comportamiento reconfortante o ignorante. La asimetría frontal (FA)	Los bebés con apego desorganizado mostraron una falta de asimetría frontal del lado derecho en comparación con los bebés seguros e inseguros.

			en el rango alfa, se midió con EEG. La calidad del apego se evaluó mediante el procedimiento de situación extraña a los 12 meses.	
--	--	--	---	--

4. DISCUSIÓN

Esta revisión describe las bases del apego desorganizado a partir de los estudios primarios y revisiones sistemáticas de la literatura disponible. Se incorporaron 18 estudios primarios, que señalaron que el apego desorganizado se asoció con polimorfismos genéticos (DRD4-7) y metilación del genoma, con la actividad de algunas regiones cerebrales (amígdala, hipocampo, corteza cingulada anterior, lóbulo parietal inferior, giro temporal superior, sistema límbico, giro parahipocampal derecho, núcleo accumbens, surco temporal superior derecho y regiones temporales mediales), con aspectos morfológicos cerebrales (volumen de tálamo, núcleos basales, hipocampo y amígdala), con una supresión del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, con diferencias en la conectividad funcional (hipocampo-giro temporal medio-corteza occipital lateral), con actividad electroencefalográfica asimétrica. Por otro lado, moduló la correlación entre capacidad cognitiva y los niveles de cortisol prenatal, y se asoció con concentraciones de oxitocina como participante en la determinación del apego.

En cuanto a los resultados genéticos, se encontró en cuatro estudios que los polimorfismos del gen que codifica para el receptor de dopamina 4 (D4), estaba involucrado en la determinación del apego desorganizado. En Lakatos [68], el alelo de 7 repeticiones de este gen, se representó con frecuencia significativamente mayor en los bebés clasificados como desorganizados en comparación con aquellos que no lo presentaban. A diferencia de lo que ocurre en los otros tres estudios, donde la presencia del alelo de siete repeticiones DRD4, se asoció con un apego menos desorganizado, mientras que los niños que no tenían el alelo de 7 repeticiones tenían más probabilidades de ser clasificados como apego desorganizado. Lo que deja indicios de un rol protector ante la posibilidad de presentar este tipo de apego. Las diferencias entre los estudios, puede deberse principalmente a la diferencia en la edad de examinación de los bebés. En Graffi [69, 70] y Wazana [71], se realizó el estudio en infantes de 36 meses de edad, a diferencia de en Lakatos, que se llevó a cabo a los 12-13 meses de edad del bebé, donde podría no ser evidente aún, la función protectora del alelo de 7 repeticiones.

Por otro lado, En Garg [72] reportaron que existe una asociación directa entre el desapego y la metilación de las regiones promotoras de algunos genes relacionados con funciones celulares específicas como la adhesión, migración y la formación de sinapsis. Estos autores encontraron una asociación más robusta con el gen EPHRIN, un gen

previamente relacionado con trastornos del neurodesarrollo y que ha sido identificado en modelos animales de desapego. Otros genes influenciados por las alteraciones en el cuidado materno, aunque con una asociación menos robusta, incluyen genes como POMC, el receptor para glucocorticoides NR3C1 y los blancos sensibles a glucocorticoides FKBP5 y SGK1. Estos resultados indican que el apego desorganizado es un evento que induce la represión génica a través de la metilación de las regiones promotoras de estos genes, lo que pone de manifiesto la relevancia del cuidado temprano en la formación y desarrollo de los circuitos neuronales. Considerando la disponibilidad de datos genéticos emparejados revelaron que la metilación del ADN en aproximadamente la mitad de todos los sitios asociados con el apego del bebé se explica mejor considerando tanto el apego como la variación genética del niño.

