
BASES NEURALES Y VARIACIONES EPIGENÉTICAS EN EL MALTRATO MATERNO POR NEGLIGENCIA¹

NEURAL BASES AND EPIGENETIC VARIATIONS OF MATERNAL ABUSE DUE TO NEGLIGENCE



Inmaculada León

*Instituto Universitario de Neurociencias,
Universidad de La Laguna (Tenerife, España)*

María Antonieta Bobes-León

*Departamento de Neurociencias Cognitivas,
Centro de Neurociencias de Cuba (La
Habana, Cuba)*

Silvia Herrero-Roldán

María José Rodrigo López

*Instituto Universitario de Neurociencias,
Universidad de La Laguna (Tenerife, España)*

email: feggyostrosky@gmail.com

RESUMEN

La negligencia materna es un tipo de maltrato infantil, que incluso es más frecuente que el abuso sexual y físico. A

ABSTRACT

Maternal negligence is a kind of child abuse that is more frequent than sexual and physical abuse. Various researchers

¹ Este trabajo fue parcialmente apoyado por el Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica (PAPIIT) UNAM (IN305219) y el proyecto del Fondo Sectorial FOSEC SEP-Investigación Básica Conacyt (A1-S-13501), otorgados a la Dra. Feggy Ostrosky por el proyecto titulado: "Efectos de los programas de intervención en el maltrato infantil: índices neuropsicológicos, electrofisiológicos, genéticos, neuroendocrinos (cortisol) y de neuroimagen". El trabajo también fue apoyado parcialmente por el Programa de Estancias de Investigación y Docencia en la UNAM otorgado a la Dra. M. A. Bobes.

partir de diversas investigaciones, se ha identificado que los factores de riesgo más asociados son el historial de la madre y del padre, por ejemplo, antecedentes de conducta antisocial y delictiva, problemas físicos o psiquiátricos o haber sufrido abuso o negligencia en la infancia. En este sentido, el maltrato se vuelve un fenómeno transgeneracional en el que también influyen las alteraciones a nivel cerebral, ya que sufrir maltrato en la infancia conlleva alteraciones emocionales, cognitivas, neuroendocrinas, comportamentales, así como efectos adversos en el desarrollo cerebral.

El objetivo de este artículo es describir diferentes hallazgos acerca del perfil psicológico, neurológico y epigenético de madres con conductas negligentes en comparación con madres de su mismo rango de edad y contexto sociocultural y económico que no presentan estas conductas de maltrato.

Con el uso de diferentes técnicas como los potenciales relacionados a eventos, la resonancia magnética estructural y funcional y análisis genéticos, se ha podido identificar que las madres negligentes presentan déficit de respuesta hacia estímulos emocionales, especialmente en el contexto de la interacción social como la respuesta hacia el llanto infantil. Asimismo, se han identificado cambios tanto de sustancia gris y sustancia blanca que correlacionan con mediciones psicológicas como la anhedonia. Finalmente, también se presentan cambios epigenéticos asociados a la conducta negligente en genes candidatos

have determined risk factors more closely associated to this problem: parent's history, for instance, antisocial and criminal behavior; having been subjected to physical or having been diagnosed with psychiatric problems or having suffered abuse or neglect during childhood. In this sense, child maltreatment becomes a transgenerational phenomenon. Brain dysfunctions may also be present, since suffering child abuse also involves emotional, cognitive, neuroendocrine, and behavioral alterations, as well as adverse effects in brain development.

The objective of this article is to describe the various findings regarding psychologic, neurologic, and epigenetic profiles of mothers exhibiting negligent behaviors compared to mothers of the same age, sociocultural, and economic status who do not exhibit these behaviors.

Using various techniques, such as event related potentials, structural and functional magnetic resonance, and genetic analyses it has been found that negligent mothers present a deficit of response toward emotional stimuli, especially in the context of social interaction, and how they respond to children's cries. Similarly, changes of gray and white matter have been identified, which are correlated to psychological measurements such anhedonia.

Finally, epigenetic changes related to negligent behavior have also been registered in candidate genes related to

relacionados con la respuesta al estrés como el NR3C1, FKBP5 y SLC6A4.

how they react to stress, such NR3C1, FKBP5, AND SLC6A4.

El impacto social de esta línea de estudio podría ir dirigido a mejorar la atención que reciben estas madres en los servicios de protección de la infancia y de salud, y/o prevenir la aparición de estos problemas si se ayuda a perfilar su diagnóstico temprano y su tratamiento.

The social impact of this study line could be directed toward improving the attention these mothers receive in child and health protection services. And/or in the prevention of these problems, if more attention is given to better profile their early diagnosis and their treatment.

PALABRAS CLAVE

KEYWORDS

Maltrato Infantil; Negligencia, Cerebro, Neuroimagen, Epigenética.

Child Maltreatment; Negligence; Brain; Neuroimaging; Epigenetics.

INTRODUCCIÓN

La concepción sobre las necesidades de la infancia y sus derechos ha variado mucho en los últimos años. Entre los diferentes tipos de maltrato infantil, la negligencia materna es más frecuente que el abuso sexual y físico, no obstante, es el que pasa más inadvertida para la sociedad ya que no implica una acción de daño proactivo sobre el menor (Ruiz-Cerón y Gallardo, 2002). La negligencia se define como ausencia, descuido u omisión que comporta la no satisfacción de las necesidades biológicas, afectivas y sociales, dejando a los niños en una situación de abandono y desatención (Erickson y Egeland, 2002; Observatorio de la infancia, 2017).

Arruabarrena y De Paúl (1999), señalan ocho indicadores que pueden presentar los niños que son víctimas de negligencia:

1. Alimentación: no se le proporciona la alimentación adecuada o es insuficiente. Está hambriento.
2. Vestido: vestuario inadecuado al tiempo atmosférico, como ir con ropa que no protege cuando hace frío.
3. Higiene: constantemente sucio, escasa higiene corporal.
4. Cuidados médicos: problemas físicos o necesidades médicas no atendidas o ausencia de cuidados médicos rutinarios.

5. Supervisión: el niño pasa largos periodos de tiempo sin la supervisión y vigilancia de un adulto. Se producen repetidos accidentes domésticos claramente debidos a la ausencia de los padres o cuidadores del niño.
6. Condiciones higiénicas y de seguridad del hogar que son peligrosas para la salud y seguridad del menor.
7. Área educativa: inasistencia injustificada y repetida a la escuela.
8. Estimulación cognitiva: ausencia de estimulación suficiente para la edad, demandas y necesidades del niño.

El conocimiento de los factores de riesgo y sus efectos es vital para prevenir y reducir la incidencia y prevalencia de la negligencia en la infancia. Un metanálisis realizado recientemente sobre 315 artículos, puso a prueba el impacto relativo de diversos factores de riesgo provenientes del niño, de los padres y de las condiciones sociales sobre la negligencia infantil (Mulder, et al., 2018). La mayoría de los riesgos se encontraron en el historial de la madre y del padre, tales como tener una historia de conducta antisocial y delictiva, tener una historia o padecer en la actualidad problemas físicos, mentales o psiquiátricos o haber sufrido de abuso o negligencia en la infancia. Por tanto, los factores de riesgo relativos a la historia familiar de los padres juegan un papel crucial ya que incrementan la probabilidad de que se produzca un trato negligente hacia los hijos e hijas.

También se ha establecido una relación entre el haber sufrido negligencia en la infancia y desarrollar depresión o trastornos de ansiedad en la adolescencia y la edad adulta (Brown, Cohen, Johnson, y Smailes, 1999; Gilbert, et al., 2009; Harkness y Lumley, 2008), así como ser maltratador. Moreno-Manso (2002), observó que en el 61.4% de los casos de negligencia al menos uno de los progenitores responsables de la crianza tenía una historia previa de maltrato. En esta misma línea, Muñoz-Rodríguez (2006) estableció que del porcentaje de menores que habían sido maltratados o abandonados en su infancia, el 33% seguirán ese mismo patrón de maltrato con sus propios hijos e hijas. En un estudio realizado por nuestro equipo con un grupo de madres negligentes se constató que la mayoría de ellas (80%) había sufrido algún tipo de maltrato en su infancia (Rodrigo y cols., 2016).

Los resultados anteriores nos llevan a pensar en el maltrato como un fenómeno de riesgo transgeneracional ¿Cuál es la razón de esta relación? Sin duda los modelos de maltrato o abandono tienen su influencia en la reproducción de futuras pautas maternas, a través de modelos de aprendizaje, o añadiendo factores de riesgo. Ahora bien, los factores biológicos que han recibido menos atención están igualmente, en la base del ciclo intergeneracional del maltrato. Dichos factores pudieran ir desde un nivel sistémico de alteraciones cerebrales producto del propio maltrato, como evidencian nuestros propios estudios, que describiremos en el siguiente apartado, a ser fruto de alteraciones a nivel molecular como evidencian

algunos estudios epigenéticos con animales (Tost, Champagne y Meyer-Lindenberg, 2015) y más recientemente con niños maltratados (Weder, et al., 2014).

El objetivo de este artículo es describir el perfil psicológico, neurológico y epigenético de las madres negligentes en relación con un grupo de comparación constituido por madres con similar perfil sociodemográfico que no presentan este comportamiento negligente. Todo ello con el propósito de poder desarrollar estrategias más eficaces de ayuda y de intervención con ellas, como víctimas de esa cadena de maltrato, que sufren consecuencias emocionales y cognitivas que interfieren en su papel maternal.

NEGLIGENCIA MATERNA Y ALTERACIONES CEREBRALES

Sufrir maltrato en la infancia conlleva alteraciones emocionales, cognitivas, neuroendocrinas y comportamentales, así como efectos adversos en el desarrollo cerebral. Algunos autores como De Bellis et al., (1999) que trabajaron con niños maltratados con trastorno de estrés postraumático (TEP) han señalado que estos niños presentan una reducción del volumen intracraneal entre un 7-8% con respecto a los niños controles. Además, observaron que el volumen cerebral correlacionaba positivamente con la edad de inicio del trauma y negativamente con la duración del maltrato, por lo que sugieren que el maltrato está relacionado con las alteraciones morfológicas del cerebro (De Bellis, et al., 1999; De Bellis, et al., 2002; Hart y Rubia, 2012). Andersen y cols. (2008) señalaron por su parte, que el desarrollo cerebral está supeditado a ciertos momentos en los que es más vulnerable a los efectos del estrés. Tras su estudio con niños que sufrían abusos sexuales, los resultados indicaron que el hipocampo, el cuerpo calloso y el córtex prefrontal son más sensibles en ciertos periodos del desarrollo, resaltando como edad crítica la comprendida entre los 3-5 años para el hipocampo, los 9-10 años para el cuerpo calloso y finalmente los 14-16 para el córtex prefrontal. Sin embargo, al intentar establecer esa ventana temporal para la amígdala no halló ningún efecto significativo, lo que indica su importancia a todas las edades.

Tal como decíamos anteriormente, a pesar de la abundante literatura sobre las consecuencias neurobiológicas del maltrato, muy poco se ha estudiado sobre las características cerebrales de las madres maltratadoras. Los resultados de nuestros estudios en el Instituto Universitario de Neurociencias de la Universidad de La Laguna (ULL) y otros colaboradores, apuntan, sin embargo, a un paralelismo entre los déficits hallados como efecto del maltrato en los niños/as ya en la edad adulta, y

los encontrados en estas madres. A continuación revisamos algunos de ellos con más detalle.

ALTERACIONES EN LA RESPUESTA ELECTROFISIOLÓGICA

Con el fin de estudiar las bases cerebrales de la negligencia materna decidimos medir la respuesta eléctrica cerebral durante el procesamiento emocional mediante el registro de Potenciales Relacionados a Eventos (PRE), los cuales son cambios de voltaje que se registran sobre el cuero cabelludo en respuesta a un evento, que puede ser la presentación de un estímulo o la ejecución de una tarea mental. Los PRE han sido muy utilizados en la investigación de los procesos cognitivos principalmente por su resolución temporal (en el orden de milisegundos), por lo que resultan de alto valor en el seguimiento de procesos tan rápidos y tempranos como el reconocimiento de emociones. El uso de los PRE tiene ventajas adicionales con relación a otras técnicas neurofisiológicas como son: el bajo costo, el ser una técnica no invasiva y su reproducibilidad. Para la investigación psicológica en particular, resulta muy importante su baja interferencia sobre la realización de tareas cognitivas. Estas características convierten a los PRE en una técnica ideal para responder ciertas preguntas que serían difíciles o imposibles de responder con otros métodos.

El registro de PRE permite caracterizar el curso temporal de un proceso cognitivo en el marco de una tarea controlada. En función del proceso que se va a estudiar se diseña la tarea experimental adecuada. Se han descrito numerosos componentes de los PRE asociados a diferentes tipos de procesamiento cognitivo y emocional, estos componentes se caracterizan por su latencia (el momento en que aparece con relación al que lo origina) y por la forma en que se modula su amplitud durante la ejecución de la tarea evento experimental donde se generan. La latencia de un componente de los PRE es un indicador del inicio del procesamiento y permite estimar el tiempo de inicio y la duración de etapas intermedias de un proceso y hacer inferencias sobre la secuencia temporal de dichas etapas. Un ejemplo es el componente N170, que es una negatividad occipitotemporal cuya amplitud es máxima en respuesta a la presentación de caras. Este componente está también relacionado con el procesamiento emocional, ya que se modula en amplitud cuando las caras tienen un contenido emocional (Ashley, Vuilleumier, & Swick, 2004; Miyoshi, Katayama, & Morotomi, 2004; Pizzagalli et al., 2002).