A nivel molecular, Bergman [73] y Borelli [74], estudiaron el efecto del apego en los niveles de cortisol, principal componente del estrés. En el primero, los niños con apego desorganizado presentaron una disminución considerable en la capacidad cognitiva, mientras que en individuos con apego seguro, no presentaron diferencia significativa. Esto demostró que la asociación entre el cortisol del líquido amniótico y el índice de desarrollo mental es significativo, y este puede ser moderado en personas con apego desorganizado, pero resulta insignificante en niños con apegos seguros, donde es probable que la calidad de las experiencias en la infancia produzca un efecto protector ante la respuesta a un estresor. En el segundo, las respuestas de cortisol de los niños con apego desorganizado, permanecieron comparables antes y después del paradigma realizado, mientras que las respuestas de cortisol de los niños seguros disminuyeron desde el paradigma pre-post. Por otro lado, en Pierrehumbert [75], las personas con trauma en la infancia, mostraron mayor tendencia al apego desorganizado, en comparación con aquellos de en las que no había especificado un trauma, lo que confirma el impacto de las experiencias traumáticas tempranas en la generación de apego. Los sujetos con apego desorganizado presentaron una respuesta HPA (eje hipotalámico-pituitario-adrenal) suprimida y niveles moderados de oxitocina, a diferencia de los valores presentados en los otros estilos de apego, donde la oxitocina fue mayor. Esto sugiere y confirma que las representaciones del apego afectarían las respuestas al estrés y que la oxitocina tiene un papel importante tanto en el sistema de apego como en el sistema de estrés [76]

En tanto a los resultados de fisiología y circuitos, en Buccheim [77], sólo los participantes con apego desorganizado presentaron una activación creciente de las regiones temporales mediales, incluidas la amígdala y el hipocampo, mientras se realizaba el AAP.

En Moutsiana [78], el apego desorganizado se asoció con volúmenes de amígdala más grandes en adultos jóvenes. Estos resultados demuestran que la AAP es una medida factible para su uso en un entorno de neuroimagen y que el apego desorganizado puede tener una vinculación con la desregulación emocional del sistema de apego, ya que las variaciones comunes en la calidad del ambiente temprano están asociadas con alteraciones importantes en la morfología de la amígdala en el cerebro adulto, parte cerebral importante en la regulación de las emociones. Sin embargo, se requieren más estudios para establecer los cambios neuronales que sustentan las diferencias volumétricas reportadas y cualquier implicación funcional.

En relación a Petrowski [79], al mostrar imágenes de figuras de apego, se activaron partes de una red de juicio social neuronal importante para inferir los estados afectivos y cognitivos de otros (por ejemplo, lóbulo parietal inferior/giro temporal superior) en individuos sanos con apego seguro. Por el contrario, los individuos con apego desorganizado, muestran desactivaciones en estas áreas. Con base en las desactivaciones del marco neuroanatómico funcional, se supone que las evaluaciones afectivas están más asociadas con el miedo y las emociones negativas y pueden explicar su experiencia de estar inundadas por estas emociones. En el estudio las muestras analizadas tuvieron un tamaño pequeño, lo que dificulta la extrapolación de resultados a la población y es posible que se hayan pasado por alto otras diferencias de grupo; por lo tanto, los hallazgos deben replicarse utilizando una muestra más grande. Por otra parte, Buchhmein [80] los individuos con TLP mostraron una activación significativamente mayor de la corteza cingulada anterior en respuesta a imágenes monádicas que los controles. En respuesta a las imágenes diádicas, los pacientes mostraron más activación del surco temporal superior derecho y menos activación de la circunvolución parahipocampal derecha en comparación con los controles. Lo que sugiere evidencia de posibles mecanismos neuronales de trauma de apego subyacentes a los síntomas interpersonales del TLP, intolerancia temerosa y dolorosa a la soledad, hipersensibilidad al entorno social y recuerdos positivos reducidos de interacciones diádicas.

En Tharner [81], los lactantes con un ovoide gangliotálamo más grande a las 6 semanas, mostraron un riesgo menor de tener apego desorganizado a los 14 meses de vida. La función primaria del tálamo contribuye a numerosas funciones encefálicas, incluyendo el procesamiento de la información sensitiva, memoria, emociones y funciones motoras. Los ganglios están interconectados con la corteza cerebral, el tálamo y el tronco del

encéfalo. Los ganglios basales se asocian con movimientos voluntarios realizados de forma principalmente inconsciente, esto es, aquellos que involucran al cuerpo entero en tareas rutinarias o cotidianas. El volumen de los ventrículos laterales como índice del desarrollo cerebral general no se asoció con el apego desorganizado, lo cual tiene que ver con que no hay una diferenciación en la producción y tránsito del líquido cefalorraquídeo.