En el caso de nuestro estudio de madres negligentes nos interesaba estudiar la respuesta cerebral ante el llanto infantil (Rodrigo, et al., 2011), por lo que nos centramos en estudiar el componente N170. El llanto infantil forma parte de un

repertorio de señales primarias que permiten al niño llamar la atención de su madre para que ésta responda a sus demandas, fortaleciendo así el vínculo madre-hijo y cumpliendo una función adaptativa. Por tanto, la sensibilidad ante el llanto infantil pudiera estar relacionada con la negligencia materna lo cual debe reflejarse en una respuesta cerebral ante el llanto diferente en las madres negligentes con relación a las normales, es decir una pobre modulación de la amplitud de N170 en respuesta a caras de niños llorando.

En nuestro estudio participaron 28 madres (14 negligentes y 14 controles) residentes en la isla de Tenerife, España, a las que se accedió a través de los servicios sociales de los ayuntamientos. El paradigma diseñado incluyó la presentación de caras infantiles de llanto, pero además incluimos caras de risa y caras neutras con el propósito de conocer si la insensibilidad de las madres negligentes al llanto era específica de éste o comprometía también otras expresiones infantiles. La tarea de las madres, mientras se registraba la respuesta cerebral mediante electrodos, era mirar a la pantalla del ordenador e indicar mediante tres teclas si la cara presentada era de llanto, de risa o era neutra. En este tipo de paradigma se generan otros componentes relacionados con otros procesos como por ejemplo un componente más tardío ocurrido después de los 500 milisegundos (Potencial Positivo Tardío: LPP) en las regiones fronto-centro-parietales que está asociado a la organización de la respuesta motora.

Los resultados conductuales indicaron que ambos grupos distinguían con igual precisión y rapidez las diferentes expresiones infantiles. Sin embargo, la respuesta electrofisiológica cerebral, sí detectó diferencias entre grupos. Las madres controles presentaban el incremento esperado en la amplitud de la del componente N170 para caras de llanto en comparación con las caras neutras. El grupo de madres negligentes, sin embargo, no mostró ningún incremento de amplitud en el componente N170 ante las caras infantiles de llanto, indicando una falta de activación diferencial ante el llanto del bebé. La modulación de N170 no se produjo ante las caras de risa frente a las neutras en ninguno de los dos grupos estudiados.

En lo concerniente al componente positivo tardío LPP en las regiones fronto-centro-parietales, se halló para ambos grupos una mayor positividad para el llanto que para las expresiones neutras, no así para la risa y también una disminución generalizada de la amplitud de la respuesta al común de las caras en las madres negligentes (ver Figura 1 en Rodrigo, et al., 2011). Un resultado muy interesante fue que apareció una relación de este componente con los puntajes alcanzados por las madres en una escala que mide la “anhedonia social”. Los resultados indican que a puntuaciones más altas en este rasgo de personalidad se observa una mayor atenuación del componente LPP. ¿Por qué esta relación? La anhedonia social es un

rasgo de personalidad que se caracteriza por la dificultad de experimentar placer en las situaciones sociales de interacción con otras personas, este estudio fue el primero que nos permitió detectar esa insensibilidad cerebral por parte de las madres negligentes ante el llanto infantil y la atenuación de respuesta de las madres negligentes ante las caras de los bebés relacionada con sus niveles altos de anhedonia social.

La pregunta que surgía de estos resultados y que nos exigía ir un paso más en el estudio era la siguiente: esa insensibilidad que muestran las madres negligentes ¿es específica de los estímulos infantiles, como estímulos sociales o es el resultado de una alteración en el procesamiento de estímulos afectivos en general? Para responder a esta pregunta se diseñó un segundo estudio con la misma muestra de madres (León y cols., 2014) pero esta vez los estímulos seleccionados eran figuras con contenido afectivo que no fueran caras, seleccionadas del International Affective Picture System (IAPS). Se seleccionaron 72 imágenes que muestran escenas desagradables (vg., arañas, armas, mutilaciones), agradables (vg., paisajes, desnudos artísticos) o escenas neutrales (vg., objetos caseros). No hubo diferencias entre los grupos de madres en el reconocimiento del estímulo como agradable, desagradable o neutro, ni tampoco en la respuesta cerebral temprana, relacionada con las primeras etapas de procesamiento del estímulo. Sin embargo para el componente más tardío, ya después de los 600 milisegundos, indicativo de un procesamiento de mayor elaboración, se observó que en el grupo de madres negligentes, tal como también se evidenció con las imágenes infantiles, se producía una respuesta más atenuada (menor amplitud) ante los tres tipos de estímulos. Esta respuesta atenuada en amplitud también estaba enlentecida para los tres tipos de estímulos, con respecto a la que daban las madres controles (ver Figuras 1 y 2 en León, et al., 2014), pero no estaba relacionada con el puntaje en la escala de anhedonia. La falta de relación del factor de Anhedonia Social con la respuesta cerebral en este experimento, en el que no se incluyeron caras, sugiere que este rasgo tiene su influencia sólo cuando los estímulos afectivos son estímulos sociales. Por otra parte, el hecho de que no hubiera diferencias en el tiempo de reconocimiento del estímulo como agradable, desagradable o neutro entre madres controles y negligentes, pero sí en la respuesta electrofisiológica, indicaría que quizás los déficits que muestran estas madres están relacionados con un procesamiento del estímulo a bajo nivel.

Tratando de ir un paso más allá, en el siguiente estudio se quiso determinar qué áreas cerebrales podrían estar implicadas en ese déficit funcional en la respuesta a las expresiones infantiles, de forma especial al llanto. De ese estudio trata el siguiente apartado.

ALTERACIONES EN LA RESPUESTA CEREBRAL CON RESONANCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL (fMRI)

La resonancia magnética funcional (RMNf), a diferencia de los análisis electrofisiológicos, es una técnica de alta resolución espacial, logrando imágenes muy detalladas del cerebro y permite estudiar las áreas cerebrales de procesamiento cognitivo y emocional. La RMNf se basa en el registro de la llamada respuesta BOLD (por sus siglas en inglés: *Blood Oxygenation Level Dependent Contrast*), basada en el hecho de que bajo circunstancias normales la actividad neuronal y hemodinámica en el cerebro se encuentran ligadas. Si una región cerebral participa en una tarea psicológica, entonces aumentará su actividad metabólica con una gran demanda de oxígeno, lo cual determina una serie de cambios en el flujo sanguíneo cerebral (conocidos como respuesta hemodinámica o respuesta BOLD) que pueden medirse en la RMN. Es decir, se producirá una respuesta hemodinámica mayor en esa área implicada en el procesamiento neural a diferencia de otras áreas que no participan en el proceso.