En Cortes Hidalgo [82] el apego desorganizado evidenció volúmenes de hipocampo más grandes, mientras que en Van Hoof [83] El apego desorganizado se asoció con un volumen hipocampal izquierdo más pequeño y un nivel más alto de conectividad funcional (FC) entre el hipocampo y el giro temporal medio y la corteza occipital lateral. Esto puede deberse principalmente a las diferencias en el rango etario de las muestras y al enfoque de comparación temporal. En el primero se analizó el apego a los 14 meses de edad del bebé y luego se midió el hipotálamo a los 10 años de edad. Mientras que en el segundo se realizaron las medidas de hipotálamo en adolescentes. Ambos mediante resonancia magnética nuclear. La literatura evidencia que el cerebro humano madura hasta aproximadamente 25 años, lo que sugiere que el tamaño o la manera de funcionar de este órgano puede ir variando con el tiempo y es muy probable que a los 10 años, aún no exista una morfología y tamaño definido. Es importante por lo tanto, realizar más estudios que logren corroborar el efecto del apego desorganizado en el volumen del Hipocampo, tanto en la niñez, la adolescencia como en la adultez.

En Spitoni [84], encontraron que las personas con antecedentes de vínculos parentales traumáticos y un patrón de apego desorganizado perciben un estímulo "similar a una caricia" como desagradable, mientras que los participantes con apego organizado consideran que la misma estimulación táctil, es placentera. Además, a diferencia de los adultos organizados, las respuestas de los adultos desorganizados a la estimulación de CT y no CT, activaron las estructuras límbicas y paralímbicas en una forma de lucha o huida, lo que sugiere que las experiencias tempranas con deficiencias parentales dan forma a las respuestas fisiológicas de las fibras periféricas de CT y redes nerviosas centrales.

Moutsiana [85] Específicamente, al intentar regular las emociones positivas, los adultos que habían estado unidos de manera insegura versus segura cuando eran bebés,

mostraron una mayor activación en las regiones prefrontales involucradas en el control cognitivo y una coactivación reducida del núcleo accumbens con la corteza prefrontal, consistente con una relativa ineficiencia en el sistema neural en la regulación del afecto positivo. Por lo tanto, las alteraciones en la relación madre-hijo pueden alterar persistentemente los circuitos neuronales de la regulación de las emociones, con posibles implicaciones para la adaptación en la edad. Finalmente, en Biro [86], los bebés con apego desorganizado mostraron una falta de Asimetría Frontal (AF) del lado derecho, la cual está relacionada con la abstinencia. Estas representan así un marcador biológico de resiliencia, que en ciertos patrones (especialmente asimetrías frontales derecha) indican una predisposición a padecer distintas alteraciones del comportamiento.

Dentro de las limitaciones de esta revisión, no se indagaron bases de datos de países orientales, en donde posiblemente se encuentren resultados adicionales. Tampoco existió una integración estadística de los resultados, sino que se realizó una descripción narrativa, contrastando los principales hallazgos. Debido a la escasa cantidad de evidencia disponible, no es posible determinar, consistentemente, cuáles son las bases neurobiológicas que con mayor probabilidad sustentan el apego desorganizado. Asimismo, el constructo "desorganizado" ha sido incorporado recientemente a la literatura científica, por lo tanto, es posible que investigaciones precedentes hayan indagado en este fenómeno sin haberlo denominado de tal manera, razón por la que hayan sido excluidas de este análisis. No obstante, incorporamos todos los sinónimos más frecuentemente utilizados para llamar al apego desorganizado con la intención de evitar el sesgo desde este punto de vista.

Debido a la importancia que reside en la construcción del apego seguro durante las primeras fases vitales y el impacto que esto tiene en el neurodesarrollo contingente y posterior, es de gran interés dilucidar con mayor claridad las bases del apego desorganizado, toda vez que se constituye como la forma de apego que se ha asociado a los peores desenlaces en salud mental en general. Enfatizamos, desde un enfoque también preventivo, fortalecer la investigación con seres humanos a razón de evitar el desarrollo de desórdenes mentales en la vida adulta que muchas veces dejan un escaso margen terapéutico cuando se atienden tardíamente. Esta perspectiva debería acoger el fortalecimiento de la investigación epigenética, ya que aborda el impacto biológico que tiene el ambiente infantil, especialmente aquellos más adversos, sobre la expresión

génica, combinación que parece particularmente relevante en cuanto a las bases neurobiológicas del apego desorganizado.

CAPÍTULO IV

5. CONCLUSIÓN

El tipo de apego que se desarrolla en los primeros años de vida, sin duda, está relacionado con distintas características a nivel neurobiológico. En este estudio, gracias a la búsqueda bibliográfica de investigaciones publicadas en PubMed, fue posible sintetizar y analizar los avances presentes referente a las bases neurobiológicas del apego desorganizado. Por otra parte, se logró examinar y describir 18 estudios primarios disponibles entre el año 2000 al 2021 sobre este tema, como también analizar los resultados según tres niveles biológicos: 1) Genética (n=5; 28%), donde se destaca el rol del alelo de 7 repeticiones del gen DRD4 y su efecto protector ante la posibilidad de presentar apego desorganizado, asimismo, como la metilación de algunos genes particulares que incluyen al Ephrin, POMC y el receptor de glucocorticoides generan susceptibilidad a generar apego desorganizado. 2) Moléculas (n=3; 17%) donde se evidenció que hasta el momento, el apego desorganizado, modula la correlación entre capacidad cognitiva y los niveles de cortisol prenatal, disminuyendo considerablemente el desarrollo cognitivo, como también se asoció con concentraciones de oxitocina como participante en la determinación de este. 3) Fisiología y circuitos (n=10; 55%), el apego desorganizado de destaca por suprimir el eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, de igual modo, que activa del cerebro las estructuras límbicas y paralímbicas. Los individuos con apego desorganizado, presentaron diferencias de volumen del hipotálamo y amígdala que aún no están claras y mayor conectividad funcional (hipocampo-giro temporal medio-corteza occipital lateral). Por otro lado, se reveló que participa en la activación creciente de las regiones temporales mediales, viéndose afectado también, por el tamaño del ovoide gangliotálamo. En individuos con TLP mostraron, el apego desorganizado o no resuelto, presentó activación significativamente mayor de la corteza cingulada y del surco temporal superior derecho y menos activación del giro parahipocampal derecho. Una actividad neuronal significativamente menor en el giro frontal inferior derecho, el lóbulo parietal inferior izquierdo, el putamen derecho y la

corteza cingulada media derecha, como también una respuesta de lucha y huida ante estimulación de C-táctil, se relacionaron a este tipo de apego.

Esta investigación, expone la importancia de atender y estudiar más profundamente las bases del apego desorganizado. Debido a que actualmente, a raíz de la crisis global y sanitaria, nos encontramos con una sociedad cada vez más afectada por problemas de salud mental. Es por esto, que sugerimos atención urgente a este tema, para así dar con estrategias preventivas que ayuden a las personas a desarrollar una mejor calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

[1] Pérez, C. B. (2014). Historia de la neurociencia: El conocimiento del cerebro y la mente desde una perspectiva interdisciplinar. Biblioteca Nueva.

[2] Guérin-Marion, C., Sezlik, S., & Bureau, J. F. (2020). Developmental and attachment-based perspectives on dissociation: beyond the effects of maltreatment. *European journal of psychotraumatology*, 11(1), 1802908. <https://doi.org/10.1080/20008198.2020.1802908>

[3], [49], [67], [86] Biro, S., Peltola, M. J., Huffmeijer, R., Alink, L., Bakermans-Kranenburg, M. J., & van IJzendoorn, M. H. (2021). Frontal EEG asymmetry in infants observing separation and comforting events: The role of infants' attachment relationship. *Developmental cognitive neuroscience*, 48, 100941. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2021.100941>

[4] Bretherton, I. (1992). The origins of attachment theory: John Bowlby and Mary Ainsworth. *Developmental psychology*, 28(5), 759.