Retomando los resultados de los PREs con las caras infantiles, nuestra investigación quiso usar la técnica de RMNf para determinar las áreas responsables de ese procesamiento alterado en las madres negligentes. En este caso nos interesaba, además, saber si el déficit de procesamiento presente para las caras infantiles se extendía también a las caras de adultos. La falta de gusto por las relaciones sociales reflejada en la alta puntuación en anhedonia social de estas madres abría esa posibilidad, de una falta de sensibilidad no sólo hacia los niños sino también hacia los estímulos sociales en general. Si atendemos a la literatura del maltrato, podemos predecir, dada la condición de haber sufrido abandono o maltrato que tienen la mayoría de las madres negligentes, alteraciones en áreas relacionadas con el procesamiento visual y emocional, como señala esta literatura (Teicher y Samson, 2016; Teicher y cols, 2016). Por otra parte, podemos predecir, si atendemos más a posibles déficits relacionados con la parentalidad, alteraciones en áreas en la corteza cingulada, región muy relacionada con la conducta maternal o con áreas de la zona más prefrontal y de las neuronas espejo, más específicas de la parentalidad humana (Rochetti y cols, 2014; Kim, 2016). Para ello se llevó a cabo un estudio de resonancia magnética funcional (fMRI) en el que participaron 23 madres negligentes y 20 madres controles. El paradigma consistió en la presentación de caras de adultos, bien con expresión de llanto (28) o neutral (28), y otras tantas caras de niños y niñas con expresiones también de llanto o neutrales (Figura 1).



Figura 1: Ejemplos de los estímulos presentados. En la parte superior se muestran las caras infantiles con llanto y neutral. En la parte inferior las caras de adulto equivalentes.

Los resultados confirmaron las hipótesis enunciadas anteriormente, al encontrar que la respuesta BOLD ante los rostros de bebés y adultos se redujeron significativamente en el cerebelo, lingual, fusiforme, amígdala, hipocampo, parahipocampo y giro frontal inferior, una vez controlado el efecto debido a los trastornos psiquiátricos que a pudieran padecer las madres negligentes (Figura 2). También se encontró una mayor respuesta en el frontal para las caras de llanto de bebés que para las adultas en las madres controles, mientras que en las madres negligentes había una mayor respuesta al llanto adulto que al llanto infantil en el área de la cíngula anterior. Este perfil mixto de resultados en el que se observa un procesamiento alterado por parte de las madres negligentes de las caras de llanto en general en las áreas viso-límbicas, así como una falta de incremento en la respuesta

frontal ante el llanto infantil, que sí se da en los controles, ayuda a explicar tanto sus problemas en las relaciones sociales como su insensibilidad en el rol maternal.

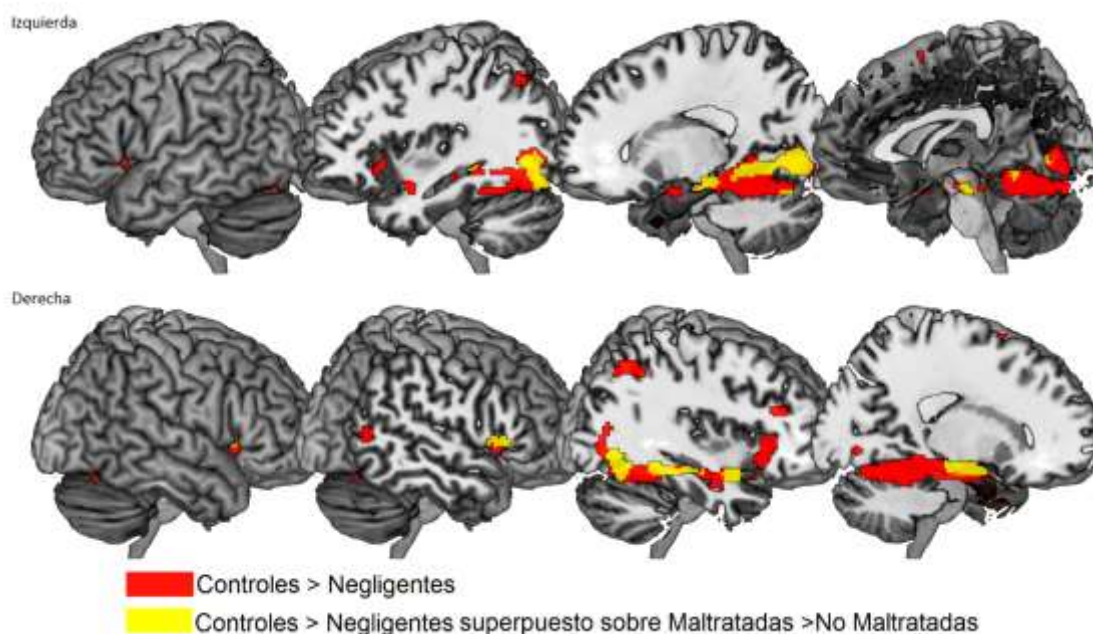


Figura 2. Diferencias en la respuesta cerebral a las caras de llanto entre madres negligentes y controles. En rojo las regiones con menor activación en las madres negligentes frente a las madres controles. En amarillo el solapamiento de estas regiones con las áreas donde las madres que fueron maltratadas en la infancia presentan menor activación que las no maltratadas. En la parte superior las regiones mostrando solapamiento en el hemisferio izquierdo. De izquierda a derecha, el lingual, el giro fusiforme, el parahipocampo y el hipocampo. En la parte inferior as regiones que se solapan en el hemisferio derecho (de izquierda a derecha): la ínsula el triangularis, el lingual, el giro fusiforme, el parahipocampo, el hipocampo y la amígdala. Todas ellas son áreas significativas con un umbral $p > 0.05$ (corregidas por comparaciones múltiples a nivel de clúster).

De forma complementaria, cuando se dividió a las madres por el criterio de haber sido maltratadas o abandonadas en la infancia, o no haberlo sido, los resultados muestran un gran solapamiento en su respuesta cerebral al llanto entre aquellas que sufrieron esa situación y las que tenían condición de negligente (Figura 2), sugiriendo que parte de los déficits mostrados por las madres negligentes, podría ser por su condición mayoritaria de haber sufrido maltrato en la infancia (65,2%)

Recapitulando sobre los resultados mostrados por los estudios expuestos, tanto el electrofisiológico como de resonancia funcional, ambos confirman un déficit de respuesta en las madres negligentes hacia los estímulos emocionales, con características especiales sin son estímulos sociales, y de llanto, con una especificidad para el llanto infantil. Sin embargo, todavía habría que determinar, si amén de un deterioro funcional, también se pueden identificar en estas madres alteraciones estructurales, tanto en el volumen y conectividad de la sustancia blanca como en la morfometría de la sustancia gris.

ALTERACIONES EN LA MORFOLOGÍA CEREBRAL

La resonancia magnética nuclear, además de aportar información funcional, permite obtener imágenes morfológicas del cerebro de muy alta resolución espacial y en las que se puede estudiar la anatomía cerebral con un gran detalle.