[5] Bowlby, J. (1979). The bowlby-ainsworth attachment theory. *Behavioral and Brain Sciences*, 2(4), 637-638.

[6] Bowlby, J. (1958). The nature of the child's tie to his mother. *International journal of psycho-analysis*, 39, 350-373.

[7] Bowlby, J. (1982). Attachment and loss: retrospect and prospect. *American journal of Orthopsychiatry*, 52(4), 664.

[8], [26], [46], [59], [65], [79] Petrowski, K., Wintermann, G. B., Hübner, T., Smolka, M. N., & Donix, M. (2019). Neural Responses to Faces of Attachment Figures and Unfamiliar Faces: Associations With Organized and Disorganized Attachment Representations. *The Journal of nervous and mental disease*, 207(2), 112-120. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000931>

[9] Bowlby, J. (1980). Attachment and loss. Vol. 3: Loss: Sadness and depression. New York, NY: Basic Books.

[10], [16] Main, M., & Solomon, J. (1986). Discovery of a new, insecure-disorganized/disoriented attachment pattern. In M. Yogman & T. B. Brazelton (Eds.), *Affective development in infancy* (pp. 95–124). Norwood, NJ: Ablex.

[11], [13], [14] Delgado, A. O., & Oliva Delgado, A. (2004). Estado actual de la teoría del apego. *Revista de Psiquiatría y Psicología del Niño y del Adolescente*, 4(1), 65-81.

[12] Páez, D., Fernández, I., Campos, M., Zubieta, E., & Casullo, M. (2006). Apego seguro, vínculos parentales, clima familiar e inteligencia emocional: socialización, regulación y bienestar. *Ansiedad y estrés*, 12(2-3), 329-341.

[15] Casullo, M. M., & Liporace, M. F. (2005). Evaluación de los estilos de apego en adultos. *Anuario de investigaciones*, 12, 183-192.

[17] Main, M., & Hesse, E. (1990). Parents' unresolved traumatic experiences are related to infant disorganized attachment status: Is frightened and/or frightening parental behavior the linking mechanism?.

[18] Lyons-Ruth, K., & Jacobvitz, D. (1999). Attachment disorganization: Unresolved loss, relational violence, and lapses in behavioral and attentional strategies.

[19] Vrtička, P., Bondolfi, G., Sander, D., & Vuilleumier, P. (2012). The neural substrates of social emotion perception and regulation are modulated by adult attachment style. *Social neuroscience*, 7(5), 473–493. <https://doi.org/10.1080/17470919.2011.647410>

[20] Ainsworth, M. D. S. (1969). Individual Differences in Strange-Situational Behaviour of One-Year-Olds.

[21] Ainsworth, M. D. (1964). Patterns of attachment behavior shown by the infant in interaction with his mother. *Merrill-Palmer Quarterly of Behavior and Development*, 10(1), 51-58.

[22] Main, M., Kaplan, N., & Cassidy, J. (1985). Security in infancy, childhood, and adulthood: A move to the level of representation. *Monographs of the society for research in child development*, 66-104.

[23] Hesse, E. (1999). The adult attachment interview. *Handbook of attachment: Theory, research, and clinical applications*, 236.

[24] George, C., & West, M. (2001). The development and preliminary validation of a new measure of adult attachment: The Adult Attachment Projective. *Attachment and Human Development*, 3, 30–61.

[25] George, C., & West, M. (2011/this issue). The Adult Attachment Projective Picture System: Integrating attachment into clinical assessment. *Journal of Personality Assessment*, 93, 407–416.

[27] Target, M., Fonagy, P., & Shmueli-Goetz, Y. (2003). Attachment representations in school-age children: The development of the Child Attachment Interview (CAI). *Journal of child psychotherapy*, 29(2), 171-186.