El desarrollo de métodos de análisis cuantitativo (morfometría computacional) ha permitido ir más allá de la simple evaluación visual de estas imágenes. La morfometría computacional es una herramienta que se aplica sobre imágenes de alta resolución espacial y se basa en el uso de estrategias especializadas como el procesamiento digital de las imágenes y la aplicación de métodos estadísticos que hacen emerger características específicas de la anatomía que no son observadas en las representaciones individuales debido a la considerable variabilidad entre sujetos.

Dos ejemplos típicos de este procesamiento estadístico son:

- a) La Morfometría Basada en Vóxel (VBM), que intenta caracterizar el tejido cerebral (sustancia gris o blanca) en cada punto de la imagen mediante parámetros estadísticos permitiendo estimar mapas de las diferencias entre grupos de sujetos (ej: pacientes y controles). Este análisis puede hacerse sobre las densidades del tejido en cada punto o sobre otras medidas.
- b) El Grosor cortical (GC), que se basa en la extracción de la superficie cortical correspondiente a la sustancia gris en cada punto de la imagen para realizar mediciones del grosor de la corteza en cada ubicación.

ALTERACIONES DE LA SUSTANCIA GRIS

Con el objetivo de estudiar si existían alteraciones en la sustancia gris en las madres negligentes con relación a las controles se obtuvieron imágenes estructurales

de alta resolución en ambos grupos y se aplicaron métodos de VBM y de análisis de grosor cortical.

En el análisis VBM, las madres negligentes mostraron reducciones de la sustancia gris en áreas relacionadas con la empatía afectiva (ínsula, cíngulo anterior y medio y giro frontal inferior derecho). En cambio, presentaron un mayor volumen en el fusiforme derecho y cerebelo, relacionado con el procesamiento viso-emocional de caras. Los análisis de regresión y mediación mostraron una relación directa y negativa entre el volumen del fusiforme y la disponibilidad emocional de la madre en situaciones de juego con el hijo/a. Sin embargo, el incremento de volumen en estructuras como la ínsula o el giro frontal inferior derecho potenciaron su efecto sobre la disponibilidad emocional de la madre cuando se incluía el rasgo de empatía emocional como mediador, justo al contrario del cerebelo que incrementaba su efecto mediado por la empatía cuando disminuía su volumen. Esto está en consonancia con el hecho de que las madres negligentes eran las que presentaban un mayor volumen del cerebelo (Rodrigo y cols., artículo en revisión).

Por último, el análisis del grosor cortical (artículo en preparación) indicó un menor grosor cortical de las madres negligentes con respecto a las controles en áreas frontales. En consonancia con lo esperado un menor grosor cortical se relacionó también con una menor disponibilidad emocional de las madres hacia sus hijos. Esa influencia se potenciaba cuando se incluía la variable integridad cognitiva como mediadora, dado que las madres con una menor integridad cognitiva (el caso de las negligentes) muestran peores pautas de disponibilidad emocional con sus hijos/as.

ALTERACIONES EN LA SUSTANCIA BLANCA

Los métodos más modernos permiten analizar en detalle la estructura de la sustancia blanca, para lo cual se utilizan protocolos de adquisición de imágenes de difusión (ID-RM). La técnica de imágenes de difusión se basa en medir la migración de las moléculas de agua en el cerebro. Esta migración ocurre de diferente manera en los distintos tejidos que lo componen, con una diferencia importante entre la sustancia gris y la sustancia blanca. En la sustancia gris, donde no hay barreras anatómicas para la difusión de las moléculas del agua, ésta ocurre de forma isotrópica, es decir con igual magnitud en todas las direcciones espaciales; mientras que en la sustancia blanca, donde la mielina que empaqueta los axones constituye una barrera para la difusión, el movimiento de las moléculas de agua es anisotrópico, es decir ocurre en una dirección preferencial, que sigue la orientación de los fascículos o tractos de fibras neuronales. A partir del cálculo de la anisotropía en las tres dimensiones del espacio (llamada anisotropía fraccional) es posible determinar

en una imagen de RMN las zonas de sustancia blanca. Los métodos de tractografía permiten trazar el recorrido de los tractos de fibras nerviosas mediante diferentes modelos, uno de los más usados es el cálculo del tensor de difusión.

Disponiendo de estos métodos nos planteamos como objetivo en nuestra investigación probar si las madres negligentes sufrían también anomalías en la organización de la sustancia blanca y si existía alguna relación entre estas anomalías y la calidad del vínculo emocional hacia su hijo/a. Esta calidad se medía en una situación de interacción de juego entre la madre y el hijo. Para esto se obtuvieron imágenes de difusión (ID-RM) y se aplicaron métodos de tractografía determinista para reconstruir los principales fascículos largos de sustancia blanca a partir de las ID-RM (Rodrigo y cols., 2016). Además, se extrajeron parámetros cuantitativos de cada uno de los tractos como el conteo de fibras y con ello el volumen de los tractos para evaluar su integridad en cada uno de los sujetos de la muestra. El grupo estudiado constaba de 44 madres (22 negligentes y 22 controles). Los resultados indican que las madres negligentes se caracterizan por un menor número de fibras estimadas en el patrón de conectividad fronto-temporo-occipital inferior, que constituye una parte importante de la red de procesamiento facial. En particular resultaron afectados los tractos implicados en el procesamiento de estímulos viso-emocionales y que conectan las regiones occipitales con las áreas límbicas tal como el fascículo lateral inferior (ILF) o con las áreas frontales tal como el fascículo fronto-occipital inferior (IFOF) (ver Figura 1 en Rodrigo y cols., 2016). Los análisis de mediación y regresión mostraron que el menor número de fibras en el tracto lateral inferior derecho (ILF) predecía una menor calidad en la disponibilidad emocional de la madre observada durante el juego con su hijo/a, sin que mediaran las condiciones psicopatológicas y de deterioro cognitivo. Los hallazgos sugieren que la alteración de la conectividad fronto-temporal-occipital inferior, que afecta el procesamiento visual emocional, puede ser un posible sustrato neurológico que vincula una historia de maltrato infantil con la negligencia materna.

Con respecto al estudio del volumen de la sustancia blanca, medida mediante la técnica de VMB, se observó la existencia de una reducción bilateral en el volumen de sustancia blanca en torno a los tractos frontales, en las madres negligentes, lo cual es consistente con el patrón de resultados obtenido en el análisis de tractos descrito anteriormente. De igual forma también se observó que el volumen de estos tractos en el hemisferio derecho se relacionaba con la disponibilidad emocional de la madre, observada en la situación de juego descrita anteriormente (Rodrigo y cols., artículo en revisión).

DEL PERFIL NEURAL AL PERFIL EPIGENÉTICO DE LAS MADRES NEGLIGENTES

Hasta muy recientemente ha sido una idea ampliamente aceptada en la comunidad científica el que la única información biológica que se transmite entre generaciones estaba contenida en los genes, sin embargo, hoy en día se está produciendo un cambio de paradigma en cuanto al tipo de información que se puede transmitir entre generaciones. La visión determinista consistente en una transmisión lineal, siguiendo la cadena gen-proteína-carácter, está siendo puesta en entredicho (Heredia, 2012).