[28] Campos-Uscanga, Y., Hernández Aguilera, R. D., & Rosas-Santiago, F. J. (2019). Estilo de apego rechazante y ansiedad como indicadores de enfermedades crónicas no transmisibles. *Revista Salud Uninorte*, 35(2), 221-237.

[29] Schmidt, S., Nachtigall, C., Wuethrich-Martone, O., & Strauss, B. (2002). Attachment and coping with chronic disease. *Journal of Psychosomatic Research*, 53(3), 763-773.

[30] Maunder, R. G., & Hunter, J. J. (2001). Attachment and psychosomatic medicine: developmental contributions to stress and disease. *Psychosomatic medicine*, 63(4), 556-567.

[31] Maunder, R. G., Lancee, W. J., Hunter, J. J., Greenberg, G. R., & Steinhart, H. A. (2005). Attachment insecurity moderates the relationship between disease activity and depressive symptoms in ulcerative colitis. *Inflammatory bowel diseases*, 11(10), 919-926.

[32], [50], [68] Lakatos, K., Toth, I., Nemoda, Z., Ney, K., Sasvari-Szekely, M., & Gervai, J. (2000). Dopamine D4 receptor (DRD4) gene polymorphism is associated with attachment disorganization in infants. *Molecular psychiatry*, 5(6), 633–637. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000773>

[33], [60], [69] Graffi, J., Moss, E., Jolicoeur-Martineau, A., Moss, G., Lecompte, V., Pascuzzo, K., Babineau, V., Gordon-Green, C., Mileva-Seitz, V. R., Minde, K., Sassi, R., Carrey, N., Kennedy, J. L., Gaudreau, H., Levitan, R., Meaney, M., & Wazana, A. (2015). Preschool children without 7-repeat DRD4 gene more likely to develop disorganized attachment style. *McGill Science undergraduate research journal : MSURJ*, 10(1), 31–36.

[34], [62], [70] Graffi, J., Moss, E., Jolicoeur-Martineau, A., Moss, G., Lecompte, V., Pascuzzo, K., Babineau, V., Gordon-Green, C., Mileva-Seitz, V. R., Minde, K., Sassi, R., Steiner, M., Kennedy, J. L., Gaudreau, H., Levitan, R., Meaney, M. J., Wazana, A., & MAVAN project (2018). The dopamine D4 receptor gene, birth weight, maternal depression, maternal attention, and the prediction of disorganized attachment at 36 months of age: A prospective gene×environment analysis. *Infant behavior & development*, 50, 64–77. <https://doi.org/10.1016/j.infbeh.2017.11.004>

[35], [59], [71] Wazana, A., Moss, E., Jolicoeur-Martineau, A., Graffi, J., Tsabari, G., Lecompte, V., Pascuzzo, K., Babineau, V., Gordon-Green, C., Mileva, V., Atkinson, L., Minde, K., Bouvette-Turcot, A. A., Sassi, R., St-André, M., Carrey, N., Matthews, S., Sokolowski, M., Lydon, J., Gaudreau, H., ... Meaney, M. J. (2015). The interplay of birth weight, dopamine receptor D4 gene (DRD4), and early maternal care in the prediction of disorganized attachment at 36 months of age. *Development and psychopathology*, 27(4 Pt 1), 1145–1161. <https://doi.org/10.1017/S0954579415000735>

[36], [42], [61], [72] Garg, E., Chen, L., Nguyen, T., Pokhvisneva, I., Chen, L. M., Unternaehrer, E., MacIsaac, J. L., McEwen, L. M., Mah, S. M., Gaudreau, H., Levitan, R., Moss, E., Sokolowski, M. B., Kennedy, J. L., Steiner, M. S., Meaney, M. J., Holbrook, J. D., Silveira, P. P., Karnani, N., Kobor, M. S., ... Mavan Study Team (2018). The early care environment and DNA methylome variation in childhood. *Development and psychopathology*, 30(3), 891–903. <https://doi.org/10.1017/S0954579418000627>

[37], [53], [73] Bergman, K., Sarkar, P., Glover, V., & O'Connor, T. G. (2010). Maternal prenatal cortisol and infant cognitive development: moderation by infant-mother attachment. *Biological psychiatry*, 67(11), 1026–1032. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.01.002>

[38], [56], [74] Borelli, J. L., West, J. L., Weekes, N. Y., & Crowley, M. J. (2014). Dismissing child attachment and discordance for subjective and neuroendocrine responses to vulnerability. *Developmental psychobiology*, 56(3), 584–591. <https://doi.org/10.1002/dev.21107>

[39], [55], [75] Pierrehumbert, B., Torrissi, R., Ansermet, F., Borghini, A., & Halfon, O. (2012). Adult attachment representations predict cortisol and oxytocin responses to stress. *Attachment & human development*, 14(5), 453–476. <https://doi.org/10.1080/14616734.2012.706394>

[40], [51], [77] Buchheim, A., Erk, S., George, C., Kachele, H., Ruchsow, M., Spitzer, M., Kircher, T., & Walter, H. (2006). Measuring attachment representation in an fMRI environment: a pilot study. *Psychopathology*, 39(3), 144–152. <https://doi.org/10.1159/000091800>

[41], [54], [81] Tharner, A., Herba, C. M., Luijk, M. P., van Ijzendoorn, M. H., Bakermans-Kranenburg, M. J., Govaert, P. P., Roza, S. J., Jaddoe, V. W., Hofman, A., Verhulst, F. C., & Tiemeier, H. (2011). Subcortical structures and the neurobiology of infant attachment disorganization: a longitudinal ultrasound imaging study. *Social neuroscience*, 6(4), 336–347. <https://doi.org/10.1080/17470919.2010.538219>

[42], [58], [78] Moutsiana, C., Johnstone, T., Murray, L., Fearon, P., Cooper, P. J., Pliatsikas, C., Goodyer, I., & Halligan, S. L. (2015). Insecure attachment during infancy predicts greater amygdala volumes in early adulthood. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 56(5), 540–548. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12317>

[43], [64], [82] Cortes Hidalgo, A. P., Muetzel, R., Luijk, M., Bakermans-Kranenburg, M. J., El Marroun, H., Vernooij, M. W., van IJzendoorn, M. H., White, T., & Tiemeier, H. (2019). Observed infant-parent attachment and brain morphology in middle childhood-A population-based study. *Developmental cognitive neuroscience*, 40, 100724. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2019.100724>

[44], [63], [83] van Hoof, M. J., Riem, M., Garrett, A., Pannekoek, N., van der Wee, N., van IJzendoorn, M., & Vermeiren, R. (2019). Unresolved-Disorganized Attachment is Associated With Smaller Hippocampus and Increased Functional Connectivity Beyond Psychopathology. *Journal of traumatic stress*, 32(5), 742–752. <https://doi.org/10.1002/jts.22432>

[45], [52], [80] Buchheim, A., Erk, S., George, C., Kächele, H., Kircher, T., Martius, P., Pokorny, D., Ruchow, M., Spitzer, M., & Walter, H. (2008). Neural correlates of attachment trauma in borderline personality disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *Psychiatry research*, 163(3), 223–235. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2007.07.001>

[47], [57], [85] Moutsiana, C., Fearon, P., Murray, L., Cooper, P., Goodyer, I., Johnstone, T., & Halligan, S. (2014). Making an effort to feel positive: insecure attachment in infancy predicts the neural underpinnings of emotion regulation in adulthood. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 55(9), 999–1008. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12198>

[48], [66], [84] Spitoni, G. F., Zingaretti, P., Giovanardi, G., Antonucci, G., Galati, G., Lingiardi, V., Cruciani, G., Titone, G., & Boccia, M. (2020). Disorganized Attachment pattern affects the perception of Affective Touch. *Scientific reports*, 10(1), 9658. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-66606-5>

[76] Bustos, M. (2008). Núcleo accumbens y el sistema motivacional a cargo del apego. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 46(3), 207-215.