La investigación más reciente ha comenzado a avalar la tesis de que la influencia que el ambiente ejerce en una generación puede transmitirse con los genes a las generaciones siguientes. Desde esta nueva perspectiva se propone que la herencia que reciben los hijos de sus progenitores no puede ser explicada sólo desde la genética pura, sino que es producto de una interacción entre los genes y el ambiente. Es decir, que el genotipo y el ambiente son responsables de la variación fenotípica (Richards, Bossdorf y Pigliucci, 2010). Además, en contra de la visión determinista que considera que uno hereda de los padres de manera inalterable tanto los genes como su capacidad para activarse o silenciarse, la concepción actual postula que esta capacidad de expresión de los genes puede verse “alterada” por diversas variables experienciales, tales como el estilo de vida parental, la alimentación o la exposición a factores estresantes, entre otras muchas condiciones.

La visión preponderante en la actualidad, conocida con el nombre de epigenética, considera que los organismos vienen con la plasticidad para “incorporar” en sus genes modificaciones que les permitan adaptarse a las exigencias provenientes del medio ambiente. Estas modificaciones se llevan a cabo por la acción de marcas epigenéticas que producen la activación o desactivación de los genes, y que, sin alterar su secuencia, permiten al genotipo crear diferentes fenotipos (Canepa 2016; Richards, Bossdorf y Pigliucci, 2010). Así, la epigenética se define como aquellos cambios en el ADN e histonas que sin implicar alteraciones en la cadena de nucleótidos pueden modificar la estructura y la condensación de la cromatina, afectando con ello a la expresión genética y al fenotipo. Dichos cambios en el ADN o en las histonas pueden darse por efecto del ambiente o ser heredados de los progenitores (García-Robles, Ayala y Perdomo 2012, p.59).

Desde este punto de vista podrían revisarse todos esos resultados que han mostrado la gran vulnerabilidad de los menores en periodo de desarrollo a las influencias ambientales (Muñoz-Rodríguez, 2006) determinando las posibles

modificaciones epigenéticas; por ejemplo, las alteraciones cognitivas, emocionales o cerebrales que han mostrado los niños de orfanatos rumanos por efecto de la desnutrición y la ausencia de estimulación emocional y cognitiva (Krumsta y cols. 2015). En esta misma línea, como señala Canepa (2016) podrían situarse los estudios que resaltan la importancia del periodo prenatal y postnatal para modular el reprogramar el desarrollo en relación con los diferentes estímulos recibidos, como el de Mulligan, D`Errico, Stess y Hughes (2012). En este punto podría estar implicada la epigenética.

Los cambios epigenéticos, tal y como hemos comentado antes, son las modificaciones en el ADN e histonas, que no comprometen la secuencia de nucleótidos, y que pueden llegar a transmitirse a las generaciones siguientes. Los dos mecanismos epigenéticos más conocidos son la metilación del ADN y la acetilación y desacetilación de las histonas. La función de la metilación es “silenciar” la expresión de un gen y que éste quede inactivo. Se denomina metilación porque hace referencia a la unión de un grupo metilo a la cadena de nucleótidos. Esta unión se produce sobre la citosina en la combinación de ésta con la guanina, conocida como isla CpG. Esta unión lo que produce es una mayor compactación del ADN impidiendo que el gen se exprese ya que está menos accesible para que se ponga en marcha la maquinaria de la transcripción.

En la actualidad, un creciente cuerpo de evidencia sugiere que las alteraciones del sistema de respuesta al estrés y así como la psicopatología asociada al maltrato podrían encontrar su base en las modificaciones epigenéticas generadas a raíz del maltrato. Modificaciones que ahora la investigación ya ha probado que pueden transmitirse a las generaciones siguientes y dar cuenta en gran medida de la transmisión intergeneracional de los efectos del maltrato (Turecki y Meaney, 2016).

Nuestra investigación actual trata de identificar en madres negligentes posibles cambios epigenéticos en genes que se han visto relacionados con el estrés y con el hecho de haber experimentado maltrato. Varios genes podrían ser candidatos de haber sufrido procesos de metilación en respuesta a la adversidad en sus experiencias de vida en nuestras madres negligentes. En especial aquellos que se han relacionado con la respuesta al estrés: NR3C1, FKBP5 y SLC6A4.

Respecto al gen NR3C1, los investigadores han centrado su atención en los últimos años, en el estudio de su modificación epigenética, asociada al estrés temprano y a condiciones psicopatológicas (Perroud y cols., 2011). Las personas que han sufrido experiencias adversas han mostrado un mayor grado de metilación de este gen (Oberlander y cols., 2008). En los últimos años, también se ha relacionado el grado de metilación del gen NR3C1 con el maltrato. Así, por ejemplo, Perroud y cols.

(2011) exponen que el grado de severidad de los abusos infantiles se correlaciona positivamente con la metilación del promotor de este gen. Incluso madres que en su tercer trimestre de embarazo han tenido un estado depresivo o ansioso, han transmitido a sus hijos/as la metilación en este gen (Radtke y cols. 2011). Siguiendo esta línea, es de esperar que, en el caso de las madres negligentes, por su mayor historial de vida adverso, incluyendo el haber sido víctimas de maltrato infantil, este gen muestre alteraciones en la metilación, en comparación con madres no negligentes. De igual forma cabe esperar que los hijos/as de madres negligentes muestren también alteraciones en la metilación de este gen.

Respecto al gen FKBP5 y la proteína codificada por el mismo, que lleva también ese nombre, juegan un papel importante en la regulación de glucocorticoides a nivel intracelular. Este gen y su proteína median en un sistema de retroalimentación negativo adicional sobre los glucocorticoides, por el que cambios en la expresión de este gen y la activación de la proteína FKBP5 alteran la sensibilidad sistemática al cortisol, y con ello la habilidad para responder a la señalización del estrés. Klengen y cols. (2013, 2015) evaluaron el grado de metilación de los elementos regulatorios del gen FKBP5 en relación con el maltrato infantil, concluyendo que aquellos adultos que habían sufrido maltrato en su infancia presentaban un menor grado de metilación en regiones del intrón 7, lo que se asoció con una mayor sensibilidad de los receptores de glucocorticoides intracelulares. Los estudios de Weder y cols. (2014) también subrayan la influencia que tiene el maltrato en niños de 5-14 años sobre la metilación de este gen. Es decir, que siguiendo esta línea de investigación cabría esperar también alteraciones en la metilación de este gen FKBP5 en las madres negligentes.

En relación con el gen SCL6A4 se han llevado a cabo diversas investigaciones sobre la asociación entre su polimorfismo 5-HTTLPR que codifica para el transportador de la serotonina y la reactividad de cortisol ante factores estresantes. El alelo que tiene menos actividad transcripcional (expresa menos el transportador), altera la modulación serotoninérgica de la actividad del eje HPA aumentando su reactividad (Fuller, 1990). Distintos estudios muestran que los perfiles de metilación del gen SCL6A4 parecen ser altamente sensibles al estrés en los primeros años de vida, contribuyendo este hallazgo a una posible explicación de cómo la exposición a un ambiente en condiciones adversas aumentaría la predisposición a diferentes patologías (Beach y cols., 2013). Bajo esta premisa, cabría esperar también alteraciones en la metilación de este gen en las madres negligentes. Futuros resultados del estudio que estamos llevando a cabo sobre este tema nos darán la respuesta a estas predicciones.

Los resultados obtenidos en esta línea de investigación sobre la negligencia materna pueden proporcionar claves importantes para avanzar en las bases neurológicas y epigenéticas del amor maternal que resultan cruciales para entender los mecanismos que aseguran en los cuidadores humanos las respuestas adecuadas a las señales infantiles. En dichos mecanismos está la clave de la supervivencia de la especie, dada la fragilidad con la nacen las crías humanas y su gran dependencia de los cuidados parentales. Para asegurar dicha supervivencia, el cerebro del cuidador está biológicamente diseñado para disparar una serie de transformaciones y adecuaciones con la llegada del bebé de modo que se garantice, en un altísimo porcentaje de los casos, una respuesta adecuada a sus complejas necesidades. Entre las áreas clave que deben estar a punto en el cerebro del cuidador están las relacionadas con el procesamiento emocional de los estímulos visuales (vg., caras de llanto), sus conexiones con las áreas límbicas, y con las áreas mediales y frontales del cerebro. Todas ellas aseguran que el cuidador preste la respuesta empática adecuada ante las señales del bebé.

Sin embargo, en un porcentaje de casos tales modificaciones y transformaciones en el cerebro materno no se han realizado o lo han hecho de modo imperfecto. Es el caso de las madres que presentan comportamientos negligentes y ponen en serio peligro la salud física y emocional del bebé y comprometen seriamente su desarrollo fisiológico y neurológico y hasta su supervivencia. En nuestro equipo pensamos que el estudio de la negligencia materna no solo es importante para describir una nueva tipología de carencias en las habilidades maternas. Su mayor relevancia radica en que puede ayudarnos a identificar cuáles son las áreas del cerebro materno que están críticamente asociadas con la supervivencia y el pleno desarrollo de las crías humanas al brindarnos una situación natural (dado que por cuestiones éticas no sería viable crearla experimentalmente) en la que se pongan de relieve las habilidades necesarias y su sustrato neurológico y epigenético. El uso de distintos niveles de análisis y de distintas técnicas ha ido permitiendo desvelar y confirmar facetas diferentes del funcionamiento neurológico y epigenético objeto de estudio.

El impacto social de esta línea de estudio es también claro dado que se puede mejorar la atención que reciben estas madres en los servicios de protección de la infancia y de salud, y/o prevenir la aparición de estos problemas si se ayuda a perfilar mejor su diagnóstico temprano y su tratamiento.

REFERENCIAS

- Andersen, S.L., Tomada, A., Vincow, E. S., Valente, E., Polcari, A. y Teicher, M. H. (2008). Preliminary Evidence for Sensitive Periods in the Effect of Childhood Sexual Abuse on Regional Brain Development. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 20(3), 292-301.
- Arruabarrena, M. I., y De Paúl, J. (1999). *Maltrato a los niños en la familia: evaluación y tratamiento*. Madrid: Pirámide.
- Ashley, V., Vuilleumier, P., & Swick, D. (2004). Time course and specificity of event-related potentials to emotional expressions. *Neuroreport*, 19, 211-216.
- Beach, S. R., Brody, G. H., Todorov, A. A., Gunter, T. D., y Philibert. R. A. (2011). Methylation at 5HTT mediates the impact of child abuse on women's antisocial behavior: an examination of the Iowa adoptee sample. *Psychosomatic medicine*, 73, 83-87.
- Bentin, A., Allison, T., Puce, A., Perez, E., & McCarthy, G. (1996). Electrophysiological studies of face perception in humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 8, 551-565.
- Biehal, N., Sinclair, I., y Wade, J. (2015). Reunifying abused or neglected children: Decision-making and outcomes. *Child abuse & neglect*, 49, 107-118.
- Cánepa, E. (2016). Recuerdos de la infancia. Las experiencias tempranas y la epigenética. *Revista Química Viva*, 15(1), 13-19.
- De Bellis, M.D., Keshavan, M.S., Clark, D.B., Casey, B.J., Giedd, J.N., Boring, A. M., Frustaci, K., y Ryan, N.D. (1999). Developmental Traumatology Part II: Brain Development. *Biological psychiatry*, 45(10), 1271-1284.
- De Bellis, M.D., Keshavan, M. S., Shifflett, H., Iyengar, S., Beers, S.R., Hall, J., y Moritz, G. (2002). Brain structures in pediatric maltreatment-related posttraumatic stress disorder: a sociodemographically matched study. *Biological psychiatry*, 52(11), 1066-1078.
- Department of Health and Human Services. Administration on Children, Youth and Families. Children's Bureau (2015). *Child Maltreatment 2013*. Washington, DC (U.S.A): Government Printing Office.
- Erickson, M. F, y Egeland, B. (2002). Child neglect. In J. B. Myers, L. Berliner, J. Briere, C. T. Hendrix, C. Jenny, y T. A. Reid (Eds.), *The APSAC handbook on child maltreatment* (2nd ed., pp 3-20). Thousand Oaks, CA: Sage.
- Fuller, R. W. (1990). Serotonin receptors and neuroendocrine responses. *Neuropsychopharmacology*, 3, 495-502.
- García-Robles, R., Ayala, P. A., y Perdomo, S. P. (2012). Epigenética: definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana. *Revista ciencias de la salud*, 10(1), 59-71.

- Gilbert, A. R., Akkal, D., Almeida, J. R., Mataix-Cols, D., Kalas, C., Devlin, B., ... y Phillips, M. L. (2009). Neural correlates of symptom dimensions in pediatric obsessive-compulsive disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 48(9), 936-944.
- Harkness, K. L., y Lumley, M. N. (2008). *Child abuse and neglect and the development of depression in children and adolescents*. Guilford Press.
- Hart, H., y Rubia, K. (2012). Neuroimaging of child abuse: a critical review. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6, 52.
- Heredia, D. (2012). El mito del gen: genética, epigenética y el bucle organismo-ambiente. *Medicina Naturalista*, 6(1): 39-46.
- Informe del Observatorio de la infancia (2017). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad del Gobierno de España. Madrid: Subdirección General de Información Administrativa y Publicaciones.
- Johnson, J. G., Cohen, P., Brown, J., Smailes, E. M., y Bernstein, D. P. (1999). Childhood maltreatment increases risk for personality disorders during early adulthood. *Archives of general psychiatry*, 56(7), 600-606.
- Kim, P. (2016). Human maternal brain plasticity: Adaptation to parenting. *New directions for child and adolescent development*, 2016(153), 47-58.
- Klengel, T., Mehta, D., Anacker, C., Rex-Haffner, M., Pruessner, J. C., Pariante, C. M., ... y Nemeroff, C. B. (2013). Allele-specific FKBP5 DNA demethylation mediates gene-childhood trauma interactions. *Nature neuroscience*, 16(1), 33.
- Klengel, T., y Binder, E. B. (2015). FKBP5 allele-specific epigenetic modification in gene by environment interaction. *Neuropsychopharmacology*, 40 (1), 244-6.
- Kumsta, R., Kreppner, J., Kennedy, M., Knights, N., Rutter, M. y Sonuga-Barke, E. (2015). Psychological Consequences of Early Global Deprivation. *European Psychologist*, 20(2), 138-151.
- León, I., Rodrigo, M. J., Quiñones, I., Hernández-Cabrera, J. A., Lage, A., Padrón, I., y Bobes, M. A. (2014). Electrophysiological Responses to Affective Stimuli in Neglectful mothers. *Plos one*, 9(1), e87808.
- León, I., Rodrigo, M. J., El Deredy, W., Hernández-Cabrera, J., Modroño, C., y Quiñones, I. (en revision en *Scientific Report*). Limbic-visual attenuation to crying faces underlies neglectful mothering.
- Miyoshi, M., Katayama, J., & Morotomi, T. (2004). Face-specific N170 component is modulated by facial expressional change. *Neuroreport*, 15, 911-914.
- Moreno-Manso, J. M. (2002). Estudio sobre variables que intervienen en el abandono físico o negligencia infantil. *Anales de Psicología*, 18(1), 135-150.
- Mulder, T. M., Kuiper, K. C., van der Put, C. E., Stams, G. J. J., y Assink, M. (2018). Risk factors for child neglect: A meta-analytic review. *Child Abuse & Neglect* C, 77, 198-210.

- Mulligan, C., D'Errico, N., Stess, J., y Hughes, D. (2012). Methylation changes at NR3C1 in newborns associate with maternal prenatal stress exposure and newborn birth weight. *Epigenetics*, 7(8), 853-857.
- Muñoz-Rodríguez, D. (2006). El maltrato infantil: un problema de salud pública. *Revista Facultad ciencias de la salud*, 4, 33-38.
- Oberlander, T.F., Weinberg, J., Papsdorf, M., Grunau, R., Misri, S., y Devlin A. M. (2008). Prenatal exposure to maternal depression, neonatal methylation of human glucocorticoid receptor gene (NR3C1) and infant cortisol stress responses. *Epigenetics*, 3(2), 97-106.
- Olsson, C. A., Foley, D. L., Parkinson-Bates, M., Byrnes, G., McKenzie, M., Patton, G. C., ... y Saffery, R. (2010). Prospects for epigenetic research within cohort studies of psychological disorder: a pilot investigation of a peripheral cell marker of epigenetic risk for depression. *Biological psychology*, 83(2), 159-165.
- Perroud, N., Paoloni-Giacobino, A., Prada, P., Olié, E., Salzmann, A., Nicastro, R., ... y Huguelet, P. (2011). Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of childhood maltreatment: a link with the severity and type of trauma. *Translational psychiatry*, 1(12), e59.
- Pizzagalli, D. A., Lehman, D., Hendrick, A. M., Regard, M., Pascual-Marqui, R. D., & Davidson, R. (2002). Affective judgments of faces modulate early activity (~160ms) within the fusiform gyri. *Neuroimage*, 16, 663-677.
- Radtke K.M., Ruf, M., Gunter, H. M., Dohmann, K., Schauer, M., Meyer, A., y Elbert, T. (2011). Transgenerational impact of intimate partner violence on methylation in the promoter of the glucocorticoid receptor. *Translational Psychiatry*, 1(7). e21; doi:10.1038/tp.2011.21
- Richards, C., Bossdorf, O., y Pigliucci, M. (2010). What Role Does Heritable Epigenetic Variation Play in Phenotypic Evolution? *BioScience*, 60(3), 232-237.
- Rocchetti, M., Radua, J., Paloyelis, Y., Xenaki, L. A., Frascarelli, M., Caverzasi, E., ... & Fusar-Poli, P. (2014). Neurofunctional maps of the 'maternal brain' and the effects of oxytocin: A multimodal voxel-based meta-analysis. *Psychiatry and clinical neurosciences*, 68(10), 733-751.
- Rodrigo, M. J., Máiquez, M. L., Martín, J. C, y Byrne, S., (2008). *Preservación Familiar*. Madrid: Pirámide.
- Rodrigo, M.J., León, I., Quiñones, I., Lange, A., Byrne, S., y Bobes, M. A. (2011). Brain and personality bases of insensitivity to infant cues in neglectful mothers: An event-related potential study. *Development and Psychopathology*, 23, 163-176.
- Rodrigo, M.J., León, I., Hernández, J.A., García-Pentón, L., Quiñones, I. (en revisión). Poor mother-child bonding is associated with altered gray and white matter volume in the affective empathic brain.
- Rodrigo, M. J., León, I., Góngora, D., Hernández-Cabrera, J. A., Byrne, S., y Bobes, M.A (2016). Inferior fronto-temporo-occipital connectivity: a missing link

- between maltreated girls and neglectful mothers. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 11(10), 1658-1665.
- Ruiz-Cerón, I., y Gallardo, J. A. (2002). Impacto psicológico de la negligencia familiar (leve *versus* grave) en un grupo de niños y niñas. *Anales de psicología*, 18 (2), 261-272.
- Teicher, M. H., y Samson, J. A. (2016). Annual research review: enduring neurobiological effects of childhood abuse and neglect. *Journal of child psychology and psychiatry*, 57(3), 241-266.
- Teicher, M. H., Samson, J. A., Anderson, C. M., y Ohashi, K. (2016). The effects of childhood maltreatment on brain structure, function and connectivity. *Nature Reviews Neuroscience*, 17(10), 652.
- Tost, H., Champagne, F.A., y Meyer-Lindenberg, A. (2015). Environmental influence in the brain, human welfare and mental health. *Nature neuroscience*, 18 (10), 4121- 4131.
- Turecki, G., y Meaney, M. J. (2016). Effects of the social environment and stress on glucocorticoid receptor gene methylation: a systematic review. *Biological psychiatry*, 79(2), 87-96.
- Weder, N., Zhang, H., Jensen, K., Yang, B. Z., Simen, A., Jackowski, A., ... y O'Loughlin, K. (2014). Child abuse, depression, and methylation in genes involved with stress, neural plasticity, and brain circuitry. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 53(4), 417-424.